

## ***Direct-Acting Antivirals – on the Eve of a New Era of Hepatitis C Treatment***



ŘEHÁK, V.

Remedis Prague, Czech Republic

**Citation:** Řehák, V. (2012). Přímě působící antivirotika – na prahu nové éry v léčbě infekce virem hepatitidy typu C. *Adiktologie*, (12)1, 46–52.

**SUMMARY:** *This review provides essential information on a newly introduced group of medications for the treatment of genotype 1 hepatitis C in combination with the current standard of care – pegylated interferon alpha and ribavirin. The mechanism of action is briefly explained, with respect to a significant increase in the potency of triple therapy in comparison with the current dual therapy. The text aims at providing addiction professionals with information on the new approaches and limitations this therapy involves. The factors predicting treatment response are described. The critical issues of treatment-induced viral resistance and interactions with other medication and/or illicit drugs are brought up. The potential of specific adverse effects of new medications is also addressed.*

**KEY WORDS:** VIRAL HEPATITIS C – INJECTING DRUG USE – PEGYLATED INTERFERON – RIBAVIRIN – BOCEPREVIR – TELAPREVIR – ADHERENCE – VIRAL RESISTANCE

**Submitted:** 6 / MARCH / 2012

**Accepted:** 20 / MARCH / 2012

**Address for correspondence:** Vratislav Řehák, MD / [rehak@vratislav.cz](mailto:rehak@vratislav.cz) / Remedis Prague, Táborská 325/57, 140 00 Prague 4, Czech Republic

# Přímo působící antivirotika – na prahu nové éry v léčbě infekce virem hepatitidy typu C



ŘEHÁK, V.

Remedis Praha

**Citace:** Řehák, V. (2012). Přímo působící antivirotika – na prahu nové éry v léčbě infekce virem hepatitidy typu C. *Adiktologie*, (12)1, 46–52.

**SOUHRN:** Přehledný text podává základní údaje o nové skupině léčiv nově zaváděných v léčbě chronické infekce virem hepatitidy typu C genotypu 1 v kombinaci se stávajícím standardem – pegylovaným interferonem a ribavirinem. Stručně je popsán mechanismus účinku těchto léčiv, je poukázáno na významný nárůst účinnosti nové trojkombinace ve srovnání s dosavadní dvojkombinací léčbou. Text má zejména ambici poskytnout aktuální informaci adiktologickým profesionálům o nových přístupech a limitacích této terapie. Jsou popsány faktory predikující léčebnou odpověď, zmíněn je zásadní problém s možností rozvoje léčbou navozené virové rezistence, interakcí mezi léky či nelegálními drogami, rozveden je i význam specifických nežádoucích účinků nových léčiv.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** VIROVÁ HEPATITIDA TYPU C – INJEKČNÍ UŽÍVÁNÍ DROG – PEGYLOVANÝ INTERFERON – RIBAVIRIN – BOCEPREVIR - TELAPREVIR – ADHERENCE – VIROVÁ REZISTENCE

## ● 1 ÚVOD

Infekce virem hepatitidy typu C zůstává jednou z nejrozšířenějších virových infekcí postihující 3 % světové populace (Lavanchy, 2009).

Jde o jedinou chronickou virovou infekci postihující člověka, kterou lze vyléčit – tedy plně eradikovat z organismu. U ostatních virových infekcí dochází po akutním průběhu buď ke spontánní eliminaci virového agens prostřednic-

tvím indukované imunitní reakce, či naopak k rozvoji chronické perzistentní infekce, kterou nelze současnými léčebnými prostředky z organismu eradikovat (HBV, HIV). HCV infekce je jednou z nejdůležitějších příčin mortality při chronických jaterních onemocněních s tendencí k významnému nárůstu v posledních letech (Kanwal et al., 2011).

Vývoj efektivní vakcíny proti HCV je nadále velmi vzdálený, podobně jako vakcíny proti HIV.

