

LÉČBA CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATITIDY C

ÚVOD

Infekce virem hepatitidy C (HCV) zůstává stále jednou z vedoucích příčin chronického onemocnění jater v západních zemích. Nejnovější epidemiologická data dokládají 0,7% prevalenci anti-HCV pozitivitu, což odpovídá přibližně 56,8 milionům infikovaných jedinců celosvětově.^{1/}

Závažnost jaterního onemocnění při HCV infekci je široká, od asymptomatické infekce přes chronickou hepatitidu s různým stupněm zánětlivé aktivity a fibrózy, až k cirhóze s možnými komplikacemi, jako jsou chronické jaterní selhání a hepatocelulární karcinom (HCC).^{2/} Nejdůležitějším cílem léčby je eradikace HCV infekce. Eradikace viru z organismu předejde komplikacím plynoucím z onemocnění: rozvoji a progresi fibrózy, jaternímu selhání a HCC. Zabrání rovněž vzniku extrahepatálních komplikací. Po úspěšné protivirové léčbě je HCV RNA v krvi nedetekovatelná. Vyléčení nazýváme dosažením setrvalé virologické odpovědi (SVR12 a SVR24) odpovídající nedetekovatelné HCV RNA v krvi 12 nebo 24 týdnů po ukončení protivirové léčby. Dosažení SVR je obvykle spojeno s ústupem zánětu a fibrózy. U pacientů s cirhózou přetrvává riziko život ohrožujících komplikací, zejména HCC může vzniknout i po eradikaci infekce. Dlouhodobé studie prokazují, že SVR odpovídá definitivnímu vyléčení ve více než 99 % případů.^{3/}

EPIDEMIOLOGIE A PRŮBĚH HCV INFEKCE

Virus hepatitidy C je malý obalený RNA virus (rod *Hepacivirus*, čeleď *Flaviviridae*), který byl objeven v roce 1989. Sérologický přehled z roku 2001 prokázal v České republice prevalenci 0,2 %. Nedávno publikovaná séroprevalenční studie, provedená v roce 2015 u 3 000 zdravých jedinců, dokládá 1,67% prevalenci anti-HCV, 0,93 % jedinců bylo zároveň HCV RNA pozitivních (s prokázanou replikační viru). Až do roku 2007 byla většina jedinců v ČR infikována genotypem 1b. V současnosti je distribuce genotypů následující: 25 % genotyp 1a, 25 % genotyp 1b a 46,4 % genotyp 3.^{4/}

HCV infekce je krví přenosná a je téměř výhradně získána perkutánní expozicí infikované krve. Hlavními způsoby přenosu jsou: transfúze krve a krevních derivátů (zejména před rokem 1992),

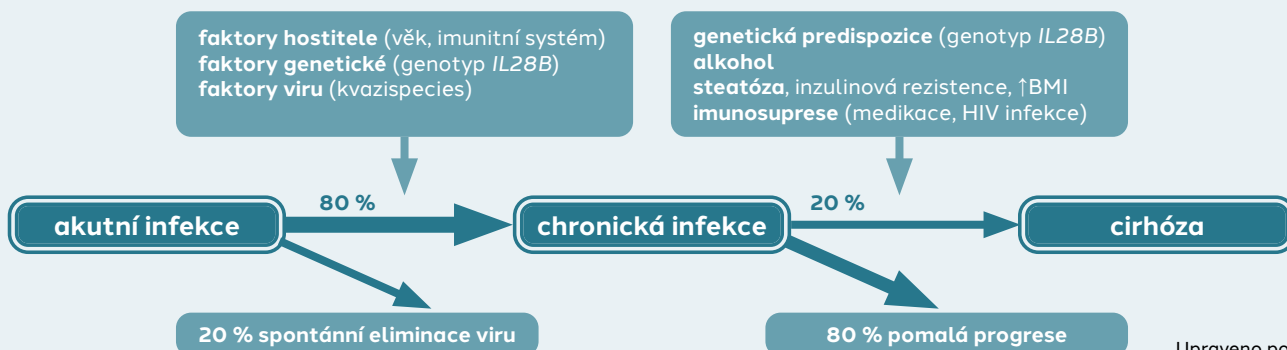
nitrožilní aplikace drog a sdílení injekčního instrumentária, tetování a piercing v amatérských podmínkách, pravidelná hemodialýza, profesionální přenos (zdravotníci a pracovníci v sociálních službách) a přenos při pohlavním styku (zejména homosexuálním) s HCV pozitivní osobou. Rizikovými faktory přenosu jsou: kontakt s HCV pozitivním jedincem v rodině, vertikální přenos z matky na dítě při porodu, iatrogenní přenos nebo přenos infikovaným orgánem při transplantaci před rokem 1992. Vzhledem k zavedení rutinního testování dárců krve v roce 1992 ve většině zemí je v současnosti nejčastějším způsobem přenosu HCV infekce nitrožilní aplikace drog a sdílení injekčního instrumentária.^{5,6/}

