

# Časná diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C

---

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: (pracovní tým) prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Jan Šperl, CSc. doc., doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D., MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.

(metodický tým) MUDr. Tomáš Nečas, MUDr. Lucia Kantorová, PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.

Verze: 3.0

Datum: 12. 12. 2021

## Základní informace o KDP

**Administrativní číslo: KDP-AZV-25-VHC**

**Název:** Časná diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C (VHC)

### Kategorie/ typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

### Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
B182	Chronická virová hepatitida C

**Klíčová slova (MeSH):** virová hepatitida C, cesty přenosu, anti-HCV, přímo působící virostatika, jaterní cirhóza, hepatocelulární karcinom

### Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.	
Pracovní tým	prof. MUDr. Petr Husa, CSc.	
	doc. MUDr. Jan Šperl, CSc. doc.	
	Doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.	
	MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.	
Metodik	MUDr. Tomáš Nečas	
	MUDr. Lucia Kantorová	
	PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.	

**Datum podání návrhu:** 22. 11. 2019

**Předpokládaný termín dokončení:** 14. 9. 2020

**Předpokládaný termín schválení MZ:** prosinec 2021

**Doporučený termín aktualizace:** leden 2023

**Předložil garant (jméno, podpis):** prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

## Obsah

---

ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP .....	2
OBSAH .....	4
SEZNAM OBRÁZKŮ .....	5
SEZNAM TABULEK .....	6
KLINICKÝ SOUHRN (SOUHRN DOPORUČENÍ) .....	9
VÝCHODISKA .....	34
GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI .....	52
VYLUČOVACÍ A ZAHRNUJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO .....	53
VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP .....	57
KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP .....	59
ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADAPTOVANÝCH KDP .....	60
DOPORUČENÍ .....	66
1. TESTOVÁNÍ HCV INFEKCE .....	66
2. LÉČBA HCV .....	116
3. OSVĚTOVÁ ČINNOST .....	191
INFORMACE PRO PACIENTY .....	198
POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM .....	200
DALŠÍ DOPLŇUJÍCÍ INFORMACE .....	200
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ .....	230
PŘÍLOHY .....	262

## Seznam obrázků

---

Obrázek 1. Faktory definující riziko rozvoje jaterní cirhózy u pacientů s HCV infekcí .....	35
Obrázek 2. Jaterní tuhost predikuje klinický průběh a rozvoj HCC .....	36
Obrázek 3. Prevalence komorbidit u chronické HCV infekce, včetně procentuální části, kdy lze HCV považovat za příčinu dané komorbidity .....	36
Obrázek 4. Hlášené případy akutní/chronické HCV infekce v letech 1996–2017 a podíl nitrožilních narkomanů na tomto počtu .....	39
Obrázek 5. Koncentrace HCV RNA je jediným prediktorem vertikálního přenosu .....	40
Obrázek 6. Počet hlášených případů HCV infekce a počet léčených pacientů s HCV infekcí v letech 2010–2018 .....	41
Obrázek 7. Demografický profil prevalentních pacientů v roce 2018 .....	41
Obrázek 8. Demografický profil prevalentních pacientů v roce 2018 na 100 000 obyvatel dané věkové kategorie .....	42
Obrázek 9. Kaskáda péče v oblasti HCV .....	46
Obrázek 10. Přibližný časový vývoj virologických a imunologických markerů HCV infekce. A) akutní HCV se spontánní eliminací, B) chronická infekce .....	48
Obrázek 11. Algoritmus diagnostického procesu, léčby HCV infekce a jejího monitorování .....	66
Obrázek 12. Chronická HCV v kombinaci s dalším onemocněním .....	89
Obrázek 13. DM2T u HCV negativních osob je rizikem pro rozvoj HCC .....	92
Obrázek 14. DM2T navyšuje riziko rozvoje HCC u HCV infikovaných osob .....	93
Obrázek 15. Hlášené případy syfilis v České republice v letech 2000–2018 .....	96
Obrázek 16. Průměrný věk matky při narození dítěte: vývoj v čase .....	97
Obrázek 17. Charakteristiky léčených osob .....	101
Obrázek 18. Reference k léčbě DAA .....	101
Obrázek 19. Účinnost léčby DAA (SVR12 a SVR24) .....	102
Obrázek 20. WHO doporučená strategie jednoho testu detekce anti-HCV (bez ohledu na prevalenci HCV). ...	109
Obrázek 21. Praktický postup před zařazením do čekací listiny k transplantaci ledviny u anti-HCV pozitivních pacientů .....	163
Obrázek 22. Kroky k posouzení, výběru a vyhodnocení postupů testování na hepatitidu .....	201
Obrázek 23. Pracoviště poskytující léčbu DAA v České republice .....	213

## Seznam tabulek

---

Tabulka 1. Cíle WHO týkající se eliminace HCV do roku 2030 .....	34
Tabulka 2. Extrahepatální manifestace HCV a jejich klasifikace podle síly důkazů o jejich kauzální souvislosti s HCV .....	37
Tabulka 3. Počty přenosů HCV infekce ve vztahu k vydaným transfuzním přípravkům v letech 2008-2018 v ČR .....	38
Tabulka 4: Prevalence anti-HCV a HCV RNA v populaci České republiky v roce 2015.....	42
Tabulka 5. Přímá působící virostatika.....	51
Tabulka 6. Klasifikace úrovně důkazů dle GRADE .....	63
Tabulka 7. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE.....	63
Tabulka 8. Klíčové domény zvážené při určování síly doporučení.....	63
Tabulka 9. EASL klasifikace kvality důkazů a síly doporučení – přímá ukázka zdrojového dokumentu .....	64
Tabulka 10. Transformace stupně důkazu dle EASL na GRADE .....	64
Tabulka 11. Transformace síly doporučení dle EASL na GRADE.....	65
Tabulka 12. Výhody a nevýhody různých variant sérologického testování .....	69
Tabulka 13. Souhrn diagnostické přesnosti protilátkových testů HCV (různé formáty testů a jejich komparátory, různé populace, různé typy vyšetřovaných vzorků a různé značky setů).....	110
Tabulka 14. Parametry zlepšení průběhu/manifestace extrahepatálních manifestací HCV v případě dosažení SVR .....	124
Tabulka 15. V současnosti dostupné pangenotypové režimy DAA pro léčbu osob s HCV infekcí bez jaterní cirhózy.....	129
Tabulka 16. SVR12 u všech pacientů léčených kombinací glekaprevir/pibrentasvir podle HCV genotypu .....	130
Tabulka 17. SVR12 u dosud neléčených osob léčených kombinací glekaprevir/pibrentasvir podle HCV genotypu .....	130
Tabulka 18. SVR12 u opakovaně léčených osob léčených kombinací glekaprevir/pibrentasvir podle HCV genotypu.....	131
Tabulka 19. Hodnocení účinnosti léčby kombinací sofosbuvir/velpatasvir všech pacientů podle HCV genotypů .....	132
Tabulka 20. SVR12 u dosud neléčených osob léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypů .....	133
Tabulka 21. SVR12 u opakovaně léčených osob léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypů.....	133
Tabulka 22. SVR12 u všech pacientů léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir podle HCV genotypů.....	134
Tabulka 23. SVR12 u dosud neléčených osob léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir podle HCV genotypu .....	135
Tabulka 24. SVR12 u opakovaně léčených osob léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir podle HCV genotypu .....	136

Tabulka 25. Souhrn nálezů a GRADE důkazů pro pacienty léčené kombinací sofosbuvir/velpatasvir, analýza všech vstupů podle genotypů HCV .....	137
Tabulka 26. Souhrn nálezů a GRADE důkazu pro pacienty léčené kombinací glekaprevir/pibrentasvir, analýza všech vstupů podle genotypů HCV .....	140
Tabulka 27. V současnosti dostupné pangentypové režimy DAA pro léčbu osob s HCV infekcí s kompenzovanou jaterní cirhózou.....	144
Tabulka 28. SVR12 u pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir. Hodnocení podle HCV genotypu .....	144
Tabulka 29. SVR12 u dosud neléčených osob s jaterní cirhózou léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypu .....	145
Tabulka 30. SVR12 u opakovaně léčených pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypu.....	145
Tabulka 31. SVR12 u pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací glekaprevir/pibrentasvir. Hodnocení podle HCV genotypu .....	146
Tabulka 32. Ukončení léčby pro nežádoucí reakce podle režimů DAA .....	148
Tabulka 33. Závažné nežádoucí reakce podle léčebného režimu.....	148
Tabulka 34. Mortalita podle léčebného režimu.....	149
Tabulka 35. SVR12 u všech pacientů léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu.....	149
Tabulka 36. SVR12 u dosud neléčených osob léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu	150
Tabulka 37. SVR 12 u opakovaně léčených osob léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu .....	151
Tabulka 38. SVR12 u pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu .....	152
Tabulka 39. SVR12 u dosud neléčených osob s jaterní cirhózou léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu .....	152
Tabulka 40. SVR12 u opakovaně léčených osob s jaterní cirhózou léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu.....	153
Tabulka 41. Přehled základních možných interakcí terapeutických variant HIV a HCV infekce.....	167
Tabulka 42. V ČR dostupné varianty bezinterferonových režimů pro jednotlivé genotypy HCV .....	176
Tabulka 43. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů bez jaterní cirhózy, pacienti dosud neléčené (definované jako pacienti, kteří nikdy nebyli léčeni pro HCV infekci) a pacienti opakovaně léčené (definované jako pacienti, kteří byli dříve léčeni kombinací PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV + SOF nebo SOF + RBV).....	176
Tabulka 44. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A), dosud neléčené (definované jako pacienti, kteří nikdy nebyli léčeni pro HCV infekci) a pacienti opakovaně léčené (definované jako pacienti, kteří byli dříve léčeni kombinací PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV + SOF nebo SOF + RBV) .....	177
Tabulka 45. Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a kardiovaskulárními léčivy .....	180
Tabulka 46. Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a imunosupresivy .....	181

Tabulka 47. Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a antiagregancii a antikoagulancii.....	181
Tabulka 48. Zjednodušená vzorová šablona k zanesení výsledků základního vyhodnocení služeb testování ....	206
Tabulka 49. Populace a programy potenciálně vhodné pro integraci za účelem podpory testování HCV .....	226



## Klinický souhrn (souhrn doporučení)

Tento KDP adaptuje dva dokumenty WHO do českého zdravotního systému s použitím metodiky GRADE:

- 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.

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 a aktualizovaná verze stěžejního dokumentu z roku 2020. Dokument také obsahuje doporučení 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. Tato doporučení jsou formulována jako „doporučení dobré praxe“ a jsou označena zkratkou „DDP (ČR)“.

### Interpretace symbolů u jednotlivých doporučení dle GRADE

Symbol	Slovní vyjádření	Vysvětlení
<b>Kvalita důkazů</b>		
⊕⊕⊕⊕	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/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý.
<b>Síla doporučení</b>		
↑↑	Silné doporučení PRO	Doporučeno udělat
↑?	Slabé/podmíněné doporučení PRO	Navrženo udělat
↓?	Slabé/podmíněné PROTI	Navrženo nedělat
↓↓	Silné doporučení PROTI	Doporučeno nedělat
<b>Doporučení dobré praxe</b>		
<b>DDP (ČR)</b>	Doporučení dobré praxe	Formulováno na základě expertních důkazů českého autorského týmu.

### 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"> <li>Prevalence HCV infekce v testované skupině</li> <li>Procentuální část infikovaných osob, u kterých byla zahájena protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)</li> </ol>

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.)	⊕⊕⊕⊖	↑?
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: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Dospělým, dospívajícím a dětem s klinickým podezřením na chronickou virovou hepatitidu (tj. s příznaky či laboratorními markery onemocnění).</li> </ul> U osob, u kterých hrozí reinfekce, je indikováno použití přímo metod detekce HCV RNA nikoliv testování anti-HCV.	⊕⊕⊕⊖	↑↑
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 mellitus 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 diabetem 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"> <li>1. Testování anti-HCV bude u každého injekčního uživatele drog provedeno v intervalu 6 měsíců.</li> <li>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).</li> <li>3. V závislosti na okolnostech (místo testování, cílová skupina) a perspektivě zahájení protivirové léčby lze užít jedno i dvoukrokovou strategii testování.</li> <li>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.</li> </ol>	DDP (ČR)	

## 2.9. Osoby ve výkonu testu odnětí svobody (VTOS)

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

## 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"> <li>• Testování anti-HCV doporučujeme u každé osoby z této specifické skupiny v intervalu 6 měsíců.</li> <li>• Testování doporučujeme provést ve všech zařízeních poskytujících těmto osobám zdravotní péči.</li> <li>• V závislosti na okolnostech (místo testování, cílová skupina) a perspektivě zahájení protivirové léčby lze užít jedno- i dvoukrokovou strategii testování.</li> <li>• Doporučujeme, aby léčba MSM 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.</li> </ul>	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"> <li>Všech osob narozených v období 1975–1995 přijímaných k hospitalizaci na oddělení chirurgických oborů, interních oborů a na oddělení dermatovernerologie.</li> <li>Všech těhotných žen nejpozději v sedmém měsíci těhotenství, pokud nebylo provedeno dříve a nebylo zaznamenáno v průkazu těhotné ženy.</li> <li>Všech osob s podezřením či s průkazem aktivního i anamnestického užívání drog při přijetí na jakékoliv oddělení.</li> </ol> <p>Vyšetření anti-HCV se u výše definovaných skupin osob neprovádí v těchto případech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Vyšetření bylo provedeno prokazatelně v průběhu posledních 12 měsíců a výsledek je k dispozici.</li> <li>U pacientů se známou anti-HCV pozitivitou.</li> </ol> <p>U osob s nově odhalenou anti-HCV pozitivitou je indikující lékař povinen bez zbytečných průtahů zajistit vyšetření specialistou – hepatogastroenterologem či infekcionista.</p>	<b>DDP (ČR)</b>	

## 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 <sup>1</sup> ) a dospívajících je doporučeno použití sérologického testu (detekce protilátek či antigenů) buď ve formě rychlého diagnostického testu (RDT), nebo laboratorního testu <sup>2</sup> , který naplňuje minimální kritéria bezpečnosti, kvality a standardů provedení <sup>3</sup> (s ohledem na analytickou a klinickou sensitivitu a specifitu).	⊕⊕⊕⊕ / ⊕⊕⊕⊕	↑↑
U dospělých a dětí starších 18 měsíců <sup>1</sup> je doporučeno užití jednoho sérologického testu pro iniciální 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 ese (ECL).

3 Testy by měly naplnit minimální kritéria pro přijetí buď podle systému předkvalifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) pro diagnostické testy in vitro, nebo podle systému přísného přezkoušení regulační autoritou pro diagnostické testy in vitro. 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"> <li>Prevalence HCV RNA positivity infekce v testované skupině</li> <li>Procentuální část infikovaných osob, u kterých byla zahájena protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)</li> </ol>

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Při reaktivním sérologickém vyšetření anti-HCV protilátek, je doporučena a preferována 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 <sup>1</sup> .	⊕⊕⊕⊕	↑?

Legenda: 1 Metody detekce HCVcAg nejsou v ČR dostupné, metodě nebude dále věnována pozornost.

#### 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

\* Tato 3 doporučení jsou tři existující WHO doporučení publikovaná ve WHO standardech z roku 2016.<sup>231</sup>

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.	⊕⊕⊕⊕	↑?
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 (SVR), SVR12/SVR24).	⊕⊕⊕⊕/ ⊕⊕⊕⊕	↑?

## Vyšetření osob s HCV infekcí před zahájením léčby

Následující doporučení jsou 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 SVR). I pacienti s trvale normální aktivitou 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.<sup>a</sup>

### 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 surveillance HCC. U pacientů s klinicky jasnou jaterní cirhózou není třeba verifikovat stupeň fibrózy. U pacientů s jaterní cirhózou by měla být provedena vyšetření směřující k průkazu či vyloučení přítomné portální hypertenze. Normální hladiny ALT nevylučují přítomnost významné jaterní fibrózy.

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

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

Ke stanovení pokročilosti onemocnění lze užit i stanovení sérových koncentrací přímých biomarkerů jaterní fibrózy<sup>b</sup>. Pomocí stanovení těchto parametrů jsou poté počítána složitými (a někdy neveřejnými) algoritmy

<sup>a</sup> Věta je překladem textu WHO.

<sup>b</sup> Jedná se většinou o látky spojené s metabolismem kolagenu, který je hlavní součástí extracelulární matrix.

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 stanovenu úhradu pouze tzv. Enhanced Liver Fibrosis Blood Test (ELF skóre)<sup>c</sup>. 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  $\leq 15$  IU/ml.

### Určení genotypu HCV

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

## 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-IFB + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12)</li> <li>Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)</li> <li>Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</li> <li>Nákladová efektivita</li> </ol>

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

Legenda: <sup>1</sup> S výjimkou gravidních žen.

<sup>c</sup> Výkon 81272 Stanovení ELF skóre.



## Léčba DAA vede k vysoké úspěšnosti měřené procentem dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR<sup>d</sup>).

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.<sup>201</sup> 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 incidence HCC a o 75 % nižší mortalitu z jakékoliv příčiny proti osobám s HCV infekcí bez dosažené SVR.<sup>195</sup> 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.<sup>196</sup> 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 a metaanalýza došly ke zjištění, že SVR snižuje mortalitu na extrahepatální postižení (OR:0,44; 95 % interval spolehlivosti CI: 0,3–0,7). Onemocnění, u nichž je SVR asociována se zlepšením klinického průběhu ukazuje Tabulka 17. V případě diabetu mellitu 2. typu se jedná o snížení incidence jeho *de novo* rozvoje.<sup>197</sup>

**Tabulka 1. Parametry zlepšení průběhu/manifestace extrahepatálních manifestací HCV v případech dosažení SVR**

Stav	OR	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

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.<sup>198,199</sup>

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.

<sup>d</sup> SVR je definována jako negativní sérová HCV RNA ve 12. týdnu po skončení léčby.

- 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, metaanalýza a metaregrese 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.<sup>6</sup> 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 HCCu adolescentů. Úspěšná léčba adolescentů snižuje náklady na jejich léčbu ve vyšším věku.<sup>200,202–205</sup> DAA vedly rovněž ke zlepšení kognitivních funkcí, ke zvýšení úspěšnosti ve vzdělávání a pocitů pohody v životě.<sup>198,199</sup> Vyléčení umožňuje adolescentům žít život bez jakékoliv sociální stigmatizace.

Léčba všech HCV infikovaných osob zdůrazní nutnost aktivního přístupu sféry veřejného zdraví k danému problému. 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.<sup>206</sup>

### 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-IFB + RBV)
O (Výstupy)	1. Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12) 2. Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)

	<p>3. Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</p> <p>4. Nákladová efektivita</p>
--	---

### 7.1. Léčba dospělých osob režimy DAA

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Dospělé osoby věku $\geq 18$ let by měly být léčeny režimy DAA s pangenotypovou účinností <sup>1</sup> .	⊕⊕⊕⊖	↑?

Legenda: <sup>1</sup> 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 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 2. 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 FDA a 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 (*treatment naive, TN*) a opakovaně léčené osoby (*treatment experienced, TE*) léčené režimem sofosbuvir/velpatasvir dosáhly při kumulované analýze SVR > 96 % (92–100 %) u všech genotypů s výjimkou HCV genotypu 3 (SVR 89 %, 85–93 %).

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

### Účinnost kombinace sofosbuvir/velpatasvir

Tabulka 3. 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.

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.<sup>255</sup>

## **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 pacientské 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.

Transplantace jater (Tx) je postupem volby u pacientů s konečným stadiem jaterního onemocnění. Rekurence HCV infekce s reinfekcí štěpu po Tx je prakticky 100 %, životnost štěpu je také u pacientů s rekurentní HCV infekcí významně zkrácena. U pacientů čekajících na Tx jater je protivirová léčba jednoznačně indikována, protože v případech, kdy je HCV RNA nedetekovatelná alespoň 30 dnů před vlastní Tx, nedochází k rekurenci infekce v jaterním štěpu.

Léčba HCV infekce před transplantací jater má dva základní cíle:

1. Předejít reinfekci jaterního štěpu dosažením eradikace HCV
2. Stabilizaci nebo zlepšení jaterní funkce.

Prevence rekurence HCV jednoznačně zjednoduší péči o pacienta po Tx. Zlepšení jaterní funkce pak umožní vyřazení některých pacientů z čekací listiny. U pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C bezinterferonové režimy představují optimální léčebnou strategii díky absenci nežádoucích účinků a vysoké šanci

na dosažení SVR. Léčba má být vedena v 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 vyřazeni pro zlepšení jaterní funkce, musíme i po úspěšné léčbě počítat s rizikem další dekompenzace a vzniku HCC.

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

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 neoddláilo Tx. Pacienti s HCC, kteří byli dříve léčeni různými kombinacemi DAA před Tx (sofosbuvir a ledipasvir, ritonavirem potencionovaný paritaprevir, ombitasvir a dasabuvir, s nebo bez ribavirinu), měli nižší počty SVR ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni až po Tx (71 vs. 91, resp. 94 %). Léčba po Tx se jeví jako finančně výhodnější. Indikace k léčbě a výběr antivirotika je shodný jako u pacientů, kteří nemají HCC, a záleží zejména na pokročilosti jaterního onemocnění. Pacienti s HCC, bez cirhózy či s kompenzovanou cirhózou (funkční klasifikace Child-Pugh A) mají být léčeni ve shodě s obecnými doporučeními.

## 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	B	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

600 mg a tato dávka je teprve podle tolerance navyšována na cílovou dávku.				
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 ≥ 18–20, by měli nejdříve podstoupit transplantační léčbu a protivirová léčba by měla být zahájena až po transplantaci.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

### 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	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑



s dekompenzovanou cirhózou (Child – Pugh B nebo C) mohou být léčeni fixní kombinací sofosbuviru s velpatasvirem s pangenotypovou účinností.				
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 eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> mohou být léčeni kombinací glekapreviru a pibrentasviru po dobu 12 týdnů. Sérové koncentrace imunosupresiv je v tomto případě třeba pečlivě sledovat a dle potřeby upravovat dávku během, ale i po skončení protivirové léčby.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
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 iničiální 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 intolerancí 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	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

protivirové léčby, si vyžaduje správné a časté klinické a laboratorní kontroly.				
---	--	--	--	--

### 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 cirhózu a měla by jim být poskytnuta protivirová léčba vzhledem k jejich pokročilému jaternímu onemocnění. Zároveň je u nich indikována pečlivá surveillace HCC.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

### 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 zahájenu léčbu nukleosidovými či nukleotidovými analogy podle EASL doporučení z roku 2017.	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 monitorování 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 $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 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 <sup>2</sup> ) 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 <sup>2</sup> ) 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 <sup>2</sup> ) nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin na hemodialýze bez indikace k transplantaci ledvin a s HCV RNA ≤ 800,000 IU/ml (5,9 Log <sub>10</sub> 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 <sup>2</sup> ) nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin na hemodialýze bez indikace k transplantaci ledvin mohou být léčeni kombinací grazopreviru s elbasvirem po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
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 <sup>2</sup> 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, reibavirin-free, 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 pangenotypových 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 B nebo C), u kterých došlo k selhání režimu DAA obsahujícího proteázový inhibitor a/nebo NS5A inhibitor a kteří mají 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.	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?

### 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, kdy je to možné (stejná doba trvání léčby, stejné procento SVR), je upřednostňována kombinace dvou léčiv před kombinací tří léčiv, a to za účelem minimalizace rizika vedlejších účinků a lékových interakcí	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

### 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"> <li>Fixní kombinace grazopreviru (100 mg) a elbasviru (50 mg) v jediné tabletě podávané jednou denně.</li> </ul>	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. <sup>e</sup>	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?

Pozn.: Odchylka proti textu doporučení EASL (**Chyba! Záložka není definována.**) 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 nesplňuje podmínky pro úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Při selhání režimu nelze hradit opakovanou léčbu.

### 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"> <li>Fixní kombinace grazopreviru (100 mg) a elbasviru (50 mg) v jedné tabletě podávané jednou denně</li> </ul>	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	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### 7.16. 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 léčivy. 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 <a href="http://www.hep-druginteractions.org">www.hep-druginteractions.org</a> , který je průběžně aktualizován.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Lékové interakce jsou klíčovým faktorem při léčbě HCV/HIV koinfikovaných osob. Je potřeba věnovat velkou pozornost	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

<sup>e</sup> Tato indikace není součástí SPC přípravku Zepatier, proto v ČR nemá stanovené podmínky úhrady, a proto nelze v praxi použít.

anti-HIV léčivům, která jsou kontraindikována, nejsou doporučována nebo vyžadují úpravu dávky při současném podávání DAA režimů.				
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	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### 7.17. 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 grazpreviru 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-IFB + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12)</li> <li>Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)</li> <li>Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</li> <li>Nákladová efektivita</li> </ol>

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"> <li>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.</li> <li>Sofosbuvir/ribavirin na 12 týdnů u HCV genotypu 2.<sup>1</sup></li> <li>Sofosbuvir/ribavirin na 24 týdnů u HCV genotypu 3.<sup>1</sup></li> </ul>	⊕⊕⊕⊕	↑↑
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"> <li>Odložit léčbu až na dovršení 12. roku věku.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕	↑?
Léčba interferonovými režimy by neměla být používána. <sup>2</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

Legenda:

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

<sup>2</sup> 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:

1. 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).<sup>258,260,268,272</sup>
2. 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.
3. 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 (SVR), 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)	Standartní 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"> <li>• Podpora ze strany osob s obdobnou zkušeností a zdravotnických laiků v prostředí dané komunity.</li> <li>• Zapojení klinických lékařů do doporučení testování na HBV a HCV pacientům zdravotnických zařízení z iniciativy poskytovatelů testování, a to na základě SYSTÉMU připomínek v elektronické či analogové zdravotnické dokumentaci.</li> <li>• Testování na hepatitidu jako součást integrovaných služeb organizací zajišťujících léčbu pacientů s duševními poruchami / uživatelů návykových látek.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	↑?

## Východiska

### Základní skutečnosti

#### 1. Výzva k eliminaci HCV

Podle údajů 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.<sup>1</sup> 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 krvevorbny), 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<sup>2</sup> a 2014.<sup>3</sup>

Podle WHO přibylo v roce 2015 na světě 1,75 milionu nových případů HCV. Cestou přenosu bylo především injekční užívání drog a zdravotní péče nedodržující bezpečnostní doporučení ohledně krví přenosných infekcí<sup>1</sup>. HCV infekce může být způsobena jedním ze 6 hlavních genotypů HCV, v mnoha zemích ale distribuce genotypů není známa.<sup>4,5</sup>

V roce 2016 vydala WHO dokument *Global Health Sector Strategy (GHSS)* pro roky 2016–2021 týkající se virové hepatitidy B a C. Tento dokument navrhuje potlačit virové hepatitidy do roku 2030 tak, aby tato onemocnění nenaplňovala kritéria celosvětově závažného zdravotního problému. Cíle týkající se HCV ukazuje Tabulka 4.

**Tabulka 4. Cíle WHO týkající se eliminace HCV do roku 2030**

WHO cíl	2020	2030
Počet nových případů přenosu HCV	Snížit o 30 %	Snížit o 90 %
Počet úmrtí v souvislosti s HCV	Snížit o 10 %	Snížit o 65 %
Počet nově diagnostikovaných případů	Zvýšit o 30 %	90 % všech případů HCV
Počet HCV pacientů léčených protivirovou léčbou.	3 miliony	80 % všech případů HCV

Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. WHO [online] 2017 [cit. 2018-08-02]

<http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>

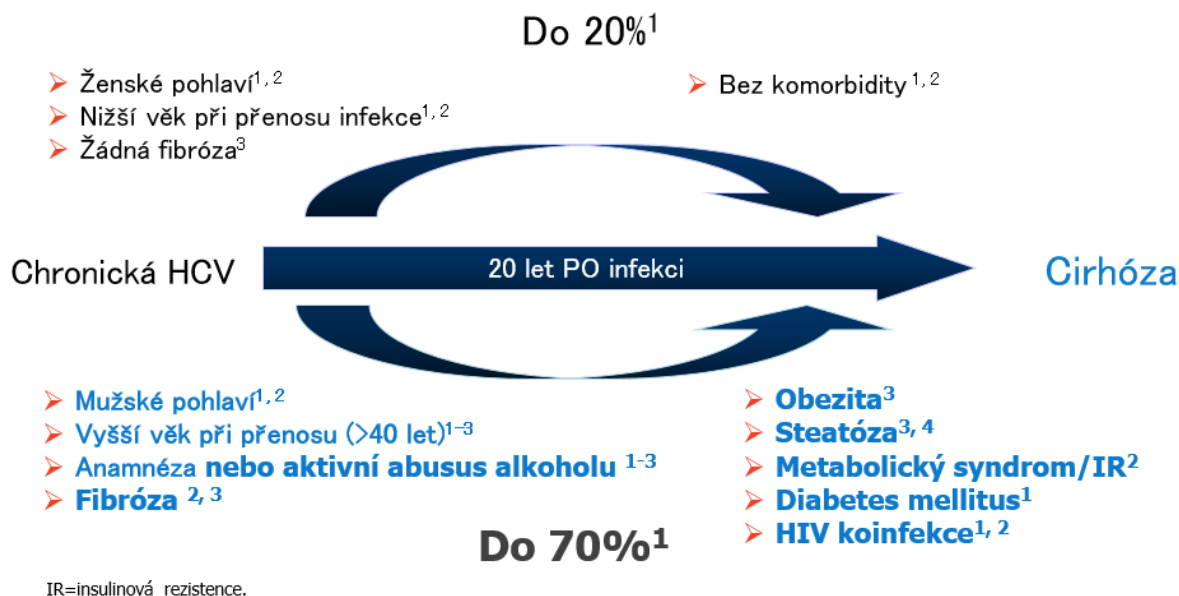
#### 2. Přirozený průběh HCV infekce

##### 2.1. Hepatitida

HCV vyvolává akutní i chronickou hepatitidu. Akutní hepatitida je symptomatická přibližně u 20 % osob. Spontánní eliminace viru se objevuje během 6 měsíce 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.<sup>6–8</sup> U osob se zprvu kompenzovanou jaterní cirhózou dochází později k rozvoji dekompenzace, jako je ascites, ikterus, porucha srážlivost krve, krvácení z jícnových varixů, jaterní encefalopatie.<sup>9</sup> Každý rok se u 1–3 % osob vyvine

hepatocelulární karcinom (HCC).<sup>10</sup> Riziko rozvoje jaterní cirhózy a HCC je definováno především pacientovými charakteristikami a jeho chováním. Příjem alkoholu, koinfekce HCV s HBV nebo HIV a imunosupresivní léčba z jakéhokoliv jiného důvodu významně navyšuje riziko rozvoje jaterní cirhózy a HCC (Obrázek 1,<sup>11</sup>). 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 progresse onemocnění v každém individuálním případě.<sup>11</sup>

**Obrázek 1. Faktory definující riziko rozvoje jaterní cirhózy u pacientů s HCV infekcí**



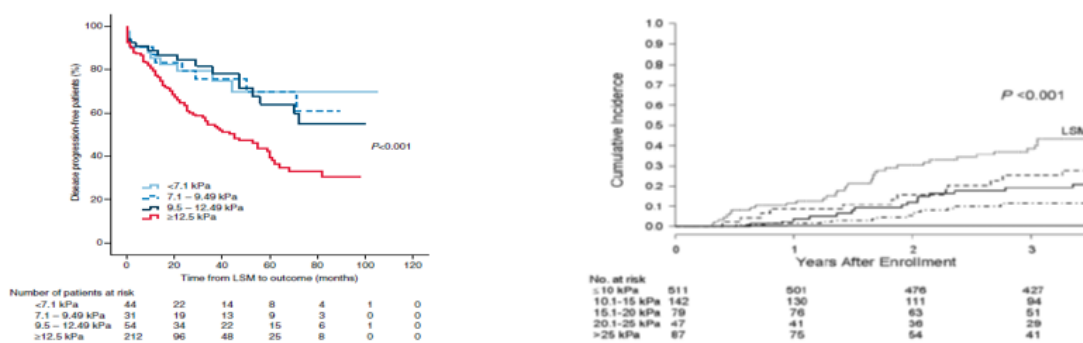
Zdroje:

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (Suppl 1):S47-56. .
2. Massard J, Ratziu V, Thabut D. et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44(1 suppl): S19-S2.
3. Collier JD, Woodall T, Wight DG. et al. Predicting progressive hepatic fibrosis stage on subsequent liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2005;12:74-80.
4. Cholet F, Nousbaum JB, Richecoeur M. et al. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004; 28:272-278.

## Obrázek 2. Jaterní tuhost predikuje klinický průběh a rozvoj HCC

Přežití do progresu jaterního onemocnění

Kumulativní incidence HCC



Zdroje:

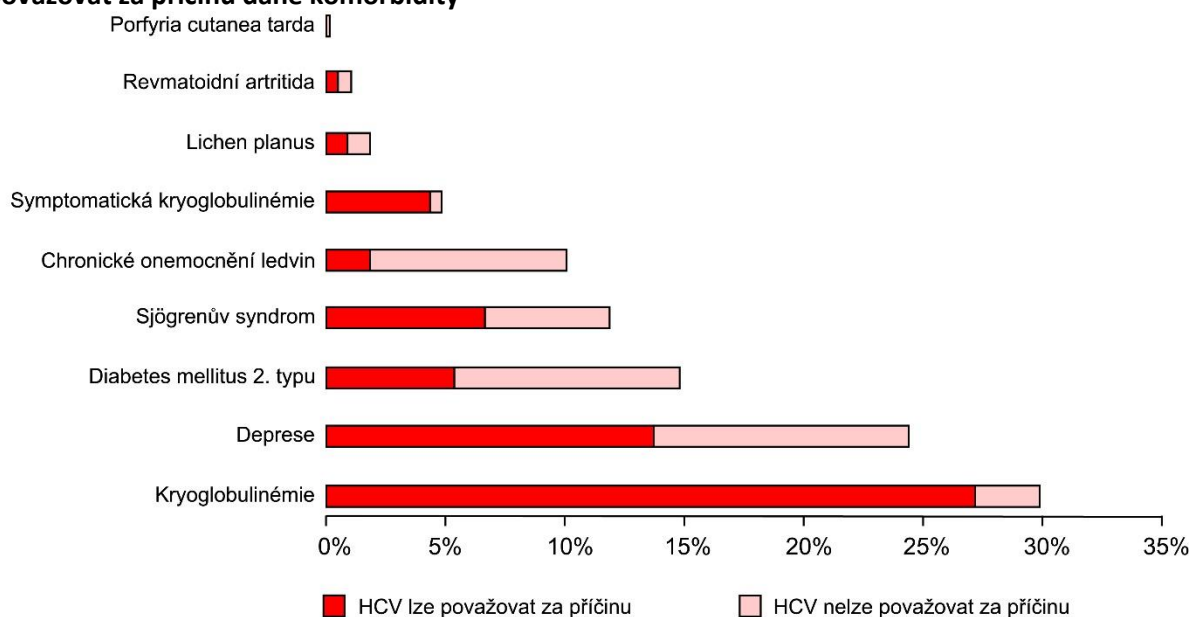
Masuzaki R, et al. Hepatology, 2009

Sultanik P et al. Aliment Pharmacol Ther. 2016, 44(5):505-513.

## 2.2. Extrahepatální manifestace

Je známou skutečností, že chronická HCV infekce vede k extrahepatálním manifestacím,<sup>12</sup> (viz Tabulka 5). U osob s HCV infekcí se vyskytují nejčastěji tři další onemocnění: deprese (24 %), diabetes mellitus (15 %) a chronické onemocnění ledvin (10 %).<sup>13,14</sup> Část těchto onemocnění lze přímo kauzálně spojit s HCV infekcí, a jsou tedy považována za extrahepatální manifestaci HCV infekce, nikoliv za běžnou koincidence dvou onemocnění. Extrahepatální manifestace lze většinou pozitivně ovlivnit protivirovou léčbou HCV. Prevalence extrahepatálních manifestací je převážně nezávislá na stupni jaterní fibrózy.<sup>13,14</sup> Prevalenci komorbidit u osob s chronickou HCV infekcí, včetně procentuální části, kdy lze HCV považovat za příčinu komorbidit, ukazuje Obrázek 3.<sup>13</sup>

### Obrázek 3. Prevalence komorbidit u chronické HCV infekce, včetně procentuální části, kdy lze HCV považovat za příčinu dané komorbidity



**Tabulka 5. Extrahepatální manifestace HCV a jejich klasifikace podle síly důkazů o jejich kauzální souvislosti s HCV**

Jistá asociace s HCV <sup>1</sup>	Významná asociace s HCV <sup>2</sup>	Možná asociace s HCV <sup>3</sup>	Neověřená asociace s HCV <sup>4</sup>
Smíšená kryoglobulinémie	B-NHL	Sicca syndrom	Polymyositida /dermatomyositida
Kryoglobulinemická vaskulitida	Monoklonální gamapatie	Polyartritida	Panarteritis nodosa
	Porfyria cutanea tarda	Pruritus	Behçetův syndrom
	Glomerulonefritida	Osteoskleróza	Chronická urtika
	Autoimunitní tyreoiditida	Fibromyalgie	Psoriáza
	Papilární karcinom štítné žlázy	Periferiní neuropatie	Moorenův korneální vřed
	Diabetes mellitus 2. typu	Kardiovaskulární postižení	
		Lichen planus	

Legenda: <sup>1</sup> HCV je etiologický agens, je detekovatelný ve většině případů. <sup>2</sup> HCV je detekovatelný u významné části pacientů ve srovnání s ostatní populací, rozdílná je geografická distribuce, etiologická role HCV je podpořena patogenetickými studiemi. <sup>3</sup> Role HCV byla podpořena kohortovými studiemi. <sup>4</sup> Role HCV byla podpořena neověřenými pozorováními.  
B-NHL: B-buněčný non-Hodgkinův lymfom.

### 2.3. HCV/HIV koinfekce

Koinfekce s HIV negativně ovlivňuje průběh HCV infekce. Koinfikované osoby, zejména ty s pokročilým imunodeficitem (počet CD4 < 200 /mm<sup>3</sup>), mají významně urychlenou progresi jaterní fibrózy do cirhózy a dekompenzované cirhózy ve srovnání s HCV monoinfikovanými osobami.<sup>15–17</sup> Ve vyspělých zemích světa je úmrtnost na jaterní komplikace související s HCV infekcí u osob s HIV hlavní příčinou úmrtí. V USA se jedná o 47 % všech úmrtí HIV pozitivních osob.<sup>18,19</sup> Není jasné, zda HCV negativně ovlivňuje průběh HIV infekce. Nicméně po zahájení antiretrovirové terapie nedochází u koinfikovaných osob k tak rychlé obnově CD4+ buněk, jako je tomu u HIV monoinfikovaných pacientů.<sup>20,21</sup> Rychlejší progresi HIV u HCV/HIV koinfikovaných osob prokázaly pouze některé studie.<sup>22–24</sup> Negativní zdravotní důsledky HCV na průběh HIV infekce mohou být do značné míry spojeny s negativním vlivem injekčního užívání drog (bakteriální infekce apod.), které je s HCV infekcí u HIV osob silně asociováno.<sup>25,26</sup> HCC se u koinfikovaných HCV/HIV vyvíjí v mladším věku než u HCV monoinfikovaných.<sup>27,28</sup>

### 3. Cesty přenosu

#### 3.1. Přenos asociovaný se zdravotní péčí

Nedostatečný systém kontroly a nedostatečné uplatňování opatření namířených proti šíření krví přenosných infekcí byl 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.<sup>29–31</sup> Česká republika patří mezi země s dlouhodobě i historicky vysokou kvalitou a bezpečností transfuzní služby. Počty přenosů HCV infekce v posledních 10 letech v ČR podle výročních zpráv SÚKL pro hemovigilanci ukazuje Tabulka 6.

**Tabulka 6. Počty přenosů HCV infekce ve vztahu k vydaným transfuzním přípravkům v letech 2008–2018 v ČR**

Rok	Počet vydaných balení transfuzních přípravků	Počet přenosů HCV	Stupeň přiřaditelnosti	Transfuzní přípravek – zdroj
2018	569 210	1	3	erythrocyty
2017	571 955	1	3	erythrocyty
2016	568 665	0		
2015	584 587	3	3	trombocyty
2014	600 757	0		
2013	439 693	0		
2012	794 340	0		
2011	neuveдено	0		
2010	891 510	2	1xNP;1x0	Erythrocyty
2009	neuveдено	0		
2008	neuveдено	1	0	

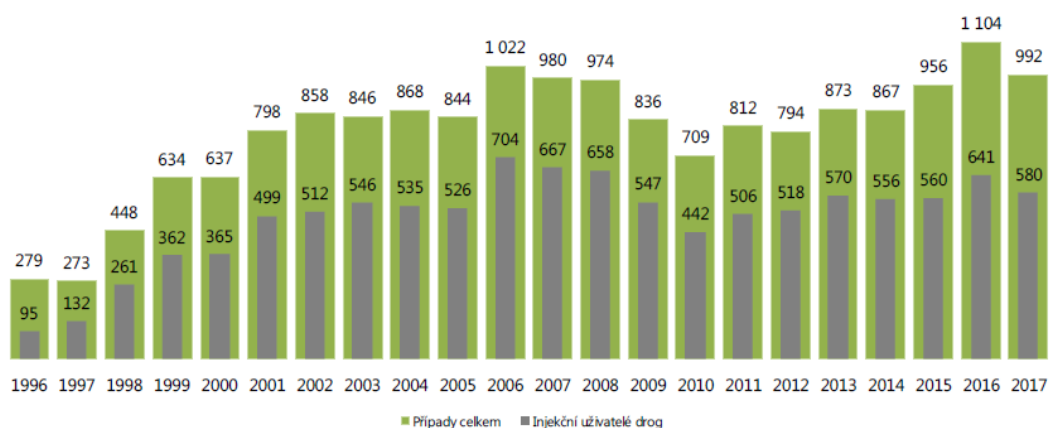
Legenda: Stupeň přisuzovatelnosti – vyjadřuje pravděpodobnost souvislosti posuzované závažné nežádoucí reakce s podáním transfuzního přípravku. Stupeň NP (nelze posoudit): nejsou k dispozici dostatečné údaje pro posouzení přisuzovatelnosti. Stupeň 0 (vyloučena nebo nepravděpodobná): existují přesvědčivé důkazy mimo rozumnou pochybnost, že nežádoucí reakce vyplývá z jiných příčin, nebo pokud důkazy jasně nasvědčují, že nežádoucí reakce vyplývá z jiných příčin. Stupeň 1 (možná): neexistují jasné důkazy nasvědčující tomu, že nežádoucí reakce vyplývá z transfuze lidské krve nebo jejích složek nebo z jiných příčin. Stupeň 2 (pravděpodobná): důkazy jasně nasvědčují, že nežádoucí reakce vyplývá z transfuze lidské krve nebo jejích složek. Stupeň 3 (jistá): existují přesvědčivé důkazy mimo rozumnou pochybnost, že nežádoucí reakce vyplývá z transfuze lidské krve nebo jejích složek. Zdroj: <http://www.sukl.cz/vyrocní-zpravy-k-hemovigilanci-archiv>, přistoupeno 19.10. 2019.