Došlo do redakce: 6 / BŘEZEN / 2012

Přijato k tisku: 20 / BŘEZEN / 2012

Korespondenční adresa: MUDr. Vratislav Řehák / [rehak@vratislav.cz](mailto:rehak@vratislav.cz) / Remedis Praha, Táborská 325/57, 140 00 Praha 4

U HCV je obvyklý zcela bezpříznakový průběh infekce s rozvojem závažných pozdních následků (jaterní cirhóza, hepatocelulární karcinom, jaterní selhání) u části postižených. Pozdní následky HCV jsou v rozvinutých zemích nejčastější příčinou transplantace jater (Verna et al., 2006).

HCV infekce může vyvolat i mimojaterní postižení, např. manifestací diabetu 2. typu, lymfoproliferativních či revmatických chorob, v oblasti nesomatické i kognitivní a depresivní poruchy (Jacobson et al., 2010).

Hlavními trendy v prevenci krví přenosných onemocnění jsou osvěta, kontrola krve a krevních derivátů s eliminací potenciálně infikovaných osob z dárcovství krve. Jako velmi účinné byly ověřeny harm-reduction postupy v adiktologii, které jsou vysoce nákladově efektivní (Castelnuovo et al., 2006; Van Den Berg et al., 2007; Vickerman et al., 2008). Nově se v poslední době uplatňuje i koncept prevence HCV cestou vyhledávání a léčby zdrojů infekce (tedy infikovaných osob) v dané populaci. Biostatisticky byla prokázána vysoká faktická i nákladová efektivita v nízkoprevalenčních zemích (Martin et al., 2012). K nízkoprevalenčním zemím pro HCV infekci patří i Česká republika.

## ● 2 NOVÁ SKUPINA LÉČIV V TERAPII HCV INFEKCE – PŘÍMO PŮSOBÍCÍ ANTIVIROTIKA

V roce 2011 byly americkými a evropskými regulačními úřady schváleny pro léčbu chronické infekce virem hepatitidy C dva nové preparáty ze skupiny přímo působících antivirotik – boceprevir a telaprevir. V anglosaské literatuře je tato skupina léčiv označována jako Direct-Acting-Antivirals (DAA), též jako „malé molekuly“. Jde o širokou skupinu látek navržených tak, aby přímo interferovaly s životním cyklem viru hepatitidy C inhibicí virových enzymů nezbytných pro virovou replikaci. Patří k nim např. virové proteázy NS3, NS4A, polymeráza NS5B či replikační komplex NS5A. Tato léčiva představují zásadní změnu v léčbě HCV infekce po proběhlém desetiletí (2001–2011), kdy standardem léčby byla kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu.

## ● 3 STANDARDNÍ LÉČBA KOMBINACÍ PEGYLOVANÉHO INTERFERONU ALFA A RIBAVIRINU (V LETECH 2001–2011)

Doporučená doba je v současném čase ještě standardní léčby 48 týdnů u genotypů 1 a 4, kde úspěšnost léčby charakterizovaná jako setrvalá virologická odpověď dosahuje 40–50 %. U genotypů 2 a 3 trvá léčba 24 týdnů s úspěšností 70–80 % (McHutchison et al., 2009).

U hůře odpovídajících pacientů s genotypem 1 (tzv. pomalých respondérů) se léčba může prodloužit až o dalších 24 týdnů, tedy celkem na 72 týdnů. Naopak u některých pacientů s velmi dobrou virologickou odpovědí lze léčbu zkrátit až o polovinu doby. Dlouhá léčba interferonem a ribavirem je doprovázena řadou nežádoucích účinků, které jsou

u některých pacientů limitem pokračování a dokončení této terapie (Pearlman et al., 2007).

Možnosti opakování léčby u neúspěšně léčených pacientů spočívají opět pouze v režimech s použitím interferonů (Bacon et al., 2009). Směr dalšího vývoje je tedy jednak ve vývoji modifikovaných typů interferonů, ale zejména v hledání dalších, neinterferonových léčebných modalit (Zuzem et al., 2008). V současné době zůstává tedy v rozvinutých zemích nedořešeným problémem léčba pacientů infikovaných stále převažujícím HCV genotypem 1.