Klinické příznaky HCV infekce se rozvinou jen u malé části pacientů, většina z nich naopak zůstane i v akutní fázi zcela asymptomatická a díky tomu si infekce není vědoma. Symptomatický průběh (obvykle s ikterem), ženské pohlaví a nižší věk jsou faktory predisponující ke spontánní eliminaci viru.^{7/} Přibližně tři čtvrtiny infikovaných jedinců nejsou schopny virus v akutní fázi spontánně eliminovat a onemocnění tak přechází do chronického stadia. Chronická HCV infekce je definována jako pozitivní průkaz HCV RNA více než 6 měsíců od nákazy. I přesto, že aktivita jaterního onemocnění způsobeného HCV je ve většině případů mírná a průběh pomalý, k rozvoji cirhózy jater (a HCC) dojde u 15–30 % jedinců v průběhu 10–20 let trvání onemocnění.^{6/} K rychlejší progresi jaterní fibrózy přispívá nadměrná konzumace alkoholu, diabetes mellitus, obezita, nealkoholická steatohepatitida a koinfekce virem hepatitidy B (HBV) a virem lidské imunodeficiency (HIV) (**obr. 1**).

SCREENING HCV INFEKCE

Velká část osob infikovaných HCV si není infekce vědoma. Identifikace infikovaných jedinců je však jednou ze základních podmínek možnosti adekvátní léčby. Screeningovým vyšetřením HCV infekce je vyšetření anti-HCV protilátek. Anti-HCV protilátky by měly být vyšetřeny u všech osob, u nichž je podezření, že byly někdy v průběhu života exponovány některému z rizikových faktorů přenosu HCV. Vyšetření anti-HCV protilátek může indikovat kdokoli z lékařů, který rizikový faktor identifikuje. Cílové skupiny screeningu se významně liší v jednotlivých zemích. Testování na přítomnost HCV infekce je doporučeno zejména u osob s anamnézou

Obr. 1 Přirozený průběh HCV infekce.



Upraveno podle^{8/}.

injekční aplikace drog, a to i v případě jediné aplikace před mnoha lety, u osob s amatérskou tetovází, u příjemců krevních derivátů či orgánových transplantátů před rokem 1992, u osob HIV pozitivních, u hemofiliků, u pacientů s anamnézou hemodialyzační léčby, u všech pacientů s elevací aktivity jaterních aminotransferáz. Dále mají být testováni děti HCV pozitivních matek, zdravotničtí pracovníci a pracovníci v sociálních službách, osoby s anamnézou poranění injekční jehlou, sexuální partneři HCV pozitivních osob a pacienti v minulosti vystavení invazivním lékařským zákrokům, zejména pak osoby s anamnézou komplikovaného chirurgického výkonu nebo osoby s anamnézou dlouhé hospitalizace (riziko iatrogenního přenosu).^{3/}