V roce 2010 bylo na celém světě spojeno s některým rizikem možného přenosu HCV kolem 5 % všech invazivních zdravotních procedur.<sup>32,33</sup> Možný přenos HCV je jedním z hlavních argumentů proti opakovanému používání invazivního instrumentaria.

### 3.2. Přenos mezi lidmi užívajícími drogy

Z celosvětového pohledu je injekční užívání drog příčinou HCV infekce ve 23 % všech nových případů. Kolem 10 % všech případů infekce je v současné době podmíněno užíváním drog.<sup>1</sup> Osoby užívající drogy (*People Who Inject Drugs, PWID*) mají vyšší riziko mortality z jakékoliv příčiny, což je dáno kombinací jejich závislosti, nízkou socioekonomickou úrovní a horším přístupem ke zdravotnické péči, než mají ostatní populace.<sup>34,35</sup> Podle dostupných údajů je v České republice spojeno s užíváním drog až 2/3 všech nově hlášených případů HCV infekce, viz Obrázek 4. Podrobně je epidemiologie HCV mezi uživateli drog v ČR popsána v kapitole 4.2.

**Obrázek 4. Hlášené případy akutní/chronické HCV infekce v letech 1996–2017 a podíl nitrožilních narkomanů na tomto počtu**



Zdroje: ISIN, Mravčík V. et al. Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti. Výroční zpráva ve věcech drog v České republice v roce 2017.

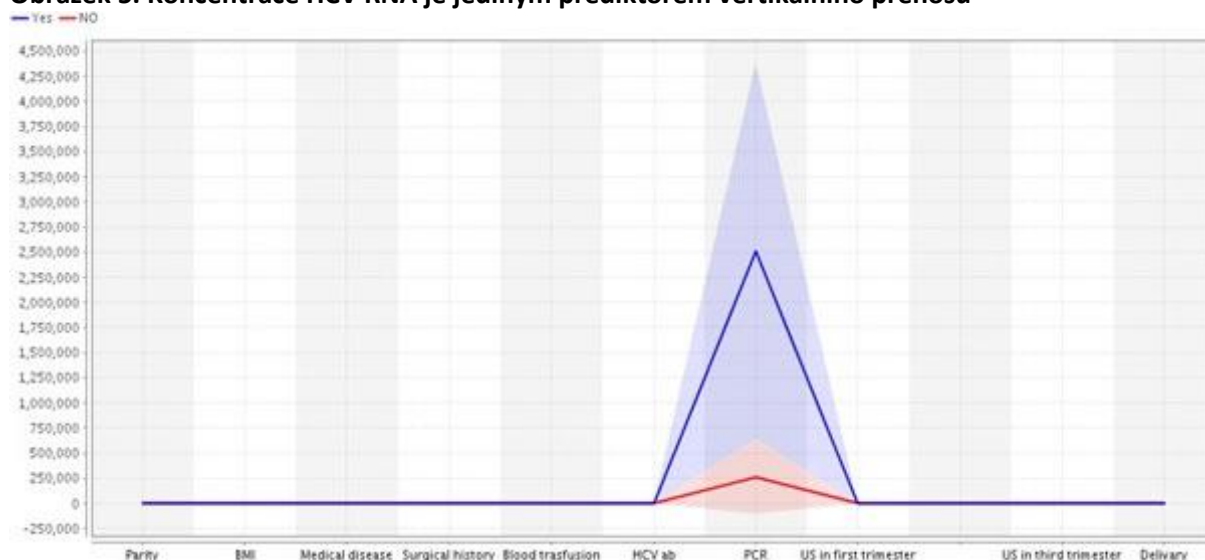
### 3.3. Jiné cesty přenosu

Do této skupiny jsou řazeny následující cesty přenosu:

- **Vertikální přenos** (z matky na novorozence): K přenosu HCV dojde ve 4–8 % případů, pokud je matka monoinfikovaná HCV. Jedná-li se u matky o HCV/HIV koinfekci, je přenos HCV popisován v 11–25 % případů.<sup>36</sup> Jediným prokázaným faktorem asociovaným s vertikálním přenosem HCV je koncentrace sérové HCV RNA u matky (Obrázek 5).
- **Přenos pohlavním stykem** je vzácností u heterosexuálních nepromiskuitních párů. Riziko významně narůstá při koinfekce HCV/HIV, a především u mužů majících sex s muži (*Men having Sex with Men, MSM*).<sup>37</sup>
- **Tetování, piercing** a další perkutánní techniky (např. akupunktura, baňkování). K přenosům HCV dochází pouze při porušení základních hygienických pravidel.<sup>38</sup>
- **Přenos s účastí zdravotnického pracovníka.** Ve spojení se zdravotními pracovníky (*Health Care Workers, HCW*) lze uvažovat o dvojím způsobu přenosu: a) pacient-zdravotník – podle prospektivních studií dochází k přenosu pravděpodobně v cca 2 % případů, kdy je HCW exponován prokazatelně HCV RNA pozitivní krvi pacienta. Zatím nebyl zaznamenán případ přenosu HCV při prostém kontaktu celistvého kožního krytu s kontaminovanou krví.<sup>39</sup> Vzácný

je také přenos cestou permukosální expozice. b) směr zdravotník-pacient. Epidemiologické parametry HCV infekce se mezi HCW nijak neliší od běžné populace. Proto je i riziko přenosu HCV infekce ze zdravotníka na pacienta epidemiologicky nevýznamné, přenosy jsou vzácné, dosud bylo popsáno několik málo případů.

**Obrázek 5. Koncentrace HCV RNA je jediným prediktorem vertikálního přenosu**



Zdroj: Elrazek A et al. Prediction of HCV vertical transmission: what factors should be optimized using data mining computational analysis. *Liver Int.* 2017; 37: 529–533. DOI: 10.1111/liv.13146

## 4. Epidemiologie HCV v České republice

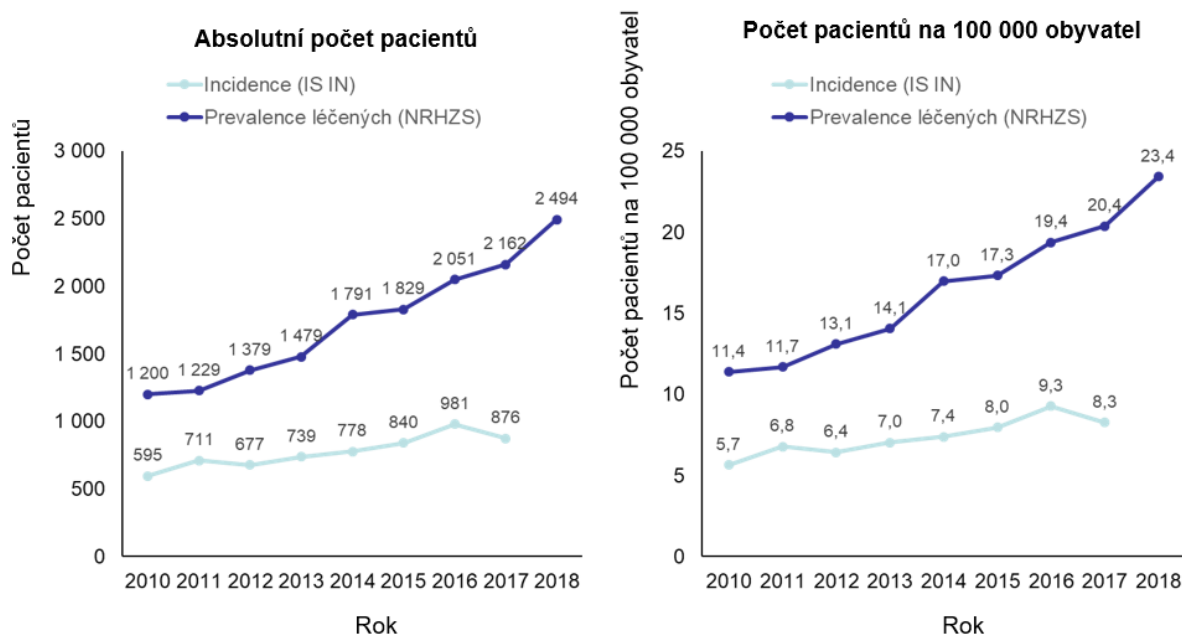
### 4.1. Celá populace

Při sérologickém průzkumu v roce 2001<sup>40</sup> byla prokázána prevalence anti-HCV protilátek v běžné populaci ČR u 0,2 % vyšetřených osob. Další séroprevalenční studie byla publikována v roce 2015<sup>41</sup> a její výsledky v různých věkových skupinách ukazuje Tabulka 7. Je vidět, že celková prevalence HCV RNA pozitivita byla 0,93 % a nejvyšší prevalence byla ve věkové skupině 18–44 let (při počítání z roku 2015). Počet hlášených případů HCV infekce do Informačního systému infekčních nemocí – dříve EPIDAT ve vztahu k počtu léčených pacientů ukazuje Obrázek 6. Demografický profil pacientů ČR z roku 2018 ukazují Obrázek 7 a Obrázek 8. Z těchto údajů vyplývá, že nejrizikovější skupinou jsou osoby věku 20–50 let (k roku 2018).



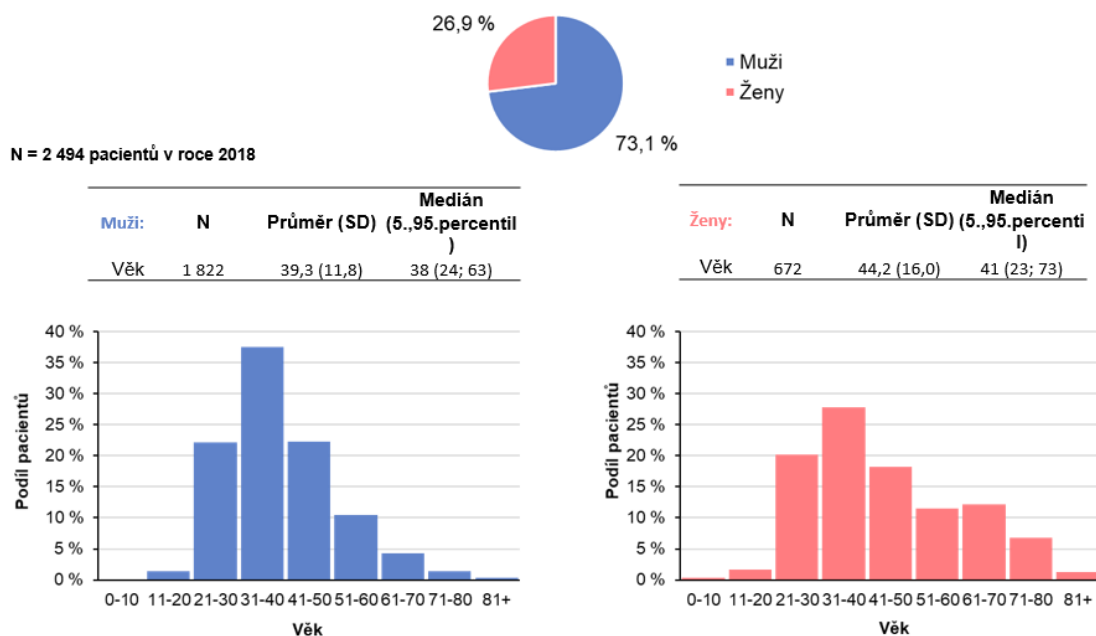
## Obrázek 6. Počet hlášených případů HCV infekce a počet léčených pacientů s HCV infekcí v letech 2010–2018

Počet pacientů v čase mírně narůstá (s občasnými fluktuacemi) jak z pohledu incidence, tak prevalence. V posledním sledovaném roce 2018 je prevalence léčených pacientů 2 494 (23,4 na 100 000 obyvatel).



Zdroj dat: NRHZS 2010-2018 a IS IN 2010-2017

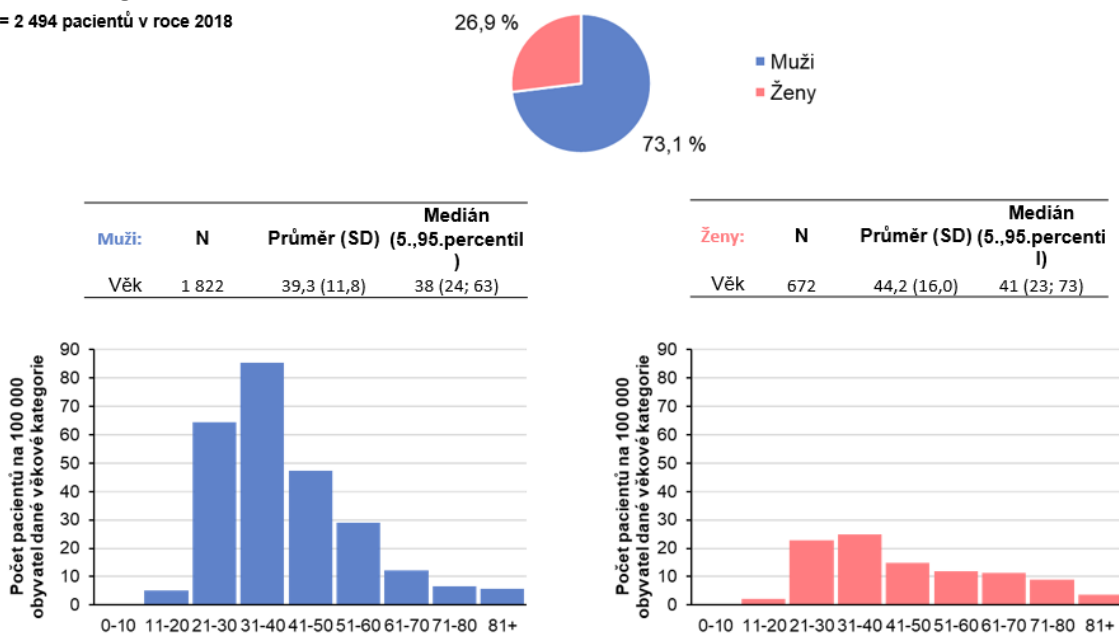
## Obrázek 7. Demografický profil prevalentních pacientů v roce 2018



Zdroj dat: NRHZS 2010-2018

## Obrázek 8. Demografický profil prevalentních pacientů v roce 2018 na 100 000 obyvatel dané věkové kategorie

N = 2 494 pacientů v roce 2018



Z celkového počtu 2 494 pacientů je v roce 2018 26,9 % žen a 73,1 % mužů. Průměrný věk se směrodatnou odchylkou činí 39,3 (11,8) let u mužů a 44,2 (16,0) u žen; medián (5.,95.percentil) je 38 (24; 63) let u mužů a 41 (23; 73) u žen.

Zdroj dat: NRHZS 2010-2018

Tabulka 7: Prevalence anti-HCV a HCV RNA v populaci České republiky v roce 2015

Parametr	Počet (N)	Anti-HCV poz N (%)	95 % CI	HCV RNA poz N (%)	95 % CI
Pohlaví					
Žena	1535	15 (0,98 %)	0,59–1,61	6 (0,39 %)	0,18–0,85
Muž	1465	35 (2,39 %)	1,72–3,30	22 (1,50 %)	0,99–2,26
Věk (roky)					
18-29	554	11 (1,99 %)	1,11–3,52	7 (1,26 %)	0,61–2,58
30-44	866	31 (3,58 %)	2,53–5,04	18 (2,08 %)	1,32–3,26
45-59	702	6 (0,85 %)	0,39–1,85	3 (0,43 %)	0,15–1,25
60+	878	2 (0,23 %)	0,06–0,83	0 (0,0 %)	0,0–0,44
Celkem	3000	50 (1,67 %)	1,27–2,19	28 (0,93 %)	0,65–1,35

### 4.2. HCV mezi osobami užívajícími drogy (PWID)

Text kapitoly 4.2 je součástí akčního plánu „Eliminace virové hepatitidy typu C mezi uživateli drog v České republice“ vytvořeného Národním monitorovacím střediskem pro drogy a závislosti a přijatého Radou vlády 21. 8. 2019. Podle mínění autorů KDP je zapotřebí, aby informace byly obsaženy i v KDP, protože se jedná o nejpřesnější epidemiologická data týkající se vysoce rizikových osob, která jsou v ČR dostupná. A jako taková jsou východisky pro řadu doporučení týkající se této důležité skupiny osob.

#### 4.2.1. Epidemiologie

V zemích EU dosahuje aktuálně séroprevalence HCV mezi PWID úrovně 15 % až 91 %, většina zemí však hlásí míry prevalence anti-HCV nad 40 %.<sup>42</sup> Míra incidence (*incidence rate, force of infection*) HCV mezi

PWID v 9 zemích EU podle nedávno provedeného systematického přehledu studií publikovaných v letech 2000–2012 dosáhla 3–66 % za rok, medián 13 %, mezikvartilové rozpětí 9–28 %.<sup>43</sup>

Prevalence anti-HCV mezi PWID v ČR se pohybuje v závislosti na uživatelských charakteristikách vzorku vyšetřovaných mezi 15 % a 70 % s tím, že hodnoty v rozmezí 15–40 % jsou typické pro klienty nízkoprahových programů.<sup>44–50</sup> Reprezentativní (nezatížená zkrácením daným předvýběrem probandů nebo diagnostickým charakterem testování) séroprevalenční studie byla mezi klienty nízkoprahových zařízení ČR provedena v letech 2002–2003 na souboru 760 PWID, zjištěná séroprevalence byla 34,97 % (95 % CI: 31,56–38,35).<sup>45,48</sup> Poslední séroprevalenční studie HCV mezi PWID proběhla v ČR v roce 2018. Jednalo se o multicentrickou průřezovou studii zkoumající prevalenci anti-HCV pomocí imunochemických testů kapilární krve či slin u 709 aktivních PWID kontaktovaných v nízkoprahových programech ve všech krajích ČR exhaustivním výběrem (tj. k účasti byli vyzváni všichni klienti, kteří program navštívili v době realizace studie. Reaktivita anti-HCV byla prokázána ve 37,1 % případů. Míra incidence HCV infekce u PWID byla v ČR v minulém desetiletí hlášena mezi 11 a 15 případy na 100 sledovaných osob za rok.<sup>47,48</sup> Při odhadovaném počtu PWID v ČR cca 39,5 tis, séroprevalenci anti-HCV 35–37 % a 70 % přechodu do chronicity,<sup>43</sup> lze tedy v ČR odhadnout 9,5 tis. až 10,5 tis. aktivních PWID s chronickou HCV. Další tisíce osob s chronickou HCV lze předpokládat mezi bývalými PWID v léčbě závislostí či mimo ni.

#### 4.2.2. Prevence přenosu HCV u injekčních uživatelů drog

Vakcína proti HCV, ať už k preventivnímu nebo terapeutickému použití, není dostupná. Základem prevence krví přenosných onemocnění u PWID je soubor *harm reduction* intervencí, který se v posledních letech stal součástí hlavního proudu národních i mezinárodních veřejno-zdravotních a drogových politik. Jde zejména o programy distribuce jehel a stříkaček a opiátovou substituční léčbu (OST), jejichž objem a dostupnost zaznamenaly v posledních letech v Evropě nebývalý vzestup, ale patří sem i daleko širší spektrum intervencí, jako jsou poradenské a informační programy směřující k redukci rizikového chování, aplikační místnosti, vrstevnické programy, terénní programy, nabídka testování v komunitním prostředí a různé další strategie směřující k ochraně ohrožených populací.<sup>51–53</sup> Celosvětově je však pokrytí populace PWID *harm reduction* intervencemi poměrně nízké: odhaduje se na 33 (95 % CI: 21–50) jehel a stříkaček distribuovaných ve výměnných programech na jednoho uživatele ročně a 16 % PWID pokrytých OST. Pouze méně než 1 % PWID žije v zemích s vysokým pokrytím výměnnými programy a OST (> 200 jehel a stříkaček na jednoho PWID ročně a > 40 % IU opioidů v OST). Většina zemí má nízké pokrytí (< 100 jehel a stříkaček na jednoho PWID ročně a < 20 % IU opioidů v OST).<sup>54</sup>

Bylo potvrzeno, že OST snižuje riziko HIV a HCV infekce mezi PWID a preventivní účinek je zesílen v případě současného zapojení PWID jak do opiátové substituční léčby, tak do programu distribuce jehel a stříkaček.<sup>55–57</sup> Studie, které zkoumaly nezávislý a kombinovaný efekt opiátové substituční léčby a programu výměny jehel a stříkaček na incidenci HCV, došly k závěru, že kombinace těchto dvou intervencí zesílila efekt redukce šíření HCV infekce.<sup>58,59</sup>

V roce 2018 bylo v ČR v OST registrováno celkem 2312 pacientů, jejich počet však od roku 2012 stagnuje. Podíl problémových uživatelů opioidů v OST je omezený. V průměru bylo v ČR v r. 2018 registrováno v substituční léčbě 22,6 % problémových uživatelů opioidů<sup>50,60</sup> V Praze, kde se nachází 69 % odhadovaných problémových uživatelů opioidů celé ČR, je podíl registrovaných v substituci 17,6 %.

Rovněž v ostatních krajích s významným počtem problémových uživatelů opioidů je jejich podíl v substituci velmi nízký. Významný počet pacientů v OST a lékařů poskytujících OST se však v ČR nachází mimo hlásný systém. Na základě odhadu z průzkumu mezi lékaři z let 2014, 2016 a 2018 se mimo registr nachází 1500–3500 pacientů. I se započítáním neregistrovaných pacientů se ČR nachází v pokrytí OST mezi zeměmi s nízkým až středním pokrytím.<sup>61</sup>

Problémem zůstává finanční dostupnost substitučních preparátů s účinnou látkou buprenorfin. Monopreparáty s buprenorfinem nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění a pacient tedy zaplatí v lékárně plnou cenu. Kombinovaný preparát Suboxone® 8 mg je jako jediný hromadně vyráběný substituční preparát od r. 2010 hrazen ze zdravotního pojištění, ale v praxi je počet pacientů na hrazeném Suboxone® odhadován na několik desítek. Pacienti tak musí za preparát hradit plnou cenu v řádu tisíců Kč měsíčně.<sup>62,63</sup>

Další překážkou většího efektu substituční terapie je skutečnost, že většina injekčních uživatelů drog v ČR si aplikuje pervitin a substituční léčba u centrálních stimulancií není dosud celosvětově standardně dostupná. Jsou však k dispozici jiné specifické intervence, které se u uživatelů stimulancií ukazují jako účinné, např. se jedná o tzv. incentive motivovanou terapii (*contingency management therapy*), která se ukázala jako účinná také při léčbě závislosti na metamfetaminu.<sup>64,65</sup>

*Harm reduction* intervence pro PWID jsou v ČR poskytovány v síti nízkoprahových služeb, které tvoří kontaktní centra a terénní programy. Hlavními poskytovanými službami v oblasti prevence a léčby infekcí mezi uživateli drog je výměna jehel a stříkaček, distribuce kondomů, testování na infekční nemoci, poradenství a zprostředkování léčby infekcí. Nízkoprahové programy bývají často místem prvního kontaktu s uživateli, kteří se rozhodují nastoupit do adiktologické léčby. Programy kontaktních center a terénních programů mohou fungovat samostatně, ale často jsou úzce propojeny (společný tým, kancelář). Počet nízkoprahových programů v ČR se dlouhodobě pohybuje okolo 100. V r. 2017 jich bylo 108, v tom 54 kontaktních center a 54 terénních programů. V kontaktu s nimi bylo 33,1 tis. PWID.<sup>50,60</sup> **Chyba! Záložka není definována.**

Distribuci stříkaček, jehel a dalších parafernálií v roce 2017 realizovalo všech 108 nízkoprahových programů. Množství distribuovaného materiálu dlouhodobě rostlo, ale od roku 2014 se stabilizovalo přibližně na počtu 6,5 mil. kusů. V roce 2018 byl zaznamenán meziroční nárůst o 530 tis na 6,9 mil kusů. Množství injekčního materiálu distribuovaného v jednotlivých krajích odpovídá relativnímu počtu injekčních, resp. problémových, uživatelů drog. Množství distribuovaného injekčního materiálu v roce 2018 dosáhlo průměrného počtu 213 kusů injekčního náčiní na jednoho uživatele v kontaktu s výměnnými programy.<sup>50</sup> V přepočtu na jednoho odhadovaného uživatele to celkem představuje 176 kusů ročně, což je podle WHO v rámci prevence přenosu HIV v pásmu středního pokrytí. Pro efektivní prevenci HIV je žádoucí dosáhnout vysokého pokrytí, které je definováno jako distribuce 200 a více kusů jehel na 1 injekčního uživatele za rok.<sup>66</sup>

V nízkoprahových programech jsou, zejména v rámci prevence infekčních onemocnění, nabízeny další pomůcky k bezpečnější přípravě a aplikaci drog: sterilní voda, filtry, nádoby k rozpuštění drogy, alkoholové polštářky k dezinfekci kůže, škrtidla, náplasti, buničina. Pro snížení rizika přenosu infekcí sexuální cestou jsou distribuovány kondomy a lubrikanty. V rámci prevence injekčního užívání jsou distribuovány želatinové kapsle pro perorální užití pervitinu, plastové trubičky pro šňupání či aluminiová fólie pro inhalaci heroínu.<sup>50</sup>

V roce 2018 nabízelo možnost testování na HIV 82 programů, na HBV 64, na HCV 90 a na syfilis 58 programů. Od roku 2008 je patrný dlouhodobý nárůst počtu provedených testů, v roce 2018 bylo v nízkoprahových programech provedeno 3,4 tis testů anti-HCV.<sup>50,60</sup>

Z nízkoprahových programů jsou hlášeny potíže s motivováním klientů pro provedení testu, většinou kvůli obavám z výsledku testu či nezájmu o test na HIV; obava z nakažení je nízká. Jako výhodné se jeví poskytování incentív, např. v podobě zajímavého, pro klienty méně dostupného harm reduction materiálu. Největší obavu u klientů vzbuzuje HCV, zařízení udávají, že se setkávají s klienty, kteří testování nepodstupují z důvodu dřívějšího reaktivního testu; část této klientely nepodstoupila další vyšetření či léčbu. Problémy existují rovněž při předání do další diagnosticko-léčebné péče na specializovaném klinickém pracovišti, a to i v případě klienta s reaktivním výsledkem screeningového testu.<sup>50</sup>

#### 4.2.3. Bariéry přístupu uživatelů drog k léčbě a jejich překonávání

Byla popsána celá řada faktorů a překážek na straně pacientů, poskytovatelů péče i léčebného systému, které brání zahájení a udržení PWID v léčbě HCV, jako je zpoždění v poskytování péče a problémy s návazností péče, mezery v režimech financování, formální pravidla pro účast aktivních uživatelů drog v léčbě, obavy v souvislosti s přidruženými onemocněními, obavy z vedlejších účinků léčby včetně např. deprese, strach z návratu k užívání drog, tíživá sociální situace a obtížné sociální fungování, finanční problémy, problémy s dojížděním, zaneprázdnění péčí o děti a jiné osoby blízké, nedostatek poradenství a informací o léčbě nebo stigmatizace uživatelů drog.<sup>67,68</sup> Stigmatizace a negativní, necitlivý či neinformovaný postoj personálu k uživatelům drog představuje obzvláště významnou překážku, neboť důvěra uživatelů drog hraje důležitou roli v přístupu a kontaktu se službami.<sup>69</sup>

Ukázalo se, že účinnou strategií, jak zvládat potenciální bariéry při vstupu do léčby a v jejím průběhu, je multidisciplinární přístup. V oblasti léčby infekcí u uživatelů drog bývají týmy složeny ze specialisty na návykové poruchy, infektologa či gastroenterologa v případě léčby virových hepatitid, všeobecného nebo praktického lékaře, sestry, psychologa (poradce), sociálního pracovníka, a dalších. Léčebný model integrující léčbu závislosti a léčbu infekcí v jednom programu (nejčastěji na bázi rezidenčního programu pro uživatele drog nebo programu poskytujícího opiátovou substituční léčbu), tzv. one-stop-shop model, výrazně zvyšuje adherenci k léčbě.<sup>70,71</sup>

#### 4.2.4. Význam léčby jako prevence

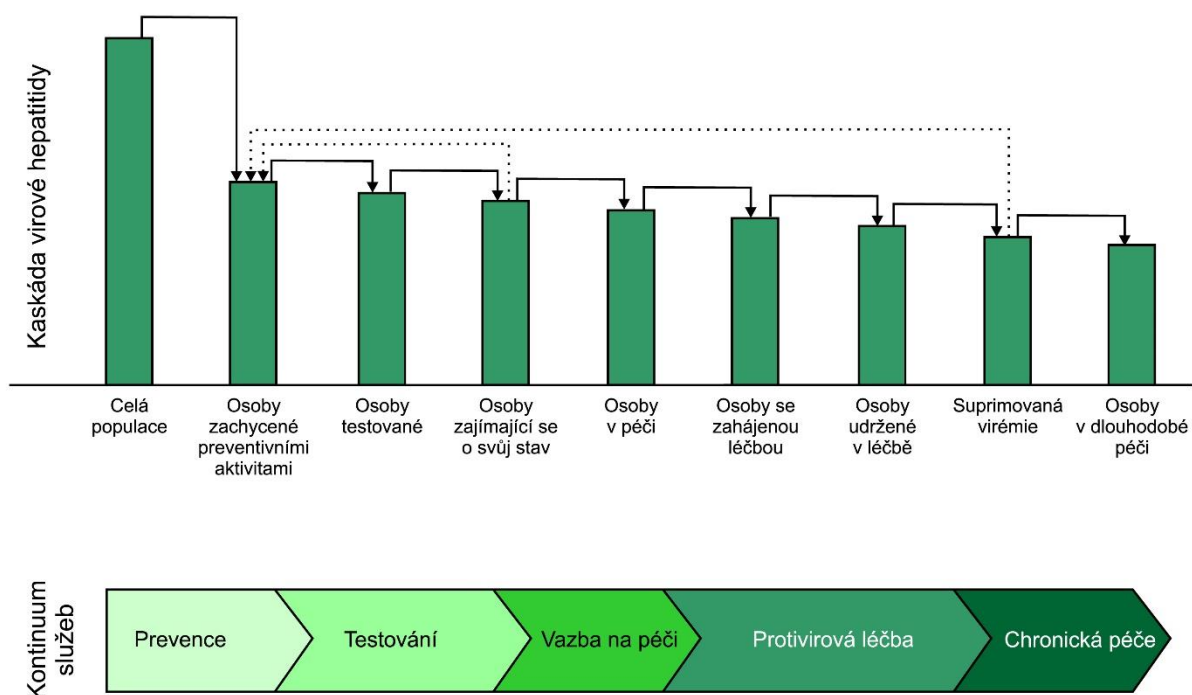
Ukazuje se, že dosažení významné redukce HCV prevalence pouze prostřednictvím *harm reduction* intervencí je obtížné a že bez rozšíření léčby nebude podstatná redukce výskytu HCV, případně její eliminace, možná.<sup>72,73</sup> Analýzy modelující vliv léčby HCV na prevenci jejího šíření ukázaly, že protivirová léčba HCV u PWID snižuje prevalenci HCV infekce, a tedy i riziko přenosu HCV a šíření infekce na populační úrovni. Tento koncept je označován termínem *léčba jako prevence (treatment as prevention, TasP)*. Vliv léčby je dostatečně silný a vede k významnému snížení prevalence HCV také v případě poměrně nízkého podílu infikovaných PWID v léčbě.<sup>74,75</sup> Preventivní efekt léčby je navíc tím vyšší, čím nižší je výchozí prevalence HCV v populaci.<sup>76</sup> Recentně byla publikována analýza, která modelovala budoucí výskyt HCV mezi injekčními uživateli drog v závislosti na pokrytí léčbou HCV, opiátovou substituční léčbou, výměnnými programy jehel a stříkaček na datových souborech z 11 zemí, včetně

ČR.<sup>77</sup> V ČR byla ve srovnání s ostatními zeměmi poměrně nízká prevalence chronické HCV mezi PWID (21 %) a současně vysoké pokrytí léčbou HCV (ročně odhadem asi 500 osob, tj. kolem 5 % chronicky nemocných). Při současném léčebném pokrytí by při přechodu z interferonové léčby na léčbu přímo působícími antivirotiky (DAA) došlo v 10letém horizontu 2016–2026 k významnému poklesu prevalence chronické HCV v ČR o třetinu na 13 %, při zdvojnásobení léčebného pokrytí by došlo k poklesu na cca 2 % chronické HCV a při dalším zdvojnásobení by došlo k eliminaci HCV v ČR.

#### 4.2.5. Kaskáda péče

V Evropě, včetně ČR, tvoří PWID většinu infikovaných, a představují tedy klíčovou populační skupinu pro strategii eliminace výskytu HCV v populaci. Poslední klinická a strategická doporučení prioritizují PWID ve včasné diagnostice i v léčbě HCV.<sup>42</sup> K dosažení co nejvyššího počtu osob vyléčených z HCV infekce by měla vést tzv. HCV kaskáda: od dostupného testování po zajištění léčby a udržení v ní – schematicky kaskádu péče ukazuje Obrázek 9.

**Obrázek 9. Kaskáda péče v oblasti HCV**



Zdroj: World Health Organization (2016)

V reálných podmínkách jsou míra odhalení infekcí mezi PWID a míra vstupu PWID do léčby poměrně nízké. V nedávném systematickém přehledu z Evropy bylo zjištěno, že nediodagnostikována zůstává polovina (medián 49 %) infikovaných PWID a že z diagnostikovaných se pouze 10 % dostane do léčby.<sup>43</sup> Pro Evropu byla globální strategie eliminace virových hepatitid rozpracována v akčním plánu, který přijalo 53 zemí evropského regionu. Jedním z cílů tohoto akčního plánu stanoveným s termínem plnění do roku 2018 je existence národních strategií, resp. akčních plánů k eliminaci hepatitid.<sup>78</sup>

V červnu 2018 přijal Evropský parlament rezoluci (uveřejněnou v Úředním věstníku Evropské unie pod č. 2018/C 334/11), kterou vyzval Komisi a členské státy EU, aby vyvinuly komplexní strategii se zaměřením na HIV/AIDS, tuberkulózu a hepatitidu C. Součástí má být:

- stanovit hepatitidu C a její eliminaci jako prioritu veřejného zdravotnictví a zajistit pro tento cíl přiměřené zdroje,
- zahrnout do strategie všechny aspekty osvěty, prevence, diagnózy a léčby,
- podporovat multidisciplinární přístup, orientaci na pacienta a odstraňování bariér v přístupu k péči (včetně odstraňování diskriminace sociálně stigmatizovaných skupin),
- zajistit kvalitní surveillance a indikátory eliminace HCV.

K dosažení tohoto cíle je potřebná politická vůle a zdroje pro nákladově efektivní a evidence-based programy prevence, vyhledávání, léčby a následné péče. Přes vysokou účinnost léčby u jednotlivých pacientů nebude bez dalších intenzivních opatření na úrovni státu, zdravotnictví, adiktologických služeb, sociální péče a komunit dosaženo změny v nepříznivé epidemiologické situaci, která je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou a ohrožuje veřejné zdraví celé populace a generuje vysoké náklady.

EMCDDA provedlo k březnu 2018 rešerši národních strategií týkajících se HCV (strategie či akční plány týkající se HCV obecně nebo HCV mezi PWID) v zemích EU. Oficiální politiku k eliminaci HCV mělo 17 zemí EU a Norsko. Jedenáct zemí EU národní politiku nemělo, ale v Polsku a v Rumunsku se strategie připravovala. Na poslední konferenci Mezinárodní sítě pro hepatitidy u uživatelů drog (INHSU) v Lisabonu v září 2018 byla přijata deklarace k přijetí odpovídajících opatření, aby bylo možno splnit cíle globální strategie eliminace HCV do roku 2030. Byla doporučena následující opatření:

- Posílení služeb zaměřených na snižování škod. Vlády by měly zlepšit přístup k harm reduction službám a zabezpečit a posílit finanční podporu těchto služeb.
- Zvýšit dostupnost zdravotních služeb pro uživatele drog. Zdravotní služby musí být dostupné, přístupné a přijatelné pro uživatele drog na základě lékařské etiky, destigmatizace, nediskriminace a práva na zdraví. Aktivní užívání drog nesmí být kritériem přístupu nebo úhrady léčby. Existující adiktologické služby pro uživatele drog by měly poskytovat také služby v oblasti HCV.
- Podpora komunit a komunitních programů. Programy musí zahrnovat posílení komunit, zejména ve vztahu ke službám pro uživatele drog. Služby testování a zdravotní péče v oblasti HCV by měly být posíleny a přesměrovány směrem k uživatelům drog. Vlády by měly podporovat peer programy a komunitní programy vytvořené a realizované uživateli drog pro uživatele drog.
- Zlepšení přístupu k finančně dostupné diagnostice a léčbě. Dotčená cílová skupina, aktivisté, výzkumníci, poskytovatelé péče, manažeři programů, harm reduction experti, farmaceutické firmy<sup>f</sup> a tvůrci politiky musí společně vyjednávat lepší ceny pro diagnostiku a léčbu a společně usilovat o rozšíření přístupu k léčbě.
- Eliminovat stigma, diskriminaci a násilí. Dotčená cílová skupina, aktivisté, výzkumníci, poskytovatelé péče, manažeři programů, harm reduction experti, farmaceutické firmy a tvůrci politiky musí společně usilovat o eliminaci stigmatu, diskriminace a násilí proti uživatelům drog.
- Reforma drogových politik. Státy musí urychleně zvážit reformu drogové politiky. To zahrnuje dekriminálníci užívání drog a/nebo držení drog pro vlastní potřebu, dekriminálníci používání a držení sterilního injekčního náčiní, redukci bariér při poskytování opiatové substituční léčby

<sup>f</sup> Farmaceutické firmy se řídí etickými standardy transparentní spolupráce (Evropské federace farmaceutického průmyslu a asociací-EFPIA), popř. Etickým kodexem Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP)

a prevence předávkování (např. naloxon) v komunitě a ve věznici. Tyto reformy pomohou snížit míru uvěznění uživatelů drog a míru infekce HIV a HCV, která je spojena se sdílením jehel a stříkaček (sterilní injekční materiál je ve vězení k dispozici výjimečně).

- Posílit úsilí při eliminaci HCV. Vlády a globální donoři musí poskytnout prostředky na realizaci národních plánů eliminace HCV v souladu s cíli WHO, které sami schválili.

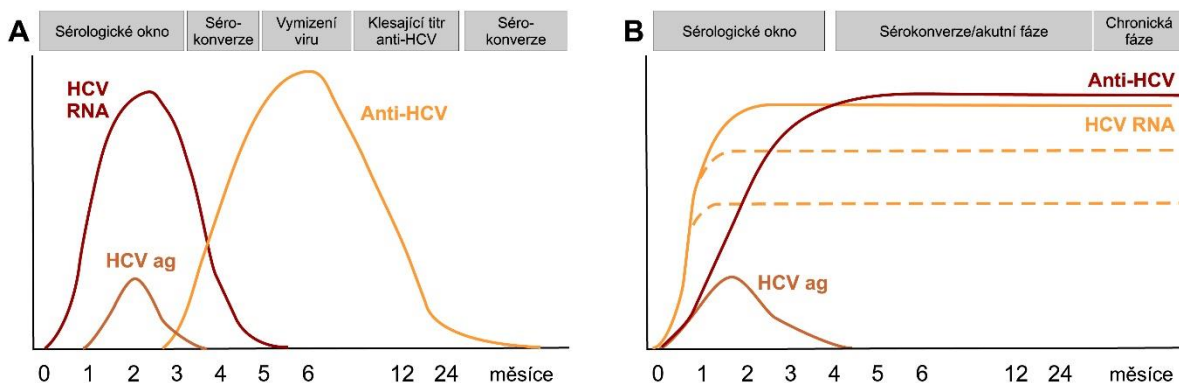
## 5. Diagnostická kritéria

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

### 5.1. Časový sled sérologických markerů HCV infekce

Přesný časový sled vývoje virologických a sérologických markerů HCV infekce není dosud jednoznačně určen. Příčinou je především významná individuální rozdílnost v imunitní reakci HCV exponované osoby, specifické vlastnosti infikujícího řetězce HCV a v neposlední řadě i různá sensitivita použitých vyšetřovacích metod jednotlivých sérologických markerů HCV infekce. Obrázek 10 ilustruje, že po počáteční fázi 1–2 týdnů od expozice, kdy nelze detekovat žádný z virologických či sérologických parametrů infekce, se objevuje HCV RNA, HCV core antigenu p22. Poté následuje období cca 6–10 týdnů, kdy nelze detekovat anti-HCV protilátky. Období okna: Všechny diagnostické kity určené k detekci anti-HCV mají nevyhnutelně určité období, kdy v počátcích infekce nejsou schopny poskytnout pozitivní výsledek detekce, tj. anti-HCV protilátky jsou nedetekovatelné, přestože je exponovaná osoba již HCV infikovaná<sup>8</sup>. Detekce HCV RNA se běžně pro detekci infekce v časných fázích nepoužívá (přestože má nejkratší fázi okna, kolem 1 týdne) především pro vysoké náklady.<sup>79</sup> Mezi imunosuprimovanými osobami, včetně HIV pozitivních, se může vyskytnout tzv. séronegativní HCV infekce, kdy taková osoba je trvale (nejenom v počátcích infekce) anti-HCV negativní a zároveň HCV RNA pozitivní.<sup>80–82</sup>

**Obrázek 10. Přibližný časový vývoj virologických a imunologických markerů HCV infekce. A) akutní HCV se spontánní eliminací, B) chronická infekce**



<sup>8</sup> Ke zkrácení období okna lze použít metody detekce HCV core antigenu p22 (HCVcAg). Tato metoda v ČR není dostupná.



## 5.2. Akutní HCV infekce

Akutní HCV infekce je diagnostikována velmi vzácně kvůli časté absenci klinických příznaků v akutním stadiu HCV infekce.

Spolehlivě lze stanovit diagnózu akutní HCV infekce pouze tehdy, je-li dokumentována nedávná sérokonverze na anti-HCV reaktivitu. Příčinou je skutečnost, že neexistuje sérologický marker akutní infekce HCV. Anti-HCV reaktivita se objevuje jako součást akutní HCV infekce a perzistuje pravděpodobně až do konce života. O akutní HCV infekci lze také hovořit v případech, kdy jsou klinické příznaky v souladu s obrazem akutní hepatitidy. Jde především o tyto příznaky:

- Sérová hladina ALT > 10x horní hranice normy
- Ikterus
- Nejsou známky chronického jaterního onemocnění nebo jiné možné příčiny akutní hepatitidy

Pozitivním momentem může být i identifikace možného rizikového faktoru přenosu infekce HCV. Ve fázi akutní infekce je pozitivní sérová HCV RNA, nicméně během akutní fáze infekce byla popsána krátká období negativity sérové HCV RNA. Jedno negativní vyšetření sérové HCV RNA tedy diagnózu HCV infekce nevylučuje a také nemusí znamenat v konkrétním případě spontánní eliminaci viru. Stanovení HCV RNA je třeba opakovat. Vhodný interval mezi vyšetřeními HCV RNA k potvrzení eliminace viru je 12 a 24 týdnů od vzniku podezření.

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

## 5.3. Chronická HCV infekce

Diagnóza chronické HCV infekce je založena na pozitivním průkazu sérové HCV RNA a anti-HCV protilátek v přítomnosti biochemických nebo histologických známek chronické hepatitidy (alternativou histologických změn je neinvazivní průkaz fibrózy jater). V případech akutní HCV infekce prakticky nedochází k eliminaci viru po více než 4–6 měsících od přenosu, proto může být pro definici chronické HCV infekce užít i tento časový parametr.