Podobně, jako v léčbě HIV infekce tzv. vysoce aktivní antiretrovirovou terapií (HAART), lze očekávat, že budoucnost léčby HCV leží v kombinaci orálně podávaných protivirotických preparátů. Narůstá však významně komplexnost a náročnost léčby jak pro pacienta, tak pro ošetřujícího lékaře. Narůstá však i finanční náročnost a potenciální rizika nových léčebných režimů – zejména nežádoucí účinky a rozvoj rezistence.

Lze předpokládat, že léčba doposud standardní kombinací peginterferonu alfa a ribavirinu bude ještě řadu let přetrvávat, léčba probíhá dle platného standardu Hepatologické společnosti (Urbánek et al., 2008). V podmínkách České republiky ještě není dokončeno řízení o úhradách ze zdravotního pojištění. Vzhledem k velmi významnému potenciálu rozvoje nežádoucích účinků nebude terapie touto skupinou léčiv pro některé pacienty tak jako tak vhodná a budou i nadále léčení standardní kombinací. V současné době je aktuální diskuze na téma, kterým pacientům tuto léčbu preferenčně nabídnout a kteří pacienti budou mít z léčby novými, přímo působícími virostatiky největší užitek. Nastává též klasické dilema konfliktu možností současné medicíny a zdrojů na její financování (Aronsohn et al., 2011).

## ● 4 SPECIFIKA EPIDEMIOLOGICKÉ SITUACE A LÉČBY HCV INFEKCE V ČESKÉ REPUBLICE

V populaci HCV infikovaných osob v ČR lze identifikovat jistá specifika, která ji odlišují od populace v západní Evropě či Spojených státech. Významnou část pacientů (více než 60 %) tvoří bývalí či současní uživatelé drog. Odhadovaná prevalence u aktivních uživatelů drog je kolem 30 % (Zábranský et al., 2006). Injekční užívání drog se v ČR významně rozšířilo v 90. letech, v současné době je incidence HCV téměř výhradně v této skupině rizikových osob. K charakteristikám této skupiny patří zejména relativně nízký věk, krátká doba trvání infekce, málo pokročilé jaterní postižení (nízký stupeň jaterní fibrózy), nízká prevalence obezity a nepřítomnost HIV koinfekce. Tyto příznivé faktory disponují české pacienty k významně vyšší léčebné odpovědi na protivirotickou léčbu. Dle zkušeností autora je u nich léčebná odpověď, definovaná trvalým vymizením viru z organismu, o 20–30 % vyšší než ve výše citovaných studiích.

## ● 5 NOVÉ PROTEÁZOVÉ INHIBITORY – BOCEPREVIR A TELAPREVIR (DOSTUPNÉ OD ROKU 2011)

Paletu možností protivirové léčby HCV u hůře léčitelné infekce genotypem 1 zásadně rozšiřují dva nové preparáty, jejichž klinický vývoj byl završen úspěšným registračním řízením v USA a Evropě. Dle doposud proběhlých studií lze shrnout, že úspěšnost léčby se zvýšila z původních necelých 50 % na více než 70 %. Zcela zásadně vzrostla úspěšnost léčby zejména u pacientů, kteří byli léčeni opakovaně po selhání první léčby.

Pro detaily o proběhlých registračních studiích odkazujeme na základní publikované práce o léčbě dosud neléčených (naivních) pacientů – viz (Poordad et al., 2011; Jacobson et al., 2011). U pacientů léčených opakovaně po předchozí neúspěšné léčbě – viz (Zeuzem et al., 2011; Bacon et al., 2011).

## ● 6 FAKTORY PREDIKUJÍCÍ LÉČEBNOU ODPOVĚĎ PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY

Ačkoliv nelze tyto faktory či jejich kombinaci považovat za jednoznačně determinující výsledek léčby, zejména jejich kombinace nás může již před započítím terapie dobře informovat o vyhlídkách konkrétního pacienta na dobrou léčebnou odpověď, tedy pravděpodobnost eliminace viru. V řadě případů může jejich analýza posloužit k rozhodnutí, zda léčbu u konkrétního pacienta zahajovat, či vyčkat účinnější terapie v budoucnu.