VYŠETŘENÍ POKROČILOSTI JATERNÍHO ONEMOCNĚNÍ PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY

Referenční metodou pro stanovení pokročilosti onemocnění byla po mnoho let jaterní biopsie, umožňující jak hodnocení zánětlivé aktivity (grading), tak i stupně fibrózy (staging). V současné době již můžeme přijmout jako rovnocennou alternativu provedení jaterní biopsie některou z metod neinvazivního stanovení stupně jaterní fibrózy. Nejširší uplatnění získalo hodnocení jaterní fibrózy stanovením tuhosti jater pomocí transientní (Fibroscan) a shear-wave elastografie (Supersonic Imagine), které mají v případech chronické HCV infekce dobrou výpovědní hodnotu. Jaterní biopsie zůstává určena pro pacienty, u kterých je podezření na přidružené jaterní onemocnění, nebo u nich neinvazivní vyšetření nelze provést. Extrémní důležitost má identifikace pacientů s jaterní cirhózou nebo přemostující fibrózou, protože jejich dlouhodobá prognóza, a to i po úspěšné léčbě, je stupni fibrózy jater před léčbou přímo úměrná. Pacienti s těžkou fibrózou a jaterní cirhózou jsou indikováni k doživotní dispenzarizaci a surveillance HCC.

MOŽNOSTI LÉČBY HEPATITIDY C V ROCE 2023

Vývoj nových, přímo působících antivirotik (DAA, direct-acting antivirals) byl velice rychlý díky pokrokům v poznání replikačního cyklu HCV. Od zavedení inhibitorů proteázy první vlny první generace v roce 2011, které bylo nutno užívat v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, až k zavedení bezinterferonových režimů podávaných v „jedné tabletě“, neuplynuly ani čtyři roky.

Replikační cyklus HCV může být zablokovan v několika krocích. Skupiny DAA, které jsou v současné době k dispozici, zahrnují inhibitory proteázy NS3/4A, nukleotidová analoga – inhibitory RNA-dependentní RNA polymerázy (RdRp), a inhibitory NS5A proteinu. Kombinací léků s různým mechanismem účinku lze pak dosáhnout téměř 100% účinnosti léčby.

V současné době jsou v ČR k dispozici k léčbě HCV infekce čtyři léčebné režimy (viz tabulka 1). Možnost jejich použití a délka

léčby se liší zejména podle genotypu viru a pokročilosti jaterního onemocnění, ve výběru léčebného režimu zohledňujeme rovněž přidružená onemocnění, další užívané léky a preferenci pacienta. Optimální je co nejkratší, nejlépe 8týdenní nebo 12týdenní léčba a jednoduché dávkování léku, v jedné denní dávce (1 nebo 3 tablety), v současnosti již v naprosté většině případů bez nutnosti podání ribavirinu. Většina protivirových režimů má tzv. pangentypové působení a umožňuje vysoce účinnou léčbu všech nemocných bez ohledu na genotyp viru. K výběru správného léčebného režimu pro daného pacienta je v současnosti nezbytné studium aktuálního souhrnu údajů o přípravku, doporučených postupů odborných společností, ale i indikačního omezení daného léku v ČR. Nejdůležitějšími body v rozhodovacím algoritmu jsou tedy genotyp a subtyp HCV, stupeň jaterní fibrózy, iniciační koncentrace HCV RNA, komorbidita pacienta (HIV či HBV koinfekce, selhání ledvin aj.) a současně užívané léky s ohledem na potenciální lékové interakce. Účinnost všech aktuálně používaných léčebných režimů s DAA dosahuje 95–100 %.

GENOTYPOVĚ SPECIFICKÁ LÉČEBNÁ KOMBINACE DAA

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

PANGENTYPOVĚ REŽIMY DAA

Sofosbuvir + velpatasvir (SOF + VEL, léčivý přípravek Epclusa) jsou k dispozici jako fixní kombinace (400 mg SOF + 100 mg VEL a 200 mg SOF + 50 mg VEL) v jedné tabletě užívané v jedné denní dávce.^{10/} Jedná se o první registrovaný pangentypový režim, který má vysokou účinnost u všech genotypů HCV (1–6), navíc bez ohledu na stupeň jaterní fibrózy. Doporučená délka léčby je 12 týdnů. Režim je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří zvracení a vyrážka. Režim není možno použít u pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min/1,73m², lze jej však použít u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou, funkční klasifikace Child-Pugh B a C, v tomto případě je však nutné přidání ribavirinu.