## 5.4. Reinfekce

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

## 6. Prevence HCV infekce

Vakcína proti HCV jako nejúčinnější nástroj prevence není dostupná. Prevence přenosu HCV proto spočívá ve snahách snížit riziko expozice viru HCV. Jde o velice širokou otázku, protože v různých populacích v různých regionech se míra rizika ve spojení se stejnou cestou přenosu velmi liší.

V celosvětovém měřítku se většina HCV přenosu děje či v minulosti udála ve zdravotnickém systému v důsledku nedostatečné kontroly rizikových procesů a metod. Typicky se jedná o prevenci přenosu HCV (a dalších krevních přenosných infekcí) v rámci transfuzní služby. WHO opakovaně publikovala standardy prevence přenosu HCV při poskytování zdravotní péče a doporučení týkající se vyšetřování dárců krve.<sup>83–85</sup> Všechna tato doporučení byla v ČR dodržována i před objevem HCV, a je tomu tak i v současnosti. V důsledku existence perodny okna, a to i při použití technik detekce nukleových kyselin (NAT) nelze však přenosu HCV krevní cestou zabránit zcela. V ČR jsou v současné době přenosy HCV touto cestou extrémně vzácností, viz Tabulka 6. Po zavedení screeningů všech dárců krve se nejdůležitější cestou šíření HCV infekce stalo šíření mezi osobami užívajícími drogy (PWID). Prevence přenosu HCV v této skupině osob musí podle WHO zahrnovat definovaná opatření adaptovaná na lokální podmínky a na HCV infekci:<sup>66</sup>

- 2) Programy výměny jehel a stříkaček
- 3) Programy substituční terapie, nejen opioidní
- 4) HCV testování a poradenství
- 5) Protivirovou léčbu
- 6) Prevenci a léčbu sexuálních přenosů
- 7) Cílené poskytování informací, poučení a komunikaci školeného personálu s PWID a jejich sexuálními partnery.
- 8) Vakcinaci HAV, HBV, případně diagnostiku a léčbu těchto infekcí

## 7. Protivirová léčba HCV infekce

V části věnující se protivirové léčbě autoři KDP použili dva výchozí texty: 1. WHO a 2. Doporučení EASL pro léčbu HCV infekce z roku 2018. Proti výchozímu textu WHO byly v textu KDP vynechány kapitoly věnující se protivirovým režimům, které nejsou v ČR dostupné a dále části, které jsou pro podmínky v ČR irelevantní (např. problematika zavádění virostatických režimů do léčebné praxe a problematika jejich dostupnosti na trhu). Naopak z textu EASL doporučení byly adoptovány části podrobně popisující lékové interakce jednotlivých virostaticů s dalšími léky běžně používanými v ČR (včetně virostaticů užívaných k léčbě HIV infekce), dále části detailně popisující použití jednotlivých protivirových režimů, a to včetně jediného genotypově specifického režimu. Autoři KDP si jsou vědomi skutečnosti, že v současné době jsou ze strany EASL připravována nová doporučení, je proto velmi pravděpodobné, že příslušné části KDP, které vycházejí z dokumentu EASL z roku 2018, bude nutno v brzké době aktualizovat.

## 8. Přímo působící virostatika

Do roku 2018 FDA nebo EMA schválily pro terapii HCV infekce celkem 13 přímo působících virostaticů (*Directly Acting Antivirals, DAA*) rozdělených do 4 tříd a několik fixních kombinací (FDC) DAA (Tabulka 8). Tabulka uvádí i virostatika, která již v současné době nejsou v ČR reálně na trhu dostupná (simeprevir, paritaprevir, dasabuvir, ombitasvir, daklatasvir). Těmto virostaticům proto není v dalších

kapitolách věnována pozornost. Stejně tak byla v ČR v průběhu roku 2020 zrušena maximální cena a úhrada léčivého přípravku Sovaldi, který obsahoval pouze sofosbuvir 400 mg. I režimy obsahující podání přípravku Sovaldi byly proto ze znění tohoto KDP vynechány.

**Tabulka 8. Přímo působící virostatika**

Inhibitory proteázy	NS3/4A	Inhibitory NS5A	Inhibitory polymerázy (nukleotidová analoga)	NS5B	Inhibitory polymerázy (non-nukleotidová analoga)	NS5B
Glekaprevir		Daklatasvir	Sofosbuvir		Dasabuvir	
Voxilaprevir		Velpatasvir				
Grazoprevir		Ledipasvir				
Paritaprevir		Ombitasvir				
Simeprevir		Pibrentasvir				
		Elbasvir				

## 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?

## Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

### Diagnostika

#### 1. U koho testovat HCV infekci?

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"> <li>Prevalence HCV infekce v testované skupině</li> <li>Procentuální část infikovaných osob, u kterých byla zahájena protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)</li> </ol>

#### 2. Které specifické populace v ČR testovat?

P (Pacient, Problém)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populace České republiky dle věku</li> <li>Populace České republiky dle zdravotního stavu</li> <li>Pacienti s poruchami srážlivosti krve, pacienti s lymfoproliferativním onemocněním</li> <li>Pacienti s diabetem mellitem 2. typu</li> <li>Osoby s dermatovenerologickým onemocněním</li> <li>Osoby s chronickým onemocněním ledvin</li> <li>Osoby aktivně užívající drogy, osoby s anamnézou užívání drog, osoby zařazené do substitučních programů</li> <li>Osoby ve výkonu trestu odnětí svobody</li> <li>Muži mající sex s muži (MSM) a osoby poskytující komerční sexuální služby</li> </ul>
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

### 3. Jak testovat aktivní nebo prodělanou HCV infekci (expozici HCV) – výběr sérologického testu a testovací strategie

P (Pacient, Problém)	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

## Léčba

### 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"> <li>1. Prevalence HCV RNA pozitivní infekce v testované skupině</li> <li>2. Procentuální část infikovaných osob, u kterých byla zahájena protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)</li> </ol>

### 5. Jak postupovat před zahájením 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

### 6. Kdy zahájit léčbu přímo působícími virostatiky

P (Pacient)	Všechny osoby s HCV infekcí
I (Intervence)	Protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)
C (Komparace)	Protivirová léčba kombinací pegylovaný interferon + ribavirin (PEG-IFB + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12)</li> <li>2. Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)</li> <li>3. Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</li> </ol>

	4. Nákladová efektivita
--	-------------------------

### 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-IFB + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12)</li> <li>Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)</li> <li>Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</li> <li>Nákladová efektivita</li> </ol>

### 8. Jakou léčbu použít u dětí a adolescentů?

P (Pacient)	Všechny osoby s HCV infekcí mladší 18 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"> <li>Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12)</li> <li>Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)</li> <li>Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</li> <li>Nákladová efektivita</li> </ol>

### 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 specificita, falešná pozitivita, falešná negativita, reálná pozitivita, reálná negativita)

## 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)	Standartní péče nebo žádná péče
O (Výstupy)	Četnost testování a míra provázanosti s další péčí o pacienty s HCV



## Vyhledávání existujících relevantních KDP

---

### Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer – Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR:Standards, Options et Recommandations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

### Výsledek vyhledávání

- existuje relevantní KDP
  - je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)  
→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE<sup>86</sup>
  - není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
    - existuje relevantní a kvalitní systematické review\*  
→ update systematického review a tvorba nového KDP
    - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*  
→ tvorba nového KDP
- neexistuje relevantní KDP

- existuje relevantní a kvalitní systematické review\*  
→ update systematického review a tvorba nového KDP
- neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*  
→ tvorba nového KDP

*\* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následné zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

Vyhledávací strategií byly nalezeny dva relevantní KDP Světové zdravotnické organizace (WHO). Byl nalezen také KDP Evropské asociace pro studium jater, jehož některá doporučení byla použita jako rozšíření doporučení WHO (více viz. kapitola „Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP“).

## Kritické hodnocení existujících KDP

---

**Hodnocení kvality:** Klinické doporučené postupy „WHO guidelines on hepatitis B and C testing, 2017“, „Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, 2018“ a „EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018“ byly hodnoceny třemi až pěti hodnotiteli, kliniky a metodiky, nástrojem AGREE II. Celkově byly hodnocené klinické doporučené postupy doporučeny k používání v praxi a jsou vhodné k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

**Hodnocení aktuálnosti:** Všechny tři KDP a jejich doporučení jsou aktuální. Na konec roku 2020 je plánována aktualizace EASL doporučení (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C).

**Hodnocení obsahu:** Obsah všech KDP je relevantní v celém rozsahu.

**Hodnocení vědecké validity:** Všechny tři KDP byly obecně hodnoceny jako vědecky validní. Shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními je v kontextu daných KDP vysoká.

**Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:** Doporučení všech tří KDP byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví (viz Příloha D).

## Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

---

### Důvody vzniku KDP

Všeobecné používání bezpečných a vysoce účinných přímo působících virostatik (DAA) k léčbě všech osob zvýšilo přínosy nad riziky léčby 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 užití při tvorbě KDP

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

- c) 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.
- d) 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.

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<sup>87</sup> a aktualizovaná verze stěžejného dokumentu z roku 2020.<sup>88</sup> Nárokům na metodologickou přesnost tento dokument neodpovídá, nicméně pro konkrétní klinické otázky (viz dále 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. Hodnocení adoptovaných doporučených postupů nástrojem AGREE II je v příloze A.

Dokument také obsahuje doporučení 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. Tato doporučení jsou formulována jako „doporučení dobré praxe“ a jsou označena zkratkou „DDP (ČR)“. Expertní důkazy jsou extrahovány od všech členů odborného pracovního týmu tohoto KDP a jsou k dispozici v příloze B. Finální formulace expertního důkazu je v tomto KDP 100% shodou všech členů odborného pracovního týmu.

V textu KDP byly proti výchozím dokumentům WHO provedeny následující změny:

- 1) Adaptace především druhého dokumentu spočívala zejména ve vynechání problematiky infekce virem hepatitidy B (HBV) a jejího testování. HBV je problematická v zemích s nízkými a středními příjmy a především tam, kde není uplatňována univerzální vakcinace HBV. V ČR se univerzální vakcinace HBV provádí od roku 2001 a prevalence HBV infekce je v ČR podle sérologického průzkumu z roku 2015 přibližně 0,06 %. Většina textu WHO dotýkajícího se problematiky HBV infekce je tedy pro ČR irelevantní. Dalším důvodem tohoto rozhodnutí byla skutečnost, že problematika HBV infekce není předmětem tohoto KDP.
- 2) Text dokumentů WHO týkající se problematiky testování osob s HCV infekcí před zahájením léčby je pro ČR irelevantní z důvodů obecnosti a práce s postupy, které jsou v ČR nepoužitelné. Z těchto důvodů jsou některá doporučení týkající se léčby textem českých Standardních diagnostických a terapeutických postupů z roku 2019, které jsou adaptací doporučených postupů EASL z roku 2018<sup>87</sup> a která také zohledňují aktualizace EASL postupů z roku 2020.<sup>88</sup>
- 3) Autorská skupina WHO provedla systematické review a identifikovala 142 klinických studií, které hodnotily bezpečnost různých DAA režimů schválených FDA a EMA. Ze všech takto hodnocených režimů byly vybrány a do textu KDP zařazeny pouze ty režimy, které jsou v ČR dostupné a mají stanovenou úhradu z prostředku ZP.
- 4) Naopak do KDP byl začleněn text Standardních diagnostických a terapeutických případů chronické HCV infekce z roku 2019 vypracovaných pracovními skupinami pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. Tento dokument vychází a z velké části je překladem doporučení Evropské asociace pro studium jater z roku 2018: EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2018<sup>87</sup> a aktualizace z roku 2020.<sup>88</sup> Důvody pro začlenění těchto standardů do textu KDP jsou následující:
  - a) Bylo potřeba doplnit WHO doporučení, která jsou obecně pojatá pro aplikaci po celém světě, o specifickou aplikaci doporučení do českého kontextu. Nejde o nahrazování WHO doporučení, nýbrž o doplnění a upřesnění dle podmínek v České republice. Jedná se zejména o otázky týkající se organizace péče (část přijatá prostřednictvím expertního důkazu), identifikace ohrožených skupin obyvatelstva v ČR, způsob zachytu a specifické léčebné režimy dle dostupnosti léčiv v ČR.
  - b) Odráží skutečnou dostupnost jednotlivých léčebných DAA režimů v ČR a poskytuje podrobný návod na jejich užití v běžné praxi.
  - c) Výchozí dokumenty WHO zpracovávají téma léčby pacientů s komorbiditami pouze u pacientů s renální insuficiencí a TBC. Naproti tomu doporučení EASL poskytují doporučení i pro osoby s dalšími přidruženými nemocemi, které jsou pro ČR mnohem významnější, např. koinfekce HBV/HCV, hemofiliky apod.

5) V textu KDP jsou jednoznačně doporučovány a preferovány režimy spočívající v kombinaci perorálně podávaných přímo působících virostatik s preferencí pangenotypových režimů. V části věnující se terapii HCV infekce režimy DAA je navíc (v porovnání s textem WHO) začleněna kapitola věnovaná použití genotypově specifického režimu grazopreviru s elbasvirem. Autorský kolektiv tohoto KDP se rozhodl zapracovat do předkládaného KDP podrobná doporučení pro použití genotypově specifického režimu, a to z těchto důvodů:

- a) Jde o hrazený režim, proto bude zcela nepochybně v ČR v nejbližších letech používán.
- b) Stanovit přesná pravidla pro užití genotypově specifických režimů je jedinou cestou, jak lze definovat jejich správné používání. Jedná se o překlad doporučení formulovaných společností EASL.<sup>87,88</sup>
- c) Z textu WHO: „Národně specifické okolnosti (nedostupnost, HCV infekce dominantně jediným genotypem apod.) mohou po určitou dobu vést k preferenci genotypově specifických režimů.“

Podle prohlášení autorského panelu obou dokumentů WHO byly při tvorbě textu WHO využity i tyto následující dokumenty, které mohou poskytnout v některých ohledech doplňující informace:

- a) *Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: WHO;2016 update.*
- b) *Guidelines for the preventive, care and treatment of persons with hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015.*
- c) *WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health-care settings. Geneva: WHO;2016.*
- d) *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventive HIV infection. Geneva: WHO;2016.*
- e) *Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: WHO 2017.*

## Metodika WHO doporučení

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

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

WHO doporučený postup byl formulován na základě popisu v publikaci WHO Handbook for guideline development. Byl použit systém Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Byla vytvořena komise WHO Steering Committee sestávající se z expertů z různých WHO oddělení. Tato komise dohlížela na tvorbu celého doporučeného postupu. Také byla vytvořena skupina Guidelines Development Group složená z různých zainteresovaných skupin, včetně členů organizací zastupujících pacienty, výzkumníků a kliniků. Byla snaha o geografické zastoupení a rovnoměrné rozložení dle pohlaví.

Pro otázky týkající se léčby byla realizována systematická review zaměřená na hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčebných režimů u dospělých a dětí, morbidity a mortality v souvislosti s extrahepatálními projevy u osob s HCV infekcí a na zjištění nákladové efektivity. Výstupy byly hodnoceny dle relevance pro patientskou populaci. Členové skupiny se sešli v Ženevě v září 2017.

Pro otázky týkající se testování byly systematická review a meta-analýzy realizovány externě a věnovaly se klinickým otázkám a výstupům relevantním pro pacienty. Vzhledem k tomu, že nebyly nalezeny dostatečné informace o výstupech relevantních pro pacienty, se klinické otázky zaměřily na diagnostickou přesnost a v některých případech analytickou senzitivitu, a to s ohledem na dostupnost těchto testů.

Základní hodnocení GRADE, které bylo použito v dokumentech, popisuje Tabulka 9 a Tabulka 10. V tabulce Tabulka 11 je pak náhled klíčových domén objasňujících každé doporučení, které se v textu nachází vždy pod formulovaným doporučením.

**Tabulka 9. Klasifikace úrovně důkazů dle GRADE**

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

**Tabulka 10. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE**

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

**Tabulka 11. 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)	Nížší náklady nebo vyšší nákladová efektivita bude pravděpodobně podkladem pro silné doporučení.
Proveditelnost	V případě, že je intervence aplikovatelná v prostředích, kde se očekává nejvyšší přínos, je pravděpodobně silné doporučení.

## Metodika EASL 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<sup>87</sup> a aktualizace z roku 2020.<sup>88</sup>

EASL doporučení (ne doporučený postup) byla připravena expertním panelem jmenovaným vedením EASL. Doporučení jsou založena zejména na důkazech v publikacích a prezentacích z mezinárodních setkání. V případě neexistence takových důkazů byly zváženy osobní zkušenosti a názory expertů. Úroveň důkazů a doporučení byla uvedena všude, kde to bylo možné. Důkazy a doporučení byla hodnocena vlastním hodnotícím systémem, který je velmi modifikovaným systémem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Síla doporučení reflektuje kvalitu důkazů, která je odvozena pouze od typu designu studií, nikoli od 8 faktorů, které používá GRADE working group pro určování jistoty zkoumaných důkazů. Kvalita důkazu u jednotlivých doporučení byla klasifikována do tří úrovní: vysoká (A), střední (B), nízká (C). „GRADE“ systém nabízí dva stupně doporučení: silné (1) a slabé (2) (Tabulka 12). 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.

### Tabulka 12. EASL klasifikace kvality důkazů a síly doporučení – přímá ukázka zdrojového dokumentu

Table 1. Evidence grading used (adapted from the GRADE system).

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 13 a

Tabulka 14 poskytuje překlad a transformaci na systém GRADE.

Český autorský tým přijal doporučení dokumentu od organizace EASL jediné v případech, kdy výše zmíněné WHO dokumenty téma důležité pro české prostředí pokrývaly příliš obecně a EASL doporučení nebyla v rozporu s WHO doporučeními. V žádném případě nedošlo k nahrazení WHO doporučení. Transformace klasifikace síly doporučení a úrovně důkazů z EASL klasifikace na GRADE uvádějí Tabulka 13 a

Tabulka 14.

### Tabulka 13. Transformace stupně důkazu dle EASL na GRADE

EASL	GRADE		
Úroveň důkazu	Úroveň důkazu	Kvalita důkazů	Vysvětlení
A	⊕⊕⊕⊕	Vysoká kvalita/high	Další výzkum <b>velmi nepravděpodobně</b> změní spolehlivost odhadu účinnosti.
B	⊕⊕⊕⊖	Střední kvalita/moderate	Další výzkum <b>pravděpodobně</b> může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.



-----	⊕⊕⊕⊕	Nízká kvalita/low	Další výzkum <b>velmi pravděpodobně</b> má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
<b>C</b>	⊕⊕⊕⊕	Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je <b>velmi nespolehlivý</b>

**Tabulka 14. Transformace síly doporučení dle EASL na GRADE**

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

## Doporučení založená na expertních důkazech českého autorského týmu

Dokument také obsahuje doporučení týkající se organizace péče v České republice založené na expertních důkazech (příloha B). Autoři expertních důkazů jsou členové autorského týmu tohoto KDP. Jedná se o témata specifická pro český socio-kulturní kontext vycházející z expertních důkazů a epidemiologických dat. Tato doporučení jsou označena jako **DDP (ČR)**.

## Principy a cíle KDP

Následující principy byly použity při tvorbě KDP a měly by proto mít vliv i na implementaci celého KDP do systému zdravotní péče:

- KDP přispěje k realizaci a dosažení cílů WHO týkajících se HCV infekce cestou definování národní politiky diagnostiky a léčby HCV infekce.
- KDP je založen na použití protivirové léčby HCV infekce při zachování kontinua péče od prevence, přes vlastní vyhledávání infikovaných osob, po jejich diagnostiku a léčbu.
- Zavedení KDP musí být doprovázeno snahou o ochranu lidských práv osob, které systém péče o HCV infekci potřebují, včetně prevence vzniku stigmat z nemoci vyplývajících a prevence jakékoliv diskriminace při poskytování péče.

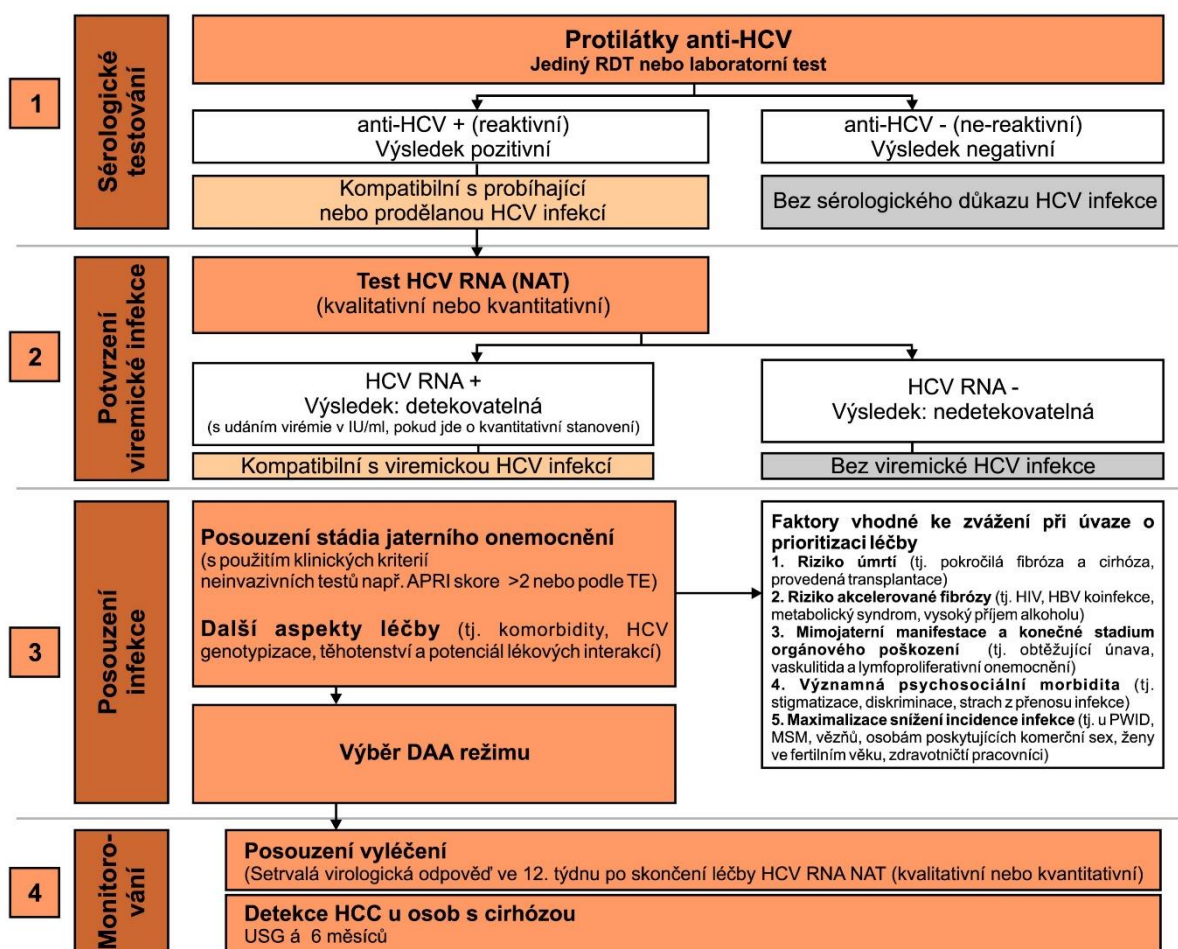
## Doporučení

### 1. Testování HCV infekce

Tato kapitola je věnována testování HCV infekce. Začíná teoretickými poznatky a východisky. Další podkapitoly se pak zabírají jednotlivými doporučeními.

#### 1.1. Teoretická východiska testování HCV infekce

Obrázek 11. Algoritmus diagnostického procesu, léčby HCV infekce a jejího monitorování



##### 1.1.1. Cíle testování

Správně vedené testování HCV je klíčem k efektivní prevenci a léčbě HCV infekce. Jde o klíčovou součást reakce na HCV epidemii ve vyspělých zemích světa.

Primárními cíli testování je:

1. Identifikace infikovaných osob, jejich partnerů a rodinných příslušníků.
2. Navázání identifikovaných infikovaných osob na systém léčebné péče a na další možné preventivní intervenční programy za účelem omezení dalšího šíření HCV infekce.
3. Snížení morbidity a mortality na HCV infekci.

#### 4. Monitorování protivirové léčby.

##### 1.1.2. WHO „5C“

Pojmem WHO „5C“ je označováno 5 základních principů, kterými se řídí celý přístup k testování HCV infekce ve všech populacích:<sup>89</sup>

###### 1. Souhlas (*angl. Consent*)

Osoby testované na hepatitidu C musí dát k testování a poradenství informovaný souhlas. Ústní souhlas je dostačující, ale měl by zahrnovat informaci o postupu testování a o právu na odmítnutí. Informování o testování a nezbytnosti souhlasu může probíhat skupinově, např. v rámci skupinové zdravotní osvěty. Klienti by však měli udílet souhlas individuálně a soukromě. Zdravotníci musí klientům podrobně vysvětlit, jakým způsobem mohou testování odmítnout. Žádná osoba nesmí být k testování přinucena, každému musí být poskytnuta příležitost souhlas odvolat.

###### 2. Důvěrnost (*Confidentiality*) – vytvoření důvěryhodného prostředí

Testování musí být přísně důvěrné. Žádné informace, které byly odhaleny v rámci diskuse poskytovatele služby s klientem, nesmí být bez výslovného souhlasu testovaného předávány dalším osobám. Důvěrnost se netýká pouze výsledků testů a nahlášení případu hepatitidy, ale také jakýchkoli osobních údajů, včetně informací o sexuálním chování či užívání nelegálních drog. Poskytovatelé testování by se měli vyvarovat praktik vedoucích potenciálně k neúmyslnému vyzrazení výsledků testu ostatním klientům v čekárně či ve zdravotnickém zařízení. Zkušenosti získané z oblasti služeb testování na HIV ukazují, že nedostatečná ochrana osobních údajů odrazuje od využívání těchto služeb. Zdravotníci a další osoby provádějící testování by měly podstoupit speciální školení týkající se zachování důvěrnosti lékařských záznamů. Důvěrnost informací musí být vždy respektována, na druhou stranu však je nepřijatelné podporovat utajování, stigmatizaci či stud. Poradci by proto měli s klienty hovořit i o tom, koho by bylo vhodné informovat a jakým způsobem. Sdílení informací s partnerem nebo členy rodiny a poskytovateli zdravotní péče je obvykle prospěšné.

###### 3. Poradenství (*Counseling*)

Informace před samotným testováním lze poskytnout skupinově, ale každý by měl mít v případě zájmu příležitost klást doplňující dotazy i v soukromí. Testování na hepatitidu musí být vždy doplněno vhodným poradenstvím po absolvování testu, a to podle konkrétního výsledku testu a nahlášení případu hepatitidy. Pro dosažení požadované vysoké kvality poradenství je nezbytné zavést mechanismy k zajišťování kvality a podpůrné systémy dohledu a mentoringu.

###### 4. Správnost výsledku testu (*Correct*)

Poskytovatelé testování na hepatitidu by se měli snažit o provádění testů v nejvyšší kvalitě. Správnou diagnostiku lze podpořit mechanismy kontroly kvality. Zajištění kvality může sestávat z interních i externích opatření, např. podpory ze strany národní referenční laboratoře. Každý testovaný s pozitivní sérologickou diagnózou HBV nebo HCV by měl podstoupit testování nukleových kyselin (NAT) k potvrzení virové infekce a posouzení nezbytné péče a léčby před zahájením antivirové terapie.

###### 5. Spojení (*Connection*) – vazba na prevenci, léčbu a další související součásti zdravotního systému

Provázanost s prevencí, léčbou a péčí se odvíjí od účinného a vhodného následného sledování klienta, dlouhodobé prevence a podpory léčby. Přínos testování na virovou hepatitidu v prostředích se špatnou dostupností péče nebo provázaností na péči a léčbu, je pro osoby s hepatitidou silně omezený.

### 1.1.3. Přesné testování

Vyšetřované osoby mají právo na použití přesných a vysoce kvalitních testů tak, aby byla maximální jistota, že osoby s pozitivním testem budou správně navázány na preventivní a léčebný systém a naopak, osoby s negativním výsledkem testu nebyly neoprávněně léčeny. Předpokladem dodržení tohoto principu je:

1. Používání pouze testů schválených příslušným regulačním orgánem.
2. Testy provádí pouze kvalifikovaný, vyškolený personál.
3. Zařízení provádějící testování musí procházet systémem kontroly kvality procesu testování, uchovávání dat a osobních údajů.

Každá země se může setkat při snaze o dodržování zmíněných základních principů s nejrůznějšími obtížemi vyplývajícími z lokálních podmínek. Je proto nutné tyto odlišnosti zohlednit při tvorbě národních (specifických) doporučení. Národní specifika musí zohlednit lokální epidemiologické parametry HCV infekce, dostupnost kvalifikovaného personálu, lokální právní úpravy týkající se možností testování osob, kapacitu laboratoří a úhradu testování. Zhodnocení se musí týkat i předpokládané nákladové efektivity všech jednotlivých kroků a parametrů.

### 1.1.4. Typy diagnostických testů

Sérologické testy jsou většinou užívány jako testy první linie při screeningu osoby exponované HCV. Důvodem je především jejich nízká cena (ve srovnání s technikami detekce nukleových kyselin, NAT). Sérologické testy detekují imunitní odpověď exponovaného hostitele (anti-HCV) či virové antigeny (HCVcAg). Jejich principem je imunoesej a jsou dostupné ve variantě označované jako *rychlý diagnostický test* (rapid diagnostic test, RDT) nebo *laboratorní enzymatická imunoesej* (EIA), *chemoluminiscenční imunoesej* (CLIA) a *elektrochemoluminiscenční esej* (ECL).

Technologie NAT detekují přímo přítomnost viru, tj. detekují aktivní infekci a v případě HCV infekce tedy definují i osobu, která může mít prospěch z protivirové léčby. NAT jsou doporučeny i pro monitorování efektu léčby a definují osoby úspěšně léčené.

### 1.1.5. Sérologické testy

#### 1.1.5.1. Rychlé diagnostické testy

Jako RDT se označují jednorázové testy, které poskytují technicky jednoduché formáty testování, a které nevyžadují žádná další reagencia pro své provedení kromě těch, které jsou součástí konkrétního RDT. Hodnocení výsledku se provádí vizuálně, většinou je lze odečíst během 30 minut. Jejich dalším společným znakem je, že často nepotřebují ke zpracování venózní krev a že je může provádět proškolený ne-lékařský personál. Z těchto charakteristik vyplývá i jejich pole využití u osob, kde je dostupnost laboratorního testování obtížná, narážející na překážku kdekoliv ve standardním laboratorním procesu, tj. ve vězeních, při pouličním testování PWID apod.

Většina RDT užívá kapilární plnou krev, pouze některé využívají plnou venózní krev. Moderní RDT jsou schopny provádět i NAT. Některé RDT byly validovány i na použití orální tekutiny. Podmínkou správného použití je striktní dodržování návodů poskytnutých výrobcem. Nevýhody některých komerčně vyráběných RDT lze spatřovat v tom, že je nelze použít u velkého počtu osob, hodnocení výsledku je subjektivní a závislé na hodnotící osobě a že výsledek testu nelze uchovávat pro hodnocení s odstupem času.

#### 1.1.5.2. Laboratorní imunoeseje

Většina laboratorních technik detekuje protilátky, antigeny nebo oboje a liší se pouze způsobem detekce během reakce vzniklého imunokomplexu. Každý výrobce setu definuje cut-off hodnotu. Jedná se o bod, kdy je výsledek považován za reaktivní. Výsledky EIA se proto obvykle udávají jako optická denzita dělená právě touto specifickou cut-off hodnotou (OD/CO). Všechny tyto laboratorní metody jsou určeny pro testování institucionální, nikoliv pro použití v terénu. Relevantní výsledky všechny tyto metody poskytují pouze při dodržení všech fází procesu, včetně preanalytické fáze. Vyžadují odběr venózní krve. V ČR se používají plně automatizované systémy detekce.

#### 1.1.6. Detekce nukleové kyseliny

Všechny metody detekce virové nukleové kyseliny (HCV RNA) využívají k detekci specifickou část virového genomu, která je během procesu detekce amplifikována do detekovatelných koncentrací. Právě procesem amplifikace se navyšuje citlivost metody, protože umožňuje detekovat nízké výchozí koncentrace HCV RNA, které by bez amplifikace byly nedetekovatelné. Všechny metody detekce HCV RNA vyžadují složité laboratorní zázemí, striktní laboratorní podmínky a vysoce kvalifikovaný personál. Pro HCV platí, že ne všechny komerčně dostupné varianty detekce HCV RNA detekují všechny HCV genotypy se stejnou sensitivitou a specificitou. V posledních letech se na trhu objevilo několik automatizovaných, přenosných systémů, které významně redukuje složitost celé laboratorní detekce HCV RNA a lze je použít přímo na místech, kde je poskytována i protivirová terapie.

#### 1.1.7. Výběr sérologických testů

Tabulka 17 ukazuje výhody a nevýhody RDT a laboratorních imunoesejí. Výběr testovací metody záleží vždy na kombinaci mnoha faktorů, především sensitivitě/specifitě metody, ceně, složitosti použití v dané populační skupině, na dostupné infrastruktuře a na úrovni vzdělání zapojeného personálu provádějícího testování.

**Tabulka 15. Výhody a nevýhody různých variant sérologického testování**

Test	Výhoda	Nevýhody
Laboratorní metody	V současnosti vyšší sensitivity/specifita proti RDT. Proveditelnost u velkého počtu osob současně. Automatizace procedury. Automatizace hodnocení výsledků. Kontrola kvality během metody.	Vyžaduje rozsáhlé laboratorní zázemí. Vyžadují vysoce specializovaný laboratorní personál. Vyžadují většinou venózní krev. Výsledek je dostupný většinou ne dříve než za 3–4 hodiny.
Rychlé diagnostické testy (RDT)	Proveditelné i mimo zdravotnická zařízení. Nevyžadují specifické laboratorní zázemí.	Menší sensitivity u osob imunosuprimovaných, včetně HIV pozitivních.

Test	Výhoda	Nevýhody
	Jsou proveditelné i ne-lékařským personálem. Nevyžadují venózní krev, často stačí krev kapilární, sliny, orální tekutina. Výsledek je dostupný velmi rychle (30 min), což umožňuje svázání diagnostiky s bezprostředně navazující protivirovou terapií. <sup>h</sup>	Většina testů nemá žádnou kontrolu během probíhajícího testu. Většinou chybí možnost externí kontroly (výjimkou je např. Oraquick). Omezená stabilita při pokojové teplotě. Subjektivní interpretace výsledků. Vyžadují manuální přepis výsledků do dokumentace.
Detekce HCV RNA	Některé systémy lze provést na místě poskytování léčby. Některé systémy nevyžadují vysoce specializovaný laboratorní personál. Některé systémy nevyžadují venepunkci.	Většina vyžaduje laboratorní zázemí. Většina vyžaduje vysoce školený laboratorní personál. Vyžadují venózní krev. Výsledek je dostupný až po několika hodinách.

#### 1.1.7.1. Výběr jedнокrokové či dvoukrokové testovací strategie

Správný výběr jedno- či dvoukrokové strategie je nezbytnou podmínkou pro maximalizaci přesnosti a jednoduchosti testování.<sup>90</sup> Klíčovými rozhodovacími faktory jsou séroprevalence v uvažované vyšetřované populaci a senzitivita/specificita použité metody testování.

##### 1.1.7.1.1. Jednokroková strategie

Jednokroková strategie je definována jako strategie použití pouze jediného sérologického testu. Pokud je výsledek testu reaktivní, má být výsledek udáván slovy „kompatibilní s průkazem infekce“. Pokud je výsledek nereaktivní, má být výsledek udáván slovy „infekce neprokázána“. Tato strategie efektivně vylučuje většinu neinfikovaných osob a do dalšího procesu péče umožňuje vstoupit pouze osobám, které jsou s vysokou pravděpodobností infikovány, a tudíž vyžadují testování přítomnosti HCV RNA a klinické vyšetření. Strategie je vhodná pro populace s vysokou prevalencí HCV infekce, protože má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu (PPV).

##### 1.1.7.1.2. Dvoukroková strategie

Dvoukroková strategie používá sekvenci dvou detekčních kroků tak, aby byla zvýšena PPV primárního testu a snížila počet osob nesprávně referovaných k dalším diagnostickým a terapeutickým krokům. Tento cíl může být naplněn teoreticky dvěma přístupy (použitím sérologického testu jiného technického provedení o podobné senzitivitě nebo použitím neutralizačního testu se specifickou protilátkou, jako např. při confirmaci HBsAg). V případě HCV infekce je shoda v tom, že druhým krokem při nekonkluzivním a pozitivním výsledku první sérologické metody (detekce anti-HCV) má být užití metody detekce HCV RNA.

<sup>h</sup> Jde o jeden ze základních principů snižujících počet osob ztracených pro léčbu po stanovení diagnózy. Tento moment je kriticky významný u hůře dostupných populací, především u aktivních PWID.

## 1.2. U koho testovat HCV infekci

### Klinická otázka 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)	3. Prevalence HCV infekce v testované skupině 4. Procentuální část infikovaných osob, u kterých byla zahájena protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)

### Doporučení 1

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.)	⊕⊕⊕⊖	↑?
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: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Dospělým, dospívajícím a dětem s klinickým podezřením na chronickou virovou hepatitidu (tj. s příznaky či laboratorními markery onemocnění).</li> </ul> U osob, u kterých hrozí reinfekce, je indikováno použití přímo metod detekce HCV RNA nikoliv testování anti-HCV.	⊕⊕⊕⊖	↑↑
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.

### 1.3. Testování dárců krve

Testování dárců krve na krví přenosné infekce patří mezi základní doporučení WHO. V ČR je tato problematika upravena zákonem a testování dárců krve v ČR splňuje všechna nejpřísnější kritéria kvality.

### 1.4. Poskytování testovacích služeb

Všechny výše zmíněné přístupy testování lze uskutečnit dvěma způsoby:

- a) Testováním ve zdravotnickém zařízení. Sem patří testování na úrovni lékařů primární péče, všech lůžkových i ambulantních zařízení, testování u specialistů nejrůznějších odborností. Vše se musí týkat státních i soukromých zařízení.
- b) Terénní testování. Jedná se o způsoby testování pokrývající klíčové populace s nejvyšší prevalencí HCV. Jde o testování mimo zdravotnická zařízení, testování v místech s kumulací rizikových osob. Používají se mobilní zařízení, terénní pracovníci (*street workers*).

#### 1.4.1. Souhrn důkazů

Systémové review a metaanalýza nákladové efektivity různých přístupů k testování HCV (cílené testování a testování celé populace) byla limitovaná počtem dostupných studií a heterogenitou populací a výstupů. Proto byla analýza následně provedena v různých populačních podskupinách. Zkoumány byly tři hlavní testovací přístupy (i tak ale byla celková kvalita takového důkazu hodnocena jako nízká):

1. Rutinní testování celé populace
2. Cílené testování rizikových skupin
3. Rutinní testování kohort

Analyzováno bylo 43 studií identifikovaných ve dvou krocích.<sup>91</sup> Studie většinou pocházely z Evropy či USA. 14 studií zkoumalo testování celé populace,<sup>92–105</sup> 13 studií hodnotilo testování PWID,<sup>106–112</sup> 3 studie se zabývaly testování příjemců krevních přípravků,<sup>94,95</sup> 1 zkoumala testování HIV pozitivních MSM,<sup>113</sup> 2 hodnotily testování těhotných žen<sup>114,115</sup> a poslední dvě hodnotily testování v jiných různých populacích.<sup>116,117</sup>

#### 1.4.1.1. Cílené testování

Cílené testování PWID, osob ve vězení a HIV infikovaných MSM bylo zhodnoceno jako nákladově efektivní ve všech populacích.<sup>93,108,111,113,118</sup> Nákladová efektivita byla prokázána u PWID, i když tyto osoby měly krátkou dobu sledování, omezený přístup k léčbě a vysoké riziko reinfekce.<sup>93,111</sup> Čím vyšší je procento léčených PWID, tím větší je dopad na rizikovou populaci, a tím nákladově efektivnější je nalezení každé nové infikované osoby.<sup>75</sup> U vězňů zvyšuje nákladovou efektivitu testování zaměřující se na osoby, které užívaly drogy ještě před nástupem trestu.<sup>108</sup> U MSM HIV pozitivních byla nákladová efektivita závislá na bezprostředním poskytnutí protivirové léčby a na udržení léčené osoby v péči jako takové.<sup>113</sup>

#### 1.4.1.2. Testování věkem definované kohorty

Většina zemí má minimálně jednu věkovou kohortu, která z nějakého důvodu vykazuje větší prevalenci HCV infekce než ostatní populace. Několik studií z USA a z Portugalska prokázalo, že plošné testování



definované věkové kohorty je nákladově efektivnější nežli testování založené na detekci rizikového faktoru v anamnéze takových osob.<sup>92,100,102,119</sup>

#### 1.4.1.3. Rutinní testování běžné populace

Zásadní limitace všech studií analyzujících nákladovou efektivitu testování v běžné populaci spočívá v tom, že byly provedeny v době používání interferonových režimů léčby HCV infekce.<sup>92,94,96,97,99,101,103,104,120</sup> Jediná studie s DAA byla provedena v Egyptě, který se však vymyká extrémní HCV prevalencí v celé populaci.<sup>121</sup>

#### 1.4.1.4. Faktory ovlivňující nákladovou efektivitu

Ve všech zmiňovaných studiích byly analýzy nákladové efektivity senzitivní na změny v prevalenci, efektivitě léčby (IFN režimy vs. DAA), významný vliv mělo i riziko přechodu fibrózy do cirhózy, a především úroveň vazby diagnostiky na léčbu a další péči.<sup>99,104,107</sup> Náklady na vlastní screening a léčbu nehrají zásadní roli.

### 1.4.2. Odůvodnění doporučení pro přístupy k detekci HCV infekce

Cesty přenosu HCV infekce většinou směřují tři základní způsoby šíření infekce, které vyžadují samostatný testovací přístup.

1. HCV infekce se přenáší vysoce rizikovým chováním. Důsledkem těchto přenosů je nutnost zavést cílené testování v příslušných vysoce rizikových skupinách.
2. HCV infekce se v minulosti přenesla způsobem, jemuž byla exponována větší část populace, následně byl tento způsob přenosu identifikován a odstraněn. Tento typ expozice zdůvodňuje testování většiny definovaných kohort obyvatelstva, ve kterých je v důsledku zmíněného rizikového faktoru přenosu větší HCV prevalence než ve zbytku populace.
3. Testování veškeré populace s vysokou prevalencí infekce. Tento přístup je doporučen pouze tam, kde se jedná o rozsáhlou, často iatrogenní, expozici HCV celé populace, což vede k vysoké prevalenci v celé populaci.

Ve většině zemí světa jeví HCV infekce smíšené charakteristiky všech tří způsobů šíření infekce. Zohlednění všech těchto tří způsobů šíření infekce a jejich identifikace je proto jedním z klíčových momentů pro to, aby bylo možné v daném regionu nastavit účinné nástroje vedoucí k efektivnímu zachytu, diagnóze a léčbě nově identifikovaných osob.