Jde jednak o faktory virové, tedy vlastnosti konkrétního virového izolátu, infikujícího v daném čase konkrétního pacienta, dále pak faktory hostitelského organismu, které lze rozdělit na fixní a modifikovatelné.

### ● 6 / 1 Virové faktory

Nejdůležitější determinantou úspěšnosti léčby je virový genotyp, v našich podmínkách se vyskytuje nejvíce genotyp 1 (nejobtížněji léčitelný s nutností delší doby léčby), dále pak genotyp 3, který v posledních letech v souvislosti s rozšířením přenosu cestou injekčního užívání drog (IDU) relativně narůstá (Krekulová et al., 2009). Ostatní genotypy – 2 a 4, jsou velmi vzácné, genotypy 5 a 6 zcela raritní.

Nověji byl s nástupem léčby DAA prokázán i rozdíl v úspěšnosti léčby jednotlivých subtypů genotypu 1, kdy je zejména příznivý subtyp 1a oproti subtypu 1b. U subtypu 1a byla prokázána nižší bariéra vůči rozvoji rezistence k proteázovým inhibitorům, a tedy i rychlý vývoj léčbou indukovaných virových mutant (Halfon et al., 2012).

Hladina viru v krvi daného pacienta (virémie) je výsledkem interakce mezi intenzitou replikace daného virového izolátu a tlaku imunitního systému, hladiny replikace vyšší než 600 000 IU/ml jsou nepříznivým predikčním faktorem úspěšnosti léčby. Význam tohoto parametru u HCV je však nižší než např. u HIV infekce.

## ● 6 / 2 Faktory hostitelského organismu (pacienta) – faktory fixní

Vyšší věk souvisí pravděpodobně s nižší schopností protivirové obrany imunitního systému a zejména nižší reakcí na exogenní interferon. Horší léčebné odpovědi je dosahováno u mužů, důležité jsou i rasové rozdíly, kdy nejméně účinná je léčba u černochů, nejvíce u Asiatů. Dalším nepříznivým faktorem je pokročilá vazivová přeměna jater – fibróza, a její krajní varianta cirhóza.

V poslední době byla identifikována řada genetických variant hostitelského organismu, které jsou zodpovědné za rozdíly v odpovědi na léčbu interferonem. Nejlépe prozkoumán je vliv genotypů genů pro interleukin (*IL28B*), který se již několik let klinicky využívá. Trojkombinace léčby s využitím telapreviru či bocepreviru ve studiích prokázaly významně vyšší efekt léčby u nepříznivých variant genotypu *IL28B* oproti standardní dvojkombinaci (Ge et al., 2009).

## ● 6 / 3 Faktory hostitelského organismu – faktory modifikovatelné

Vysoký body mass index (BMI), tedy obezita s event. inzulinovou rezistencí bývá příčinou jaterní steatózy, která je dalším negativním faktorem poškozujícím jaterní buňky a snižujícím efekt protivirové léčby (Eslam et al., 2011). Některé nutriční faktory mohou působit v opačném směru – byl například prokázán příznivý vliv konzumace kávy či úpravy hypovitaminózy D na virovou kinetiku, a tedy vyšší virologickou odpověď.

## ● 7 NOVÉ KLINICKÉ POSTUPY V SOUVISLOSTI S LÉČBOU DAA

Relativně novým konceptem je tzv. response guided therapy, tedy léčebné schéma, které reflektuje iniciální a průběžné výsledky léčby (hladiny virémie) a podle nich stanovuje další postup léčby, ať již ve smyslu jejího pokračování a celkové délky, tak případně předčasného ukončení pro neúčinnost. Doposud, při léčbě kombinací peginterferonu a ribavirinu, se používalo celosvětově standardizované schéma při léčbě infekce genotypem 1. Sestávalo ze 48 týdnů podávání interferonu (48 dávek) a současně denního podávání ribavirinu v obvyklé dávce 1000–1200 mg denně. V posledních letech proběhla řada studií prokazujících efekt prodloužení či naopak zkrácení léčby dle virologické odpovědi pacienta (rychlosti poklesu hladiny viru).