Tab. 1 Režimy používané k léčbě HCV infekce v ČR v roce 2023.

Léčivý přípravek	Účinné látky v 1 tabletě	Dávkování
Genotypově specifická léčebná kombinace		
grazoprevir + elbasvir	100 mg grazopreviru 50 mg elbasviru	1 tableta jednou denně 12 týdnů
Pangentypové léčebné kombinace		
sofosbuvir + velpatasvir	400 mg sofosbuviru 100 mg velpatasviru	1 tableta jednou denně 12 týdnů
glekaprevir + pibrentasvir	100 mg glekapreviru 40 mg pibrentasviru	3 tablety jednou denně 8, 12 nebo 16 týdnů
sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	400 mg sofosbuviru 100 mg velpatasviru 100 mg voxilapreviru	1 tableta jednou denně 8 nebo 12 týdnů

Dle EASL Recommendations 2020 ^{3/}

Glekaprevir + pibrentasvir (GLE + PIB, léčivý přípravek Maviret) jsou k dispozici jako fixní kombinace 100 mg GLE a 40 mg PIB v 1 tableť. ^{11/} Doporučená dávka jsou tři tablety užití jednou denně s jídlem. Kombinace GLE + PIB představuje pangenotypový režim s vysokou účinností na všechny genotypy HCV.^{1-6/} Doporučená délka léčby je 8 týdnů u nemocných bez cirhózy a u dosud neléčených cirhotiků. Dvanáctitýdenní léčba je pak indikována u pacientů s cirhózou s genotypy 1, 2, 4, 5 a 6, u kterých selhala předchozí léčba založená na peginterferonu alfa a ribavirinu. U všech nemocných s genotypem 3 (nezávisle na stupni fibrózy jater) dříve neúspěšně léčených kombinací peginterferonu alfa a ribavirinu (ev. v kombinaci se SOF) má být léčba prodloužena na 16 týdnů. Nežádoucí účinky jsou minimální, nejčastěji bolest hlavy a únava. Režim je možno použít i u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně nemocných v pravidelném dialyzačním programu. Použití kombinace GLE + PIB je kontraindikováno u pacientů s dekompenzovanou cirhózou.

Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (SOF + VEL + VOX, léčivý přípravek Vosevi) jsou k dispozici jako fixní kombinace (400 mg SOF, 100 mg VEL a 100 mg VOX) v jedné tableť užívané v jedné denní dávce. ^{12/} Jedná se opět o pangenotypový režim s vysokou účinností na všechny genotypy HCV (1–6), jeho hlavní výhodou je možnost užití u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba DAA obsahující NS5A inhibitor. Osmítýdenní léčba je indikována u pacientů s cirhózou a u těch, u kterých selhala předchozí léčba DAA, má být léčba dvanáctitýdenní. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou bolest hlavy, průjem a nauzea. V ČR, díky vysoké ceně, je tento režim používán výhradně k opakované léčbě pacientů, u nichž selhala předchozí léčba DAA obsahující NS5A inhibitor ledipasvir, ombitasvir nebo daklatasvir.

INDIKACE K PROTIVIROVÉ LÉČBĚ HCV INFEKCE

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

Léčba HCV infekce má být zahájena co nejrychleji u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou, u cirhotiků (včetně nemocných s dekompenzací) a u pacientů s extrahepatálními manifestacemi HCV infekce (vaskulitida, HCV-asociovaná glomerulonefritida, HCV-asociované non-Hodgkinské lymfomy). Přednostní léčba je rovněž indikována u pacientů, kteří představují významné epidemiologické riziko šíření HCV infekce.