#### 1.4.2.1. Přínosy a rizika jednotlivých přístupů k detekci HCV infekce

##### 1.4.2.1.1. Rizikové testování (testování založené na identifikaci rizikového faktoru přenosu)

Tento způsob testování je doporučován především v populačních skupinách s nejvyšším rizikem vzniku a přenosu HCV infekce:

- a) PWID
- b) Vězněné osoby a jiná uzavřená společenství a komunity (psychiatrické nemocnice)
- c) MSM a osoby poskytující komerční sex

Testování těchto vysoce rizikových skupin má být prioritou. Je nákladově efektivní a vede k odhalení velkého počtu infikovaných osob.

V populacích s vysokou HCV prevalencí tento přístup znamená i testování dospělých a dětí s klinickým podezřením na chronickou virovou hepatitidu (elevace jaterních testů, klinické příznaky jaterní cirhózy,

HCC apod.). Další rizikové skupiny osob, které by se měly stát cílem rizikového testování, jsou osoby s tetováním, piercingem a dalšími podobnými invazivními technikami, včetně osob vystavených lékařským zákrokům a převodům krevních přípravků v zemích nesplňujících obvyklé podmínky v transfuzní službě (Subsaharská Afrika). Tento způsob testování dále zahrnuje testování všech partnerů a osob žijících v jedné domácnosti s prokazatelně infikovanou osobou.

Screening je dále indikován u dětí narozených HCV a zejména HCV/HIV koinfikovaným matkám.

#### 1.4.2.1.2. Hlavní výhody cíleného testování

1. Cílené testování ve zdravotnických zařízeních významně navyšuje záchyt osob vhodných k testování, navyšuje i počet pozitivně odhalených případů a pozitivně diagnostikované případy mohou být přímo referovány ke specializované péči a léčbě.
2. Cílené testování vysoce rizikových skupin obyvatelstva může být poskytováno v zaběhnutých systémech harm-reduction a v systému péče o PWID. V těchto případech je velmi efektivní kombinace přístupu institucionálního i terénního testování.
3. Testování na základě identifikace příznaků (i vyšších jaterních testů) pravděpodobně také vede k identifikaci nemalého počtu infikovaných osob v populacích s vyšší prevalencí HCV.

#### 1.4.2.1.3. Rizika cíleného testování

Cílené testování předpokládá pozitivní souhru dvou momentů:

- a) Identifikaci RF ze strany pacienta a jeho přiznání ošetřujícímu lékaři. Často o takovém RF pacient ani neví (podání krevního přípravku v rizikovém období před zahájením testování dárce krve).
- b) Aktivní dotaz ze strany ošetřujícího lékaře (lékaře první linie?) na výskyt daného konkrétní RF v anamnéze vyšetřované osoby.

Riziko je tedy neochota pacienta se k výskytu RF v anamnéze „přiznat“ a stejně tak ne všichni lékaři jeví ochotu po výskytu RF v populaci svých pacientů aktivně pátrat.

Tento přístup cíleného testování proto může zejména v některých specifických podskupinách značně často selhávat (typicky drogoví experimentátoři v mladém věku).

#### 1.4.2.1.4. Testování věkové kohorty

Nejlepším přístupem k testování vně populačních skupin s vysoce rizikovým chováním je testování definované věkové kohorty osob. Přesné vymezení takové skupiny je závislé na regionálních epidemiologických specifikách HCV infekce. Pokud je takováto věkem definovaná kohorta identifikována, je rutinní testování celé této skupiny nákladově efektivní a uskutečnění takového typu testování má být součástí systému. Tento typ testování je vhodný zejména pro země, ve kterých došlo k dramatickému poklesu incidence HCV po zavedení testování dárce krve počátkem 90. let a kde zhruba ve stejném období došlo k dramatickému omezení opakovaně užívaných injekčních prostředků a lékařských instrumentarií.

#### 1.4.2.1.5. Hlavní výhody testování věkových kohort

1. Podle studií z USA je testování věkem definované kohorty nákladově efektivní při srovnání se screeningem založeným na identifikaci RF. Věková kohorta s vysokou HCV prevalencí existuje

prakticky v každé vyspělé zemi, a proto je pravděpodobně strategie testování věkem definované kohorty nákladově efektivní ve většině populací.

2. Klíčovou výhodou tohoto typu screeningu je, že nevyžaduje složitou a nespolehlivou identifikaci RF přenosu HCV jako základní podmínky pro uskutečnění screeningu. Odpadá tak složitá souhra nutných znalostí a dovedností na straně zdravotního personálu, ale i vyšetřované osoby. Vyšetřované osoby velmi často ani nevědí o tom, že v minulosti byly takovému RF vystaveny (nevědí o podání krevního přípravku v rámci chirurgického výkonu apod.).

#### 1.4.2.1.6. Hlavní rizika testování věkových kohort

Podle posledních studií se zdá, že část HCV infikované populace uniká z definované věkové kohorty určené k testování.<sup>122</sup> Další slabinou je, že tato strategie vyžaduje podrobné epidemiologické mapování populace daného regionu, zejména se jedná o věkovou distribuci infekce v dané populaci a prevalenci podle věku. V řadě zemí přitom tato data nejsou dostupná.

#### 1.4.2.1.7. Testování celé populace

Rutinní testování celé populace není považováno za nákladově efektivní. Výjimku tvoří populace s extrémní populační prevalencí (např. Egypt). Doporučení testovat celou běžnou populaci může být použitelné ve větší míře než doporučení testovat jednu výjimečnou věkem definovanou kohortu osob. Proto bylo v populacích se střední a vysokou prevalencí HCV infekce vydáno podmíněně doporučení pro testování celé běžné populace.

#### 1.4.2.2. Přijatelnost, hodnocení a preference

Dotazníkové hodnocení preferencí mezi 104 zainteresovanými subjekty v celé problematice HC infekce ze 43 zemí (20 s vysokým HDP, 23 s nízkým a středním HDP) identifikovalo následující prioritní populační skupiny pro testování HCV:

1. Dárce krve (> 85 %)
2. Děti narozené HCV pozitivním matkám (55 %)
3. Osoby HIV pozitivní (50 %)
4. Těhotné ženy (40 %)
5. MSM (25 %)
6. Vězně (25 %)
7. Osoby poskytující komerční sex (< 10 %)
8. Osoby chronicky nemocné (25 %)

Strategie testování celé populace byla podpořena 30 % respondentů.

#### 1.4.3. Odůvodnění pro doporučení komunitního testování

Autoři textů WHO doporučují využití různých úrovní zdravotních zařízení i dalších komunitních zařízení pro testování běžné populace nebo testování vysoce rizikových skupiny, protože tento přístup poskytuje velké množství výhod. Doporučení je však podmíněčné, protože má v současné době limitaci na straně důkazů.

#### 1.4.3.1. Přínosy a rizika

Strategie poskytování testování běžné populaci a rizikovým populačním skupinám zahrnuje testování v přirozeném/domácím prostředí, kampaně mobilního testování, testování na pracovištích, v parcích, barech a ve vzdělávacích zařízeních.

##### 1.4.3.1.1. Přínosy komunitního testování

1. **Komunitní testování běžné populace.** Přínosy tohoto typu testování v případě běžné populace jsou v tom, že mohou oslovit a zasáhnout osoby dosud nikdy netestované a osoby, které pouze nepravidelně využívají zařízení zdravotního systému anebo je dokonce nepravděpodobné, že by tak někdy učinily.
2. **Komunitní testování vysoce rizikových skupin.** V mnoha populacích byly úspěšně zavedeny inovativní modely poskytování testování a komplexní integrované péče v rámci problematiky HIV infekce a poskytování opioidní substituční terapie osobám užívajícím drogy.<sup>123</sup> Mnoho těchto programů poskytuje další intervence: vzdělání, programy *harm reduction*, péči o duševní zdraví apod. Poskytují také komplexní zdravotní péči a referují pacienty k péči specializované.<sup>124</sup> Tyto modely péče proto mohou poskytovat i služby testování HCV infekce ve vysoce rizikových skupinách.

##### 1.4.3.1.2. Rizika komunitního testování

Klíčovými problémy při poskytování komunitního testování HIV jsou především zajištění dostupnosti a přístupnosti preventivních opatření, péče a léčby. Problémy mohou nastat i při potenciálním nedodržování zásad důvěrnosti v těchto rizikových populacích. Při porušení těchto zásad jsou testované osoby ohroženy stigmatizací a diskriminací. Tyto problémy je třeba v případě komunitního testování HCV infekce vyřešit.

#### 1.4.3.2. Náklady a nákladová efektivita

Komunitní testování s aktivními prvky je jedním z neaktivnějších typů vyhledávání infikovaných případů. Proto je také jedním z nejnáročnějších z pohledu lidských i finančních zdrojů.<sup>125</sup> Studie provedená ve Spojených státech popsala, že náklady na jednu testovanou osobu se pohybují od 40 do 280 USD, podle stupně aktivního přístupu ve vyhledávací strategii.<sup>126</sup> Jediná analýza nákladové efektivity komunitního testování při strategii testovat-léčit byla provedena v západní Africe.<sup>127</sup> Podle ní je strategie komunitního testování a následné léčby nákladově efektivní.

#### 1.4.4. Odůvodnění pro doporučení testování ve zdravotních zařízeních

##### 1.4.4.1. Přínosy a rizika

Testování HCV u nejhroženějších populací prováděné ve zdravotních zařízeních poskytuje velkou možnost provádět testování ve velkém měřítku.

##### 1.4.4.1.1. Přínosy testování ve zdravotních zařízeních

1. Ve zdravotních zařízeních může být testování HCV úspěšně spojeno s poskytováním dalších zdravotních služeb.
2. Testování ve zdravotních zařízeních může navýšit počet testovaných osob, počet detekovaných případů a zajistit kontinuitu péče v přímém referování či poskytování specializované péče

a léčby. Tento testovací přístup je spojován s vyšším počtem identifikovaných případů HCV, a proto je také nákladově efektivnější.

#### 1.4.4.1.2. Rizika testování ve zdravotních zařízeních

V populacích s nízkou prevalencí HCV je rutinní testování HCV ve zdravotních zařízeních nákladově efektivní pouze, pokud se týká vysoce rizikových skupin osob.

#### 1.4.4.2. Proveditelnost

Mnoho studií ukázalo, že HIV testování je proveditelné jak ve zdravotních zařízeních, tak i v dalších zařízeních, která poskytují péči především PWID.<sup>128</sup> V těchto zařízeních je vysoká úroveň zachycení osob pro testování. Podobně jako v případě HIV testování, testování HCV může být začleněno do systému poskytování těchto služeb a může být poskytováno jako část komplexní péče poskytované rutinně všem osobám, které navštíví dané zařízení.

#### 1.4.4.3. Náklady a nákladová efektivita

Integrovaní testování HCV do již existujících služeb je nejlevnější metodou testování, ale zároveň zasahuje nejméně osob, které mohou být infikovány HCV. Rozšíření testování mimo zavedené služby je dražší, protože náklady v sobě zahrnují organizaci všech aktivit, práci a čas zúčastněného personálu. Tento přístup ale zasahuje více osob.<sup>126</sup>

#### 1.4.4.4. Přijatelnost

Testování HIV ve zdravotních zařízeních iniciované poskytovateli zdravotní péče bylo všeobecně akceptováno.<sup>128</sup> Klienti těchto zařízení proto s velkou pravděpodobností akceptují i analogické testování a péči týkající se HCV. Rutinní testování v daných zařízeních může odstranit určitou ostýchavost ze strany klientů, kteří si nemusí o HCV testování žádat.

#### 1.4.5. Realizace úvah o přístupech k testování HCV

1. Určení optimální strategie testování HCV za účelem navýšení počtu diagnostikovaných případů a zejména přístup k testování osob mimo nejrizikovější skupiny populace závisí na specifickém epidemiologickém profilu HCV v daném regionu.
2. Existuje potenciální riziko reaktivace HBV a zhoršení jaterního onemocnění během či po skončení léčby HCV. Před podáním DAA režimů léčby HCV infekce je proto doporučováno provést screening HBV infekce (HBsAg, anti-HBs a anti-HBc). Toto doporučení se týká zejména populací s vyšší prevalencí HBV/HCV koinfekce. Při průkazu HBsAg positivity je indikace ke stanovení sérové HBV DNA a v případě jejího pozitivního průkazu je indikace k zahájení léčby HBV. Po skončení léčby DAA je indikace k dalšímu sledování takových osob, zejména pro riziko rozvoje HCC.

#### 1.4.6. Mezery ve výzkumu přístupu k testování HCV

V budoucnu je zapotřebí dalšího testování a srovnání různých přístupů k testování HCV (tj. rutinního testování celé populace, testování rizikových skupin, testování věkem definované kohorty osob) za použití různých modelů poskytování testování (tj. testování ve zdravotnických zařízeních a komunitní testování).

#### 1.4.7. Osoby užívající drogy (PWID)

##### 1.4.7.1. Východiska pro doporučení testovat PWID

Odhaduje se, že na celém světě bylo v roce 2017 kolem 16 milionů PWID ve věku 15–64 let.<sup>129</sup> PWID mají významně vyšší komorbiditu, sociální problémy, kriminalitu a jsou ve vyšším riziku předčasného úmrtí ve srovnání s běžnou populací.<sup>130</sup>

52 % PWID je anti-HCV pozitivních a 9 % z nich je HBsAg pozitivních.<sup>129</sup> Většina PWID ale o své diagnóze neví, nebo se o ni nezajímá a pouze velmi malá část zahájí terapii.<sup>131</sup> Kolem 58 % PWID má anamnézu odsouzení k VTOS.<sup>129</sup> PWID mají také riziko reinfekce.<sup>35,132</sup> Z těchto důvodů tato skupina vyžaduje veškeré služby a opatření směřující ke snížení rizika vzniku infekce a reinfekce.<sup>133</sup>

##### 1.4.7.2. Preventivní služby a snižování rizik spojených s nitrožilním užíváním drog

Zcela jednoznačně je třeba navyšovat pokrytí populace PWID programy výměny stříkaček a jehel. Rozšiřovat je třeba i dostupnost OST. Tato opatření jsou efektivní k prevenci šíření HIV a při vysokém pokrytí populace PWID i u infekce HCV.<sup>58,134</sup> Součástí komplexní péče musí být i vzdělávání PWID ve smyslu poskytování informací o HCV (a dalších krví přenosných infekcí), o nezbytnosti a přínosu *harm reduction* programů a výhodách OST.<sup>135</sup>

###### 1.4.7.2.1. Testování

Rutinní testování všech PWID na HCV, HBV a HIV infekce bylo doporučeno WHO již v roce 2017.<sup>136</sup> Testování a léčba v rámci systému péče o PWID nebo ve vězeních je nákladově efektivní.<sup>75,118</sup> Specifické programy a intervence závislé na regionálních specifikách navyšujících pokrytí populace PWID těmito programy dále navyšují nákladovou efektivitu.<sup>137</sup> Pravidelné testování je indikováno u neinfikovaných HCV osob ze skupiny PWID, osob úspěšně vyléčených a těch se spontánní eliminací. Dříve infikované osoby se spontánní eliminací HCV a úspěšně vyléčené osoby si vyžadují přímo stanovení HCV RNA, nikoliv anti-HCV.<sup>136</sup>

###### 1.4.7.2.2. Systém péče

Je významnou výhodou, pokud je systémově možné poskytovat odborné pretestové i potestové poradenství, stanovit diagnózu, vést léčbu a další případnou dispenzarizaci na jediném specializovaném pracovišti, které může poskytnout i další potřebnou péči (medicínskou, psychosociální). Zapojení asistentů (peerů) významně navyšuje akceptovatelnost všech procesů spojených s diagnostikou a léčbou HCV ze strany PWID.<sup>138</sup>

###### 1.4.7.2.3. Terapie

Podle dostupných studií je léčba DAA v populaci PWID vysoce účinná.<sup>139–144</sup>

#### 1.4.8. Testování MSM

##### 1.4.8.1. Východiska pro doporučení testovat MSM

Mezi heterosexuálními monogamními partnery se HCV přenáší pohlavním stykem pouze velmi vzácně.<sup>145–148</sup> Avšak sexuální prakticky vedoucí k traumatizaci sliznice, skupinový sex, chemsex (praktiky, kdy se před a při pohlavním styku zneužívají neinjekční drogy s cílem modifikace prožitku pohlavního styku) a HIV infekce u jednoho z partnerů velmi významně navyšují riziko přenosu HCV mezi MSM.<sup>149–151</sup> Vysoká incidence HCV infekce je popisována v populaci HIV pozitivních MSM, a to i pokud

si neaplikují drogy injekční cestou.<sup>152</sup> Riziko přenosu HCV stoupá dále při nechráněném análním styku, nejruznějších ulceracích sliznic v důsledku pohlavně přenosných chorob a při nízkých počtech CD4 buněk u HIV pozitivních osob.<sup>153</sup> Zavedení preexpoziční profylaxe HIV u HIV negativních MSM vede k navýšení incidence HCV v této rizikové populaci.<sup>154</sup>

#### *1.4.8.2. Systém poskytování péče*

WHO standardy z 2017 doporučují pravidelné testování HCV u MSM. Léčba HCV (HIV) u MSM vede k redukcí rizika dalšího šíření HCV (HIV) mezi MSM. Léčba DDA u osob HIV pozitivních na antiretrovirové terapii si vyžaduje pozornost z hlediska možných lékových interakcí (viz Tabulka 44).

## 1.5. Problémy testování ve specifických populacích

Tato kapitola se zabývá aspekty testování na virovou hepatitidu v určitých prioritních a vysoce rizikových nebo klíčových populacích. Do této skupiny řadíme injekční uživatele drog (PWID); osoby pobývající ve věznicích nebo detenčních zařízeních; muže mající sex s muži (MSM); sexuální pracovníky; transgender osoby; HIV pozitivní osoby; migrující a mobilní populace; zdravotníky; páry, partnery a spolubydlící infikovaných; těhotné ženy; děti; a adolescenty.

### 1.5.1. Zásady testování platné pro všechny populace

- Při testování na hepatitidu by měly být dodržovány tzv. „5 C“ zásady Světové zdravotnické organizace, viz výše. Povinné či nátlakové testování je vždy nevhodné.
- Všechna zařízení provádějící testování na hepatitidu by se měla řídit standardními operačními postupy a etickými kodexy. Měla by zachovávat důvěrnost informací o klientech a měla by zaměstnávat školené a dozorované zdravotníky (včetně zdravotnických laiků).
- Všechna testování na HBV a HCV by se měla řídit strategiemi testování WHO a schváleným národním algoritmem testování. Na testování hepatitidy je třeba aplikovat vhodné mechanismy kontroly kvality (QA) a zlepšování kvality (QI).
- Testování by mělo být součástí celkové péče integrující dostupné preventivní, léčebné a očkovací služby. Všechny osoby testované pozitivně na HBV a HCV by měly být kontaktovány službami péče a léčby hepatitidy.
- Prioritou testování je diagnostikovat nediodagnostikované jedince a identifikovat osoby vyžadující léčbu a vykazující nejvyšší riziko přenosu infekce.

### 1.5.2. Zásady testování v klíčových a vysoce rizikových populacích

V některých zemích se infekce HIV, HBV a HCV vyskytují převážně v určitých klíčových nebo vysoce rizikových populacích a infikování obvykle probíhá běžnými způsoby přenosu. Mezi klíčové populace patří PWID (injekční uživatelé drog), MSM (muži mající sex s muži), lidé pobývající ve věznicích a jiných detenčních zařízeních, sexuální pracovníci a transgender osoby. Tyto skupiny obyvatel vykazují zvýšené riziko infekce, jejich chování je často stigmatizováno, diskriminováno a kriminalizováno. Téměř ve všech zemích a prostředích je testování na hepatitidu u těchto klíčových a prioritních populací nedostatečné a přetrvává zde nedostatečná dostupnost služeb prevence, péče a léčby.

- V rámci testování na hepatitidu B a C je zcela zásadní prosazování rovnosti v oblasti zdraví a lidských práv, protože řadě postižených skupin, včetně PWID, vězňů, MSM či sexuálních pracovníků, je systematicky odepírán přístup k testování, léčbě a péči. Rozšíření i zvýšení dostupnosti testování by mělo probíhat podle zásad spravedlivosti, rovnosti a dobrovolnosti, služby by měly být poskytovány v prostředí poskytujícím podporu, bez stigmatizace a diskriminace.
- Mezi základní strategie při vytváření příznivého prostředí pro testování a léčbu hepatitidy v rámci těchto populací patří: podpurná legislativa, politika a financování, včetně např. dekriminace osob z klíčových populací; řešení stigmatizace, diskriminace a násilí proti osobám z klíčových populací; a posílení postavení komunity. Ve věznicích může jít i o řešení dalších systémových překážek, které přispívají k přenosu virové hepatitidy a jiných infekčních



nemocí, jako např. nedostatečné hygieny v uzavřených obytných prostorách, nedostupnosti čisté pitné vody a nedostatečné výživy.<sup>155</sup>

- Testování ve věznicích: Věznice nabízejí jedinečnou příležitost k testování a léčbě marginalizovaných populací, pro něž je jinak péče mnohdy nedostupná. Na druhou stranu je však třeba bránit negativním důsledkům testování v tomto prostředí, jako například důsledkům vynuceného testování či segregaci vězňů. Dalším významným problémem je kontinuita péče v komunitním prostředí po odchodu z vězení. Všechny osoby s pozitivními výsledky testování musí být při propouštění z vězení kontaktovány na poskytovatele péče a léčby virové hepatitidy.
- Komplexní balíček intervencí v oblasti prevence a léčby: Z vysoké prevalence komorbidit (např. koinfekce virové hepatitidy/HIV, TBC, duševních poruch a současného užívání několika drog) v populaci PWID a v dalších vysoce rizikových populacích vyplývá, že je zde nezbytné poskytovat komplexní služby prevence, léčby, péče a sociálních služeb. WHO navrhla obsáhlý soubor intervencí a postupů pro PWID, vězně, MSM a sexuální pracovníky, zahrnující mimo jiné distribuci kondomů, screening STI (pohlavně přenosných infekcí), vakcinaci proti HBV, zajištění OST (substituční léčby opioidových závislostí), program výměny jehel a injekčních stříkaček (NSP) a doporučení k ART (antiretrovirové terapii) a antivirové terapii.<sup>66,156–158</sup>
- Zajištění dostupnosti testování a léčby:
  - Integrace testování a dalších služeb: Zlepšit dostupnost testování v určitých populacích, jako např. PWID, je potenciálně možné na základě jeho integrace s dalšími službami zaměřenými např. na minimalizaci zdravotního poškození či léčbu drogových závislostí nebo testování na HIV.<sup>159</sup>
  - Školení zdravotníků: V mnoha prostředích nemají zdravotníci dostatek zkušeností nebo nejsou vyškoleni na inkluzivní a odsudků-prostý přístup k testování. V rámci vysoce rizikových populací prokazatelně dochází z jejich strany k diskriminaci. Jednotlivé státy by proto měly klást důraz na vzdělávání zdravotníků tak, aby byli připraveni poskytovat služby akceptovatelným způsobem, lépe rozuměli potřebám rizikových skupin jedinců a byli dobře obeznámeni s místními podpůrnými a preventivními službami. Obdobně by měly být přívětivé i služby zaměřené na transgender osoby; ty by měly disponovat zaměstnanci ohleduplnými a citlivými k transgenderovým otázkám a znalými specifických zdravotních problémů této populace, včetně integrace hormonální terapie a léčby hepatitidy.
- Testování a opakované testování: Testování by mělo být nabízeno nejen stávajícím injekčním uživatelům drog, ale i všem osobám, které drogy injekčně užívaly v minulosti. Opakovaný screening je nezbytný u PWID i u dalších skupin, jako jsou např. MSM, u nichž riziko infekce přetrvává i po negativním výsledku původního testu. Vzáít v úvahu je třeba i možnost reinfekce po spontánním vyléčení či po úspěšném ukončení léčby. V minulosti infikované osoby by měly opětovná testování podstupovat na základě testování RNA, jelikož protilátky po první infekci zůstávají nadále pozitivní.

### 1.5.3. HIV pozitivní osoby

Koinfekce HIV/HCV obvykle vede k závažnějšímu a progresivnějšímu jaternímu onemocnění a k vyššímu výskytu jaterní cirhózy, HCC (hepatocelulárního karcinomu) a úmrtnosti.<sup>15,160–162</sup> HIV pozitivní osoby jsou proto prioritní skupinou pro včasnou diagnostiku koinfekce virovou hepatitidou, pro ART (antiretrovirovou terapii) a specifickou antivirovou terapii.

#### Realizace

U osob s koinfekcí HIV/HCV byly pozorovány srovnatelné výsledky léčby pomocí přímo působících antivirotik (DAA) jako u osob s monoinfekcí HCV, a to s mírou uzdravení nad 95 %, dokonce i v případě osob, u kterých předchozí léčba HCV selhala či u osob s pokročilým stupněm fibrózy. Z tohoto důvodu není nadále nutné považovat pacienty koinfikované HIV/HCV za zvláštní populaci obtížně léčitelných pacientů.

### 1.5.4. Migranti a mobilní populace

V některých oblastech s nízkou prevalencí HBV a HCV, jako je Severní Amerika, Evropa či Austrálie, existuje vyšší prevalence virové hepatitidy u osob narozených v zemích se středním či vysokým endemickým výskytem nemoci, jelikož odráží situaci v jejich zemi původu. V jiných prostředích jsou mimořádně ohroženy infekcí HBV, HCV a HIV menšinové etnické skupiny a další mobilní populace, jako jsou např. osoby migrující za prací, uprchlíci, žadatelé o azyl, rybáři a řidiči kamionů. Zasáhnout tyto skupiny může být obtížné, dostupnost zdravotní péče či testování na HIV nebo hepatitidu je pro ně omezená z důvodu stigmatizace, jazykových bariér, diskriminace či zákonných překážek. Přesídlování osob v důsledku obchodování s lidmi je další faktor, který může služby testování potenciálně komplikovat.<sup>163</sup>

#### Realizace

Pro efektivitu národního zdravotnického programu je zcela klíčová znalost prevalence virové hepatitidy a dalších onemocnění ve skupinách migrantů a uprchlíků.

Má-li se zvýšit četnost podstupování testů ve skupinách migrantů, je třeba se zabývat překážkami bránícími jim v testování, jako jsou jazykové a kulturní bariéry.<sup>164</sup> Bylo prokázáno, že osvěta a poskytování informací o hepatitidě B populacím migrantů zlepšuje informovanost o riziku, screeningu a prevenci, nemusí však nutně vést ke zvýšení četnosti testování.<sup>165</sup>

Cílené testování by měly podstoupit i osoby, které v nedávné době cestovaly do zemí s vysokou prevalencí a podstoupily zde nějaký invazivní zásah potenciálně nedostatečně sterilizovanými nástroji (včetně tetování, akupunktury, piercingu), případně osoby, které se zde zapojily do vysoce rizikového sexuálního chování nebo injekčně užívaly drogy.

### 1.5.5. Zdravotníci

Vzhledem k rizikům spojeným s expozicí krvi a tělním tekutinám v rámci pracovní náplně jsou zdravotníci rovněž skupinou, která je ohrožena infekcí hepatitidou C. Ke kontaktu s krví a tělními tekutinami potenciálně dochází při poranění jehlou či jinými ostrými nástroji, v důsledku škrábanců, odřenin nebo popálenin kůže, nebo sliznicemi očí, nosu či úst při jejich náhodném zasažení.<sup>166</sup> K nejčastějšímu přenosu infekce virovou hepatitidou při výkonu povolání však dochází perkutánním

poraněním jehlou při odběru krve z cévy.<sup>167</sup> Míra rizika přenosu HCV v důsledku takové expozice se odhaduje přibližně na 1,8 %.<sup>166</sup>

#### Realizace

Standardní postup vhodný pro všechna prostředí spočívá v testování na hepatitidu C (a v řadě prostředí i testování na hepatitidu B) a v nabídce očkování neimunních zdravotníků proti HBV. Tato praxe však není v současné době v zemích s nízkým průměrným příjmem (LMIC) rozšířená.

Kontrola infekce a bezpečnost injekčních zásahů: V prostředích, kde jsou kontrola infekce a normy bezpečnosti a ochrany zdraví při práci nedostatečné, by měly být realizovány iniciativy k podstupování testů a zároveň průběžně zkvalitňovány bezpečnostní normy a postupy k ochraně zdravotníků proti potenciální expozici.

Včasná diagnóza a léčba chronické HCV infekce by měla být dostupná všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž došlo k infikování HCV při výkonu povolání. U těch, kteří jsou HCV RNA pozitivní a jejichž pracovní náplň zahrnuje riziko expozice, jako jsou např. chirurgové, gynekologové, zdravotní sestry, zdravotníci zajišťující flebotomii, ošetřovatelé či zubaři, by měla být zahájena terapie přímo působícími antiviroty (DAA).

#### 1.5.6. Páry a partneři, členové rodiny či domácnosti

Riziko přenosu HCV na členy domácnosti a sexuální partnery u heterosexuálních a HIV negativních osob ze skupiny MSM (muži mající sex s muži) je sice nízké, existuje však nezanedbatelné riziko přenosu mezi sexuálními partnery ze skupiny injekčních uživatelů drog (PWID), mezi muži majícími sex s muži, kteří vykazují vysoce rizikové sexuální chování nebo mezi HIV pozitivními partnery. Rostoucí počet zemí nabízí párové a partnerské testování na HIV v různých zařízeních, včetně prenatálních klinik (ANC), komunitních služeb pro léčbu TBC či zdravotnických zařízení pro léčbu HIV/antiretrovirovou terapii (ART).<sup>168</sup> Z jejich postupů se lze inspirovat i při poskytování služeb partnerského testování na virovou hepatitidu C.

#### Realizace

Párové poradenství vyžaduje rozšířené proškolení a dokonalejší poradenské dovednosti poskytovatelů. Ti musí vzít na vědomí možnost násilí v intimním chování partnerů a musí být schopni přijmout rozhodnutí osob, pokud se nenechají otestovat společně se svými partnery. Párové testování u partnerů, kteří požádali o společné testování, podporuje vzájemnou informovanost a zvyšuje přijetí preventivních opatření, a to obzvláště v případě párů s odlišným výsledkem testů.

#### 1.5.7. Těhotné ženy

Ačkoli je riziko přenosu infekce HCV z matky na dítě mnohem nižší než v případě HBV, dochází k perinatálnímu přenosu HCV u 4 % až 8 % narozených. Tato míra rizika stoupá dvojnásobně až trojnásobně, pokud je matka koinfikována HIV.<sup>169</sup> Ačkoli jsou předpokládány náklady na zavedení společného testování na HCV, HIV a HBV nízké, nemáme v současné době k dispozici žádnou účinnou intervenci v rámci veřejného zdravotnictví, která by snižovala riziko přenosu infekce HCV z matky na dítě. Identifikace HCV pozitivních těhotných žen však umožňuje eliminaci postupů, které vedou k smíchání fetální a mateřské krve (např. použití elektrod či amniocentézy), čímž je riziko přenosu redukováno.<sup>170</sup> Podpůrnou strategií je i otestování dítěte po 18 měsících věku. Identifikace a léčba žen v reprodukčním věku v době před otěhotněním je vhodnější strategií, bude-li však v budoucnu potvrzeno bezpečné

a účinné použití přímo působících antivirotik (DAA) v těhotenství, lze očekávat, že rovněž přispějí k prevenci MTCT.

### Realizace

Integrace s testováním na HIV: WHO v současnosti doporučuje testování na HIV u všech těhotných žen.<sup>171</sup> Nabídka současného testování na HBV spolu s testováním na HIV a intervence k prevenci přenosu infekce z matky na dítě (PMTCT) představují účinný mechanismus podporující šíření testování těhotných žen a jejich partnerů na HBV. Těhotné ženy by měly být informovány o rizikových faktorech infekce HCV a pokud takové rizikové faktory existují, či pokud těhotné žijí ve vysoce endemickém prostředí, je třeba zvážit doplnění testování na HIV a HBV i testováním na HCV.

Načasování testování: Testování by mělo být provedeno v raném stadiu těhotenství, aby ženy mohly případně profitovat z prevence, léčby a péče a aby bylo sníženo riziko přenosu na dítě. Testování lze provádět i později v těhotenství, během porodu nebo, pokud toto není možné, co nejdříve po porodu.

Poradenství před a po testování: Předtestové informace předávané těhotným ženám, potenciálně těhotným ženám či ženám po porodu by měly obsahovat: výhody včasné diagnostiky infekce HBV nebo HCV pro jejich vlastní zdraví i pro snížení rizika přenosu HBV nebo HCV na dítě; přednosti současného testování na HIV a syfilis. Poradenství po dokončeném testování by mělo zahrnovat: případné použití antivirové terapie pro zdraví matky; opatření ke snížení rizika přenosu infekce HBV nebo HCV na dítě; doporučení k otestování partnera; porodní plán; možnosti kojenecké výživy; doporučení k podstoupení porodu ve zdravotnickém zařízení, aby byl zajištěn přístup ke službám PMTCT; a testování novorozence na HBV a HCV.

Provázanost s péčí: Řada diagnostikovaných HCV (HBV) pozitivních těhotných žen nepodstoupí následné vyšetření, ačkoli je provázání s péčí nezbytné k posouzení potřebné antivirové léčby a pro průběžné sledování pacientky. Těhotným ženám s absencí sérologických markerů HBV lze nabídnout očkování proti HBV. Matka by měla být sledována i po celé období kojení, aby bylo zajištěno podání tří doporučených dávek vakcíny kojencům narozeným matkám s CHB, zejména pokud nebyli očkováni proti HBV bezprostředně po porodu.

### 1.5.8. Děti

V diagnostice a dokumentování případů infekce HCV u dětí HCV pozitivních rodičů/pozitivních matek se vyskytují významné nedostatky a promeškané příležitosti.

V zemích s vysokou prevalencí infekce HCV u dospělých často pozorujeme i zvýšenou prevalenci u dětí. Ta je pak obzvláště vysoká v případě osob podstupujících lékařské zákroky nebo u pacientů nemocnic.<sup>172</sup> Ohroženy jsou také děti narozené matkám s infekcí HCV, obzvláště těm s koinfekcí HIV.<sup>36,173</sup> Nejčastější příčinou infikování HCV u malých dětí je přenos z matky na dítě (MTCT).

Progrese onemocnění jater je u dětí infikovaných HCV obvykle pomalá. Žádné z DAA (přímo působících antivirotik) nebylo dosud schváleno pro použití u dětí (probíhající klinické studie budou podkladem pro získání dat o bezpečnosti a účinnosti DAA nezbytných pro schválení vydané pediatrickými regulačními orgány), takže jedinou schválenou terapií zůstává léčba pegylovanými interferony (PEG-IFN) / ribavirinem. V důsledku očekávaného brzkého schválení režimů DAA i pro děti starší 2 let je v současnosti doporučováno léčbu malých dětí odložit (viz také příslušné kapitoly v terapeutické části KDP).

## Realizace

Postupy v poskytování služeb testování u kojenců a dětí: Níže uvedený přehled ukazuje postupy testování vedoucí potenciálně ke zlepšení detekce případů hepatitidy u kojenců a dětí. Novorozené děti matek se známou HCV infekcí je třeba sledovat a rutinně jim nabízet vyšetření. Ty z nich, kterým je infekce některou z hepatitid diagnostikována, je nezbytné pravidelně monitorovat z hlediska příznaků jaterního poškození a v případě potřeby je nutné jim nabídnout léčbu. V prostředí s vysokou prevalencí by mohla testování kojenců exponovaných HCV nabízet celá řada poskytovatelů – dětské zdravotnické služby, kliniky specializované na program imunizace, pediatrické ordinace pro děti do 5 let věku, služby specializované na problémy podvýživy, program Well Child, služby pro hospitalizované a nemocné děti, kliniky specializované na léčbu TBC a služby cílené na sirotky a ohrožené děti.

Hepatitida C: Infekci HCV u dětí mladších 18 měsíců lze potvrdit pouze testy na HCV RNA, protože transplacentální mateřské protilátky zůstávají v krevním oběhu dítěte až do věku 18 měsíců, takže jsou výsledky sérologických testů uskutečněných do konce tohoto období nejednoznačné.

Potenciální postupy testování podporující detekci případů hepatitidy u kojenců a dětí:

- Upřednostnění testování dětí všech HCV pozitivních matek (obzvláště pokud jsou koinfikovány HIV), a to na základě domácího testování nebo testování ve zdravotnickém zařízení.
- Nabízení testování všem dětem a dospívajícím, u kterých se projeví příznaky a symptomy svědčící o akutní virové hepatitidě, jako je anorexie, nevolnost, žloutenka, nepohodlí v pravém horním kvadrantu břicha či abnormální výsledky testů jaterních funkcí.
- Zvážení nabídky testování na virovou hepatitidu všem dětem a dospívajícím využívajícím služby v souvislosti s HIV, případně navštěvující kliniky pro léčbu STD.
- Matkám a kojencům nabízet testování anebo opakované testování na hepatitidu na klinikách specializujících se na program imunizace a v pediatrických ordinacích pro děti do 5 let věku.
- Nabízet testování na HCV přednostně dětem, které podstoupily lékařský zákrok nebo dostaly krevní produkty v zemích, kde není zajišťován rutinní screening krve nebo kde existuje riziko nedostatečné sterilizace zdravotnického vybavení.

### 1.5.9. Dospívající

V prostředí s vysokou prevalencí HCV existují dvě skupiny dospívajících potenciálně vystavených riziku infekce HCV, a tudíž vhodných adeptů na testování:

- Nediagnostikovaní dospívající, kteří byli exponováni HCV perinatálně nebo v raném dětství, z prostředí s vysokým endemickým výskytem HCV. Tyto dospívající je třeba diagnostikovat a v případě klinické indikace u nich zahájit antivirovou léčbu.
- Dospívající, kteří byli infikováni HCV pohlavním přenosem nebo injekčním užíváním drog, pohlavním stykem s více partnery nebo MSM. U této skupiny dospívajících je důležitá cílená intervence s cílem zvýšit četnost podstupování testů na HIV a hepatitidu C.<sup>174</sup>

### Realizace

Poskytování služeb by mělo probíhat způsobem přijatelným pro dospívající. Testování dospívajících na HIV a virovou hepatitidu, ať už probíhá ve zdravotnických nebo v komunitních zařízeních, by se mělo řídit zásadami a postupy přátelskými právě ke skupině dospívajících, které zohledňují jejich psychologické i fyzické potřeby. Testování musí být pohodlné a snadno dostupné, zařízení by měla mít flexibilní otevírací dobu, případně by mělo být dospívajícím osobám příchodím z ulice nabídnuto ošetření okamžitě či ve stejný den. Ordinační hodiny určené výhradně dospívajícím mohou pomoci s překonáním obav, že budou při návštěvě zařízení zajišťujících služby související s virovou hepatitidou/HIV spatřeni příbuznými nebo sousedy.

Zpřístupnění informací: Dospívající obvykle potřebují zvláštní podporu při rozhodování, kdy a koho informovat o pozitivitě virové infekce.<sup>174</sup> Pokud je to vhodné (avšak výhradně se souhlasem dospívajícího), měl by zdravotnický personál do péče zapojit i vhodné dospělé osoby – členy rodiny, učitele či členy komunity.

Ohrožení dospívající: Zvláštní pozornost je třeba věnovat ohroženým dospívajícím, tedy například osobám žijícím na ulici, sirotkům, chlapcům, kteří mají sex s muži, adolescentům žijícím v prostředích, kde jsou hlavou domácnosti děti, dívkám provozujícím pohlavní styk se staršími muži či žijícím ve vícenásobných nebo souběžných sexuálních partnerstvích, případně sexuálně vykořisťovaným jedincům.<sup>175</sup> Oslovit tuto skupinu lze v některých prostředích na základě specifických kampaní, s použitím sociálních médií nebo jiných na webu založených metod, případně na základě zapojení dospívajících do identifikace vhodného způsobu komunikace.

Věk způsobilosti k souhlasu s testováním na HIV se v různých zemích liší, což může pro adolescenty představovat jistou překážku v podstupování testů na HIV a virovou hepatitidu.<sup>174</sup> Zařízení zajišťující testování by měla dodržovat zákony a zásady upravující věk způsobilosti k souhlasu a vytvořit vhodné postupy odvozené z platného právního rámce tak, aby děti a dospívající k testování přistupovali. WHO rovněž doporučuje, aby se do rozhodnutí o testování v největší možné míře zapojovaly děti i dospívající.<sup>174</sup>

## 1.6. Doporučení testování pro specifické populace v ČR

Na základě předešlých podkapitol a doporučení WHO testovat specifické kohorty populace s vyšší incidencí HCV, bylo nutné formulovat doporučení reflektující expertní důkazy českého autorského týmu a epidemiologickou situaci v ČR.

**Klinická otázka 2:** Které specifické populace v ČR testovat?

### 1.6.1. Testování věkem definované kohorty

P (Pacient, Problém)	Populace České republiky
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

### Doporučení 2.1

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)	

#### 1.6.1.1. Východiska pro doporučení

Epidemiologická data NRHZS (

Obrázek 7, Obrázek 8) a také séroprevalenční studie autorů Chlábek et al. (Tabulka 7) prokazují, že takto zvolená věková kohorta definovaná rokem narození je nejrizikovější populační skupinou. Důvody jsou patrně především v tom, že se zde prolínají dvě nejdůležitější cesty přenosu HCV: iatrogenní (včetně potransfuzní HCV z období před zavedením testování dárců krve) a šíření HCV mezi osobami užívajícími drogy (PWID). Toto doporučení je i v souladu s doporučením WHO.

#### 1.6.1.2. Přínosy a rizika

Přínos testování věkem definované kohorty je v jednoznačné definici cílové skupiny určené k testování. Definice není závislá ani na vůli k provedení testování ze strany personálu poskytujícího testování ani ze strany testované osoby. Indikovat testování anti-HCV na základě detekce rizikových faktorů přenosu HCV v anamnéze pacienta se ukazuje jako krajně nespolehlivé. U osob, které nemají rizikové chování (PWID, MSM), u nichž nebude prokázána HCV infekce v současné době, je riziko nákazy v budoucnosti minimální, teoretické. Testovat anti-HCV u těchto nerizikových osob stačí pouze jedenkrát.

Rizika lze spatřovat v následujících momentech:

1. Věková kohorta nebyla definována správně v důsledku nespolehlivého sběru dat. Ani jeden z výše uvedených zdrojů, se kterými pracujeme, není pravděpodobně úplně přesný. Z metodiky studie Chlábka et al. vyplývá určitá selekční bias, podobně nelze vyloučit, že do systému hlášení infekčních nemocí jsou preferenčně hlášeny osoby nižšího věku.
2. Vícenásobné testování jedné osoby.

### 1.6.1.3. Realizace doporučení

- Strategie testování je dvoukroková.
- V prvním kroku k detekci anti-HCV protilátek lze užít jak RDT, tak laboratorní techniky.
- V druhém kroku u anti-HCV pozitivních osob bude stanovena HCV RNA metodami NAT.
- První krok testování provádějí praktičtí lékaři za dodržení standardů testování obvyklých ve zdravotnických zařízeních. Součástí testování musí být předtestové i potestové poradenství. V případě pozitivního výsledku sérologického testu je součástí potestového poradenství i cílená reference pacienta specialistovi.
- Druhý krok testování bude proveden u specialistů oboru hepatogastroenterologie nebo infekční lékařství, preferenčně přímo v centrech poskytující léčbu DAA.