Jednoznačným trendem je zkracování doby od zahájení léčby, po které lze posoudit efekt léčby a učinit rozhodnutí o dalším postupu, event. ukončení neúčinné léčby. V souvislosti se standardní dvojkombinační léčbou to býval časový úsek 12 týdnů od zahájení terapie. S použitím diskutovaných nových léčiv se zkracuje na 8, resp. 4 týdny. V nejnovějších studiích, které v současné době teprve probíhají, je léčebná odpověď a predikce výsledku léčby posunuta již do závěru druhého týdne léčby – reflektuje to narůstající

protivirovou účinnost těchto léčebných kombinací (Poordad et al., 2011; Jacobson et al., 2011).

### ● 7 / 1 Co se s nástupem léčby s využitím DAA mění?

Především se zvyšuje komplexita léčby – léčebné schéma je komplikovanější, významně narůstá potřeba přesného dávkování a časování léčby. Klinické studie prokázaly, že v případech standardní dvojkombinace i určité výpadky v dávkování nezpůsobovaly významný pokles v účinnosti léčby – relativně málo se projevil např. jednotýdenní výpadek dávky interferonu či sloučení obvyklých dvou denních dávek ribavirinu do jedné ve studii s uživateli drog.

V případě léčby bocepreviřem či telapreviřem je zásadní dávkování těchto léků ve 3 denních dávkách po 8 hodinách s doporučeným maximálním rozptylem  $\pm 1$  hod. Ačkoliv může u části pacientů využití trojkombinace znamenat zkrácení léčby až na polovinu, tedy 24, resp. 28 týdnů, místo 48, přesto se jedná o mnohaměsíční léčbu s velmi rigidním schématem.

Přesné respektování léčebného schématu, tedy adherence k léčbě se stává zásadní determinantou úspěšnosti léčby, problematická spolupráce pacienta se pak z relativní kontraindikace stává kontraindikací absolutní.

### ● 7 / 2 Rezistence proti inhibitorům proteáz

Virová rezistence, která měla limitovaný význam ve standardní dvojkombinaci, nabývá s nástupem DAA zásadního významu.

Při léčbě proteázovými inhibitory dochází k selekci preexistujících virových mutant (Rong et al., 2010).

Pokračující léčba v případě, že nedojde k úplné eliminaci viru, způsobí, že rezistentní varianty ve virové populaci převáží „divoký“ kmen. Z těchto důvodů je nepřijatelné používat některý z těchto léků v monoterapii. Vždy je třeba kombinace více léků, v současné době je u těchto léků nezbytnou podmínkou použití společně s interferonem a ribaviriřem. Nelze však ani kombinovat telapreviř s bocepreviřem, neboť mají shodný profil rezistence. Lze však kombinovat léky z různých skupin DAA.

Praktický význam těchto poznatků, je zejména ve striktních pravidlech ukončování léčby, přetrvává-li virová replikace déle než po stanovený časový bod. Např. pokračování léčby u nedostatečně informovaného pacienta může dojít k selekci vysoce rezistentních kmenů viru s rizikem přenosu takto rezistentních mutant na další osoby. U konkrétního pacienta to pak může zásadně ohrozit i účinnost budoucí opakované léčby. Doporučenou dávku proteázového inhibitoru nelze snižovat, nelze-li dávku dodržet, je třeba léky vysadit úplně.

U uživatelů drog se v praxi setkáváme i s pokusy o samoléčbu, zejména u jedinců mimo kontakt se zdravotnickým zařízením. Častá je automedikace antibiotiky, ale i protivirovými preparáty. V případě této skupiny preparátů

tů by v takovýchto případech hrozilo šíření rezistentních variant viru v populaci.

### ● 7 / 3 Lékové interakce

Lékové interakce se staly závažným problémem již v kombinaci léčbě HIV infekce. Obdobný problém interakce nastává u skupiny DAA. Z těchto důvodů nebyla tato skupina léků zatím schválena k léčbě koinfekce HIV/HCV (Kay et al., 2011).