Analýza nákladové efektivity srovnávající strategii léčby pro všechny se strategií léčby podle stupně fibrózy prokázala, že léčba dle stupně fibrózy nákladově efektivní není, léčba DAA má být poskytnuta všem pacientům bez ohledu na pokročilost onemocnění. ^{13/}

KONTRAINDIKACE PROTIVIROVÉ LÉČBY

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

PŘÍNOSY VYLÉČENÍ HCV A REZIDUÁLNÍ RIZIKO ONEMOCNĚNÍ PO DOSAŽENÍ SVR

Hlavním cílem léčby HCV infekce je předejít progresi fibrózy jater a zejména pozdním komplikacím onemocnění, jako jsou jaterní cirhóza a HCC. Dalším cílem je prevence přenosu na ostatní zdravé osoby, zejména ve skupinách s vysokou prevalencí infekce, jako jsou nitrožilní uživatelé drog, muži mající sex s muži, osoby vězněné, dialyzovaní pacienti či pracovníci ve zdravotnictví provádějící invazivní vyšetření. ^{3/}

Přestože u naprosté většiny pacientů je dosažení SVR trvalé (riziko reinfekce je minimální), u části pacientů se může vyvinout fatální komplikace jaterního onemocnění. Eradikace viru snižuje riziko dekompenzace cirhózy a úmrtí na onemocnění jater. Studie z doby léčby interferonem alfa dokazují, že i cirhóza může regredovat u významné části pacientů v okamžiku, kdy dosáhnou SVR. ^{14/} Regrese fibrózy byla prokázána i v případě neinvazivního hodnocení fibrózy při léčbě DAA. ^{15/}

U pacientů s HCV a cirhózou je riziko dekompenzace onemocnění úměrné stupni portální hypertenze. Snížení rizika dekompenzace bylo jasně prokázáno po dosažení SVR ve studiích s režimy založenými na interferonu alfa u pacientů sledovaných déle než 5 let. Léčba DAA umožní v současné době i léčbu pacientů, kteří by v minulosti léčení být nemohli, zejména z důvodu předpokládaných hematologických nežádoucích účinků.

Dosažení SVR je spojeno s významným snížením rizika vzniku HCC, nezávisle na režimu léčby, kterým bylo SVR dosaženo. Dosažení SVR snižuje riziko HCC o 71 %, což bylo prokázáno ve studii čítající 62 000 jedinců. ^{16/} Výsledky dříve popsané studie byly potvrzeny i u pacientů léčených výhradně DAA. Žádná ze studií nepotvrdila naprostou minimalizaci rizika HCC, incidence HCC zůstává stabilní mezi 1,5 a 2,3/100 pacientoroků u jedinců s cirhózou a neklesá ani 3,6 roku po dosažení SVR. ^{17/}

Důležitým přínosem úspěšné léčby je snížení mortality, které je zřejmé u pacientů s cirhózou léčených DAA. ^{18/} Dosáhnout SVR interferonovými režimy bylo téměř nemožné u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou, nyní je možno léčit i tyto nemocné pomocí DAA. Léčbou může dojít ke zlepšení jaterní funkce (hodnoceno pomocí skóre MELD [Model for End-Stage Liver Disease]). ^{19,20/}

Pacienti úspěšně vyléčení mohou mít i po dosažení SVR vyšší aktivitu jaterních enzymů. Mezi 834 pacienty, kteří dosáhli SVR, mělo trvale vyšší hodnotu alaninaminotransferázy (ALT) 10 % pacientů, vyšší hodnota ALT korelovala s vyšší BMI (index tělesné hmotnosti), vyšší hodnoty ALT měli rovněž jedinci s diabetem a excesivní konzumací alkoholu. ^{21/} Pacienti s vyšším BMI mají po dosažení SVR vyšší riziko cirhózy. ^{22/}

Steatóza a nealkoholická steatohepatitida jsou v současné době nejčastějšími onemocněními jater a proto často existují společně s HCV. Pacienti s HCV a steatózou jsou vystaveni riziku rychlejší progresi fibrózy a riziku HCC. Dosažení eradikace viru může vést k vymizení steatózy způsobené infekcí, zejména u pacientů s genotypem 3, ale významná část pacientů má steatózu, která s HCV nesouvisí, a může způsobit progresi fibrózy. ^{23/}