### 1.6.2. Testování zdravotním stavem definované kohorty

P (Pacient, Problém)	Populace České republiky
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

## Doporučení 2.2

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.	<b>DDP (ČR)</b>	

### 1.6.2.1. Východiska pro doporučení

Epidemiologická data NRHZS klíčová pro toto doporučení ukazuje Obrázek 12. Z těchto dat lze dovodit několik skupin pacientů, u kterých je významně vyšší výskyt HCV infekce ve srovnání s běžnou populací nebo jinými onemocněními. Absolutní čísla ukazují, u kolika pacientů se v daném roce poprvé objevil v systémech vykazování péče souběh diagnózy HCV (B182) s jiným konkrétním onemocněním. Jednotlivá onemocnění budou komplexně rozebrána v dalších podkapitolách.

### 1.6.2.2. Přínosy a rizika

Testování komorbiditou definované kohorty rozšiřuje cílovou skupinu určenou k testování oproti věkové kohortě. Samotný fakt existence komorbidity zvyšuje riziko přenosu HCV infekce ze dvou důvodů:

- Kontakt se zdravotním systémem (riziko expozice HCV v rámci poskytované péče)
- Komorbidita může být extrahepatální manifestací HCV infekce.

Pozitivum této konkrétní strategie je skutečnost, že při absenci rizikového chování je pravděpodobnost nákazy HCV v budoucnosti minimální, teoretická. Jinými slovy: Osoba, která není HCV infikována v okamžiku testu, se nakazí v budoucnosti pouze velmi výjimečně.



Rizika tohoto testovacího přístupu spočívají především v nepřesnosti dostupných epidemiologických dat. Rok, kdy se v systému NRHZS objeví souběh B182 a jiné diagnózy, nemusí být rokem pozitivního stanovení diagnózy HCV. Pod diagnózou B182 se v daném systému vykazování péče mohou objevit pacienti s již vyléčenou HCV infekcí v minulosti, kteří jsou například z důvodu pokročilé jaterní fibrózy/cirhózy dále sledováni pod diagnózou B182. Jeden pacient se v daném systému sběru dat může objevit vícekrát. Např. pacient s renálním selháním se může objevit i ve skupině zde uváděné jako diabetes mellitus 2. typu. U pacientů s vícečetnou komorbiditou, kdy testování bude založena právě na existenci takové komorbiditě, může v praxi dojít k tomu, že jeden pacient bude testován několikrát.

**Obrázek 12. Chronická HCV v kombinaci s dalším onemocněním**

	2010 (N = 1 200)	2011 (N = 737)	2012 (N = 852)	2013 (N = 904)	2014 (N = 1 155)	2015 (N = 1 132)	2016 (N = 1 314)	2017 (N = 1 339)	2018 (N = 1 731)
Hemofilie A	8 (0,7%)	5 (0,7%)	2 (0,2%)	2 (0,2%)	3 (0,3%)	2 (0,2%)	9 (0,7%)	9 (0,7%)	18 (1%)
Hemofilie B	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,3%)	2 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,1%)	4 (0,3%)	2 (0,1%)
Choroba von Willebrandtova	2 (0,2%)	11 (1,5%)	10 (1,2%)	13 (1,4%)	19 (1,6%)	25 (2,2%)	29 (2,2%)	44 (3,3%)	46 (2,7%)
Non-Hodgkinský lymfom	4 (0,3%)	1 (0,1%)	3 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,1%)	4 (0,4%)	6 (0,5%)	4 (0,3%)	8 (0,5%)
Diabetes mellitus 2. typu	47 (3,9%)	34 (4,6%)	41 (4,8%)	47 (5,2%)	57 (4,9%)	81 (7,2%)	114 (8,7%)	135 (10,1%)	173 (10%)
Chronické renální selhání	16 (1,3%)	5 (0,7%)	11 (1,3%)	11 (1,2%)	17 (1,5%)	30 (2,7%)	59 (4,5%)	55 (4,1%)	52 (3%)
Chronické renální selhání s hemodialýzou	9 (0,8%)	3 (0,4%)	4 (0,5%)	3 (0,3%)	3 (0,3%)	5 (0,4%)	16 (1,2%)	10 (0,7%)	3 (0,2%)
Ch. přenášena pohl. stykem	14 (1,2%)	10 (1,4%)	18 (2,1%)	15 (1,7%)	16 (1,4%)	7 (0,6%)	15 (1,1%)	15 (1,1%)	31 (1,8%)
Kožní onemocnění	287 (23,9%)	144 (19,5%)	203 (23,8%)	187 (20,7%)	252 (21,8%)	233 (20,6%)	283 (21,5%)	299 (22,3%)	350 (20,2%)
Revmatické onemocnění	118 (9,8%)	96 (13%)	139 (16,3%)	163 (18%)	226 (19,6%)	236 (20,8%)	355 (27%)	381 (28,5%)	498 (28,8%)
HIV	14 (1,2%)	10 (1,4%)	9 (1,1%)	9 (1%)	12 (1%)	8 (0,7%)	14 (1,1%)	17 (1,3%)	31 (1,8%)
HBV	122 (10,2%)	88 (11,9%)	111 (13%)	96 (10,6%)	117 (10,1%)	101 (8,9%)	121 (9,2%)	134 (10%)	132 (7,6%)
Alkoholové závislosti	78 (6,5%)	85 (11,5%)	119 (14%)	160 (17,7%)	183 (15,8%)	221 (19,5%)	244 (18,6%)	265 (19,8%)	381 (22%)
Drogové závislosti	235 (19,6%)	240 (32,6%)	347 (40,7%)	363 (40,2%)	546 (47,3%)	524 (46,3%)	485 (36,9%)	461 (34,4%)	692 (40%)
Těhotenství*	10 (2,2%)	6 (2%)	4 (1,5%)	6 (2,3%)	6 (2,2%)	9 (2,9%)	9 (2,4%)	11 (2,4%)	8 (1,7%)
Pacient ve výkonu trestu	87 (7,3%)	130 (17,6%)	254 (29,8%)	316 (35%)	514 (44,5%)	468 (41,3%)	524 (39,9%)	428 (32%)	664 (38,4%)
TBC	2 (0,2%)	2 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,2%)

\* Vztaheno k pacientkám s chronickou hepatitidou C.

Tabulka udává počet incidenčních pacientů s HCV v kombinaci s daným onemocněním a jejich procentuální zastoupení na incidenčních pacientech s hepatitidou C v daném roce.

Zdroj dat: NRHZS 2010–2018

### 1.6.2.3. Realizace doporučení

Popsaná testovací strategie bude podrobně rozebrána ve smyslu následujícího textu s jednotlivými odbornými společnostmi a s MZ ČR. Cílem bude začlenění dvoukrokové strategie testování do standardní péče týkající se každého jiného onemocnění, než je chronická HCV infekce. Důraz je třeba klást na správně vedené předtestové a potestové poradenství (nejlépe v písemné podobě) tak, aby došlo k minimalizaci rizik zmíněných výše a týkajících se opakovaného testování. Tímto způsobem bude

minimalizováno i riziko negativní stigmatizace testované osoby či podání nepřesné/chybné informace ze strany osoby poskytující testování.

### 1.6.3. Poruchy srážlivosti krve a hematologická onemocnění

P (Pacient, Problém)	Pacienti s poruchami srážlivosti krve, pacienti s lymfoproliferativním onemocněním
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

#### Doporučení 2.3

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.	<b>DDP (ČR)</b>	

#### 1.6.3.1. Východiska pro doporučení

Pacienti s poruchami srážlivosti krve patří historicky mezi nemocné, u kterých byla v důsledku opakovaně podávaných krevních přípravků nejvyšší prevalence HCV infekce. Od počátku 80. let 20. století v souvislosti s objevem viru HIV, zavedením nových technologií výroby přípravků z dárcovské krve a konečně se zavedením sérologického testování dárců krve na reaktivitu anti-HCV (v ČR v roce 1992) došlo k dramatickému poklesu incidence v této ohrožené skupině nemocných. Data týkající se hemofilie A, hemofilie B a von Willebrandovy choroby (Obrázek 12) ukazují pouze jednotlivé případy pravděpodobně nově diagnostikovaných HCV infekcí v každém roce z analyzovaného období. V případě geneticky podmíněných nemocí (což jsou zmíněné poruchy srážlivosti) je vysoce pravděpodobné, že rok, kdy se diagnóza B182 objevila v NRHZS, je také rokem průkazu diagnózy HCV.

Pacienti s lymfoproliferativním onemocněním, zejména osoby s Non-Hodgkinovým lymfomem (NHL), patří mezi osoby s významně vyšší prevalencí HCV infekce ve srovnání s nízkou rizikovou běžnou populací. Vztah mezi NHL a HCV je pravděpodobně kauzální, alespoň u některých typů B-NHL, a tyto jsou proto považovány za jednu z jistých mimojaterních manifestací HCV. Vyléčení HCV infekce u pacientů s B-NHL může zlepšit jejich celkové přežití. Je možné, že protivirová léčba HCV infekce vede i k trvalému vyléčení některých případů B-NHL. Studie na toto téma nadále probíhají.

Pacienti se zhoubným onemocněním krve a s nerozpoznanou chronickou HCV infekcí jsou v riziku rozvoje závažné jaterní morbidity a mortality z důvodu progresu hepatitidy při podání chemoterapie, biologické terapie či imunoterapie.

#### 1.6.3.2. Přínosy a rizika

HCV infekce se stala jednou z nejčastějších příčin úmrtí u pacientů s poruchami srážlivosti krve, zejména u hemofilie A. Účinnost a bezpečnost všech režimů DAA se u poruch koagulace nijak neliší od jiné populace. Eliminace HCV infekce z populace osob s poruchami koagulace tak povede k prodloužení

jejich přežití i ke zlepšení kvality jejich života. HCV infekce se v současné době vyskytuje v této populaci u osob narozených před rokem cca 1985. V mladších věkových skupinách je prevalence HCV minimální. Tato okolnost vyplývá z technologického vývoje přípravy krevních přípravků a koagulačních faktorů.

Výhodou testování této populace je také skutečnost, že postačuje jednorázové vyšetření anti-HCV, protože k šíření HCV krevními přípravky a např. ani koagulačními faktory (v současnosti se vyrábějí rekombinantními technologiemi) prakticky v současné době nedochází. Znamená to tedy, že pokud někdo není infikován v daném okamžiku, pravděpodobnost jeho nákazy v budoucnosti je minimální. Riziko je vázáno pouze na rizikové chování.

#### 1.6.3.3. Realizace doporučení

Testování osob s poruchami srážlivosti, s lymfoproliferativním onemocněním i zhoubným onemocněním krve již ve velké míře probíhá. Jedná se o onemocnění, jejichž péče a léčba je vysoce centralizovaná. Sérologické testování anti-HCV je dle Diagnostických a léčebných postupů u nemocných s maligními lymfomy součástí vstupního vyšetření prováděných u maligních lymfomů.<sup>176</sup> V současnosti je anti-HCV vyšetřeno u 90 % všech nově diagnostikovaných nemocných Non-Hodgkinovým lymfomem (nepublikovaná data z projektu NiHiL Kooperativní lymfomové skupiny).

#### 1.6.4. Osoby s diabetem mellitu 2. typu

P (Pacient, Problém)	Pacienti s diabetem mellitem 2. typu
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

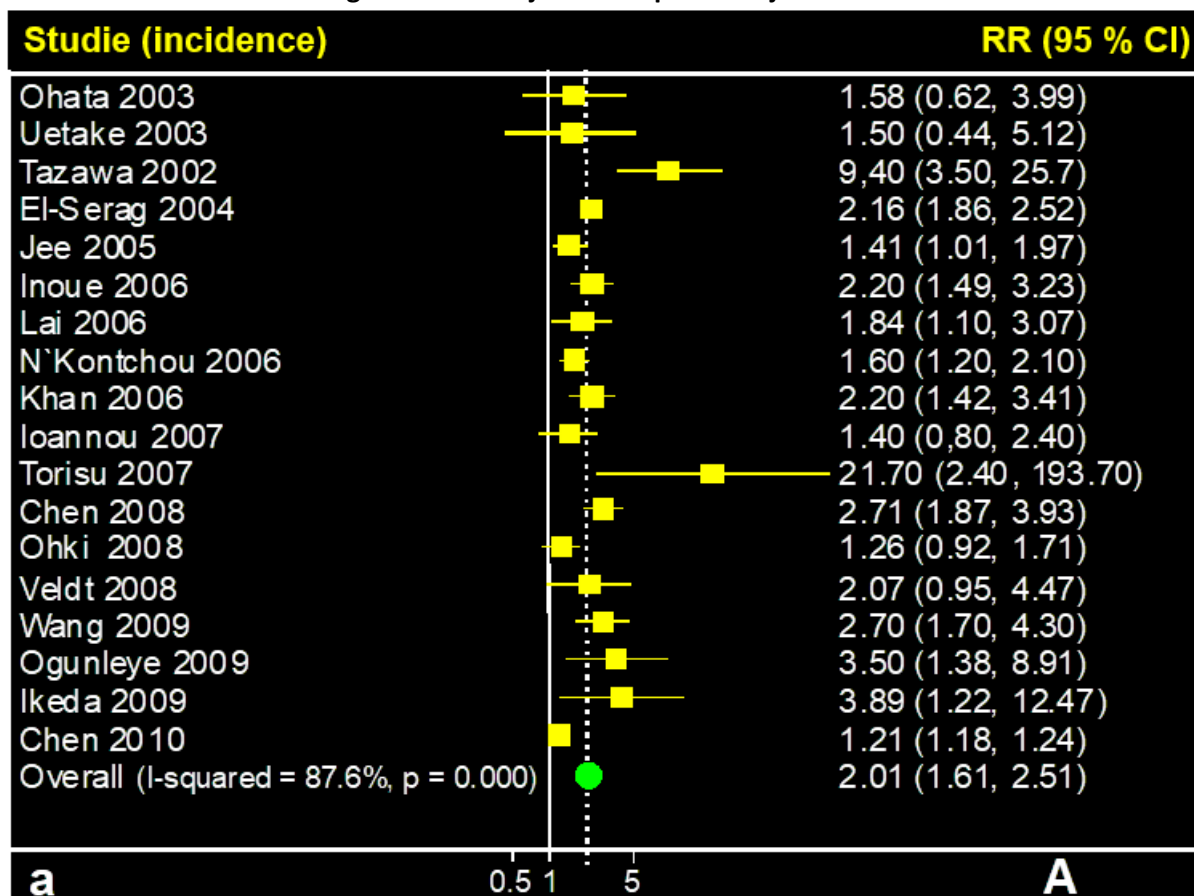
#### Doporučení 2.4

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)	

#### 1.6.4.1. Východiska pro doporučení

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) *per se* je jednou z příčin významné jaterní morbidity i mortality. Jedná se o jednu z příčin nealkoholové steatohepatitidy, incidence HCC je u pacientů s DM2T významně vyšší než u osob bez diabetu (Obrázek 13).<sup>177</sup> U HCV pozitivních osob DM2T riziko významně navyšuje proti osobám HCV pozitivním bez diabetu (Obrázek 14). Obrázek 12 na základě dat NRHVS ukazuje počty souběhu diagnózy B182 (HCV) a DM2T v jednotlivých letech. Nárůst počtu případů v letech 2016–2018 je pravděpodobně způsoben několika pilotními testovacími aktivitami mezi diabetiky 2. typu, které se uskutečnily na základě spolupráce s Diabetologickou asociací ČR. Číselný údaj v závorce představuje podíl osob s DM2T na počet léčených pacientů pro HCV podáním DAA v daném roce.

Obrázek 13. DM2T u HCV negativních osob je rizikem pro rozvoj HCC



Zdroj: Wang C et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int. J. Cancer, 2012; 130: 1639-1648.

Obrázek 14. DM2T navyšuje riziko rozvoje HCC u HCV infikovaných osob

	Autor	Rok	Stát	N	Profil pac.	Asociace	Statistická metoda	Asociace DM a HCC	Výsledky
DM/IR u HCV pozitivních osob s HCC	Kutala	2014	Francie	162	HCC, bez léčby pro HCV	DM a HCC	Multivar.	Ano	HR=3,13 (1,17;8,38) p=0,022
	Huang	2010	Taiwan	188	59 HCC, 129 non-HCC	DM a HCC	Multivar.	Ano	OR=11,6 (2,5;53,8) p=0,0002
	Khattab	2012	Egypt	291	147 HCC, 147 non-HCC	HOMA-IR a HCC	Multivar.	Ano	OR=2,5 (1,7;3,69) p=0,001
DM/IR a riziko rozvoje HCC u HCV pozitivních osob	Arase	2013	Japonsko	4302	Neléčená HCV	DM a HCC	Multivar.	Ano	HR=1,73 (1,3+2,3) p<0,001
	Elkrief	2014	Francie	348	Cirhóza	DM	Multivar.	Ano	HR=1,938 (1,129;3,328) p=0,016
	Toyoda	2015	Japonsko	522	SVR	DM a HCC	Multivar.	Ano	HR=2,08 (1,0170;4,0133) p=0,045
	Chen	2013	Taiwan	5186	Neuvedeno	DM a HCC	Multivar.	Ne	NS

#### 1.6.4.2. Přínosy a rizika

HCV infekce je významnou příčinou morbidity i mortality osob s DM2T. Diagnóza HCV infekce a léčba DAA vedoucí k vyléčení infekce má potenciál významně snížit jaterní morbiditu a mortalitu této skupiny osob. Nepřímý efekt lze spatřit i v tom, že anti-HCV testování může vést na straně ošetřujících odborností (praktický lékař, všeobecný internista, diabetolog) ke zvýšení zájmu o projevy jaterního onemocnění u DM2T, a tím opět může dojít v krátké budoucnosti ke snížení jaterní morbidity a mortality (a k redukci nákladů na péči o diabetiky). Přínos spočívá i v dalším rozšíření cílové kohorty pacientů, protože dojde k posunu věkové hranice vyšetřované kohorty pacientů výše. I v této cílové skupině platí, že pokud k přenosu HCV infekce došlo, stalo se tak již v minulosti a pravděpodobnost přenosu v období po uskutečnění testování při absenci rizikového chování je minimální.

Rizika testování spočívají kromě nepřesností vyplývajících ze sběru dat také v tom, že testování bude provedeno opakovaně. Takové riziko lze minimalizovat pouze kvalitním poskytnutím dostatečné informace v rámci před- a potestového poradenství. Testování může být dále provedeno u osob s pokročilými orgánovými komplikacemi diabetu, které v případě pozitivního sérologického testu nepřijmou pozitivně doporučení specializovaného testování a případně protivirové léčby. Důvodem odmítnutí může být obava z další složité diagnózy. Stejně tak může dojít k tomu, že testovány budou osoby, jejichž životní prognóza je limitována komplikacemi DM2T více, než jejich jaterním onemocněním (u těchto osob není protivirová léčba indikována) anebo jejich jaterní onemocnění je natolik pokročilé, že by měla být před protivirovou léčbou upřednostněna transplantační léčba, která je ale kontraindikována kvůli pokročilým diabetologickým komplikacím. Podle mínění autorů KDP jsou v ČR tato rizika zanedbatelná.

#### 1.6.4.3. Realizace doporučení

Při testování diabetiků bude uplatněna dvoukroková strategie při dodržení standardů předtestového a potestového poradenství. Vyšetření anti-HCV pomocí RDT nebo laboratorních technik bude provedeno vždy:

- Při první návštěvě pacienta s DM2T u ošetřujícího lékaře (praktický lékař, diabetolog, všeobecný internista) v období po zahájení systematického testování.
- U každého pacienta s nově stanovenou diagnózou DM2T (praktický lékař, diabetolog, všeobecný internista).

#### 1.6.5. Osoby s dermatovenerologickým onemocněním

P (Pacient, Problém)	Pacienti s dermatovenerologickým onemocněním
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

#### Doporučení 2.5

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.	<b>DDP (ČR)</b>	

#### 1.6.5.1. Východiska pro doporučení

Chronická infekce HCV je spojena s řadou extrahepatálních manifestací, z nichž nejčastější je smíšená kryoglobulinémie a s ní spojená leukocytoklastická vaskulitida. Další EHM ukazuje Tabulka 5. Velmi pravděpodobný je i vztah chronické infekce HCV k sicca syndromu, lichen planus, porfyria cutanea tarda. EHM významně ovlivňují kvalitu a délku života nemocných. Přímé ekonomické náklady spojené s EHM byly v roce 2014 v USA vyčísleny na 1 506 000 000 USD.

Z pohlavně přenosných onemocnění je největší pozornost věnována syfilis. Ročně je v České republice hlášeno 700–800 případů syfilis, z nichž u 500–600 osob jde o čerstvou infekci. V téměř 80 % případů se jedná o infekce mužů (viz Obrázek 15). Vazba mezi HCV a pohlavně přenosnými chorobami je i na úrovni epidemiologického rizika. Rizikové faktory přenosných pohlavních nemocí jsou spojeny s promiskuitou, užíváním drog apod. To, že se obě problematiky epidemiologicky velmi prolínají, ukazují i zkušenosti s problematikou HIV. Data ilustrující vztah mezi pohlavně přenosnými nemocemi, kožními onemocněními a HCV ukazuje Obrázek 12.

#### 1.6.5.2. Přínosy a rizika

Pacienti s EHM, včetně těch dermatologických, by měli být antivirově léčeni co nejdříve. Eradikace infekce HCV redukuje symptomy a mortalitu závažných EHM, včetně kryoglobulinemické vaskulitidy, která postihuje 10–15 % pacientů infikovaných HCV. To výrazně snižuje mortalitu na tyto závažné choroby. Pacienti, kteří dosáhnou SVR12, mají navíc významně zlepšenou kvalitu života, a to včetně fyzické, emoční a sociální složky zdraví. Úspěšná antivirová léčba má tedy významně příznivý efekt nejen na jaterní, ale i mimojaterní projevy infekce HCV. EHM jsou poměrně časté a bohužel se na ně

v praxi příliš nemyslí. To je chyba, protože antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepší nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby. Potřeba stanovení včasné a správné diagnózy a následné léčení EHM je v současnosti zvláště naléhavá vzhledem k dostupnosti vysoce účinné léčby infekce HCV přímo působícími virostatiky, která je na rozdíl od interferonových režimů pacienty velmi dobře tolerovaná a prakticky nemá kontraindikace.

Rutinní testování na přítomnost protilátek anti-HCV není součástí žádného doporučeného postupu v dermatovenerologii. Pouze u sexuálně přenosných nemocí a pokud je v anamnéze uvedeno zneužívání drog, je toto vyšetření častěji ordinováno. Záleží však jen na přístupu ošetřujícího lékaře k této problematice. Podle mínění autorů KDP jsou v ČR rizika infekce HCV u nemocných s kožními a pohlavně přenosnými chorobami nedostatečně známa a není jim ze strany příslušných odborníků věnována náležitá pozornost.

Riziko testování všech klientů dermatovenerologických oddělení spočívá v tom, že může dojít k opakovanému testování jedné osoby. Prevence rizika tohoto typu spočívá:

- a) ve kvalitním před a potestovém poradenství cílové populace tak, aby k opakovanému testování docházelo pouze v případech trvajících nebo opakovaného rizikového chování;
- b) v adekvátní edukace personálu, který testování provádí tak, aby indukující lékaři byli schopni posoudit situace, kdy je testování zbytečné a naopak nezbytné.

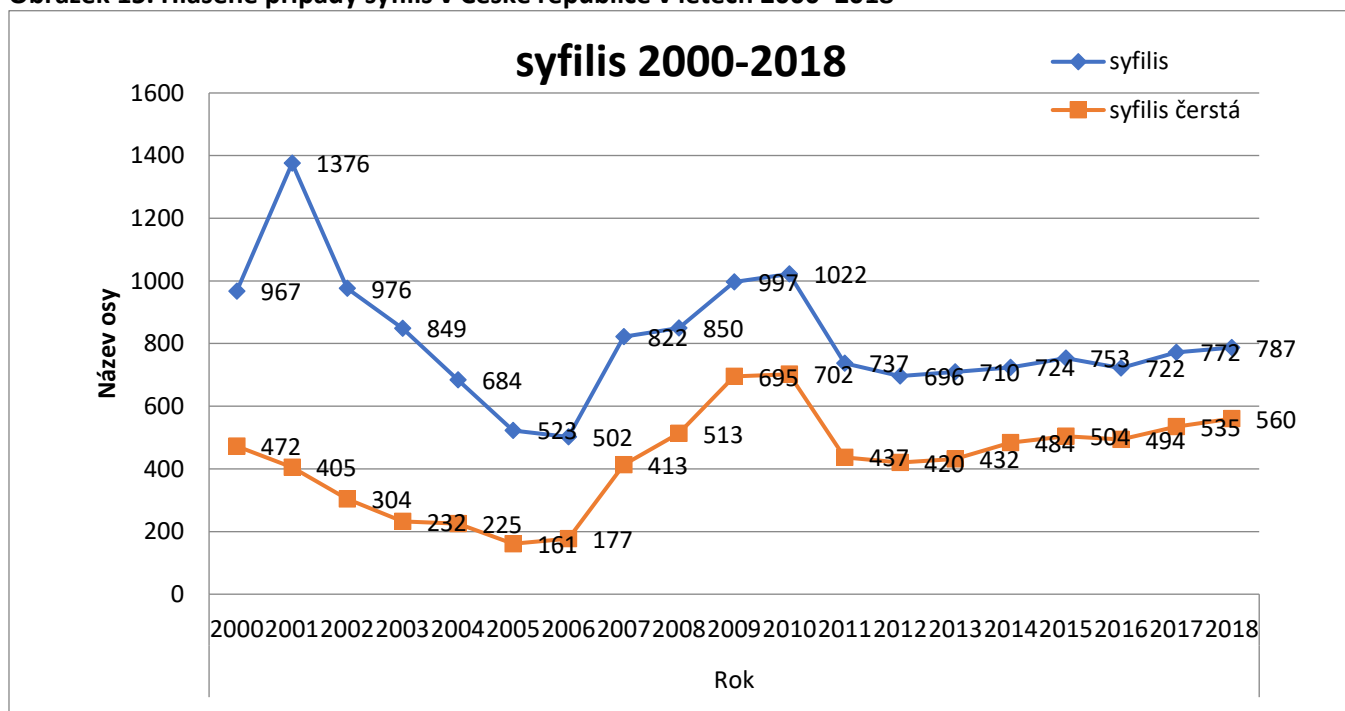
#### *1.6.5.3. Realizace doporučení*

Při testování pacientů dermatovenerologických klinik, oddělení a ambulancí bude uplatněna dvoukroková strategie při dodržení standardů předtestového a potestového poradenství.

Vyšetření anti-HCV pomocí RDT nebo laboratorních technik bude provedeno vždy:

- a) Při první návštěvě pacienta se sexuálně přenosnou chorobou (dermatovenerolog) v období po zahájení systematického testování.
- b) Při první návštěvě pacienta s nově diagnostikovanou dermatologickou chorobou, která může být EHM infekce HCV (smíšená kryoglobulinémie a s ní spojená leukocytoklastická vaskulitida, sicca syndrom, lichen planus, porfýria cutanea tarda). Jedná se nejen o dermatovenerology, ale i internisty, revmatology, gastroenterology event. praktické lékaře).

Obrázek 15. Hlášené případy syfilisu v České republice v letech 2000–2018



Zdroj ISIN, SZÚ Praha

#### 1.6.6. Testování gravidních žen

P (Pacient, Problém)	Gravidní ženy
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

#### Doporučení 2.6

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

##### 1.6.6.1. Východiska pro doporučení

Plošné testování všech gravidních žen je postup doporučovaný standardy Americké asociace pro studium jaterních chorob (AASLD) a Americké infektologické společnosti (IDSA).<sup>178</sup> Prevalence HCV infekce mezi ženami v USA je 1–2,5 %. V ČR podobná data nejsou k dispozici. Můžeme vycházet pouze z analýzy, viz Obrázek 12 – z něj je vidět, že počet osob, u kterých byla v průběhu 1 konkrétního roku vykázána v NRHZS gravidita a HCV infekce, představuje ve vztahu k počtu léčených kolem 1–2 %<sup>i</sup>.

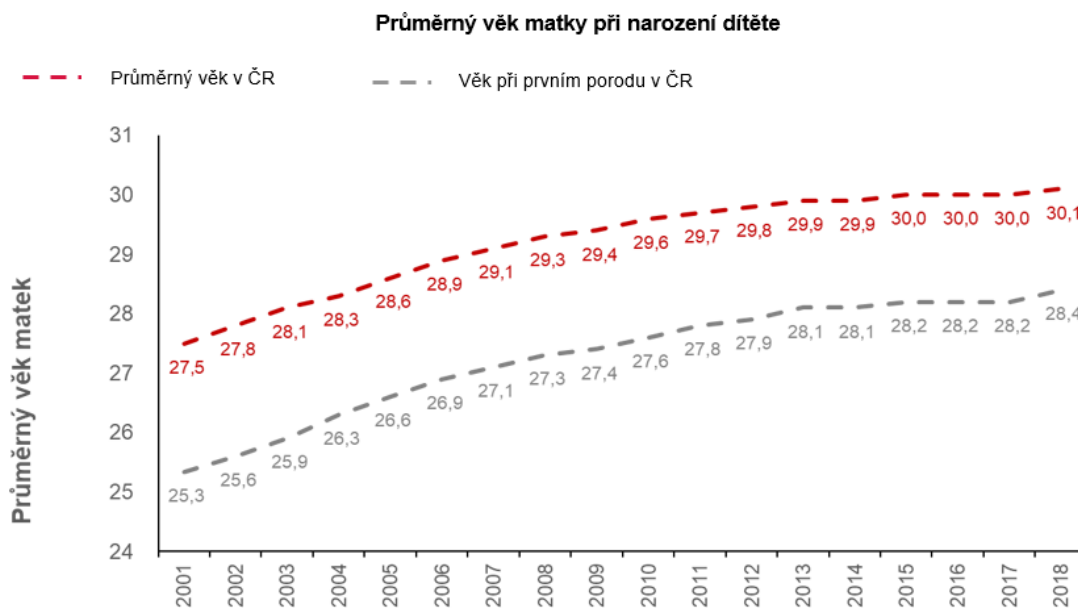
<sup>i</sup> Jde pouze o srovnání čísel, nelze tvrdit, že tyto konkrétní osoby byly léčeny v daném roce.



Vzhledem k epidemiologické situaci, kdy věkovou skupinou obyvatelstva s nejvyšší prevalencí anti-HCV je skupina osob narozených mezi lety 1975–1995, a při průměrném věku matky při narození dítěte 30,1 roku a věku prvorodiček 28,4 roku (Obrázek 16) je zřejmé, že velká část gravidních žen věkem do této skupiny spadá. Gravidita může být prvním a často na dlouhou dobu jediným kontaktem ženy se zdravotním systémem, a jde tak o ideální příležitost, kdy může být HCV infekce u infikované osoby včas odhalena.<sup>179</sup> Perinatální přenos HCV infekce je sice vzácný (viz kapitola 3.3), ale existuje. Možnosti prevence perinatálního přenosu prakticky neexistují, nicméně stanovení diagnózy HCV infekce u gravidní ženy musí vést ošetřujícího lékaře k referenci takové ženy ke specialistovi a zachycení takové osoby do systému specializované péče a léčby.<sup>180</sup> Bude-li v budoucnu potvrzeno bezpečné a účinné použití přímo působících antivirotik (DAA) v těhotenství, lze očekávat, že rovněž přispějí k prevenci vertikálního přenosu.

Ze strany osob poskytujících péči gravidní ženě a poté při vlastním porodu lze v případě pozitivního průkazu HCV u rodičky uvažovat o akcentaci standardních preventivních opatření šíření HCV infekce ve zdravotním zařízení. U dítěte HCV pozitivní matky je indikováno vyšetření u specialisty po dosažení věku 18 měsíců.

**Obrázek 16. Průměrný věk matky při narození dítěte: vývoj v čase**



Průměrný věk matek v ČR dlouhodobě narůstá, v roce 2018 dosáhl hranice 30 let, průměrný věk při prvním porodu je 28,4 let. Tato průměrná hodnota má však významnou variabilitu a zejména ve velkých městech přesahuje i hodnotu 32–33 let.

Zdroj: ČSÚ-ISDEM

#### 1.6.6.2. Přínosy a rizika

Pozitivní průkaz těhotenství znamená kontakt ženy se zdravotním systémem. Zavedení testování všech gravidních žen rozšíří cílovou populaci testovaných osob a v tomto případě především u osob, které věkem v důsledku epidemiologických parametrů HCV infekce v populaci ČR spadají do nejrizikovější věkové skupiny. Každý pozitivní průkaz HCV infekce má v tomto případě prakticky bezprostřední dopad jak na gravidní ženu, plod a novorozence, tak i na ošetřující personál. Identifikace HCV pozitivních

těhotných žen umožňuje eliminaci postupů, které vedou ke smíchání fetální a mateřské krve (např. použití elektrod či amniocentézy), čímž je riziko přenosu redukováno. Nepřímý efekt lze spatřit i v tom, že anti-HCV testování může vést na straně ošetřujících odborností (gynekologové, praktičtí lékaři) ke zvýšení zájmu o projevy jaterního onemocnění. Při vysoké pravděpodobnosti užití laboratorních sérologických testů k vyšetření gravidních žen (testování bude probíhat ve zdravotním zařízení jako součást dalších sérologických vyšetření již zavedených v minulosti), je riziko falešně pozitivních, či negativních výsledků minimální. Riziko spočívá pouze v duplicitním testování stejné osoby. K duplicitnímu testování může docházet při opakovaných těhotenstvích. V případě osob s drogovou závislostí (a osob z dalších vysoce rizikových skupin) nicméně ani duplicitní testování nemusí být zcela neindikované. Dle mínění autorů KDP jsou náklady spojené s neindikovaným testováním zanedbatelné.

#### 1.6.6.3. Realizace doporučení

Testování bude probíhat dvoukrokově, součástí vyšetření gravidních žen bude standardní první krok, tj. vyšetření anti-HCV. Vyšetření anti-HCV bude jednou z povinných položek vyšetřovaných u gravidních žen v průběhu prvního trimestru gravidity, bude povinnou položkou podobně jako testování HIV, HBsAg a syfilis. Testování anti-HCV bude součástí doporučeného postupu „Zásady dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství“.

Testování bude provedeno nejpozději ve 13. týdnu gravidity, což je nejzazší termín vystavení průkazu těhotné ženy. V případě, že bude v těhotenství prokázána anti-HCV pozitivita, bude žena odeslána ke specializovanému vyšetření (druhý krok – stanovení sérové HCV RNA). Při pozitivním výsledku testu bude těmto ženám nabídnuta léčba, jejíž zahájení má být naplánováno ihned po ukončení kojení. V případě matky s HCV infekcí bude rovněž zajištěno správné vyšetření a dispenzarizace novorozence v souladu s platnými doporučeními pro novorozence a starší děti HCV RNA pozitivních matek, viz kapitola 2.7 a 2.6.5.

Předpokládá se, že vzhledem k okolnostem bude testování anti-HCV prováděno ve zdravotnických zařízeních či ordinacích, a proto bude provedeno standardními laboratorními metodami. Použití RDT v dané indikaci nicméně rovněž lze doporučit. Základní podmínkou testování je dodržení všech doporučených postupů týkajících se před a potestového poradenství.

Podle informací a zkušeností autorů KDP již testování gravidních žen v ČR ve značné míře probíhá, nicméně není součástí žádných doporučení či standardních procesů.

#### 1.6.7. Osoby s chronickým onemocněním ledvin

P (Pacient, Problém)	Osoby s chronickým onemocněním ledvin
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

## Doporučení 2.7

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.	<b>DDP (ČR)</b>	

### 1.6.7.1. Východiska pro doporučení

Prevalence HCV infekce mezi pacienty s chronickým onemocněním ledvin je mnohonásobně vyšší než prevalence HCV v běžné populaci.<sup>181,182</sup> Pacienti s CKD, pacienti v programu RRT a pacienti po transplantaci ledviny představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. HCV infekce je u pacientů v RRT i transplantovaných asociována s vyšší všeobecnou i jaterní mortalitou, zejména v dlouhodobém horizontu.<sup>183</sup> Největším rizikem vyplývajícím z HCV infekce u pacienta s CKD či v RRT programu je však reaktivace infekce po transplantaci ledviny při imunosupresivní léčbě.<sup>184</sup>

Přenos HCV infekce v rámci hemodialyzačních jednotek je stále významným problémem a publikované studie potvrzují přenos při nedodržení hygienických předpisů zdravotnickým personálem.<sup>185</sup>

### 1.6.7.2. Přínosy a rizika

HCV infekce je významnou příčinou morbidit i mortality osob s CKD. Diagnóza HCV infekce a léčba DAA vedoucí k vyléčení infekce má jednoznačný potenciál nejen významně snížit jaterní morbiditu a mortalitu této skupiny osob, ale rovněž zamezit přenosu na ostatní zdravé osoby, neboť pacienti s CKD a v programu RRT jsou nemocní s vysokým počtem hospitalizací podstupující významný počet invazivních zákroků. Nepřímý efekt lze spatřit i v tom, že anti-HCV testování může vést na straně ošetřujících odborností (praktický lékař, nefrolog, internista, lékař transplantačního centra) ke zvýšení zájmu o projevy jaterního onemocnění u pacientů s CKD, a tím opět může dojít v krátké budoucnosti ke snížení jaterní morbidit a mortality. Přínos spočívá i v dalším rozšíření cílové kohorty pacientů. I v této cílové skupině platí, že pokud k přenosu HCV infekce došlo, stalo se tak již v minulosti a pravděpodobnost přenosu v období po uskutečnění testování při absenci rizikového chování je minimální.

Rizika testování spočívají kromě nepřesností vyplývajících ze sběru dat také v tom, že testování bude provedeno opakovaně. Důvodem odmítnutí vyšetření pacientem může být obava z další složité diagnózy, nicméně léčba HCV infekce může být u jedinců s CKD kauzální léčbou renálního onemocnění.

### 1.6.7.3. Realizace doporučení

Při testování osob s CKD bude uplatňována dvoukroková strategie při dodržení standardů předtestového a potestového poradenství. Podle mínění a informací autorů testování v tomto smyslu ve velké míře probíhá již v tuto chvíli.

Vyšetření anti-HCV pomocí laboratorních technik bude provedeno vždy:

- Při zahájení dispenzarizace v nefrologické ambulanci
- Při zahájení programu RRT

- Pravidelně dvakrát ročně u pacientů v programu RRT
- Před zařazením pacienta do čekací listiny k transplantaci ledviny
- Při nově vzniklé elevaci ALT nad dvojnásobek normy ihned či při anamnéze rizikových faktorů přenosu HCV infekce

#### 1.6.8. Testování a protivirová léčba uživatelů drog (PWID)

P (Pacient, Problém)	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

#### Doporučení 2.8

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
<p>5. Testování anti-HCV bude u každého injekčního uživatele drog provedeno v intervalu 6 měsíců.</p> <p>6. 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).</p> <p>7. V závislosti na okolnostech (místo testování, cílová skupina) a perspektivě zahájení protivirové léčby lze užít jedno i dvoukrokovou strategii testování.</p> <p>8. 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.</p>	<b>DDP (ČR)</b>	

##### 1.6.8.1. Východiska pro doporučení

Epidemiologická charakteristika osob PWID je podrobně rozebrána v kapitole 4.

##### 1.6.8.2. Přínosy a rizika

Léčba PWID byla opakovaně hodnocena jako nákladově efektivní a jako jeden z klíčových prvků nutných pro dosažení vytyčených eliminačních cílů WHO do roku 2030. Pozitivní zkušenosti s léčbou drogově závislých byly opakovaně publikovány i v ČR. Fraňková et al. publikovali studii (submitováno), ve které léčili DAA režimy dvě skupiny nemocných: 1. Skupina nitrožilních uživatelů drog (IVDU, N = 101): pacienti s anamnézou IVDU, délka abstinence nerozhodovala o zařazení do léčby. 2. Kontrolní skupina (N = 177): pacienti bez anamnézy IVDU léčení ve stejné době. Charakteristiky obou souborů, především analýzu identifikovaných rizikových faktorů přenosu HCV v kontrolní skupině a srovnání odbornosti referujícího lékaře k terapii DAA, ukazuje Obrázek 17 a Obrázek 18. SVR12 a SVR24 v obou skupinách léčených osob ukazuje

Obrázek 19. Mezi oběma skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl.

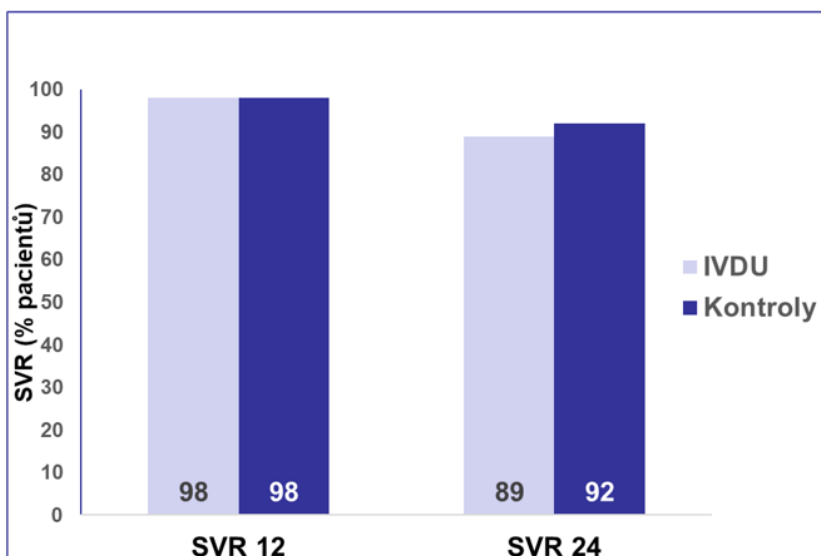
Obrázek 17. Charakteristiky léčených osob

Proměnná	IVDU (N = 101)	Kontroly (N = 177)	P
Pohlaví (Muži)	66 (65,3 %)	91 (51,4 %)	0,02
Věk (roky, medián, rozmezí)	40 (22–68)	59 (22–87)	< 0,001
Cizinci	12 (11,9 %)	37 (20,9 %)	N. S.
Způsob přenosu infekce			
IVDU	101 (100 %)	0 (0%)	< 0,001
Transfúze		49 (27,7 %)	
Tetováž		11 (6,2 %)	
Pohlavní styk		2 (1,1 %)	
Nosokomiální přenos		16 (9,0 %)	
Profesní riziko		13 (7,4 %)	
MSM		4 (2,3 %)	
Neznámý		82 (46,3 %)	
Abstinence			
Recentní užívání		N.A.	
> 1 rok	19 (18,8 %)		
> 5 let	24 (23,8 %)		
	58 (57,4 %)		

Obrázek 18. Reference k léčbě DAA

Proměnná	IVDU (N = 101)	Kontroly (N = 177)	P
Reference k léčbě			
Infektolog	34 (33,7 %)	68 (38,4 %)	< 0,001
Gastroenterolog	25 (24,8 %)	67 (37,8 %)	
Pr. lékař, amb. specialista	11 (10,9 %)	30 (17 %)	
Adiktolog, psychiatr	9 (8,9 %)	0 (0 %)	
Pacient sám	22 (21,8 %)	12 (6,8 %)	

Obrázek 19. Účinnost léčby DAA (SVR12 a SVR24)



	IVDU	Kontroly	
<b>SVR 12</b>	<b>99 (98 %)</b>	<b>172 (98 %)</b>	<b>N. S.</b>
Ztracen ze sledování	2 (2,0 %)	1 (0,6%)	
Relaps	0 (0 %)	4 (1,4 %)	
<b>SVR 24</b>	<b>89 (88,1 %)</b>	<b>163 (92,1 %)</b>	<b>N. S.</b>
Ztracen ze sledování	10 (9,9 %)	5 (2,8 %)	
Relaps	1 (1 %)	9 (5,1 %)	
Reinfekce	1 (1%)	0 (0 %)	

Je třeba zdůraznit, že k dosažení takto účinné léčby u problematické skupiny pacientů je třeba dodržet základní systémová opatření a předpoklady podrobně rozebrané v předchozích kapitolách. Naplnění těchto předpokladů je možné pouze v omezeném počtu vysoce specializovaných pracovišť, která jsou schopna diagnostiku i léčbu DAA přísně individualizovat a přizpůsobovat potřebám a možnostem léčené skupiny osob. Tento vysoce specializovaný přístup je podmínkou efektivního využití všech prostředků vložených do diagnostiky a léčby HCV u PWID.