Telapreviř i bocepreviř jsou inhibitory CYP3A4, což je enzym ze skupiny cytochromů P450. Jde o monooxygenázy, které katalyzují řadu reakcí v metabolismu tuků, léků a dalších metabolických substrátů. Zásadním poznatkem je, že se tento enzymový systém podílí na metabolismu přibližně poloviny všech známých léků (např. paralen, diazepam, codein). Z tohoto poznatku vyplývá i fakt potenciálního ovlivnění metabolismu řady spolužívaných léků. Léčiva, která tlumí či stimuluji metabolismus těchto proteázových inhibitorů, mohou zásadně ovlivňovat jejich plazmatické hladiny, a tedy i efekt protivirové léčby.

Byla popsána interakce mezi telapreviřem a metadonem s tím, že bylo pozorováno snížení plazmatické koncentrace metadonu (Heeswijk et al., 2011). Kombinace je však považována za bezpečnou, informace výrobce uvádí, že dávku metadonu není třeba v souvislosti s podáním telapreviřu upravovat. V praxi může být potenciálním problémem kombinace těchto léků s nelegálními drogami, velmi často s nejasným složením a koncentrací účinných substancí.

## ● 8 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY

Působení pegylovaného interferonu alfa na lidský organismus je komplexní a dlouhodobé, při léčbě se vyskytují obtíže somatické i neuropsychické. Intenzita a časování obtíží jsou interindividuálně velmi rozdílné. Z popisu obtíží jednoho pacienta zásadně nelze abstrahovat na obtíže jiného. Zcela zásadním momentem v překonávání doprovodných obtíží a nežádoucích účinků léčby je jednoznačná motivace pacienta k léčbě, jeho informovanost o principech léčby a možných nežádoucích účincích. Průběžná informovanost o průběhu léčby dále adherenci zvyšuje. Opakovaná edukace o vhodnosti precizního dávkování podporuje úspěšnost léčby.

U pacientů s anamnézou užívání drog je vhodné před léčbou revokovat principy prevence relapsu a připravit plán při jeho případném výskytu. Některé obtíže v souvislosti s léčbou mohou imitovat abstinenci obtíže, podrobná a opakovaná informace může k prevenci relapsu přispět. (Tabulka 1.)

Oba z nových preparátů přinášejí specifické nežádoucí účinky, které „doplňují“ výše zmíněné způsobené kombinací interferonu a ribavirinu.

### ● 8 / 1 Telapreviř

Závažným problémem je výskyt kožních příznaků ve formě vyrážky u více než 50 % léčených. U závažných případů, kdy

Tabulka 1 / Table 1

Nežádoucí účinky kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu

*Adverse effects of the combination of pegylated interferon alpha and ribavirin*

| Skupina příznaků   | Projevy   |
|--------------------|---|
| Celkové            | Komplex chřipkových příznaků – únava, horečka, bolesti kloubů a svalů, bolesti hlavy<br>Únava a unavitelnost při fyzické námaze v souvislosti s anémií  |
| Kožní              | Suchá svědivá kůže, ekzémy různého rozsahu, vzácně závažnější, až život ohrožující dermatitida, zhoršení preexistující lupénky a atopického ekzému, reakce v místě aplikace, přechodná částečná ztráta a zhoršení kvality vlasů |
| Endokrinní         | Autoimunitní zánět štítné žlázy s následnou hyper- či hypothyreózou   |
| Neuropsychické     | Podrážděnost, vznětlivost, kognitivní dysfunkce, vzácně rozvoj deprese  |
| Hematologické      | Hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie, dřeňový útlum   |
| Gastrointestinální | Nechutenství, nevolnosti, zvracení, pokles hmotnosti, vzácně hemoragická proktokolitida   |
| Oční               | Benígní retinopatie na podkladě vaskulitidy, porucha ostrosti vidění  |
| Plicní             | Kašel, bronchitida, vzácně intersticiální pneumonie   |
| Kardiovaskulární   | Ischémie myokardu při preexistující poruše (možný vliv anémie), kardiomyopatie  |

je postiženo více než 50 % povrchu těla, je nutné léčbu telaprevirem ukončit. Kožní příznaky mohou doprovázet i slizniční léze včetně postižení vnitřních orgánů.