Diabetes mellitus je zásadním rizikovým faktorem progresi fibrózy při hepatitidě C. HCV infekce zasahuje do inzulínového metabolismu s následkem inzulínové rezistence a rozvoje diabetu. Úspěšná protivirová léčba může zabránit rozvoji inzulínové rezistence či diabetu, ale ti, kteří mají diabetes již před zahájením léčby, normalizace glukózového metabolismu po dosažení SVR nedosáhnou, mohou však vyžadovat nižší dávky antidiabetik. Diabetes mellitus 2. typu po dosažení SVR může vést k progresi

aterního onemocnění. V rozsáhlé studii bylo sledováno celkem 1 000 pacientů s těžkou fibrózou a cirhózou, kteří dosáhli SVR, medián sledování byl 5,7 roku. Padesát jedna pacientů vyvinulo HCC a u 101 pacientů byla zaznamenána progresse jaterního onemocnění. Multivariátní analýza identifikovala vyšší věk, nízký počet trombocytů a přítomnost diabetu jako rizikové faktory vzniku HCC.^{2,24/}

ZÁVĚR

V květnu 2016 vyhlásila WHO strategii eliminace HCV infekce do roku 2030 s cílem snížit do té doby mortalitu na jaterní onemocnění způsobená virovými hepatitidami o 65 % a 90% snížení incidence nových případů onemocnění.^{25/} Díky vysoké účinnosti

DAA a minimu nežádoucích účinků teoreticky všichni pacienti s chronickou hepatitidou C mohou být léčeni, pokud o své infekci vědí a k léčbě mají přístup. Eliminace HCV infekce lze tak docílit v zemích s efektivními screeningovými programy, které jsou zaměřeny zejména na skupiny osob s vysokou prevalencí onemocnění.

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme MUDr. Soně Fraňkové, Ph.D. za přípravu tématu pro toto vydání.



LITERATURA

1. Polaris Observatory HCVC. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (5): 396–415.
2. van der Meer AJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama* 2012; 308 (24): 2584–2593.
3. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel C, representative EGB, Panel m. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73 (5): 1170–1218.
4. Chlibek R, et al. Prevalence of hepatitis C virus in adult population in the Czech Republic – time for birth cohort screening. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0175525.
5. Edlin BR. Perspective: test and treat this silent killer. *Nature* 2011; 474 (7350): S18–19.
6. Ward JW, Holzman D. Epidemiology, natural history and diagnosis of hepatitis C. In: J. SA, editor. *Zakim and Boyer's Hepatology*. 7 ed: Elsevier; 2016.
7. Thomas DL, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461(7265): 798–801.
8. Asselah T, et al. Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut* 2009; 58 (6): 846–858.
9. SmPC Zepatier. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_cs.pdf.
10. SmPC Epclusa. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_cs.pdf.
11. SmPC Maviret. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_cs.pdf.
12. SmPC Vosevi. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_cs.pdf.
13. Skoupa J, Urbanek P. A comparison of cost-effectiveness analysis of two strategies – immediate and delayed initiation of treatment of chronic hepatitis C in the Czech Republic. *Gastroent Hepatol* 2018; 72 (1): 58–64.
14. D'Ambrosio R, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56 (2): 532–543.
15. Bachofner JA, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* 2017; 37 (3): 369–376.
16. Ioannou GN, et al. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 68(1): 25–32.
17. Kanwal F, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017; 153 (4): 996–1005 e1.
18. Carrat F, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393 (10179): 1453–1464.
19. Curry MP, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373 (27): 2618–2628.
20. Foster GR, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64 (6): 1224–1231.
21. Tacke F, et al. Baseline risk factors determine lack of biochemical response after SVR in chronic hepatitis C patients treated with DAAs. *Liver Int* 2020; 40 (3): 539–548.
22. Benhammou JN, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk Factors Affect Liver-Related Outcomes After Direct-Acting Antiviral Treatment for Hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2021; 66 (7): 2394–2406.
23. Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 202–209.
24. Bugianesi E, et al. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S56–65.
25. Global Hepatitis Report 2017, WHO. Dostupné na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.

Farmakoterapeutické informace, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvoměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce www.sukl.cz jsou v sekci Publikační činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků.

Odborná redakce: Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Redakční rada: prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., Pediatriká klinika FN Brno; prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Sláva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

Kontakt na redakci: e-mail: redakcefi@sukl.cz; **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10