Rizika spojená s terapií HCV infekce u PWID jsou především následující:

- Reinfekce: Reinfekce je součástí péče o HCV u rizikových skupin osob, především právě u PWID. Riziko reinfekcí lze efektivně snížit správným informováním osoby indikované k protivirové léčbě a důsledným uplatňováním všech programů *harm reduction*.
- Non-adherence k léčbě: Riziko non-adherence lze účinně snížit opatřeními a postupy zmíněnými v předchozích kapitolách. Efektivními nástroji jsou denní výdej medikace v kontaktním centru při výdeji substituční léčby, dále nejrůznější formy upomínek (poučenými peery, mobilními aplikacemi apod.). Klíčová je i pozitivní motivace léčené osoby.

Minimalizace zmíněných rizik vyžaduje komplexní přístup ke každé léčené osobě, tj. je třeba nastavit velmi efektivní spolupráci všech dotčených osob a odborností.

### 1.6.8.3. Realizace doporučení

Při snaze o efektivní uplatnění doporučení je zapotřebí:

1. Navázat pracoviště poskytující komplexní péči, především protivirovou léčbu DAA, na místní adiktologické služby.
2. Realizovat edukační akce, semináře a pracovní setkání na národní a krajské úrovni s účastí adiktologických, klinických pracovišť, hygienické služby a zdravotních ústavů s cílem posílit a nastavit vzájemnou spolupráci.
3. Definovat postupy spolupráce mezi adiktologickými a klinickými pracovišti, a to individuálně pro každou adiktologickou službu a klinické pracoviště.
4. Zavést edukační programy a návštěvy specialistů v adiktologických službách.

V zájmu o odstranění existujících bariér pro vstup uživatelů drog do systému péče a zahájení léčby DAA je zapotřebí:

1. Zvýšit informovanost uživatelů drog o moderní diagnostice a léčbě HCV – zpracovat informační materiály a distribuovat je do adiktologických služeb.
2. Poskytnout asistenci uživatelům drog zachyceným ve screeningu při počátečním kontaktu s klinickým pracovištěm prostřednictvím doprovodných sociálních a peer intervencí.
3. Vytvářet detašovaná zdravotnická pracoviště pro diagnostiku a léčbu HCV v místech, kde je poskytována adiktologická péče uživatelům drog, tedy zejména v nízkoprahových programech (kontaktní centra) a v místech realizace substitučních programů.

Opatření, která pomáhají udržet léčené pacienty v léčbě, jsou:

1. Poskytování odborného adiktologického poradenství a psychosociální podpory pacientům v léčbě (nutná spolupráce adiktologických a klinických pracovišť).
2. Poskytování pomoci při pravidelném užívání léků.
3. Poskytování finančně dostupné substituční léčby uživatelům opioidů.
4. Dodržování postupů zvyšujících adherenci k léčbě u aktivních uživatelů drog (dodržování léčebných pokynů, pravidelné užívání DAA s co nejnižším počtem vynechaných či zmeškaných dávek), které zahrnují mimo jiné:
  - Asistenci a doprovázení
  - Upomínky s využitím mobilního telefonu a jiných technologií
  - Dávkovače léků
  - Podávání léků za přímé kontroly, např. v kontaktních centrech (*daily observed therapy*, DOT)
  - Prvky contingency managementu, tj. drobné odměny (např. stravovací kupony) za dodržování léčebného režimu
  - Zapojení peer konzultantů

Důležitou podmínkou nákladově efektivní péče o PWID a zejména jejich léčby DAA je definování a zavedení všech opatření směřujících k prevenci reinfekce HCV. Jedná se zejména o adiktologickou péči v období po skončení protivirové léčby HCV, jejímž cílem je kromě prevence reinfekce i řešení drogové závislosti. Taková péče spočívá v:

- Poskytování poradenství a směřování uživatelů drog k abstinenci a/nebo bezpečnému způsobu užívání drog;
- realizování *harm reduction* programů (včetně výměny jehel a stříkaček) i pro uživatele drog v léčbě nebo po léčbě DAA;
- poskytování finančně dostupné substituční léčby uživatelům opioidů;
- poskytování následné péče směřující k celkové sociální integraci, včetně podpory v hledání ubytování a zaměstnání.

### 1.6.9. Osoby ve výkonu trestu odnětí svobody (VTOS)

P (Pacient, Problém)	Osoby ve výkonu trestu odnětí svobody
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

### Doporučení 2.9

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

#### 1.6.9.1. Východiska pro doporučení testovat osoby ve VTOS

Odhaduje se, že v jakémkoliv okamžiku je na světě uvězněno kolem 10 milionů osob.<sup>186</sup> HCV infekce je mezi vězni a mezi osobami, které v minulosti byly vězněny, významně častější než v běžné populaci. Metaanalýza publikovaných studií prokázala HCV infekci u 26 % vězňů celkem, a dokonce u 64 % z těch, kteří užívali nitrožilně drogy.<sup>187</sup> Celkově má 58 % PWID anamnézu výkonu trestu a 56–90 % PWID bylo nebo bude v průběhu života uvězněno.<sup>129</sup> Tato vysoká čísla lze zčásti vysvětlit kriminalizací užívání drog. Každý pátý vězeň je odsouzen za zločin spojený s drogami.<sup>188</sup> K přenosu HCV ve věznicích dochází v důsledku kombinace faktorů jako jsou: vysoká prevalence HCV, injekční užívání drog, tetování, sexuální přenos mezi MSM.<sup>189</sup>

#### 1.6.9.2. Systém poskytování péče

Pro osoby na okraji společnosti, které velmi často mají v běžném životě horší přístup ke zdravotní péči než ostatní populace, představuje doba výkonu trestu odnětí svobody (VTOS) dobrou příležitost, jak jim nabídnout programy preventivní i léčebné. U HCV infekce tento fakt platí rovněž.



Poskytování veškeré zdravotní péče vězněným osobám, a to i těm závislým na drogách, je v souladu s doporučením příslušných světových organizací.<sup>190</sup>

V konkrétním případě HCV infekce umožňuje jednoduchost a krátkodobost léčby pangenotypovými režimy DAA zapojením nejen lékařského personálu, ale i SZP do systému péče o léčené vězněné osoby. Vlastní systém testování a léčby osob ve VTOS může být povinný, motivační, může vést i k oddělení infikovaných osob. Nedílnou součástí systému péče musí být i pevně nastavený systém pro osoby po propuštění z VTOS. Osoby jednou vězněné, zejména osoby s drogovou anamnézou, se velmi často do vězení vrací opakovaně. Zdravotní systém ve vězení se liší ve většině světových zemí liší proti systému péče mimo vězení. Zajistit kontinuitu péče zejména o osoby s probíhající DAA terapií v okamžiku propuštění i mimo vězení v běžné populaci je klíčovým principem. Bez zajištění kontinuity klesá efektivita léčby a vynaložených prostředků.

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

P (Pacient, Problém)	Muži mající sex s muži (MSM) a osoby poskytující komerční sexuální služby
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

#### Doporučení 2.10

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"> <li>• Testování anti-HCV doporučujeme u každé osoby z této specifické skupiny v intervalu 6 měsíců.</li> <li>• Testování doporučujeme provést ve všech zařízeních poskytujících těmto osobám zdravotní péči.</li> <li>• V závislosti na okolnostech (místo testování, cílová skupina) a perspektivě zahájení protivirotické léčby lze užít jedno- i dvoukrokovou strategii testování.</li> <li>• Doporučujeme, aby léčba MSM 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.</li> </ul>	<b>DDP (ČR)</b>	

##### 1.6.10.1. Východiska pro doporučení testovat MSM a osoby poskytující komerční sexuální služby

MSM a osoby poskytující komerční sex obou pohlaví mají vyšší prevalenci HCV než běžná populace. Důvody tohoto stavu jsou komplexní (užívání drog, vyšší prevalence HIV infekce, vyšší riziko rizikového kontaktu s HCV pozitivní osobou – vyšší riziko expozici HCV).<sup>1</sup>

##### 1.6.10.2. Systém poskytování péče

V systému péče o tuto specifickou skupinu osob je třeba zohlednit regionální podmínky a možnosti. Jako velmi výhodné se jeví navázat/spojit péči o tuto skupinu osob s péčí poskytovanou i osobám aktivně užívajícím drogy, včetně substituční léčby, sociální péče a podpory.

### 1.6.11. Testování ve zdravotnických zařízeních a v ústavech sociální péče

P (Pacient, Problém)	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

#### Doporučení 2.11

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

#### 1.6.11.1. Východiska pro doporučení

Výše uvedené doporučení pro testování osob přijímaných k hospitalizaci či pobytu ve zdravotnických zařízeních a zařízeních sociální péče v sobě odráží doporučení pro testování analogických skupin obyvatelstva mimo zařízení zdravotní/sociální péče.

#### 1.6.11.2. Přínosy a rizika

Přínos testování osob přijímaných do zdravotnických zařízení a zařízení sociální péče je především v rozšíření cílové skupiny, která bude takto testována. Testováním osob z definovaných rizikových skupin se minimalizuje epidemiologické riziko šíření HCV ve zdravotnických zařízeních, tj. mezi pacienty vzájemně, ale i ve směru pacient-zdravotník.

Riziko spočívá pouze v duplicitním testování stejné osoby. V případě přijímání k hospitalizaci osob s drogovou závislostí (a osob z dalších vysoce rizikových skupin, jako jsou HIV+, MSM apod.) nicméně ani duplicitní testování nemusí být zcela nemístné. Vzhledem k regulacím, kterým testování ve zdravotnických zařízeních podléhá, jsou dle mínění autorů náklady spojené s neindikovaným testováním zanedbatelné.

### 1.6.11.3. Realizace opatření

Sérologická vyšetření osob, kterým je poskytována péče ve zdravotnických zařízeních či zařízeních sociální péče jsou vyjmenována v § 7 vyhlášky 306/2012 Sb. (*Vyhláška o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče*). Její znění je třeba upravit tak, jak je uvedeno v textu našeho nového doporučení.

Testování může být v závislosti na okolnostech a konkrétních podmínkách zdravotnického zařízení či zařízení sociální péče jedno i dvoukrokové. Nezbytné je dodržení pravidel platných pro testování, včetně před- a potestového poradenství.

## 1.7. Jak testovat aktivní nebo prodělanou HCV infekci (expozici HCV) – výběr sérologického testu a testovací strategie

**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

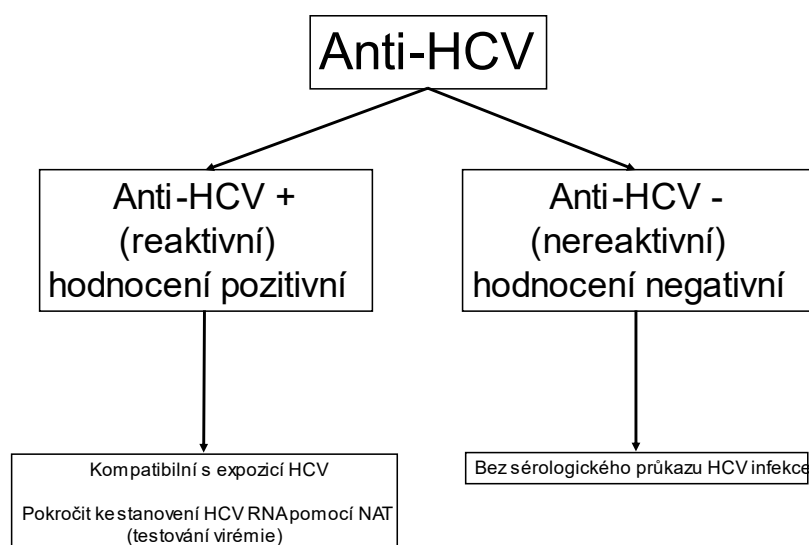
### Doporučení 3

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro sérologické testování prodělané nebo aktivní – přítomné infekce u dospělých osob, dětí (věk > 18 měsíců <sup>1</sup> ) a dospívajících je doporučeno použití sérologického testu (detekce protilátek či antigenů) buď ve formě rychlého diagnostického testu (RDT), nebo laboratorního testu <sup>2</sup> , který naplňuje minimální kritéria bezpečnosti, kvality a standardů provedení <sup>3</sup> (s ohledem na analytickou a klinickou sensitivitu a specifitu).	⊕⊕⊕⊕ / ⊕⊕⊕⊕	↑↑
U dospělých a dětí starších 18 měsíců <sup>1</sup> 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 ese (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.

**Obrázek 20. WHO doporučená strategie jednoho testu detekce anti-HCV (bez ohledu na prevalenci HCV).**



### 1.7.1. Východiska pro doporučení

Testy užívané pro detekci expozice HCV a průkaz aktivní či prodělané HCV infekce spočívají v detekci protilátek proti HCV za použití relativně levných sérologických metod. Tyto protilátkové testy neumožňují detekovat infekci těsně po přenosu HCV, protože protilátková odpověď není prokazatelná u osoby recentně infikované po dobu 2–3 měsíců.<sup>80</sup> Toto diagnostické okno může být zkráceno užitím testů, které detekují HCV antigen. Určení expozice HCV typicky zahrnuje strategii jednoho, nebo dvou kroků. Hlavním důvodem užití druhého protilátkového testu je snaha minimalizovat falešně pozitivní výsledky a snížit počet osob odesílaných k dražšímu testování pomocí NAT, které potvrzují virémii. V případě pozitivního průkazu anti-HCV (tj. průkazu aktivní či prodělané HCV infekce) je třeba provést testování virémie HCV, což se provádí cestou detekce HCV RNA nebo HCV (p22) core antigenu (HCVcAg)<sup>j</sup>. S výjimkou screeningu dárců krve a dárců orgánů není prováděno testování HCV RNA za účelem průkazu expozice HCV, přestože detekce HCV RNA má kratší periodu okna (1–2 týdny po přenosu infekce). Důvody spočívají v dostupnosti příslušných metod a v jejich ceně.

### 1.7.2. Souhrn důkazů pro testování expozice HCV

#### 1.7.2.1. Jakou sérologickou metodu použít?

Systematický přehled srovnával senzitivitu, specifitu, pozitivní a negativní prediktivní hodnotu různých komerčně dostupných sérologických testů (RDT nebo EIA) při detekci anti-HCV s laboratorním referenčním standardem EIA. 5 studií hodnotilo RDT s EIA referenčním standardem,<sup>191–195</sup> 13 studií srovnávalo výsledky RDT s NAT nebo imunoblotu<sup>196–208</sup> a 14 studií srovnávalo RDT s kombinací EIA,

<sup>j</sup> Testování HCVcAg není v České republice dostupné, nemá ani stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

imunoblot nebo NAT.<sup>191–195,209–217</sup> 12 studií srovnávalo RDT používající ústní tekutinu s RDT v plné krvi (séru nebo plazmě).<sup>90,210,212,213,217–223</sup> Citované studie byly provedeny v různých patientských populacích, včetně běžné populace, rizikových populací nebo u hospitalizovaných pacientů. Testovaný vzorek čítal 37–17894 osob. Studie byly uspořádány jako průřezové nebo kohortové studie.

#### 1.7.2.2. Rychlé diagnostické testy

Podle 5 studií srovnávajících RDT pouze se EIA referenčním standardem je kumulovaná RDT senzitivita 99 % (95 % CI:98–100) a specifita 100 % (95 % CI: 100–100). Avšak senzitivity se v individuálních studiích pohybovaly od 83 % do 100 % a specifity od 99 % do 100 % (Tabulka 16).

**Tabulka 16. Souhrn diagnostické přesnosti protilátkových testů HCV (různé formáty testů a jejich komparátory, různé populace, různé typy vyšetřovaných vzorků a různé značky setů)**

Srovnání	Kumulovaná senzitivita (95 % CI)	Kumulovaná specifita (95 % CI)
Formát metody a komparátory		
RDT vs. jenom EIA (N=5)	99 (98–100)	100 (100–100)
RDT vs. NAT nebo imunoblot (N=13)	93 (91–95)	98 (97–99)
RDT vs. EIA, NAT nebo imunoblot (N=14)	97 (96–98)	100 (100–100)
Kombinace testování protilátek a antigenu (N=6)	86 (79–94)	99 (98–100)
Populace (RDT vs. EIA, NAT nebo imunoblot)		
Běžná populace (N=17)	95 (94–96)	99 (98–99)
Klíčové rizikové populace (N=19)	97 (96–98)	94 (94–95)
Hospitalizovaní pacienti (N=16)	97 (96–98)	100 (100–100)
Typ vyšetřovaného vzorku (RDT vs. EIA, NAT nebo imunoblot)		
Krev (N=45)	98 (97–98)	98 (98–99)
Ústní tekutina (N=12)	94 (93–96)	100 (100–100)
Orální RDT vs. krevní standard (N=12)	94 (93–96)	99,9 (99,8–100)
Značky orálních testů		
Oraquick (N=8)	98 (97–99)	100 (100–100)
Jiné značky (Chembio DPP, Blioeasy, ImmunoComb II (N=6))	88 (84–92)	99 (99–100)

Legenda: EIA: enzymoimunosesej, NAT: test detekce neukleových kyselin, RDT: rychlý diagnostický test.

##### 1.7.2.2.1. Obchodní značky

Mezi různými studii byla významná heterogenita a variabilita v chování jednotlivých značek RDT, a to dokonce i v rámci jedné značky RDT. Ačkoliv není použití NAT nebo imunoblotu správnou referenční metodou pro určení diagnostického přínosu RDT, byla kumulovaná senzitivita RDT 93 % (95 % CI:91–95 %) a specifita 98 % (95 % CI:97–99 %).

##### 1.7.2.2.2. Populace

Vysoká senzitivita (> 95 %) a specifita (> 99 %) RDT pro detekci anti-HCV při použití různých referenčních standardů (EIA, imunoblot) byla prokázána napříč populacemi, které podstoupily

screening (běžná populace, klíčové rizikové populace, hospitalizované osoby). Avšak v cca třetině hodnocených studií byl patrný jasný bias týkající se výběru pacientů pro testování.

#### 1.7.2.2.3. Testovaný vzorek

RDT užívající orální tekutinu vykazaly nižší sensitivitu ale vyšší specifitu ve srovnání s referenčním standardem: 94 % (95 % CI: 93–96 %) a 100 % (95 % CI: 100–100 %). Avšak 8 studií, které zkoumaly OraQuick ADVANCE® HCV Rapid Antibody Test (OraSure Technologies, Inc.), mělo vyšší sensitivitu, 98 % (95 % CI: 97–98 %) ve srovnání s ostatními značkami testů zkoušených v 6 jiných studiích (kumulovaná senzitivita 88 % [95 % CI: 84–92 %]). Pro ostatní značky testů nebyla publikována dostatečná data.

#### 1.7.2.2.4. RDT a EIA u HIV pozitivních osob

K provedení analýzy RDT a EIA u osob s HIV/HCV koinfekcí nejsou dostupná dostatečná data.<sup>222,224–227</sup> Jedna africká studie popsala skutečnost, že HCV EIA může být asociována s vyšším stupněm falešné positivity u HIV infikovaných.<sup>228</sup>

Celková kvalita důkazů pro doporučení užívat RDT byla hodnocena jako nízká až střední. Důvodem snížení síly doporučení bylo především významné riziko bias při průřezových studiích a heterogenita výsledků.

#### 1.7.2.3. Jakou použít testovací strategii?

Existuje jediná analýza nákladové efektivity srovnávající tři testovací strategie v brazilské populaci.<sup>229</sup> Autoři prokázali, že strategie jediného sérologického testu pro detekci anti-HCV následovaná konfirmací virémie průkazem HCV RNA pomocí NAT byla nákladově efektivnější než strategie dvou sérologických testů. Bylo provedeno také prediktivní modelování, které zkoumalo diagnostickou přesnost jedno a dvoukrokové sérologické strategie založené na testování hypotetické populace čítající 1000 obyvatel s oběma krajními prevalencemi anti-HCV, které odrážejí typicky vysokou prevalenci u PWID (45 %), intermediární prevalenci u HIV infikovaných MSM (10 %) a střední (2 %) až nízkou (0,4 %) prevalenci v běžné populaci. Do modelování byla zahrnuta i celá šíře charakteristik RDT anti-HCV, (senzitivita 98 % a 90 % a specifita 99 % a 98 %), viz Tabulka 16.

Výstupy ukazují silný vliv prevalence a specifity kitu na PPV. Použití vysoce senzitivního a specifického (98 % a 99 %) kitu dosahuje vysoké PPV přes 90 % při prevalenci 40 % a 10 %, a 67 % a 2 % a pouze malé množství falešně pozitivních diagnóz. Pouze nejmenší prevalence (0,4 %) způsobuje snížení PPV pod 50 %. Protože celková PPV je vysoká při všech úrovních prevalence při užití jediného testu, použití druhého sérologického testu by mělo významný vliv pouze u populace s nejnižší prevalencí (0,4 %), zejména pokud by použitý iniciální test měl nižší hodnocení kvality.

#### 1.7.3. Odůvodnění pro doporučení, jakou esej použít

Autoři WHO dokumentů dali silné doporučení k užití sérologických metod, zejména RDT, na základě střední/nízké kvality důkazů pro diagnostickou kvalitu. Výběr formátu testu (EIA, CLIA, ECL nebo RDT) k testování anti-CHV v definovaném souboru závisí na parametrech kvality dané eseje, ceně, na úvaze o klíčových momentech vlastního užití metody, jako je přístup k testování, snadnost použití v zamýšleném souboru osob a na dalších okolnostech; například otázka komunitního testování versus testování ve zdravotnickém zařízení.

### 1.7.3.1. Přínosy a rizika

#### 1.7.3.1.1. Užití RDT

V souborech a prostředích, kde je přístup k laboratorním službám limitovaný nebo tam, kde není kapacita k provádění EIA, dále všude tam, kde se jedná o testování těžko dostupných osob, je doporučeno upřednostnit použití RDT před laboratorními metodami typu EIA. Tato preference je odůvodněna především jejich jednoduchostí, relativně nízkou cenou a rychlostí vyhodnocení. Tyto faktory jsou důvodem jejich potenciálu významně navýšit dostupnost HCV testování a zlepšit propojení s další péčí, což vede ke snížení počtu diagnostikovaných osob mizejících z celého systému.

Další důvody preferenčního používání RDT jsou:

1. RDT detekce anti-HCV mají přijatelnou senzitivitu a specificitu ve srovnání s laboratorně prováděnými EIA v širokém rozpětí populací. Toto platí pro různé značky RDT. Jsou dostupné RDT používající orální tekutinu, které mají adekvátní senzitivitu a specificitu, a proto jsou zejména použitelné tam, kde je obtížné/nemožné provádět odběry venózní či kapilární krve.
2. RDT používají k vyšetření vzorky odebírané méně invazivním způsobem, než je odběr plné venózní krve. Výsledky RDT jsou často dostupné ve stejný den, jako je provedeno vlastní testování. Takto dochází ke snížení počtu dalších návštěv, což vede ke snížení ztráty diagnostikovaných osob v období mezi testováním a poskytnutím další péče/léčby.
3. V prostředích a systémech péče s limitovanými zdroji vede rozšíření používání RDT k minimalizaci problémů spojených s odběrem vzorků, jejich zpracováním a transportem k laboratornímu vyšetření. Testování je tímto způsobem maximálně zjednodušeno a decentralizováno.
4. V zemích s vysokým HDP mohou být RDT využívány i ve věznicích a v zařízeních věnujících se substituční léčbě závislostí. Takto se zvyšuje záchyt osob indikovaných k provedení screeningového vyšetření. Správně vyškolení komunitní (zdravotničtí) pracovníci jsou schopni provádět RDT přesně a spolehlivě.

#### 1.7.3.1.2. Užití EIA

V prostředích, kde existuje laboratorní infrastruktura nebo kde se provádí mnoho testů každý den, je testování laboratorními metodami, jako je EIA, nákladově efektivní.

Ačkoliv mají RDT a EIA podobnou klinickou senzitivitu a specificitu, testování s použitím laboratorních EIA bylo doporučováno jako správnější a nákladově efektivnější v prostředích, kde je dostupná vhodná laboratorní infrastruktura a kde je pravděpodobné uskutečnění velkého množství provedených vyšetření (alespoň 40 za den). Dále také u osob, pro které je laboratorní testování dobře dostupné.

Je důležité poznamenat, že nejnovější generace esejí testujících anti-HCV protilátky jsou vyvinuty i pro testování HCVcAg tak, aby umožnily zvýšení senzitivity vlastní EIA a zkrátily diagnostické období okna.<sup>k</sup> Přesto tyto testy 4. generace nejsou v typickém případě schopny odlišit expozici HCV od chronické HCV infekce.

<sup>k</sup> Žádná z těchto metod není a s největší pravděpodobností ani nikdy nebude v ČR dostupná.



### 1.7.3.1.3. HIV pozitivní osoby

K formálnímu posouzení diagnostické přesnosti RDT v otázce detekce anti-HCV u osob s HCV/HIV koinfekcí nebylo identifikováno dostatečné množství studií. Teoreticky by měla být u imunokompromitovaných osob (což je případ HIV infikovaných, osob v pravidelném dialyzačním léčení, osob na imunosupresivní terapii) senzitivita sérologických testů detekujících protilátky, významně snížena. Proto u těchto osob nemusí být expozice HCV tímto typem testů odhalena. Odhaduje se, že tato situace může nastat až u 6 % HIV pozitivních osob, které podstupují testování anti-HCV metodami EIA.<sup>224,225</sup> Častěji tato situace může nastat v pokročilejších fázích onemocnění HIV a v časných fázích HCV infekce.<sup>226,227</sup> Na druhou stranu existují i zprávy o velmi častých falešně pozitivních sérologických anti-HCV testech u HIV pozitivních osob, a to zejména v zemích subsaharské Afriky.<sup>228</sup>

### 1.7.3.1.4. Minimální kritéria kvality pro EIA a RDT

Autoři WHO dokumentů se rozhodli nedefinovat minimální kvalitativní charakteristiky pro jednotlivé eseje, ale doporučují, aby jakákoli užitá esej splnila kritéria přísného přezkoušení regulační autoritou pro diagnostické testy *in vitro*. Autoři si dále uvědomují, že kritéria kvality RDT v dané indikaci se mohou lišit a že určité RDT nejsou výrobcem validovány pro testování plné kapilární krve.

## 1.7.4. Odůvodnění pro doporučení jednotestové strategie testování

### 1.7.4.1. Přínosy a rizika

Autoři WHO dokumentů dali podmíněné doporučení pro užití jednoho testu typu RDT nebo EIA následovaného NAT HCV RNA nebo HCVcAg jako nejjednodušších a nejproveditelnější testovací strategie ve všech prostředích a populacích na základě nízké kvality důkazů, a to z následujících důvodů.

- 1 Prediktivní modelování ukazuje, že strategie jednoho testu identifikuje efektivně s výjimkou několika málo osob všechny osoby, které jsou pravděpodobně infikovány a u kterých musí být následně potvrzena aktivní infekce testování HCV RNA pomocí NAT. V prostředích s nízkou prevalencí podobně přesně vylučuje téměř všechny HCV neinfikované osoby. Celkový vliv druhého (konfirmačního) sérologického na zvýšení PPV je ve srovnání se situací u HBsAg menší. Důvodem je to, že senzitivita a specifita RDT pro anti-HCV detekci je všeobecně vyšší než u HBsAg.
- 2 Existují pochybnosti týkající se ceny a proveditelnosti zařazení druhého sérologického testu do testovací strategie, zejména v některých místech poskytujících testování/péči a v oblastech/prostředích s limitovanými zdroji.
- 3 V populacích s nízkou prevalencí HCV mohou být častější falešně pozitivní výsledky. Tyto osoby tedy při jednotestové strategii podstupují zbytečné a dražší testování NAT tak, aby byla prokázána/vyloučena jejich aktivní HCV infekce. V této situaci by zavedení druhého sérologického testu mohlo zabránit testování NAT. Snížení celkových nákladů tímto postupem je marginální. Autoři WHO GL nepovažují množství falešně pozitivních sérologických testů vedoucích k falešně stanovené diagnóze za tak významné, aby opravňovalo zařazení druhého sérologického testu.

- 4 Rizika spojená s falešně pozitivním anti-HCV testem jsou minimální, protože všechny osoby s tímto výsledkem jsou před zahájením protivirové léčby testovány pomocí NAT na přítomnost HCV RNA.

#### 1.7.4.2. Přijatelnost a preference

Dotazník hodnotící preference respondentů ukázal silnou většinovou podporu užití RDT v místech poskytování péče tak, aby byl umožněn snadný přístup k testování. Podporu dále mělo zjednodušené použití jednotestové strategie testování HCV expozice následované doplňkovým testováním HCV RNA. Poskytovatelé péče a pacienti identifikovali RDT používající vzorky orální tekutiny jako přijatelnější než RDT používající plnou venózní nebo kapilární krev. A to zejména u dětí.<sup>1</sup>

#### 1.7.4.3. Využití zdrojů

Cena RDT pro detekci anti-HCV se pohybuje od 0,5 do 2,0 USD u testů používajících krev. U testů používajících orální tekutinu se cena pohybuje kolem 10 USD. Cena EIA se pohybuje od 0,5 do 1,70 USD, ale EIA vyžaduje další laboratorní infrastrukturu a vybavení spolu s dostatečnou přesností a odborností provedení. RDT nevyžadují kapitálové investice do laboratorní infrastruktury a stejně tak jsou v jejich případě významně nižší náklady na údržbu a reagentie. Užití druhého rozdílného testu typu RDT (tj. neindikované opakování, snaha o tzv. konfirmaci apod.)<sup>m</sup> vede ke zdvojnásobení nákladů.

#### 1.7.4.4. Proveditelnost

Dotazník rozeslaný do 19 zemí s nízkou produkcí HDP prokázal, že jejich programové testování hepatitid pomocí jedнокrokové strategie používá především RDT, a to jak v celé šíři nemocničních služeb, včetně testování dárců krve, tak i v rámci *harm reduction* programů a testování a léčby HIV.

#### 1.7.5. Realizace opatření

K testování by měl se měl používat test s nejvyšší analytickou i klinickou sensitivitou, a to RDT nebo EIA. RDT mají obecně nižší analytickou senzitivitu (IU/ml LoD) ve srovnání s EIA. Stejně tak je zapotřebí mít přiměřenou jistotu, že vybraný typ testu má minimální množství falešně pozitivních reakcí (analytických i klinických).

- 1) Zajištěná kvalita testu a jeho vhodnost k užití při daném účelu: Dostupnost celé šíře kvalitních a dobře fungujících testů je kritickou součástí jakéhokoliv programu testování hepatitidy C. Národní autority jsou vždy zodpovědné za komerční dostupnost RDT při splnění všech standardních požadavků na jejich kvalitu, bezpečnost a použití.
- 2) Přesnost testování: Veškeré testování HCV by se mělo provádět v souladu s návodem výrobce. Definování přesných postupů a dostupnost specializované podpory pro osoby či instituce, které testování provádějí, napomáhá minimalizovat chyby při testování, čímž se významně zvyšuje kvalita celého testovacího procesu.
- 3) Školení personálu: V místě zabývajícím se testováním by měl celý systém fungovat na základě dodržování přesně definovaných postupů práce. Personál provádějící testování musí být

<sup>1</sup> Většina RDT používajících orální tekutinu ale dosud nebyla u dětí validována a zkoušena.

<sup>m</sup> Pozn. autorů.

speciálně vyškolen k provádění používaných testů. Zdravotničtí pracovníci by měli rozumět všem silným, ale i slabým místům zvolené testovací strategie. Definované osoby, které jsou v kontaktu s testovanou osobou, by měly být schopné poskytovat předtestové a potestové poradenství, samozřejmostí je, že by měly být schopny správně reagovat na pozitivní i negativní výsledky testování. Součástí dodávky RDT musí být i správné proškolení osob provádějících RDT, vyhodnocujících RDT, ale i správné instrukce týkající se skladování testů a dalších materiálů.

- 4) Vazba na léčebnou péči: Protože některé předběžné výsledky testů mohou být falešně pozitivní, je třeba zajistit bezprostřední vazbu na provedení dalšího testu a na klinické vyšetření. Jedná se zejména o situace, kdy je primární testování prováděno v terénu a mimo zdravotnická specializovaná zařízení. Do systému testování je třeba zařadit i strategii opakovaného testování u osob ve vysokém riziku reinfekce HCV.
- 5) Poskytovat NAT na stejném místě jako je provedeno sérologické testování, je považováno za ideální způsob testování. Tímto přístupem se snižuje ztrátovost osob mezi testováním a zahájením léčby v indikovaných případech, snižují se i další náklady ve vazbě na cestování pozitivně testované osoby do vzdálených specializovaných center apod. Autoři WHO v tomto standardu neuvažovali o možnosti jednokrokové diagnostiky pomocí rychlých NAT (tyto jsou už dostupné i v ČR<sup>n</sup>).
- 6) Testování HBV infekce před zahájením léčby DAA pro HCV infekci: Testování HBV je doporučováno před zahájením léčby DAA v populacích s vyšší prevalencí HBV/HCV koinfekce.

#### 1.7.6. Mezery ve výzkumu

- Je třeba získat více informací o vlivu HIV positivity (a počtu CD4 buněk, virémie a zvoleného ART režimu) na diagnostické chování RDT.
- Měla by být provedena analýza diagnostického chování, dopadů do rozpočtu, nákladů a nákladové efektivity jedno a dvoukrokového sérologického testování v různých populacích s nízkou a vysokou prevalencí anti-HCV.
- EIA a RDT eseje by měly být validovány k použití vzorků s méně invazivním a jednodušším způsobem odběru, jako je např. odběr orální tekutiny, kapilární plné krve nebo zaschlé kapky krve.

---

<sup>n</sup> Pozn. autorů.

## 2. Léčba HCV

### 4.1. Detekce viremické HCV infekce a rozhodnutí o léčbě

**Klinická otázka 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"> <li>Prevalence HCV RNA positivity infekce v testované skupině</li> <li>Procentuální část infikovaných osob, u kterých byla zahájena protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)</li> </ol>

#### Doporučení 4

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.	⊕⊕⊕⊖	↑?

#### 4.1.1. Východiska pro použití detekce nukleových kyselin pro průkaz viremické HCV infekce

Detekce anti-HCV protilátek slouží k průkazu aktivní nebo prodělané HCV infekce (tj. expozice HCV) a k rozlišení, kdo potřebuje další vyšetření (průkaz aktivní virové replikace) a kdo nikoliv. Přibližně 15–45 % osob, které jsou infikovány HCV, je schopno spontánně HCV infekci eliminovat.<sup>230</sup> Tyto osoby jsou anti-HCV pozitivní, avšak nejsou infikovány HCV. Diagnóza viremické HCV infekce u osob anti-HCV pozitivních odliší osoby, které jsou aktivně infikovány a které jsou indikovány k léčbě, od osob se spontánní eliminací infekce. Tato diagnostika se provádí použitím NAT technologií, které detekují HCV RNA.

##### Testování nukleových kyselin (NAT)

K detekci viremické HCV infekce jsou dostupné kvantitativní a kvalitativní metody. Kvantitativní NAT se ve velké míře používaly pro hodnocení virové nálože a identifikaci osob vyžadujících léčbu, ale stejně tak i pro hodnocení odpovědi na léčbu.<sup>231,232</sup> Kvalitativní NAT umožňují rychlou a senzitivní detekci viru, ale také umožňují prokázat pokles virémie pod definovanou mez. K datu vydání standardu WHO 2017 bylo dostupných 5 kvantitativních HCV RNA esejí a další 2 byly ve vývoji.<sup>233</sup> V současnosti existuje velmi málo srovnání dvou různých metod. NAT technologie jsou velmi senzitivní a specifické pro detekci virémie, ale vyžadují složité laboratorní zázemí včetně specializovaného personálu. Nedávno začaly být komerčně dostupné eseje detekující HCV RNA, které je možné používat přímo v místě poskytování péče nebo v jeho těsné blízkosti.

#### 4.1.2. Souhrn důkazů pro doporučení použití detekce nukleových kyselin pro průkaz viremické HCV infekce

Existují dvě systematické přehledové práce, které posuzovaly diagnostickou přesnost viremické HCV infekce použitím kvalitativních vs. kvantitativních NAT a testování HCVcAg vs. NAT.<sup>234</sup>

##### *Diagnostická přesnost a limit detekce HCV NAT esejí*

Systematický přehled identifikoval 4 vhodné studie,<sup>235–238</sup> které srovnávaly 3 HCV RNA NAT esejí s referenční kvalitativní NAT (použity byly 2 esejí). Ačkoliv kvalitativní NAT esejí časných generací byly schopné detekovat přítomnost HCV v plasmě v koncentracích o celý 1 log nižší (tj. 10x nižších) než kvantitativní NAT esejí, nižší limit kvantifikace nových verzí kvantitativních esejí je nyní srovnatelný s většinou komerčních kvalitativních esejí, tj. 15 IU/ml.

Kumulativní kvantitativní analýza dat dostupných ze 3 studií ukázala blízkou korelaci mezi HCVcAg a HCV RNA při virémiích vyšších než 3 000 IU/ml. Limit detekce pro esejí s nejvyšší senzitivitou je 3 fmol/l HCVcAg nebo 0,06 pg/ml, který je ekvivalentní limitu detekce NAT kolem 1000–3000 IU/ml. Tyto údaje jsou v souladu s analytickou senzitivitou (limitem detekce), kterou udávají výrobci esejí.

Při určování virémie jsou považovány za referenční standard NAT esejí. Avšak kvalita studií srovnávajících kvantitativní vs. kvalitativní esejí detekující virémii byla hodnocena jako nízká, protože studií byl pouze malý počet a měly vysokou heterogenitu vyšetřovaných populací.

#### 4.1.3. Odůvodnění pro doporučení použití detekce nukleových kyselin pro průkaz viremické HCV infekce

##### 4.1.3.1. Přínosy a rizika

##### *Použití kvantitativních nebo kvalitativních NAT esejí k detekci HCV RNA*

Autoři WHO dokumentů vydali silné doporučení k použití NAT esejí (buď kvalitativních, nebo kvantitativních) jako preferované strategie pro diagnózu viremické HCV infekce. Doporučení je založeno na střední/nízké kvalitě důkazů z několika důvodů:

1. Nová generace kvantitativních a kvalitativních esejí má stejný limit detekce, který je kolem 15 IU/ml. Kvantitativní esejí jsou reprodukovatelnou metodou detekce a kvantifikace HCV RNA v plasmě či v séru.
2. Literární přehled ukázal, že 95 % osob majících chronickou HCV infekci má virémii > 10 000 IU/ml. Výjimkou jsou osoby, které mají přechodně mezi 5. a 12. měsícem po infekci určitou kontrolu virové replikace. Z těchto důvodů, je rozmezí klinicky pozorovaných virémií u infikovaných osob vzácně pod dolním limitem kvantifikace kvantitativních esejí a většina NAT esejí (kvalitativních i kvantitativních) zachytí většinu viremických infekcí.
3. Ačkoliv je většina kvantitativních RNA esejí považována za zlatý standard pro určení diagnózy a monitorování HCV, vede vysoká cena těchto esejí a požadavky na laboratoř k tomu, že v prostředích s limitovanými zdroji nejsou lehce dostupné. Už jsou nicméně dostupné nové NAT, které lze použít ke kvantifikaci HCV RNA v terénu. Tyto přístroje mají jednodušší užití než NAT vyžadující laboratorní zázemí, a usnadňují tak dostupnost stanovení viremické HCV infekce.

#### 4.1.3.2. *Přijatelnost a preference*

Preference pro budoucí strategii testování HCV byly zkoumány pomocí dotazníku. Pro jedнокrokovou HCV diagnostickou strategii byl klíčovou preferencí levný a v terénu proveditelný test potvrzující viremickou HCV infekci (48 % respondentů). Z tohoto počtu 52 % volilo test průkazu HCV RNA pro vysokou senzitivitu a 35 % volilo eseje detekující HCVcAg pro jeho nižší cenu a jednoduchost provedení<sup>o</sup>. Více než polovina respondentů byla připravena přijmout kompromis ve snížení senzitivity na 95 % při současném snížení ceny testu. 47 % respondentů také udalo preferenci pro test, který používá kapilární krev, a proto může být jednodušeji proveden v terénu. Možnost rychlého provedení a vyhodnocení testu (ve stejný den) byla dalším identifikovaným parametrem, který snižuje ztrátu osob v navazujícím systému péče, snižujícím cenu dopravy a umožňujícím poskytovatelům péče ošetřit více pacientů v jeden den.

#### 4.1.3.3. *Proveditelnost*

Dotazník zkoumající zkušenosti s testováním hepatitid v 19 zemích s nízkým a středním příjmem prokázal, že NAT detekce HCV RNA jsou dostupné ve 1/3 zemí, ale 40 % zemí odpovědělo, že v jejich zemi není přístup k NAT HCV RNA. Testování HCVcAg nebylo dostupné ani v jedné zemi.

#### 4.1.3.4. *Využití zdrojů*

Zdroje nutné pro kvantitativní NAT byly považovány za obrovské. Cena jednoho testu se pohybuje od 30 USD do 200 USD. Laboratorní vybavení je drahé a vyžaduje vysoce školený personál, což vede k dalšímu navýšení nákladů.

#### 4.1.4. **Realizace opatření**

- 1) Technologie použitelné u pacienta v terénu (mimo zdravotnické zařízení): Vývoj spolehlivých a dostupných NAT testů schopných diagnostikovat viremickou HCV infekci v terénu, resp. bez složitého laboratorního zázemí, je klíčovým krokem pro expanzi HCV testování. Přístroje tohoto typu nabízejí možnost stanovit diagnózu HCV RNA positivity ve stejný den, jako byl předchozí průkaz anti-HCV positivity pomocí RDT. Kromě viremické HCV infekce tak lze ověřit i efekt protivirové léčby. Tyto techniky jsou cenově přístupnější než laboratorní testování, takže mohou potenciálně zvýšit dostupnost časné diagnostiky, monitorování a usnadnit tak přímé napojení na poskytovatele protivirové léčby. Tímto významně přispívají ke snížení ztráty diagnostikovaných osob.
- 2) Bezprostřední provedení NAT po získání pozitivního sérologického výsledku: Hodnota rychlého testování virémie po obdržení pozitivního výsledku sérologického testu je vysoká, protože pacienti se spontánně odeznělou HCV infekcí mohou být o tomto příznivém výsledku okamžitě ujištěni a osoby s pozitivní HCV RNA mohou být přímo odeslány k další péči a léčbě.
- 3) Genotypizace: Ve většině zemí je prokazováno několik genotypů HCV. Ještě před několika lety byly dostupné pouze genotypově specifické režimy léčby přímo působícími virostatiky. V posledních letech význam genotypizace klesá, protože jsou běžně k léčbě užívány pangenotypové režimy.