Anorektální obtíže jsou další skupinou nežádoucích účinků ve specifické vazbě na terapii telaprevirem, projevy ve formě análního pruritu a bolestí při defekaci – obvykle nevedou k nutnosti přerušování léčby. Vyšší je i frekvence anémie s obvykle časným nástupem, v některých případech vyžadující i intenzivní léčbu.

### ● 8 / 2 Boceprevir

Anémie je nejzávažnějším problémem s výskytem až u poloviny léčených, u části z nich v rozsahu limitujícím pokračování léčby. Zde je znovu vhodné upozornit na zásadní nevhodnost redukce dávek proteázového inhibitoru pro možný rozvoj rezistence. Významně vyšší je i výskyt neutropenie, obvykle však nedisponuje léčené k vyšší frekvenci infekčních komplikací.

Specifickým problémem u bocepreviru je vyvolání kovové pachuti v ústech, obvykle nebývá překážkou v pokračování léčby.

### ● 9 ZÁVĚR

Závěrem lze shrnout, že nová skupina léčiv přináší vedle vyšší účinnosti pro dosud neléčené pacienty zejména šanci na eliminaci infekce u pacientů současnými léčebnými prostředky neléčitelnými. HCV infekce se postupně stává plně vyléčitelnou chorobou. Současně zdaleka nelze považovat novou kategorii léčiv a léčbu HCV infekce samotnou za vyřešený problém. Jde spíše o začátek nové éry kombinační terapie v očekávání režimů zkracujících dobu léčby a eliminujících závažné nežádoucí účinky.

Výběr pacientů vhodných k léčbě DAA je náročnější, nutnost lepšího definování indikace a druhu léčby je nezbytná. Na místě bude vždy úvaha o využití stávající jednodušší kombinace oproti kombinaci zatížené vyšší frekvencí nežádoucích účinků a s nutností striktní adherence k zamezení selekce rezistentních mutantů. Ještě více vyvstává nutnost multidisciplinární spolupráce, zejména v léčbě pacientů s anamnézou užívání drog.

## LITERATURA / REFERENCES

- Aronsohn, A. & Jensen, D. (2011), Distributive justice and the arrival of direct-acting antivirals: Who should be first in line? *Hepatology*, 53: 1789–1791.
- Bacon, B. R., Shiffman, M. L., Mendes, F. et al. (2009). Retreating chronic hepatitis C with daily interferon alfacon-1/ribavirin after nonresponse to pegylated interferon/ribavirin: DIRECT results. *Hepatology*, 49:1838–1846.
- Bacon B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E. et al. (2011). Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 364:1207–1217.
- Castelnovo, E., Thompson-Coon, J., Pitt, M., Cramp, M., Siebert, U., Price, A. et al. (2006). The cost-effectiveness of testing for hepatitis C in former injecting drug users. *Health Technology Assessment*, 2006(10):32.
- Eslam, M., Aparcero, R., Kawaguchi, T., Del Campo, J. A., Sata, M., Khat-tab, M. A., Romero-Gomez, M. (2011). Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Aug;34(3):297–305.
- Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., Simon, J. S., Shianna, K. V., Urban, T. J., Heinzen, E. L., Qiu, P., Bertelsen, A. H., Muir, A. J., Sulkowski, M., McHutchinson, J. G., Goldstein, D. B. (2009). Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. Sep 17;461(7262):399–401.
- Halfon, P. and Sarrazin, C. (2012), Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: is resistance important? *Liver International*, 32: 79–87.
- Heeswijk, R., Vandevoorde, A., Verboven, P., Boogaerts, G. (2011). *The pharmacokinetic interaction between Methadone and the investigational HCV*

protease inhibitor *Telaprevir*. Presented at the 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Berlin, Germany.

● Jacobson, I. M., Cacoub, P., Dal Maso, L., Harrison, S. A., Younossi, Z. M. (2010). Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 8:1017–1029.

● Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G. et al. (2011). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*;364:2405–2416.

● Kanwal, F., Hoang, T., Kramer, J. R. et al. (2011). Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 140:1182–1188.

● Kay, S., Back, D. (2011). Directly acting antivirals for hepatitis C and antiretrovirals: potential for drug-drug interactions. *Current opinion in HIV and AIDS*, 6(6):514–26.