<sup>o</sup> Toto neplatí pro Českou republiku. Testy nejsou zavedeny a v minulosti byla kalkulace ceny srovnatelná s metodami založenými na RT-PCR.

#### 4.1.5. Mezery ve výzkumu

- Definovat procento pacientů s chronickou HCV infekcí s nízkou virémií, která může uniknout HCV RNA detekci s vyšším limitem detekce (cca 3000 IU/ml).
- Definovat diagnostickou přesnost, náklady a nákladovou efektivitu a dopady použití HCV RNA esejí jako jedнокrokové diagnostické strategie.
- Definovat vliv HIV a HBV koinfekcí a vliv genotypů HCV 4–6<sup>p</sup> na detekci HCV RNA.

---

<sup>p</sup> Genotypy HCV 4-6 jsou v ČR velkou vzácností.

## 4.2. Doporučená vyšetření a postupy před zahájením protivirové léčby

**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 5\*

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.	⊕⊕⊕⊕	↑?
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 (SVR), SVR12/SVR24).	⊕⊕⊕⊕ / ⊕⊕⊕⊕	↑?

\* Tato 3 doporučení jsou tři existující WHO doporučení publikovaná ve WHO standardech z roku 2016.<sup>232</sup>

#### 4.2.1. Vyšetření osob s HCV infekcí před zahájením léčby

Následující doporučení jsou 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 surveillancce HCC po skončení jejich léčby.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
D) Surveillancce 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 SVR). I pacienti s trvale normální aktivitou 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.<sup>9</sup>

#### 4.2.2. Jiné příčiny jaterního onemocnění

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

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

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

#### 4.2.3. 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 hladiny ALT nevylučují přítomnost významné jaterní fibrózy.

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

<sup>9</sup> Věta je překladem textu WHO.

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

Ke stanovení pokročilosti onemocnění lze užít i stanovení sérových koncentrací přímých biomarkerů jaterní fibrózy<sup>f</sup>. 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)<sup>g</sup>. 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.

#### 4.2.4. Virologické parametry

##### 4.2.4.1. 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  $\leq 15$  IU/ml.

##### 4.2.4.2. Určení genotypu HCV

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

<sup>f</sup> Jedná se většinou o látku spojené s metabolismem kolagenu, který je hlavní součástí extracelulární matrix.

<sup>g</sup> Výkon 81272 Stanovení ELF skóre.

### 4.3. Kdy zahájit léčbu přímo působícími virostatiky

**Klinická otázka 6:** Kdy zahájit léčbu přímo působícími antiviroty?

P (Pacient)	Všechny osoby s HCV infekcí
I (Intervence)	Protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)
C (Komparace)	Protivirová léčba kombinací pegylovaný interferon + ribavirin (PEG-IFB + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12)</li> <li>6. Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)</li> <li>7. Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</li> <li>8. Nákladová efektivita</li> </ol>

#### Doporučení 6

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

Legenda: <sup>1</sup> S výjimkou gravidních žen.

#### 4.3.1. Souhrn důkazů pro doporučení léčit všechny osoby infikované HCV

##### 4.3.1.1. Léčba HCV infekce je prospěšná pro všechny HCV infikované osoby.

DAA jsou na trhu od roku 2013, což znamená, že ve smyslu dlouhodobých příznivých účinků neexistují klinické studie srovnávající přímo léčbu osob s HCV infekcí léčenou v počátečních stadiích onemocnění s léčbou osob zahájenou v pokročilém stadiu jaterního onemocnění. Autorská skupina WHO proto při tvorbě doporučení posuzovala důkazy prospěšnosti léčby všech osob s HCV infekcí bez ohledu na stadium jaterního onemocnění.

##### 4.3.1.2. Léčba DAA vede k vysoké úspěšnosti měřené procentem dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR<sup>t</sup>).

Systematická analýza dat o účinnosti DAA při léčbě chronické HCV infekce ukázala, že SVR překračuje 90 %. Výjimku tvoří osoby s nejpokročilejší jaterní cirhózou a osoby infikované HCV genotypem 3.<sup>202</sup> 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 incidence HCC a o 75 % nižší mortalitu z jakékoliv příčiny proti osobám s HCV infekcí bez dosažené SVR.<sup>196</sup> Část hodnocených studií užívala k terapii režimy založené

<sup>t</sup> SVR je definována jako negativní sérová HCV RNA ve 12. týdnu po skončení léčby.

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.<sup>197</sup> 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.

#### 4.3.1.3. SVR je asociována se zlepšením extrahepatálních manifestací.

Systematické review a metaanalýza došly ke zjištění, že SVR snižuje mortalitu na extrahepatální postižení (OR:0,44; 95 % interval spolehlivosti CI: 0,3–0,7). Onemocnění, u nichž je SVR asociována se zlepšením klinického průběhu ukazuje Tabulka 17. V případě diabetu mellitu 2. typu se jedná o snížení incidence jeho *de novo* rozvoje.<sup>198</sup>

**Tabulka 17. Parametry zlepšení průběhu/manifestace extrahepatálních manifestací HCV v případě dosažení SVR**

Stav	OR	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

#### 4.3.1.4. 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.<sup>199,200</sup>

#### 4.3.1.5. 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.

- 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.
- 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.

#### 4.3.2. Odůvodnění pro doporučení léčit všechny osoby infikované HCV

##### 4.3.2.1. Přínosy a rizika

###### 4.3.2.1.1. Přínosy léčení všech osob infikovaných HCV

Léčba všech osob má potenciál více snížit mortalitu na jaterní onemocnění. Systematické review, metaanalýza a metaregrese 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.<sup>6</sup> 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 HCCu adolescentů. Úspěšná léčba adolescentů snižuje náklady na jejich léčbu ve vyšším věku.<sup>201,203–206</sup> DAA vedly rovněž ke zlepšení kognitivních funkcí, ke zvýšení úspěšnosti ve vzdělávání a pocitů pohody v životě.<sup>199,200</sup> Vyléčení umožňuje adolescentům žít život bez jakékoliv sociální stigmatizace.

Léčba všech HCV infikovaných osob zdůrazní nutnost aktivního přístupu sféry veřejného zdraví k danému problému. 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.<sup>207</sup>

###### 4.3.2.1.2. Potenciální rizika léčení všech osob infikovaných HCV

Léčba všech či většího počtu HCV infikovaných osob může vést k vyššímu počtu nežádoucích účinků léčiv. DAA mají vynikající bezpečnostní profil, zejména ve srovnání s léčbou interferonem.<sup>202</sup> Snaha léčit osoby klinicky zdravé DAA režimy může teoreticky vést k výskytu nežádoucích účinků, které nebyly identifikovány během klinického zkoušení DAA nebo v rámci post-marketingového sledování.<sup>208</sup> Při

veškerých zkušenostech s DAA nabitých během jejich používání od roku 2013, je však tento scénář krajně nepravděpodobný.<sup>202</sup>

Léčba HCV/HBV koinfikovaných osob může vést k reaktivaci HBV. Osoby s HBV infekcí (tj. HBsAg pozitivní), které jsou léčeny pro HCV, mají riziko reaktivity HBV.<sup>239</sup> Osoby s HBsAg pozitivitou mohou být indikovány k zahájení léčby HBV ještě před podáním protivirové léčby HCV. Riziko reaktivity u osobu s anti-HBc pozitivitou při negativitě HBsAg je velice nízké.<sup>240</sup> Neléčení osob s HBV/HCV infekcí z důvodů rizika reaktivity HBV musí být zváženo proti definované morbiditě a mortalitě spojené s HCV infekcí.

Snaha léčit všechny HCV pozitivní osoby může vést k domněnce, že opatření vedoucí ke snížení rizika přenosu nejsou potřebná. Protože přístup, kdy jsou léčeny všechny HCV osoby, může vést ke snížení incidence HCV infekce, existuje reálné nebezpečí, že státní úřady a plátcí zdravotní péče mohou podcenit pokračující potřebu stále navyšovat účast PWID v preventivních intervenčních programech. Tyto intervenční programy jsou nedílnou součástí péče o PWID stejně jako jejich protivirová léčba.

#### 4.3.2.2. *Hodnoty a preference*

V literatuře byly identifikovány 4 studie hodnotící pacientské preference týkající se léčby HCV.<sup>241–244</sup> Podle nich je nejdůležitějším faktorem z pohledu pacienta celková účinnost léčby následovaná rizikem rozvoje nežádoucích účinků. Ze 112 osob HCV infikovaných, kteří odpověděli na internetový dotazník vytvořený WHO, téměř všichni favorizovali strategii „léčit všechny“ a podpořili univerzální přístup k léčbě HCV pro všechny infikované osoby bez rozdílu. Přes tuto jasnou podporu strategie „léčit všechny“ vyslovilo 18 % respondentů určité pochyby o nutnosti léčit osoby bez jaterní fibrózy či s mírnou fibrózou. Tento výsledek lze chápat tak, že je i nadále třeba směřovat komunikaci k HCV infikovaným osobám tak, aby pochopily a rozuměly přínosům léčby zahájené v časných fázích infekce. Zdravotníci pracovníci v dotazníku ocenili vysokou úspěšnost DAA léčby a vyjádřili jednoznačnou preferenci směrem ke zjednodušeným pravidlům péče o HCV infikované osoby.

Lidé zodpovědní za příslušné programy a strategie v resortu veřejného zdraví vyjádřili pochopení pro strategii „léčit všechny“, a to i v tom smyslu, že povede k eliminaci HCV.<sup>245–248</sup> Dále vyjádřili preferenci pro strategii s prokázanou nákladovou efektivitou respektující různou úroveň dostupných zdrojů. Jako neúčinnější se proto jeví analýzy nákladové efektivity popisující vztah mezi krátkodobými náklady (především na léčbu DAA) a snížením nákladů na zdravotní péči v budoucnosti v důsledku prevence rozvoje závažných následků HCV infekce při dosažení SVR, včetně prevence dalšího šíření HCV.<sup>249,250</sup>

#### 4.3.2.3. *Proveditelnost a přijatelnost*

WHO internetový dotazník mezi 145 poskytovateli zdravotní péče ukázal, že 45 % z nich už uplatňuje politiku „léčit všechny“. Téměř všichni ji označili jako proveditelnou a možnou. Zkušenosti z oblasti HIV napovídají, že je možné rozšířit přístup k léčbě. V září 2015 WHO vydala doporučení strategie „léčit všechny“ pro HIV pozitivní osoby.<sup>251</sup> Na konci roku 2017 byla tato strategie přijata v 70 % zemích světa s nízkým HDP a ve všech zemích s vysokým HDP. Tento fenomén je chápán jako vysoká přijatelnost doporučení ze strany politické reprezentace každé země.<sup>252</sup> Přes počáteční obavy o kapacitu zdravotních systémů při uplatnění strategie „léčit všechny“ nedošlo od roku 2015 na tomto poli k žádným zásadnějším komplikacím.

#### 4.3.2.4. Rovnost a lidská práva

Léčebná doporučení, která omezují přístup k vysoce účinné a bezpečné protivirové léčbě HCV, vzbuzují celou řadu etických otázek.<sup>253</sup> Mnoho HCV infikovaných osob ze stigmatizovaných skupin populace, jako jsou PWID, MSM, osoby ve výkonu trestu odnětí svobody (VTOS) nebo migranti, mají špatný přístup k poskytování zdravotní péče. Strategie „léčit všechny“ spolu se zaručením rovnosti v přístupu k léčbě bez ohledu na věk, rizikovou skupinu nebo stadium postižení může tyto překážky odstranit. Pro oprávněné obavy, že povinné či donucovací přístupy k diagnostice a léčení těchto marginalizovaných populací budou neefektivní, je třeba dále zdůrazňovat význam poskytování a rozšiřování informací o HCV v těchto populacích, ale stejně tak i mezi pracovníky ve zdravotnictví (HCW). Stejně významné je i systematické a opakované poučení veškerého zdravotnického personálu tak, aby došlo k rozšíření přístupu zmíněných populací HCV pozitivních osob k léčbě.

#### 4.3.2.5. Vynaložené zdroje

DAA jsou nákladově efektivní a šetří náklady. V mnoha zemích světa jsou DAA nákladově efektivním a náklady šetřícím přístupem ve většině podskupin<sup>u</sup> osob infikovaných HCV. Většina publikovaných analýz nákladové efektivity nekalkuluje s rizikem reinfekcí či s novými přenosy HCV. Tato pominutí přitom mohou vést k podhodnocení, ale i k nadhodnocení přínosu léčby.<sup>254</sup>

Rozšíření léčby na celou populaci je nákladově efektivní. Při použití národně-specifických parametrů ochoty platit za léčbu onemocnění došlo několik studií ze zemí s vysokým HDP k závěru, že rozšíření léčby v populaci je nákladově efektivní i přes to, že si tento přístup může vyžádat významné navýšení krátkodobých nákladů na úhradu léčby HCV. Nákladová efektivita expanze léčby pro osoby vyššího věku než 65 let se středně významnou jaterní fibrózou je vysoce závislá na ceně léčby v dané zemi.<sup>254</sup>

Léčba PWID spolu s *harm redukčními* programy je nákladově efektivní. Obecně lze konstatovat, že léčba HCV infikovaných PWID je nákladově efektivní, ale nákladová efektivnost jako taková je ovlivněna potenciálem prevence nových infekcí a rizikem reinfekce v této skupině vysoce rizikových osob. Dostupné studie u PWID prokazují, že:

- Intenzivní vyhledávání infikovaných osob mezi PWID spolu s rozšířením léčby v této skupině je nákladově efektivní.
- Léčba všech infikovaných PWID bez ohledu na stadium jaterní fibrózy je nákladově efektivní. Odklad léčby a vyčkávání progresu do rozvoje vyšších stadií jaterní fibrózy nemá žádný přínos
- Léčba může být nákladově efektivní i při klesající incidenci/prevalenci HCV.

Nicméně v populacích PWID s vysokou prevalencí HCV infekce je nákladová efektivita léčby ve smyslu prevence šíření HCV minimalizována vysokou pravděpodobností reinfekce, a to zejména v případech a populacích, kde není dostatečný přístup k *harm redukčním* programům. Tento moment akcentuje tedy rozšíření a přístup ke všem těmto opatřením v dané populaci.<sup>254</sup>

Léčba uvězněných osob je nákladově efektivní. Studie z USA, Austrálie, Spojeného Království ukázaly, že léčba osob s HCV infekcí ve VTOS je nákladově efektivní.<sup>136</sup> Testování HCV při nástupu do VTOS je nákladově efektivní, pokud je dostupná navazující protivirová léčba s ukončením během VTOS či těsně po propuštění. Osoby ve VTOS se z pohledu cest přenosu HCV značně prolínají se skupinou PWID.

<sup>u</sup> Při definování podskupin podle jejich předchozí léčby, stadia jaterní fibrózy a genotypu HCV.

I v této skupině jsou proto platné podobné souvislosti mezi nákladovou efektivitou a prevencí reinfekce HCV jako u PWID, viz výše.<sup>254</sup>

Důsledky pro rozpočty: Přestože je léčba DAA nákladově efektivní a/nebo náklady šetřící, tak krátkodobé důsledky pro rozpočet závisí na a) ceně jednoho léčebného režimu b) velikosti léčené populace – což je dáno rozšířeností testování a úrovní vazby mezi pozitivním testováním a navazující léčbou. Strategie „léčit všechny“ má vysoký okamžitý dopad do rozpočtu. Na druhou stranu, strategie „léčit všechny“ by měla vést ke snížení ceny za jednotlivý léčebný režim. Za účelem naplnit strategii „léčit všechny“ cestou plné úhrady všech léčebných výdajů byl navržen dvoustupňový proces:

1. Navýšení účinnosti a snížení nákladů. Tento cíl může být naplněn cestou výběru regionálně specifických intervencí s vysokým dopadem, zjednodušením péče o HCV infikované osoby a snížením cen klíčových položek (diagnostické testy, léčiva) a navýšením dostupnosti testování.<sup>255</sup> Výpočet nákladové efektivity může být použit ke zpětné kalkulaci ceny, kterou by DAA měly dosáhnout tak, aby byly nákladově efektivní a náklady šetřící v časovém horizontu, který je uznáván konkrétní státní autoritou.
2. Identifikace inovativních řešení financování. Do systému diagnostiky a léčby HCV infekce lze zahrnout nejrůznější a lokálně specifické systémy úhrady pomocí fondů, nadací či jiných variant alokací prostředků státního rozpočtu.

#### 4.3.3. Realizace opatření

- 1) Přechod ze strategie používající prioritizaci DAA léčby ke strategii „léčit všechny“ vyžaduje plánování a respektování všech principů poskytování zdravotních služeb.<sup>245,246</sup>
- 2) Při snahách o uskutečnění strategie „léčit všechny“ a při hodnocení jejího dopadu do rozpočtu musí být počítáno s testovacími aktivitami, které povedou k navýšení počtu pacientů s diagnostikovanou HCV infekcí.
- 3) Léčba PWID musí být vedena spolu s důrazem na realizaci a naplnění programů *harm reduction* tak, aby došlo k minimalizaci reinfekcí mezi PWID. Týká se zejména populací PWID s HCV prevalencí > 60 %.
- 4) Osoby s HCV/HBV koinfekcí (HBsAg pozitivní) mohou vyžadovat protivirovou léčbu HBV před zahájením léčby HCV.

#### 4.3.4. Mezery ve výzkumu

- Chybějí dlouhodobé klinické studie přínosu DAA léčby pro osoby léčené v časných stádiích jaterního onemocnění při chronické HCV infekci.
- Chybějí postmarketingové údaje o výskytu nežádoucích účinků léčby a údaje o virové rezistenci při rozšíření DAA léčby.
- Chybějí analýzy nákladové efektivity a studie o dopadu do rozpočtu v různých skupinách HCV infikovaných osob.
- Chybějí údaje o vlivu rozšíření DAA léčby na incidenci HCV, a to zejména v populacích PWID a MSM.



## 4.4. Léčba dospělých osob režimy DAA

**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-IFB + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12)</li> <li>6. Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)</li> <li>7. Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</li> <li>8. Nákladová efektivita</li> </ol>

### Doporučení 7

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Dospělé osoby věku $\geq 18$ let by měly být léčeny režimy DAA s pangenotypovou účinností <sup>1</sup> .	⊕⊕⊕⊖	↑?

Legenda: <sup>1</sup> 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 GRZ/EBR. I tento režim lze při dodržení pravidel jeho používání u dospělých osob užít k léčbě HCV.

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

**Tabulka 18. 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.

##### 2.4.1.1. 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 FDA a EMA. Z hodnocených režimů vybíráme pouze režimy, které mají význam v ČR: Sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

##### 2.4.1.1.1. 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, viz Tabulka 19.

**Tabulka 19. SVR12 u všech pacientů léčených kombinací glekaprevir/pibrentasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	3	6	231	0,98 (0,97; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	4	6	242	0,98 (0,96; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 3	Studie důkazů	2	7	533	0,95 (0,93; 0,97)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4	Studie důkazů	1	1	16	0,97 (0,89; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 5	Studie důkazů	1	1	2	0,83 (0,41; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 6	Studie důkazů	1	1	7	0,94 (0,77; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Smíšené genotypy	Studie důkazů	3	5	276	0,97 (0,93; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

### 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, viz Tabulka 20.

**Tabulka 20. SVR12 u dosud neléčených osob léčených kombinací glekaprevir/pibrentasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 2	Studie důkazů	-	-	-	-	-

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 3	Studie důkazů	2	3	419	0,95 (0,93; 0,97)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4, 5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-

### 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, viz Tabulka 21.

**Tabulka 21. SVR12 u opakovaně léčených osob léčených kombinací glekaprevir/pibrentasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 2	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 3	Studie důkazů	1	1	24	0,92 (0,81; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4,5,6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-

#### 2.4.1.1.2. Účinnost kombinace sofosbuvir/velpatasvir

##### 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, viz Tabulka 22.

**Tabulka 22. Hodnocení účinnosti léčby kombinací sofosbuvir/velpatasvir všech pacientů podle HCV genotypů**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	7	12	1011	0,96 (0,95; 0,98)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	7	9	395	0,99 (0,97; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 3	Studie důkazů	8	15	776	0,89 (0,85; 0,93)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4	Studie důkazů	4	5	184	0,99 (0,98; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 5	Studie důkazů	1	1	35	0,97 (0,92; 1,00)	++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 6	Studie důkazů	3	3	51	0,99 (0,97; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Smíšené genotypy	Studie důkazů	2	4	485	0,99 (0,97; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	3	5	489	0,99 (0,97; 1,00)	++++

##### 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, viz Tabulka 23.

**Tabulka 23. SVR12 u dosud neléčených osob léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypů**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	1	4	114	0,95 (0,90; 1,00)	++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	1	2	52	0,84 (0,73; 0,95)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 3	Studie důkazů	3	4	337	0,98 (0,96; 0,99)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4, 5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	1	2	45	0,96 (0,90; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

### 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, Tabulka 24.

**Tabulka 24. SVR12 u opakovaně léčených osob léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypů**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	2	3	120	0,96 (0,92; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	1	1	33	0,97 (0,91; 1,00)	++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 3	Studie důkazů	4	7	312	0,85 (0,78; 0,92)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 4, 5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-

#### 2.4.1.1.3. 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, viz Tabulka 25.

**Tabulka 25. SVR12 u všech pacientů léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir podle HCV genotypů**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	4	4	485	0,96 (0,94; 0,99)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	3	3	99	0,98 (0,95; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 3	Studie důkazů	4	5	334	0,98 (0,96; 0,99)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4	Studie důkazů	3	3	104	0,94 (0,90; 0,99)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 5	Studie důkazů	2	1	19	0,94 (0,83; 1,00)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 6	Studie důkazů	2	2	36	0,98 (0,94; 1,00)	+++

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Smíšené genotypy	Studie důkazů	2	2	3	0,81 (0,46; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

### 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, viz Tabulka 26.

**Tabulka 26. SVR12 u dosud neléčených osob léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	-	-	-	-	
	Všechny důkazy	-	-	-	-	
Genotyp 2	Studie důkazů	-	-	-	-	
	Všechny důkazy	-	-	-	-	
Genotyp 3	Studie důkazů	1	1	75	0,96 (0,92; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4, 5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	
	Všechny důkazy	-	-	-	-	
Smíšené genotypy	Studie důkazů	-	-	-	-	
	Všechny důkazy	-	-	-	-	

### 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, viz Tabulka 27.

**Tabulka 27. SVR12 u opakovaně léčených osob léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	3	3	252	0,97 (0,96; 0,99)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	2	2	36	0,98 (0,94; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 3	Studie důkazů	3	3	167	0,96 (0,92; 0,99)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4	Studie důkazů	2	2	41	0,96 (0,90; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 5	Studie důkazů	1	1	1	0,75 (0,15; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 6	Studie důkazů	1	1	6	0,93 (0,74; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Smíšené genotypy	Studie důkazů	1	1	1	0,75 (0,15; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

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

2.4.1.2.1. *Účinnost kombinace sofosbuvir/velpatasvir*

Osoby dosud neléčené (*treatment naive, TN*) a opakovaně léčené osoby (*treatment experienced, TE*) léčené režimem sofosbuvir/velpatasvir dosáhly při kumulované analýze SVR > 96 % (92–100 %) u všech genotypů s výjimkou HCV genotypu 3 (SVR 89 %, 85–93 %) Tabulka 28.



**Tabulka 28. Souhrn nálezů a GRADE důkazů pro pacienty léčené kombinací sofosbuvir/velpatasvir, analýza všech vstupů podle genotypů HCV**

Hodnocení jistoty							Počet pacientů	Efekt	Jistota	Důležitost
Počet studií	Design	Riziko bias	Nekonzistentnost	Nepřímost	Nepřesnost	Další kritéria				
HCV genotyp 1, opakovaně léčení pacienti bez rozdílu předchozí léčby, SVR12										
7	Experimentální studie	0	0	0	0	0	1011	0,96 (0,95, 0,98)	⊕⊕⊕⊕	kritická
7	všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
HCV genotyp 2, opakovaně léčení pacienti bez rozdílu předchozí léčby, SVR12										
7	Experimentální studie	0	0	0	0	0	395	0,99 (0,97, 1,00)	⊕⊕⊕⊕	kritická
7	Všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
HCV genotyp 3, opakovaně léčení pacienti bez rozdílu předchozí léčby, SVR12										
8	Experimentální studie	0	-1 <sup>c</sup>	0	0	0	776	0,89 (0,85, 0,93)	⊕⊕⊕⊕	kritická
8	Všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
HCV genotyp 4, opakovaně léčení pacienti bez rozdílu předchozí léčby, SVR12										
4	Experimentální studie	0	0	0	0	0	184	0,99 (0,98, 1,00)	⊕⊕⊕⊕	kritická
4	Všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
HCV genotyp 5, opakovaně léčení pacienti bez rozdílu předchozí léčby, SVR12										
1	Experimentální studie	0	0	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>i</sup>	35	0,97 (0,92, 1,00)	⊕⊕⊕⊕	kritická
1	všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
HCV genotyp 6, opakovaně léčení pacienti bez rozdílu předchozí léčby, SVR12										

Hodnocení jistoty							Počet pacientů	Efekt	Jistota	Důležitost
3	Experimentální studie	0	0	0	0	0	351	0,99 (0,95, 1,00)	⊕⊕⊕⊕	kritická
3	Všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
Smíšené genotypy, opakovaně léčení pacienti bez rozdílu předchozí léčby, SVR12										
2	Experimentální studie	0	0	0	0	0	485	0,99 (0,97, 1,00)	⊕⊕⊕⊕	kritická
3	Všechny důkazy	0	0	0	0	0	489	0,99 (0,97, 1,00)		
HCV genotyp 1, dosud neléčená populace, SVR12										
1	Experimentální studie	-2 <sup>b</sup>	0	0	0	0	114	0,95 (0,90, 1,00)	⊕⊕⊕⊖	kritická
1	Všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
HCV genotyp 2, dosud neléčení pacienti, SVR12										
1	Experimentální studie	-2 <sup>b</sup>	0	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>i</sup>	52	0,84 (0,73, 0,95)	⊕⊕⊕⊖	kritická
1	všechny důkazy	Stejně jako „Experimentální studie								
HCV genotyp 3, dosud neléčení pacienti, SVR12										
3	Experimentální studie	0	0	0	0	0	337	0,98 (0,96, 0,99)	⊕⊕⊕⊕	kritická
3	Všechny důkazy	Stejně jako „Experimentální studie								
HCV genotyp 4,5,6 dosud neléčení pacienti, SVR12										
-	Experimentální studie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCV smíšených genotypů, dosud neléčení pacienti, SVR12										

Hodnocení jistoty							Počet pacientů	Efekt	Jistota	Důležitost
1	Experimentální studie	-2 <sup>b</sup>	0	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>i</sup>	33	0,97 (0,91, 1,00)	⊕⊕⊕⊖	kritická
1	Všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
HCV genotyp 3, opakovaně léčení pacienti, SVR12										
4	Experimentální studie	0	0	0	-1 <sup>d</sup>	0	312	0,85 (0,78, 0,92)	⊕⊕⊕⊕	kritická
4	všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
HCV genotyp 4,5,6, a HCV smíšené genotypy, opakovaně léčení pacienti, SVR12										
-	Experimentální studie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCV smíšené genotypy, opakovaně léčení pacienti, SVR12										
-	Experimentální studie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ukončení léčby z důvodů vedlejších reakcí										
10	Experimentální studie	-1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	2445	0 (0, 0,01)	⊕⊕⊕⊕	kritická
10	Všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
Závažné nežádoucí reakce										
10	Experimentální studie	0	0	0	0	0	2445	0,03 (0,02, 0,04)	⊕⊕⊕⊕	kritická
10	všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie								
Mortalita										

Hodnocení jistoty							Počet pacientů	Efekt	Jistota	Důležitost	
10	Experimentální studie	0	0	0	0	0	2445	0 (0, 0)	⊕⊕⊕⊕	kritická	
10	Všechny důkazy	Stejně jako Experimentální studie									

Legenda: GRADEPRO – jistota důkazů: ⊕⊕⊕⊕ velmi nízká; ⊕⊕⊕⊕ nízká; ⊕⊕⊕⊕ střední; ⊕⊕⊕⊕ vysoká  
a Snížení, protože ≥ 50 % pacientů zahrnutých do kumulativní analýzy pochází ze studií vykazujících vysoké riziko bias.  
b Snížení, protože ≥ 75 % pacientů zahrnutých do kumulativní analýzy pochází ze studií vykazujících vysoké riziko bias.  
c Snížení pro konzistenci, protože rozdíly v proporcích patientských skupin se zájmovým – cílovým výsledkem při kumulativní analýze překračuje 25 %.

d Sníženo pro nepřesnost, protože šíře 95 % intervalu spolehlivosti překračuje 10 % (± 5 %).

e Sníženo pro nepřesnost, protože velikost vzorku z jediné studie zahrnuté do analýzy je méně než 50 (pacientů).

f Sníženo pro nepřesnost, protože velikost vzorku z jediné studie zahrnuté do analýzy je méně než 25 (pacientů).

g Sníženo, protože ≥ 50 % pacientů zahrnutých do kumulativního odhadu pochází z observačních studií.

h Sníženo, protože ≥ 75 % pacientů zahrnutých do kumulativního odhadu pochází z observačních studií.

i Sníženo, protože odhad efektu je založen na velmi malé velikosti vzorku nebo na jedné malé studii.

#### 2.4.1.2.2. 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.

**Tabulka 29. Souhrn nálezů a GRADE důkazu pro pacienty léčené kombinací glekaprevir/pibrentasvir, analýza všech vstupů podle genotypů HCV**

Hodnocení jistoty							Počet pacientů	Efekt	Jistota	Důležitost	
Počet studií	Design	Riziko bias	Nekonzistentnost	Nepřímost	Nepřesnost	Další kritéria					
HCV Genotyp 1, opakovaně léčené osoby i dosud neléčené osoby, SVR12											
3	Studie důkazů	0	0	0	0	0	231	0,98 (0,97, 1,00)	++++	kritická	
3	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů									
HCV Genotyp 2, opakovaně léčené osoby i dosud neléčené osoby, SVR12											
4	Studie důkazů	0	0	0	0	0	242	0,98 (0,96, 1,00)	++++	kritická	
4	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů									
HCV genotyp 3, opakovaně léčené osoby i dosud neléčené osoby, SVR12											

Hodnocení jistoty							Počet pacientů	Efekt	Jistota	Důležitost
2	Studie důkazů	0	0	0	0	0	533	0,95 0,93, 0,97)	++++	kritická
2	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů								
HCV genotyp 4, opakovaně léčené osoby i dosud neléčené osoby, SVR12										
1	Studie důkazů	0	0	0	-2 <sup>f</sup>	-1 <sup>i</sup>	16	0,97 (0,89, 1,00)	+	Kritická
1	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů								
HCV Genotyp 5, opakovaně léčené osoby i dosud neléčené osoby, SVR12										
1	Studie důkazů	0	0	0	-2 <sup>f</sup>	-1 <sup>i</sup>	2	0,83 (0,41, 1,00)	+	kritická
1	Všechny důkazy	Stejně Studie důkazů								
HCV Genotyp 6, opakovaně léčené osoby i dosud neléčené osoby, SVR12										
1	Studie důkazů	0	0	0	-2 <sup>f</sup>	-1 <sup>i</sup>	7	0,94 (0,77, 1,00)	+	kritická
1	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů								
Smíšené genotypy, opakovaně léčené osoby i dosud neléčené osoby, SVR12										
3	Studie důkazů	0	0	0	0	0	276	0,97 0,93, 1,00)	++++	kritická
3	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů								
HCV genotyp 1, dosud neléčené osoby, SVR12										
-	Studie důkazů	-	--	-	-	-	-	-	-	-

Hodnocení jistoty							Počet pacientů	Efekt	Jistota	Důležitost
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCV Genotyp 2, dosud neléčené osoby, SVR12										
-	Studie důkazů	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCV Genotyp 3, dosud neléčené osoby, SVR12										
2	Studie důkazů	0	0	0	0	0	419	0,95 (0,93, 0,97)	++++	kritická
2	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů								
HCV Genotyp 4,5,6 a populace se smíšenými genotypy, dosud neléčené osoby, SVR12										
-	Studie důkazů	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCV genotyp 1 a 2, opakovaně léčené osoby, SVR12										
-	Studie důkazů	-	--	-	-	-	-	-	-	-
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCV genotyp 3, opakovaně léčené osoby, SVR12										
1	Studie důkazů	0	0	0	-2 <sup>f</sup>	-1 <sup>i</sup>	24	0,92 (0,81, 1,00)	+	kritická
1	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů								
HCV Genotyp 4, 5,6 opakovaně léčené osoby, SVR12										
-	Studie důkazů	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Hodnocení jistoty							Počet pacientů	Efekt	Jistota	Důležitost
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Populace se smíšenými genotypy, opakovaně léčené osoby, SVR12										
-	Studie důkazů	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	Všechny důkazy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ukončení pro nežádoucí reakce										
10	Studie důkazů	-1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	1333	0,01 (0,00, 0,01)	+++	kritická
10	všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů								
Závažné nežádoucí reakce										
10	Studie důkazů	0	0	0	0	0	1309	0,02 (0,01, 0,02)	++++	kritická
9	všechny důkazy	Stejně Studie důkazů								
Mortalita										
3	Studie důkazů	0	0	0	0	0	539	0,01 (0, 0,02)	++++	Kritická
3	Všechny důkazy	Stejně jako Studie důkazů								

Legenda: GRADEPRO – jistota důkazů: ⊕⊕⊕⊕ velmi nízká; ⊕⊕⊕⊕ nízká; ⊕⊕⊕⊕ střední; ⊕⊕⊕⊕ vysoká  
a Snížení, protože ≥ 50 % pacientů zahrnutých do kumulativní analýzy pochází ze studií vykazujících vysoké riziko bias.  
b Snížení, protože ≥ 75 % pacientů zahrnutých do kumulativní analýzy pochází ze studií vykazujících vysoké riziko bias.  
c Snížení pro konzistenci, protože rozdíly v proporcích patientských skupin se zájmovým – cílovým výsledkem při kumulativní analýze překračuje 25 %.  
d Sníženo pro nepřesnost, protože šíře 95 % intervalu spolehlivosti překračuje 10 % (± 5 %).  
e Sníženo pro nepřesnost, protože velikost vzorku z jediné studie zahrnuté do analýzy je méně než 50 (pacientů).  
f Sníženo pro nepřesnost, protože velikost vzorku z jediné studie zahrnuté do analýzy je méně než 25 (pacientů).  
g Sníženo, protože ≥ 50 % pacientů zahrnutých do kumulativního odhadu pochází z observačních studií.  
h Sníženo, protože ≥ 75 % pacientů zahrnutých do kumulativního odhadu pochází z observačních studií.  
i Sníženo, protože odhad efektu je založen na velmi malé velikosti vzorku nebo na jedné malé studii.

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

**Tabulka 30. 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 inteferonem a ribavirinem by měly být léčeny po dobu 16 týdnů.

2.4.1.3.1. 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 trvajícím 12 týdnů.<sup>256</sup>

**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, viz Tabulka 31.

**Tabulka 31. SVR12 u pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir. Hodnocení podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	1	2	139	0,90 (0,85; 0,95)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	1	2	8	0,86 (0,64; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 3	Studie důkazů	3	6	215	0,86 (0,77; 0,96)	++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4	Studie důkazů	1	2	6	0,88 (0,66; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 5	Studie důkazů	-	-	-	-	



### 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, viz Tabulka 32.

**Tabulka 32. SVR12 u dosud neléčených osob s jaterní cirhózou léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	-	-	-	-	
	Všechny důkazy	-	-	-	-	
Genotyp 2	Studie důkazů	-	-	-	-	
	Všechny důkazy	-	-	-	-	
Genotyp 3	Studie důkazů	2	2	120	0,97 (0,92; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4,5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	
	Všechny důkazy	-	-	-	-	
Smíšené genotypy	Studie důkazů	-	-	-	-	
	Všechny důkazy	-	-	-	-	

### 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, viz Tabulka 33.

**Tabulka 33. SVR12 u opakovaně léčených pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 2	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 3	Studie důkazů	2	2	69	0,90 (0,83; 0,97)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 4, 5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	1	1	69	0,86 (0,77; 0,94)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.3.2. 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, viz Tabulka 34.

**Tabulka 34. SVR12 u pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací glekaprevir/pibrentasvir. Hodnocení podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	1	1	90	0,99 (0,97; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	2	2	49	0,98 (0,95; 1,00)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 3	Studie důkazů	-	-	-	-	-

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnný výsledek SVR12 (95 % CI)	GRADE
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 4	Studie důkazů	1	1	16	0,97 (0,89; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 5	Studie důkazů	1	1	2	0,83 (0,41; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 6	Studie důkazů	1	1	7	0,94 (0,77; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Smíšené genotypy	Studie důkazů	1	1	15	0,93 (0,81; 1,00)	+
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

### 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.

#### 2.4.1.4. Bezpečnost pangenotypově účinných režimů DAA

Předčasné ukončení DAA terapie z důvodů nežádoucích účinků bylo velmi vzácné, a to jak u pacientů bez jaterní cirhózy, tak u cirhotiků. U výše diskutovaných režimů nepřesáhlo 1 %. Stejně výsledky byly dosaženy u dosud neléčených i u opakovaně léčených osob.

##### 2.4.1.4.1. Ukončení pro nežádoucí reakce (*adverse events*)

Údaje o počtu pacientů, kteří měli nežádoucí reakce (AE), byly dostupné pro každý léčebný režim. Ve všech studiích byly počty AE velmi nízké, zastoupení se pohybovalo od 0 % do 0,04 %. Hodnocení GRADE bylo střední ve všech případech. Pouze málo studií zaslepilo pacienty nebo hodnotitele výstupu, proto bylo hodnocení GRADE poníženo o jeden stupeň kvůli vědomému subjektivnímu hodnocení AE jako příčiny ukončení léčby (riziko bias). Sumář analýzy ukazuje Tabulka 35.

**Tabulka 35. Ukončení léčby pro nežádoucí reakce podle režimů DAA**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Elbasvir/Grazoprevir	Studie důkazů	11	22	2084	0,01 (0,00; 0,01)	+++
	Všechny důkazy	12	23	2105	0,01 (0,00; 0,01)	+++
Glekaprevir/pibrentasvir	Studie důkazů	10	14	1333	0,01 (0,00; 0,01)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Sofosbuvir/velpatasvir	Studie důkazů	10	15	2445	0,00 (0,00; 0,01)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Studie důkazů	5	5	1080	0,00 (0,00; 0,00)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.4.2. Závažné nežádoucí reakce

Data o počtu pacientů se závažnými nežádoucími reakcemi (*Serious Adverse Events*) byla dostupná pro všechny diskutované léčebné režimy DAA. U všech režimů a ve všech studiích byl počet SAE velmi malý, kumulovaný výskyt se pohyboval od 1 % do 5 % a hodnocení GRADE se pohybovalo od středního po vysoké. Sumář analýzy ukazuje Tabulka 36.

**Tabulka 36. Závažné nežádoucí reakce podle léčebného režimu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Elbasvir/Grazoprevir	Studie důkazů	10	20	2022	0,02 (0,01; 0,02)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Glekaprevir/pibrentasvir	Studie důkazů	9	14	1309	0,02 (0,01; 0,02)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Sofosbuvir/velpatasvir	Studie důkazů	10	15	2445	0,03 (0,02; 0,03)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Studie důkazů	5	5	1080	0,02 (0,02; 0,07)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.4.3. Mortalita

Data o mortalitě byla dostupná pro všechny léčebné režimy. Incidence byla u všech režimů velmi nízká s kumulovaným výskytem od 0 % do 4 %. Hodnocení GRADE bylo vysoké pro všechny režimy a typy důkazů. Sumář analýzy ukazuje Tabulka 37.

**Tabulka 37. Mortalita podle léčebného režimu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Elbasvir/Grazoprevir	Studie důkazů	8	18	1741	0,00 (0,00; 0,01)	++++
	Všechny důkazy	9	19	1762	0,00 (0,00; 0,01)	++++
Glekaprevir/pibrentasvir	Studie důkazů	3	4	539	0,01 (0,00; 0,02)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Sofosbuvir/velpatasvir	Studie důkazů	10	15	2445	0,00 (0,00; 0,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Studie důkazů	5	5	1080	0,00 (0,00; 0,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.5. Důkazy pro účinnost genotypově specifického režimu grazoprevir/elbasvir

##### 2.4.1.5.1. 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, viz Tabulka 38.

**Tabulka 38. SVR12 u všech pacientů léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	10	20	1975	0,97 (0,96; 0,98)	++++
	Všechny důkazy	11	21	1996	0,97 (0,96; 0,98)	++++
Genotyp 2	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 3	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Genotyp 4	Studie důkazů	5	5	66	0,96 (0,92; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 5	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 6	Studie důkazů	4	4	52	0,62 (0,39; 0,85)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Smíšené genotypy	Studie důkazů	2	4	317	0,94 (0,81; 0,99)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.5.2. 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, viz Tabulka 39.

**Tabulka 39. SVR12 u dosud neléčených osob léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	6	11	1112	0,96 (0,95; 0,97)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 3	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 4	Studie důkazů	4	4	60	0,96 (0,92; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 5	Studie důkazů	-	-	-	-	-

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Genotyp 6	Studie důkazů	4	4	52	0,62 (0,39; 0,85)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Smíšené genotypy	Studie důkazů	1	1	53	0,87 (0,78; 0,96)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.5.3. 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, viz Tabulka 40.

**Tabulka 40. SVR 12 u opakovaně léčených osob léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	1	2	65	0,95 (0,90; 1,00)	++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2, 3, 4, 5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	1	1	53	0,87 (0,78; 0,96)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.6. Účinnost kombinace grazoprevir/elbasvir u pacientů s jaterní cirhózou

##### 2.4.1.6.1. 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, viz Tabulka 41.

**Tabulka 41. SVR12 u pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	2	3	95	0,96 (0,92; 1,00)	+++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2,3,4,5,6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	4	5	157	0,97 (0,95; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.6.2. 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, viz Tabulka 42.

**Tabulka 42. SVR12 u dosud neléčených osob s jaterní cirhózou léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1	Studie důkazů	1	2	60	0,95 (0,90; 1,00)	++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				
Genotyp 2, 3, 4, 5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	2	2	105	0,98 (0,95; 1,00)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.1.6.3. 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, viz Tabulka 43.