● Krekulová, L., Řehák, V., Strumecký, O. & Němeček, V. (2009). Situace a trendy v zastoupení genotypů viru hepatitidy C v populaci injekčních uživatelů drog. *Epidemiol., mikrobiol., imunol.*, 58(2), 84–89.

● Lavanchy D. (2009) The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 29:74–81.

● Martin, N. K., Vickerman, P., Miners, A., Foster, G. R., Hutchinson, S. J., Goldberg, D. J. & Hickman, M. (2012). Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology*, 55: 49–57.

● McHutchison, J. G., Lawitz, E. J., Shiffman, M. L. et al. (2009). Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.*, 361:580–593.

● Pearlman, B. L., Ehleben, C., Saifee, S. (2007). Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology*, 46:1688–1694.

● Poordad, F., McCone, J., Bacon, B. R. et al. (2011). Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 364:1195–1206.

● Rong, L., Dahari, H., Ribeiro, R. M., Perelson, A. S. (2010). Rapid emergence of protease inhibitor resistance in hepatitis C virus. *Sci. Trans. Med.*, 2(30):30.

● Urbánek, P., Husa, P., Galský, J., Šperl, J. (2008). *Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C*. <http://www.ces-hep.cz/standardni-diagnosticky-a-terapeuticky-postup-chronicke-infekce-virem-hepatitidy-c>.

● Verna, E. C., Brown, R. S. Jr. (2006). Hepatitis C virus and liver transplantation. *Clin. Liver. Dis.*, 10:919–940.

● Van Den Berg, C., Smit, C., Brussel, G. V., Coutinho, R., Prins, M. (2007). Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction*, 102(9):1454–1462.

● Vickerman, P., Miners, A., Williams, J. (2008). *Assessing the cost-effectiveness of interventions linked to needle and syringe programmes for injecting drug users*. Nice.

● Zábranský, T., Mravčík, V., Korčíšová, B. & Řehák, V. (2006). Hepatitis C virus infection among injecting drug users in the Czech Republic – prevalence and associated factors. *European Addiction Research*, 12 (3), 151–160.

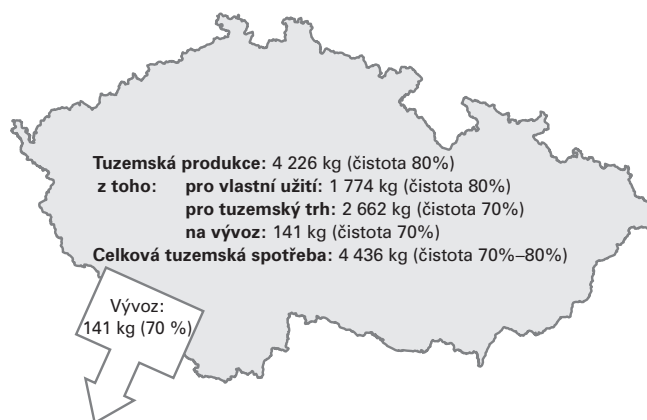
● Zeuzem, S., Yoshida, E. M., Benhamou, Y., Pianko, S., Bain, V. G., Shouval, D., Flisiak, R., Rehak, V., Grigorescu, M., Kaita, K., Cronin, P. W., Pulkstenis, E., Subramanian, G. M., McHutchison, J. G. (2008). Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, Volume 48, Issue 2, pages 407–417.

● Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S. et al. (2011). Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 364:2417–2428.

## ERRATA

Vopravil, J. (2011). Odhad velikosti trhu s konopnými drogami a pervitinem. *Adiktologie*, (11)Suppl., 54–59. (Krátké sdělení)

Na straně 58 je chybně otištěn obrázek **Trh s pervitinem v ČR v roce 2008**. Došlo zde k chybě v šípkách se zahraničním obchodem s pervitinem. Správně má obrázek vypadat takto:



Obr. 2 / Fig. 2

Trh s pervitinem v ČR v roce 2008

*Perritin market in the Czech Republic, 2008*

Zdroj: Vopravil (2010)

Source: Vopravil (2010)

Redakce se omlouvá za chybu autorovi i čtenářům.