**Tabulka 43. SVR12 u opakovaně léčených osob s jaterní cirhózou léčených kombinací grazoprevir/elbasvir podle HCV genotypu.**

		Počet studií	Počet ramen	Celkové N	Souhrnná proporce (95 % CI)	GRADE
Genotyp 1, 2, 3, 4, 5, 6	Studie důkazů	-	-	-	-	-
	Všechny důkazy	-	-	-	-	-
Smíšené genotypy	Studie důkazů	1	2	74	0,92 (0,86; 0,98)	++++
	Všechny důkazy	Stejně jako studie důkazů				

#### 2.4.2. 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.

##### 2.4.2.1. Přínosy a rizika

Preference pangenotypových režimů umožňuje vynechat HCV genotypizaci z diagnostického procesu HCV infekce v individuálním případě. Toto zjednodušení celého diagnostického procesu může vést ke snížení nákladů, a především umožňuje významně zkrátit dobu mezi stanovením diagnózy a zahájením léčby. Tento moment je významný především u PWID. Potenciální riziko zahrnuje především teoretická možnost objevení se a identifikace vzácných nežádoucích účinků používaných léčiv během post-marketingové fáze jejich užívání.

##### 2.4.2.2. Hodnoty, preference a přijatelnost

Čtyři identifikované studie zkoumaly preference HCV infikovaných osob stran použitých režimů. Pravděpodobnost vyléčení a absence nežádoucích účinků byly nejdůležitějšími momenty, které ovlivňovaly výběr režimu pacientem. Druhým významným parametrem byla délka léčebného režimu. Všechny tyto momenty jsou v případě pangenotypových režimů DAA naplněny.<sup>241–244</sup>

Zdroje, které vyžaduje podání HCV léčby, lze rozdělit na dvě skupiny:

- Náklady zdravotního systému – laboratorní náklady a náklady na ošetřující personál.
- Náklady na vlastní léčiva – cena jednotlivých režimů.

##### 2.4.2.3. Vynaložené zdroje

Léčba HCV infikovaných osob pangenotypovými režimy DAA může vést ke snížení nákladů. Vynechání genotypizace může snížit náklady na jedno vyšetření až o 200 USD. Zjednodušení, která vyplývají z použití pangenotypových režimů DAA, mohou vést k navýšení přístupu infikované populace k vysoce efektivní terapii a udržení osob v léčbě, což ve svém důsledku vede k navýšení efektivity léčby HCV.

### 2.4.3. Realizace opatření

Všechny země by měly mít vytvořený specifický plán pro široké uplatnění pangenotypových režimů DAA. Jednotlivé konkrétní postupy musí reflektovat národní specifika vyplývající z epidemiologické charakteristiky HCV infekce v daném regionu: prevalenci HCV genotypů, prevalenci HCV infekce v celé populaci, v rizikových skupinách atp.

### 2.4.4. Mezery ve výzkumu

- Je zapotřebí získat více dat o účinnost pangenotypových režimů DAA ve specifických populacích, včetně pacientů s renálním onemocněním, u osob mladších 18 let, u gravidních žen.
- Je třeba definovat prediktivní faktory pro výběr osob, které by mohly být léčeny kratší dobu bez poklesu pravděpodobnosti dosažení SVR.
- Je třeba definovat význam rezistence NS5A.

## 2.5. Léčba dospělých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním a indikovaných k transplantaci jater při HCV infekci

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

#### Doporučení 8

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 ≥ 18–20, by měli nejdříve podstoupit transplantační léčbu a protivirová léčba by měla být zahájena až po transplantaci.	B	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Transplantace jater (Tx) je postupem volby u pacientů s konečným stadiem jaterního onemocnění. Rekurence HCV infekce s reinfekcí štěpu po Tx je prakticky 100 %, životnost štěpu je také u pacientů s rekurentní HCV infekcí významně zkrácena. U pacientů čekajících na Tx jater je protivirová léčba

jednoznačně indikována, protože v případech, kdy je HCV RNA nedetekovatelná alespoň 30 dnů před vlastní Tx, nedochází k rekurenci infekce v jaterním štěpu.

Léčba HCV infekce před transplantací jater má dva základní cíle:

3. Předejít reinfekci jaterního štěpu dosažením eradikace HCV
4. 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 léků v krvi. Stejně tak nemá být kombinace s proteázovým inhibitorem použita u pacientů s anamnézou dekompenzace jaterní cirhózy.

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

Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B a C) s MELD skóre  $< 18-20$ , bez HCC, mají být léčeni kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5 a 6) nebo kombinací SOF/VEL (všechny genotypy), spolu s ribavirinem dle váhy (1000 mg u pacientů  $< 75$  kg, 1200 mg u pacientů  $\geq 75$  kg), doba léčby je 12 týdnů. Počáteční dávka RBV může být u těchto pacientů snížena na 600 mg denně a navýšena v průběhu léčby dle tolerance. Pacienti, kterým RBV nelze podat, mají být léčeni kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5 a 6) nebo kombinací SOF/VEL (všechny genotypy) po dobu 24 týdnů.

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

### 2.5.2. 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	⊕⊕⊕⊕	↑↑

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.

### 2.5.3. 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	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

s dekompenzovanou cirhózou (Child – Pugh B nebo C) mohou být léčeni fixní kombinací sofosbuviru s velpatasvirem s pangenotypovou účinností.				
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.	<b>A</b>	<b>1</b>	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s potransplantační rekurencí HCV všech genotypů bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) a s eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> mohou být léčeni kombinací glekapreviru a pibrentasviru po dobu 12 týdnů. Sérové koncentrace imunosupresiv je v tomto případě třeba pečlivě sledovat a dle potřeby upravovat dávku během, ale i po skončení protiviropvé léčby.	<b>B</b>	<b>1</b>	⊕⊕⊕⊖	↑↑
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>B</b>	<b>1</b>	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C) s kontraindikacemi podání ribavirinu nebo jeho intolerancí by měli být léčeni fixní dávkou sofosbuviru a velpatasviru po dobu 24 týdnů bez ribavirinu.	<b>B</b>	<b>1</b>	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Rekurence HCV infekce po Tx jater postihuje téměř všechny pacienty, kteří mají v době Tx detekovatelnou HCV RNA v krvi. Průběh infekce po Tx je akcelerován a přibližně u 1/3 pacientů se rozvine jaterní cirhóza během 5 let po Tx. V posledních letech se jasně prokázalo, že úspěšná protiviropvá léčba má velmi pozitivní vliv na přežití štěpu i pacienta. Všichni pacienti s potransplantační rekurencí HCV infekce jsou proto kandidáty protiviropvé léčby. Léčba má být zahájena urgentně u pacientů s fibrotizující cholestatickou hepatitidou a rovněž u pacientů s cirhózou štěpu a portální hypertenzí, neboť tyto jsou nejvíce ohroženi ztrátou štěpu a úmrtím. Léčba po transplantaci má být zahájena časně, ideálně ihned po zvládnutí časných pooperačních komplikací, obvykle 3 měsíce od Tx. V průběhu protiviropvé léčby je třeba pečlivě monitorovat hladiny imunosupresiv.

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

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

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

Pacienti s rekurencí HCV po transplantaci jater infikovaní genotypy 1–6, bez cirhózy (fibróza F0–F3) a s kompenzovanou cirhózou štěpu a eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mohou být léčeni fixní kombinací GLE/PIB, doba léčby je 12 týdnů. V průběhu léčby a po jejím ukončení má být pravidelně monitorována hladina imunosupresiv a upravena dle potřeby.

Pacienti s rekurencí HCV po Tx jater, s dekompenzovanou cirhózou štěpu (funkční klasifikace Child-Pugh B a C) mají být léčeni fixní kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5 a 6) nebo fixní kombinací SOF/VEL (všechny genotypy). Doba léčby je 12 týdnů spolu s ribavirinem dle váhy (1000 mg u pacientů < 75 kg, 1200 mg u pacientů ≥ 75 kg). Počáteční dávka RBV může být u těchto pacientů snížena na 600 mg a upravena dle tolerance.

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

#### 2.5.4. 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	⊕⊕⊕⊖	↑↑

U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C, kteří nejsou kandidáty transplantace jater, je cílem léčby zlepšení jaterní funkce a prodloužení přežití. V případě absence závažných komorbidit má být proto léčba zahájena bezodkladně. U těchto nemocných je

kontraindikována léčba proteázovým inhibitorem. Pacienti mohou být léčeni fixní kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5, 6) nebo fixní kombinací SOF/VEL (všechny genotypy) spolu s ribavirinem dle váhy pacienta (1000 mg u pacientů < 75 kg, 1200 mg u pacientů ≥ 75 kg). Dávka RBV může být snížena na 600 mg a upravena dle tolerance. Doba léčby v kombinaci s RBV je 12 týdnů, při kontraindikaci podání RBV má být léčba prodloužena na 24 týdnů. Vzhledem k vyššímu výskytu nežádoucích účinků u pacientů s dekompenzovanou cirhózou vyžadují tito nemocní častější laboratorní i klinické kontroly.

#### 2.5.5. 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 cirhózu a měla by jim být poskytnuta protivirová léčba vzhledem k jejich pokročilému jaternímu onemocnění. Zároveň je u nich indikována pečlivá surveillance HCC.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

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



## 2.6. Léčba pacientů s HCV infekcí a komorbiditami

Text kapitoly je rovněž textem českých Standardních doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu chronické HCV infekce z roku 2019 vycházejících z doporučení EASL.<sup>87</sup> Výchozí dokumenty WHO zpracovávají téma léčby pacientů s komorbiditami pouze u pacientů s renální insuficiencí a TBC. Naproti tomu doporučení EASL poskytují doporučení i pro osoby s dalšími současnými nemocemi, které jsou pro ČR mnohem významnější, např. koinfekce HBV/HCV, hemofiliky apod. Důkazy pro užití jednotlivých režimů v daných skupinách jsou rozebrány dle textů WHO výše.

### 2.6.1. 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 zahájenu léčbu nukleosidovými či nukleotidovými analogy podle EASL doporučení z roku 2017.	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	⊕⊕⊕⊖	↑↑

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

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

Na základě publikovaných 95 případů bylo v roce 2016 ze strany FDA vydáno upozornění na nebezpečí reaktivace HBV (definované jako vzestup HBV DNA > 1000 IU/ml nebo pozitivní detekce HBsAg u osob do té doby negativních) při léčbě HCV infekce.<sup>239v</sup>

Pacienti, kteří jsou HBsAg pozitivní (s nízkou virémií, nesplňující kritéria k zahájení léčby), mají dostat při zahájení léčby HCV infekce profylaxi reaktivace HBV infekce nukleosidovými/nukleotidovými analogy.<sup>257</sup> Anti-HBV profylaxe má být ukončena nejdříve 12 týdnů po ukončení léčby HCV infekce a pacient má být poté sledován v měsíčních intervalech (monitorace HBV DNA).

V případě izolované positivity anti-HBc má být monitorována aktivita ALT v měsíčních intervalech, protivirová léčba HBV infekce má být zahájena v případě opětovné positivity HBsAg a/nebo HBV DNA. Riziko reaktivace je u těchto osob velmi nízké.<sup>258,259</sup>

## 2.6.2. Pacienti s poruchou funkce ledvin a v pravidelném dialyzačním léčení

### 2.6.2.1. Diagnostika HCV infekce u pacientů s onemocněním ledvin

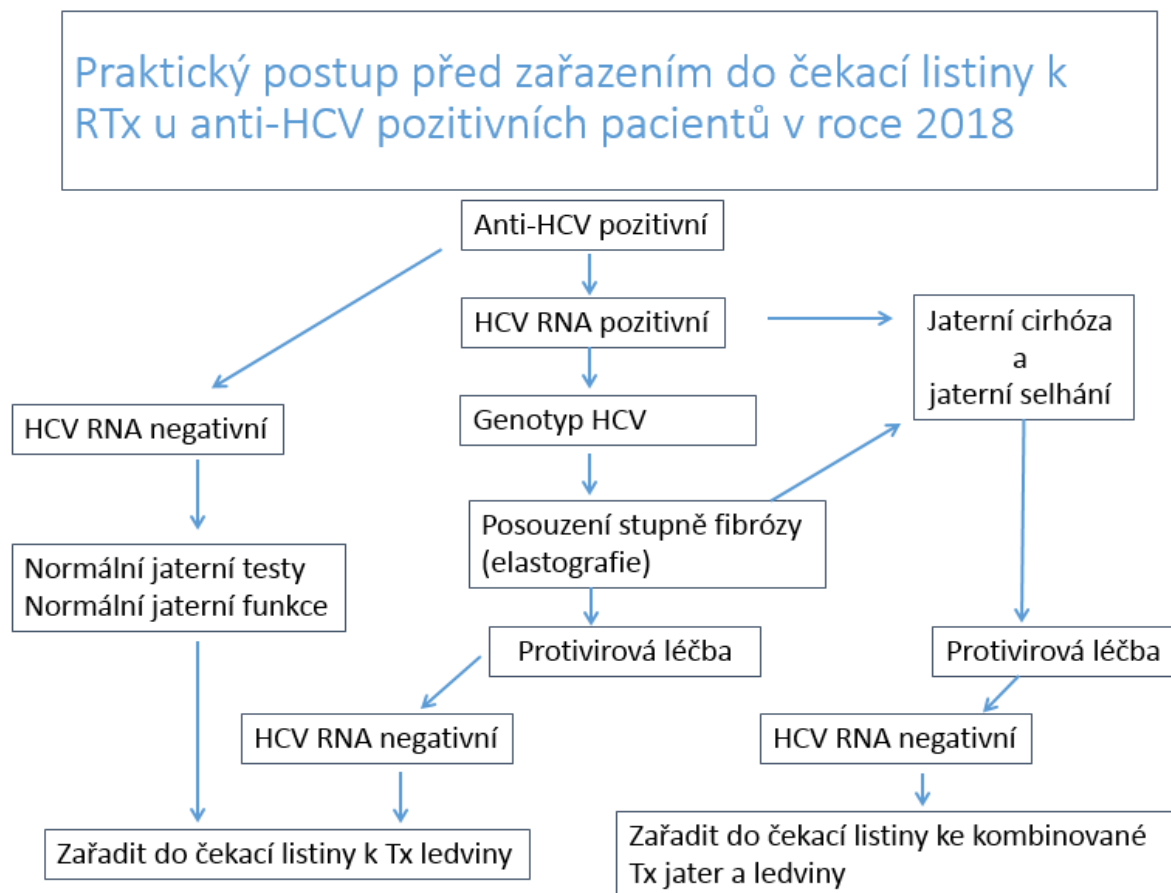
Vyšetření anti-HCV je indikováno při zahájení dispenzarizace pacienta v nefrologické ambulanci, zejména při stadiu CKD (z angl. *chronic kidney disease*) 3b a vyšším, dále pak při zahájení programu náhrady funkce ledvin (pravidelná hemodialýza, peritoneální dialýza, příprava k transplantaci ledviny).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

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

Protivirová léčba má být zvážena u všech pacientů s CKD, s prokázanou HCV infekcí (akutní i chronickou). Interferonové režimy nejsou u RRT pacientů doporučeny ani v případě, že ještě nemají pokročilou fibrózu jater. Léčebný režim určuje hepatolog/infektolog na základě následujících parametrů: genotyp HCV, stupeň fibrózy, přidružená medikace, perspektiva transplantace ledviny. Praktický postup vyšetření anti-HCV pozitivního pacienta s CKD před zařazením do čekací listiny k transplantaci ledviny ukazuje Obrázek 21.

<sup>v</sup> Tato věta je doplněna jako překlad výchozích dokumentů WHO.

**Obrázek 21. Praktický postup před zařazením do čekací listiny k transplantaci ledviny u anti-HCV pozitivních pacientů**



HCV infekce je častější u pacientů s onemocněním ledvin, zejména pak u osob v pravidelném dialyzačním léčení (PDL). K léčbě HCV mohou být zvažováni pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 4 s významně omezenou funkcí ledvin ( $eGFR = 15-29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nebo pacienti s CKD stadia 5 ( $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  nebo v PDL), dále pak pacienti po transplantaci ledviny, pacienti s cirhózou jater a renálním selháním, pacienti po Tx jater a poškozením ledvin vlivem toxicity kalcineurinových inhibitorů, nebo pacienti se smíšenou kryoglobulinémií a HCV-asociovanou glomerulonefritidou. U některých pacientů může úspěšná protivirová léčba zlepšit funkci ledvin.

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

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

### 2.6.2.2. Terapeutické možnosti

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacienti s HCV infekcí a mírným až středním renálním poškozením (eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 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 <sup>2</sup> ) 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 <sup>2</sup> ) 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 <sup>2</sup> ) 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 <sub>10</sub> 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 <sup>2</sup> ) nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin na hemodialýze bez indikace k transplantaci ledvin mohou být léčeni kombinací grazopreviru s elbasvirem po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Vážení rizik a přínosů protivirotické léčby pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin a jejich indikace k transplantaci ledvin vyžaduje přísně individuální přístup.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Pacienti s HCV infekcí a mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mají být léčeni dle standardních doporučení. Dávky antivirotik se neupravují, má být preferován režim bez ribavirinu. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a pacienti v PDL mají být léčeni v centrech, která mají s léčbou zkušenost, ve spolupráci s ošetřujícím nefrologem. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo v PDL, ať jsou, či nejsou indikováni k transplantaci ledviny, mají být léčeni kombinací GLE/PIB (všechny genotypy), 8 nebo 12 týdnů, v souladu s obecnými doporučeními.

Pacienti s genotypem 1a a k léčbě naivní pacienti s genotypem 4 s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo v PDL, s HCV RNA  $\leq 800000$  IU/ml mohou být léčeni kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů.

Pacienti s genotypem 1b s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo v PDL, s HCV RNA  $\leq 800000$  IU/ml mohou být léčeni kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů, nebo kombinací ritonavirem potencovaného paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru, doba léčby je 12 týdnů. Riziko

a užitek protivirové léčby HCV pro pacienta a chronickým selháním ledvin má být vždy posouzen individuálně, zejména s přihlédnutím k indikaci k transplantaci ledviny.

### 2.6.3. 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 <sup>2</sup> 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	⊕⊕⊕⊖	↑↑

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

U pacientů po orgánových transplantacích s eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možno použít kombinaci glekapreviru a pibrentasviru, doba léčby je 12 týdnů. Je doporučeno pravidelné monitorování hladiny imunosuprese v průběhu léčby a po jejím ukončení, ev. úprava dávek podávaných imunosupresiv.

### 2.6.4. 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, reibavirin-free, které mohou být použity u osob s hemoglobinopatiemi a poruchami koagulace, jsou stejné jako u pacientů bez těchto onemocnění.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

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

### 2.6.5. 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 pangentypových režimů DAA v této věkové skupině.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Přenos z matky na dítě je v této věkové skupině nejčastějším zdrojem infekce, nicméně nelze vyloučit ani například nosokomiální akvizici. Dospívající (15–18 let) jsou pak v riziku přenosu nitrožilní aplikací drog. Riziko přenosu na dítě je vyšší u HCV/HIV koinfikovaných žen. Všechny děti narozené HCV infikovaným ženám mají být testovány na přítomnosti HCV infekce v 18 měsících věku.

### 2.6.6. 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 jednorozčím až dvouročím intervalu testování možné reinfekce HCV.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Opakovaná léčba je indikována v případech, kdy je po dosažení SVR identifikována reinfekce.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

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

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

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

#### 2.6.7. Pacienti s HCV/HIV koinfekcí

Infekce HIV negativně ovlivňuje průběh akutní i chronické HCV infekce. Proto je testování HCV standardní součástí vyšetřování pacientů s infekcí HIV. Jaterní choroby, zejména vzniklé v souvislosti s chronickou HCV infekcí, jsou významnou příčinou úmrtí mezi HIV pozitivními pacienty. Pravidla a varianty protivirové léčby chronické HCV infekce u HCV/HIV koinfikovaných osob se neliší od pacientů bez HIV koinfekce. Pozornost je třeba věnovat především lékovým interakcím mezi DAA a antiretrovirovými léky, před zahájením léčby infekce HCV je někdy nezbytné upravit AR terapii. Základní přehled možných terapeutických variant a lékových interakcí ukazuje Tabulka 44.

**Tabulka 44. Přehled základních možných interakcí terapeutických variant HIV a HCV infekce**

		SOF	SOF/VEL	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Nukleosidové inhibitory	Abacavir					
	Emtricitabin					
	Lamivudin					

reverzní transkriptázy	Tenofovir disoproxil fumarát					
	Tenofovir alafenamid					
Non-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	Efavirenz					
	Etravirin					
	Nevirapin					
	Rilpivirin					
Inhibitory proteázy	Atazanavir/ritonavir					
	Atazanavir/cobicistat					
	Darunavir/ritonavir					
	Darunavir/cobicistat					
	Lopinavir/r					
Inhibitory vstupu a integrázy	Dolutegavir					
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarát					
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid					
	Maraviroc					
	Raltegravir					

Legenda:

	Tyto léky by neměly být podávány současně.
	Kombinace vede k potenciálním interakcím, které mohou vyžadovat úpravu dávky.
	Žádné klinicky významné interakce nejsou předpokládány.

### 2.6.8. Léčba pacientů, u kterých selhala předchozí protivirová léčba

Léčba pacientů, u nichž selhala kombinace PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV a sofosbuviru, nebo sofosbuviru s RBV, 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	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?



režimu podle pravděpodobnosti dosažení SVR opakovaným režimem. Hodnocení rezistenčního profilu vyžaduje spolupráci multidisciplinárního týmu.				
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 B nebo C), u kterých došlo k selhání režimu DAA obsahujícího proteázový inhibitor a/nebo NS5A inhibitor a kteří mají 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.	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?

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

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

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

Velmi obtížně léčitelní pacienti, pacienti s NS5A RAS a ti, kteří selhali dvakrát v léčbě obsahující proteázový a/nebo NS5A inhibitor, mohou být léčeni fixní kombinací SOF/VEL/VOX, nebo kombinací SOF spolu s GLE/PIB. V obou případech je možno přidat ribavirin dle váhy pacienta (1000 mg u pacientů < 75 kg, 1200 mg u pacientů ≥ 75 kg) a/nebo prodloužit délku léčby na 16 nebo 24 týdnů.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, funkční klasifikace Child-Pugh B a C, u kterých selhala léčba DAA (režim s proteázovým inhibitorem a/nebo NS5A inhibitorem), nemohou být již léčeni proteázovým inhibitorem, a proto mají být léčeni fixní kombinací SOF/VEL s ribavirinem dle váhy pacienta (1000 mg u pacientů < 75 kg, 1200 mg u pacientů ≥ 75 kg). Doba léčby je 24 týdnů.

## 2.7. Léčba dětí ve věku 12 až 17 let a dětí mladších 12 let

**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-IFB + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12)</li> <li>6. Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků)</li> <li>7. Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci</li> <li>8. Nákladová efektivita</li> </ol>

### Doporučení 8

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"> <li>• 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.</li> <li>• Sofosbuvir/ribavirin na 12 týdnů u HCV genotypu 2.<sup>1</sup></li> <li>• Sofosbuvir/ribavirin na 24 týdnů u HCV genotypu 3.<sup>1</sup></li> </ul>	⊕⊕⊕⊕	↑↑
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"> <li>• Odložit léčbu až na dovršení 12. roku věku.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕	↑?
Léčba interferonovými režimy by neměla být používána. <sup>2</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

Legenda:

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

<sup>2</sup> 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*.

#### 2.7.1. Východiska pro doporučení

Až do současnosti se celosvětová aktivita týkající se HCV infekce soustředila na HCV infikovanou populaci dospělých osob. Z tohoto důvodu existuje velký nedostatek relevantních údajů a důkazů z oblasti protivirové léčby a veškerého přístupu k infikované dětské populaci. Před schválením DAA režimů pro děti byla standardem léčby dětí a adolescentů s HCV infekcí dvojkombinace pegylovaného interferonu a ribavirinu po dobu 24 týdnů u HCV genotypů 2 a 3 a 48 týdnů u genotypů 1 a 4.<sup>260–268</sup> SVR byla při použití tohoto režimu kolem 52 % u dětí s HCV genotypem 1 a 4 a 89 % u dětí infikovaných HCV genotypy 2 a 3.<sup>239,257,259,261</sup> Zásadní nevýhodou bylo množství doprovodných nežádoucích účinků léčby.

K 31. 12. 2019 schválily FDA a EMA následující DAA režimy pro dospívající (věk ≥ 12 let):<sup>269,270</sup>

- Glekaprevir/pibrentasvir
- Sofosbuvir/ledipasvir
- Sofosbuvir + ribavirin

V současné době probíhá několik studií zkoumajících účinnost a bezpečnost pangenotypových režimů DAA u dětí (věk 6–11 let) i dospívajících (věk  $\geq 12$  let). V průběhu roku 2020 je očekáváno schválení režimu SOF/VEL jako prvního pangenotypového režimu pro děti mladší 12 let.<sup>271,272</sup> Viz také kapitoly 2.7.2.2 a 2.7.2.1. Režim obsahující sofosbuvir není v ČR běžně dostupný, protože přípravek obsahující sofosbuvir (Sovaldi) nemá stanovenou úhradu.

### 2.7.2. Souhrn důkazů pro doporučení léčby dětí (6–11 let) a dospívajících (12–17 let)

Soubor dat podporujících léčebná doporučení dospívajících pochází ze dvou registračních studií a rozsáhlých dat studií účinnosti a bezpečnosti DAA režimů u dospělých.<sup>265,266</sup>

#### 2.7.2.1. Děti (věk 6–11 let)

Pro tuto věkovou skupinu je dosud doporučen pouze jediný léčebný režim, a to kombinace injekčně podávaného pegylovaného interferonu alfa 2a nebo 2b v kombinaci s ribavirinem ve dvou denních dávkách. Tato léčba má trvat 24–48 týdnů v závislosti na HCV genotypu.<sup>239,257–264</sup> U HCV genotypů 1 a 4 je četnost SVR ve srovnání s DAA režimy nevyhovující: 52 %. U HCV genotypů 2 a 3 je SVR dosaženo v 89 %.<sup>239,257,258,261</sup> Podání pegylovaného interferonu a ribavirinu je asociováno s významnými vedlejšími účinky, některé z nich mohou být potenciálně ireverzibilní, např. thyreopatie, diabetes 1. typu, oční komplikace a retardace růstu.<sup>259,261,273–277</sup> Nicméně žádný z DAA režimů nebyl dosud schválen k použití u dětí mladších 12 let. Probíhají dvě studie s DAA režimy. První zkoumá poloviční jednotlivou dávku sofosbuviru/ledipasviru u 90 dosud neléčených nebo opakovaně léčených dětí infikovaných HCV genotypy 1,3 a 4 a druhá pak u dětí zkoumá kombinaci sofosbuviru a ribavirinu.<sup>267</sup>

#### 2.7.2.2. Dospívající (věk 12–17 let)

V průběhu roku 2017 byly vydány souhlasy FDA a EMA pro použití fixní kombinace sofosbuvir/ledipasvir u dospívajících starších 12 let nebo s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg a infikovaných HCV genotypem 1. Sofosbuvir/ribavirin je odsouhlasen k použití u dospívajících stejných charakteristik, ale infikovaných HCV genotypem 2 a 3. Oporou pro tato doporučení byla rozsáhlá data o účinnosti a bezpečnosti těchto léčebných režimů v dospělé populaci a dvě studie zabývající se farmakokinetikou, účinností a bezpečností u dospívajících.<sup>265,266</sup>

V jedné studii bylo 100 dosud neléčených a opakovaně léčených adolescentů infikovaných HCV genotypem 1 léčeno režimem sofosbuvir/ledipasvir po dobu 12 týdnů.<sup>265</sup> SVR byla 98 % s dobrou tolerancí léčby. Druhá studie zkoumala užití sofosbuviru v kombinaci s váhově definovanou dávkou ribavirinu po dobu 12 týdnů u 52 adolescentů infikovaných HCV genotypy 2 a 3.<sup>266</sup> SVR byla 100 % (13/13) u HCV genotypu 2 a 97 % (38/39) u HCV genotypu 3. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby ani významné laboratorní abnormality. V této studii bylo zároveň popsáno zvýšení kvality života asociované s dosažením SVR, a to zejména v oblastech spojených se sociálním uplatněním a školními výsledky léčených osob.<sup>278</sup>

## 2.7.3. Odůvodnění pro doporučení léčby dětí a dospívajících

### 2.7.3.1. Přínosy a rizika

#### 2.7.3.1.1. Léčit dospívající $\geq 12$ let nebo s tělesnou hmotností $\geq 35$ kg bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou kombinací sofosbuvir/ledipasvir a sofosbuvir/ribavirin

Podle autorů doporučení by všichni adolescenti s chronickou HCV infekcí měli být léčeni FDA a EMA schválenými režimy sofosbuvir/ledipasvir a sofosbuvir + ribavirin. Datová podpora použití DAA kombinací v této věkové skupině je limitovaná. Doporučení se opírá o nepřímé důkazy pocházející z klinických studií na dospělé populaci a dvou publikovaných studiích s populací adolescentů.<sup>265,266</sup> Tyto dvě studie byly užity jako studie registrační, pro získání souhlasu EMA a FDA, pro dva zmíněné léčebné režimy. Vykázaly vysokou účinnost a bezpečnost použité léčby. Systematické review a metaanalýza srovnávající DAA s pegylovaným interferonem u adolescentů a dětí potvrdily vyšší účinnost a lepší toleranci krátkodobých DAA režimů ve srovnání interferonovými režimy.<sup>279</sup>

Doporučené režimy mají však následující limitace:

1. Doporučené režimy nejsou režimy pangenotypovými, a proto stále vyžadují provádění genotypizace. Pangenotypové režimy DAA by měly být v budoucnu preferovanými i z tohoto důvodu. V současnosti probíhá klinické zkoušení kombinací sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/daklatasvir a glekaprevir/pibrentasvir.
2. Stále je dostupné minimum údajů o léčbě osob s jaterní cirhózou. Přesto je do doporučení zahrnuta skupina osob s kompenzovanou jaterní cirhózou. U osob s kompenzovanou cirhózou a opakovaně léčených osob by v současnosti doporučované režimy měly trvat 24 týdnů.
3. Použití režimů s váhově definovanou dávkou ribavirinu vyžaduje u adolescentů a dětí hematologický monitoring. Ribavirin je pro svou teratogenitu kontraindikován v graviditě. U adolescentů s rizikem neplánované gravidity je třeba tento moment zvážit, protože u ribavirin obsahujících režimů je třeba používat efektivní kontracepci během léčby a ještě 6 měsíců po jejím skončení. Toto doporučení se týká i partnerek mužů léčených ribavirinem.
4. Sofosbuvir s ribavirinem je suboptimální léčebná kombinace pro osoby infikované HCV genotypem 3, zejména u těch s kompenzovanou jaterní cirhózou. EMA v současné době doporučuje zvážit kombinaci sofosbuvir/ledipasvir u některých osob s HCV genotypem 3 a stejně tak doporučuje i zvážit off-label užití kombinace sofosbuvir/ledipasvir s ribavirinem u osob s HCV genotypem 3.

#### 2.7.3.1.2. Odložení léčby dětí až do dovršení 12. roku věku

U dětí mladších 12 let může být léčba odložena až do dovršení 12. roku věku nebo do okamžiku, kdy bude pro tuto věkovou skupinu schválen některý DAA režim. Přínosy tohoto odložení léčby jednoznačně vyvažují malé riziko progresu jaterní fibrózy během dětského věku a velmi nepravděpodobnou situaci s rychlým rozvojem fibrózy u dětí.<sup>204,280</sup> Hlavní důvody pro doporučení léčbu odložit jsou následující:

1. Nízká prevalence pokročilé jaterní fibrózy u HCV infikovaných dětí. Pouze malá část dětí vykazuje pokročilá stadia jaterní cirhózy. Pouze tato malá skupina by mohla mít přínos z velmi brzké léčby.

2. Jediný režim schválený pro tuto věkovou skupinu je kombinace pegylovaný interferon + ribavirin. Tento režim má celkově malou účinnost (% SVR), jde o léčbu dlouhodobou (24–48 týdnů), vyžaduje podávání formou subkutánních injekcí, má významné nežádoucí účinky.
3. Schvalovací procedury pangenotypových režimů DAA ve věkové skupině ≤ 12 let už probíhají a tyto režimy budou dostupné velmi brzy.

#### 2.7.3.1.3. Interferon-alfa nemá být použit k léčbě dětí

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

4. 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).<sup>259,261,269,273</sup>
5. 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.
6. Dostupnost interferonu: Dostupnost interferonu v posledních 2 letech významně klesá. Například pegylovaný interferon alfa 2b nemá v současné chvíli v ČR stanovené podmínky úhrady.

#### 2.7.3.2. Hodnoty, preference a přijatelnost

Vysoká účinnost, krátká délka léčby a její bezpečnost jsou hlavními důvody, proč jsou režimy DAA dobře přijímány jak dětskými pacienty, tak i státními autoritami na celém světě.<sup>200</sup> Nezanedbatelným důsledkem úspěšné léčby je i vymizení stigmatizace nemocí a zlepšení sociálního uplatnění vyléčených osob.

#### 2.7.3.3. Nákladová efektivita

Z ekonomického pohledu vede DAA léčba adolescentů (a v blízké budoucnosti i dětí mladších 12 let) ke snížení nákladů věnovaných na léčbu pokročilých stadií onemocnění a jejich komplikací u dospělých. Odložení léčby dětí až do dovršení 12. roku věku a použití DAA poté (nebo dříve v případě schválení DAA pro užití u dětí mladších 12 let) má velký potenciál snížení přímých nákladů na léčbu.

#### 2.7.3.4. Rovnoprávnost

Masivní použití DAA režimů u adolescentů je velkou příležitostí zvýšit dostupnost léčby a poskytnout vysokou pravděpodobnost vyléčení zranitelné věkové skupině osob, která představuje i nemalé epidemiologické riziko.

### 2.7.4. Realizace doporučení

Jednou z hlavních překážek uplatnění výše zmíněných doporučení je skutečnost, že ve velké většině zemí, ČR nevyjímaje, standardní doporučení týkající se HCV infekce se problematice léčby dětí a dospívajících nevěnují vůbec, nebo jenom okrajově. Dle WHO by se měla doporučení týkající se skupiny dětí a dospívajících stát standardní součástí všech národních doporučení týkajících se diagnostiky a léčby HCV infekce. Kromě doporučení léčebných je třeba věnovat pozornost i rozšíření testování na dospívající z vysoce rizikových skupin (PWID, MSM, HIV+, děti HCV+ matek, zejména

v případě koinfekce HCV/HIV matky). Veškeré testování v obou věkových skupinách má být vedeno cestou existujících zdravotních služeb pro danou věkovou skupinu v daném regionu.

#### 2.7.5. Mezery ve výzkumu

- Posouzení účinnosti a bezpečnosti pangenotypových režimů u dětí a adolescentů.
- Posouzení možností opakované léčby u osob se selháním DAA režimů.
- Definování incidence a prevalence HCV u dětí a adolescentů tak, aby bylo možno určit budoucí potřebu diagnostických a léčebných postupů.
- Kohortové studie k definování klinických výsledků léčby HCV infekce s vertikálním přenosem a přenosem v dětském věku za účelem definování indikací k zahájení léčby v nízkém dětském věku.
- Dlouhodobé sledovací studie k určení vlivu DAA na růst, vývoj kognitivních funkcí a kvalitu života u dětí.

## 2.8. Doporučení pro terapii HCV infekce reflektující aktuální situaci v ČR (adaptace guidelineu EASL)<sup>87,88</sup>

Text kapitoly 2.88 je překladem některých EASL doporučení, odráží 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. Duplicity 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.

### 2.8.1. 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, kdy je to možné (stejná doba trvání léčby, stejné procento SVR), je upřednostňována kombinace dvou léčiv před kombinací tří léčiv, a to za účelem minimalizace rizika vedlejších účinků a lékových interakcí	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou představují skupinu osob, u kterých by měla být protivirová léčba zahájena co nejdříve. Všechny komplikace jaterní cirhózy, dekompenzace či rozvoj HCC se v této skupině mohou objevit v krátkém časovém horizontu. Snížení incidence dekompenzace a HCC v případech úspěšné léčby bylo jednoznačně prokázáno. Tito pokročilí pacienti rovněž vyžadují zvláštní péči ve smyslu prevence a včasné léčby závažných nebo potenciálně závažných nežádoucích účinků léčby. Jde většinou o pacienty, kteří jsou ve srovnání s pacienty bez cirhózy starší, mající řadu souběžné medikace, a tudíž také léčbu HCV infekce hůře snášejí.

Tabulka 45 ukazuje použití bezinterferonových režimů (pangenotypových i genotypově specifických) u jednotlivých genotypů HCV. Jde o odlišný pohled na léčbu HCV infekce nežli v předchozích kapitolách KDP. Stanovení genotypu HCV je stále základní součástí vyšetření každé osoby infikované HCV. Jedná se také o vyšetření, které je v ČR zcela běžně dostupné. Výsledky klinických studií, o které se jednotlivá doporučení opírají, jsou souhrnně uvedeny v předchozích kapitolách KDP a v textové příloze KDP. Níže jsou uvedeny podklady a důkazy pro použití režimu GZR/EBR u pacientů s HCV genotypem 1 a 4. Tomuto režimu není věnována pozornost v předchozích částech KDP.

**Tabulka 45. V ČR dostupné varianty bezinterferonových režimů pro jednotlivé genotypy HCV**

HCV GT	Pangenotypové režimy			Genotypově-specifické režimy	
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR
1a	Ano	Ano	Ne*	Ano <sup>a</sup>	Ano <sup>b</sup>
1b	Ano	Ano	Ne*	Ano	Ano
2	Ano	Ano	Ne*	Ne	Ne
3	Ano <sup>c</sup>	Ano	Ano <sup>d</sup>	Ne	Ne
4	Ano	Ano	Ne*	Ano <sup>a</sup>	Ano <sup>e</sup>
5	Ano	Ano	Ne*	Ano <sup>a</sup>	Ne
6	Ano	Ano	Ne*	Ano <sup>a</sup>	Ne

Legenda:

EBR elbasvir, GLE glekaprevir, GZR grazoprevir, LDV ledipasvir, PIB pibrentasvir, SOF sofosbuvir, VEL velpatasvir, VOX voxilaprevir.

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

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

b Podle v ČR platných podmínek úhrady lze režim GZR/EBR použít u dosud neléčených i v minulosti léčených pacientů bez cirhózy nebo s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou infikovaných genotypem HCV 1b a koncentrací HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml. Standardy vydané EASL v roce 2020 použití režimu GRZ/EBR u infekce genotypem HCV 1a nedoporučují.

c Dosud neléčení i v minulosti léčení pacienti bez cirhózy.

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

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

**Tabulka 46. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů bez jaterní cirhózy, pacienty dosud neléčené (definované jako pacienty, kteří nikdy nebyli léčeni pro HCV infekci) a pacienty opakovaně léčené (definované jako pacienty, kteří byli dříve léčeni kombinací PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV + SOF nebo SOF + RBV)**

HCV GT	Anamnéza	SOF/VEL (týdny)	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR <sup>##</sup>
GT 1a	TN	12	8	NE	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml
	TE	12	8	NE	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml
GT 1b	TN	12	8	NE	8 (F0-F2) <sup>#</sup> 12 (F3)
	TE	12	8	NE	12
GT 2	TN	12	8	NE	NE
	TE	12	8	NE	NE
GT 3	TN	12	8	NE	NE



	TE	12	16	NE	NE
GT 4	TN	12	8	NE	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml *
	TE	12	8	NE	NE
GT 5	TN	12	8	NE	NE
	TE	12	8	NE	NE
GT 6	TN	12	8	NE	NE
	TE	12	8	NE	NE

Legenda: TE – opakovaně léčení pacienti, TN – dosud neléčení pacienti.

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

# Režim v současnosti není součástí platného SPC, v ČR NELZE doporučit jeho užití, nesplňuje podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobně viz kapitola 2.8.3

## Uvedené indikace odpovídají aktuálně platnému znění podmínek úhrady režimu GZR/EBR v ČR. Nejnovější standardy EASL z roku 2020<sup>88</sup> doporučují použití GZR/EBR POUZE u infekcí vyvolaných genotypem HCV 1b. (tj. nikoliv 1a a 4).

**Tabulka 47. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A), dosud neléčené (definované jako pacienti, kteří nikdy nebyli léčeni pro HCV infekci) a pacienti opakovaně léčení (definované jako pacienti, kteří byli dříve léčení kombinací PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV + SOF nebo SOF + RBV)**

HCV GT	Anamnéza	SOF/VEL (týdny)	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR <sup>#</sup>
GT 1a	TN	12	12	NE	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml
	TE	12	12	NE	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml
GT 1b	TN	12	12	NE	12
	TE	12	12	NE	12
GT 2	TN	12	12	NE	NE
	TE	12	12	NE	NE
GT 3	TN	NE	12	12 *	NE
	TE	NE	16	12 *	NE
GT 4	TN	12	12	NE	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml *
	TE	12	12	NE	NE
GT 5	TN	12	12	NE	NE
	TE	12	12	NE	NE
GT 6	TN	12	12	NE	NE
	TE	12	12	NE	NE

Legenda: TE – opakovaně léčení pacienti, TN – dosud neléčení pacienti.

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

# Uvedené indikace odpovídají aktuálně platnému znění podmínek úhrady režimu GZR/EBR v ČR. Nejnovější standardy EASL z roku 2020<sup>88</sup> doporučují použití GZR/EBR POUZE u infekcí vyvolaných genotypem HCV 1b. (tj. nikoliv 1a a 4).

### 2.8.2. Genotypově specifický režim grazoprevir/elbasvir u HCV genotypu 1a

Použití genotypově specifického režimu GZR/EBR v níže uvedených případech je založeno na standardech EASL z roku 2018<sup>87</sup> a je v souladu s podmínkami úhrady režimu platnými v ČR. Novější verze standardů z roku 2020<sup>88</sup> již použití režimu GZR/EBR limituje pouze na infekce HCV 1b.

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Následující režimy jsou doporučeny pro léčbu pacientů infikovaných HCV genotypem 1a: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fixní kombinace grazopreviru (100 mg) a elbasviru (50 mg) v jediné tabletě podávané jednou denně.</li> </ul>	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<i>Genotyp 1a, Genotypově specifický režim: Grazoprevir/elbasvir</i>				
Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 1a, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) a s HCV RNA ≤ 800,000 IU/ml (5.9 Log <sub>10</sub> IU/ml) při zahájení léčby by měli být léčeni fixní kombinací grazopreviru a elbasviru po dobu 12 týdnů.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Kombinace grazopreviru a elbasviru není doporučována u pacientů infikovaných HCV GT 1a s HCV RNA > 800,000 IU/ml (5.9 Log <sub>10</sub> IU/ml).	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

#### Odůvodnění doporučení

Tato doporučení se opírají o tři studie fáze III a *post hoc* analýzy kumulovaných dat studií fáze II a III. V rámci studie C-EDGE-TN byli dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT 1a léčeni kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů. SVR12 byla 92 %. Kompenzovaná jaterní cirhóza nijak výsledek neovlivnila. Ve studii C-EDGE-COINFECTION byly léčeny dosud protivirově neléčené osoby koinfikované HCV/HIV s cirhózou či bez ní po dobu 12 týdnů. SVR12 byla 99 % u osob s výchozí virémií ≤ 800 000 IU/ml. NS5A RAS existující před terapií neměly vliv na výslednou SVR. Ve studii C-EDGE-TE, která zahrnovala i cca 30 % pacientů s kompenzovanou cirhózou, byla SVR12 mezi pacienty s HCV GT 1a 92 % při trvání léčby 12 týdnů. Při souhrnné *post hoc* analýze všech pacientů s HCV GT 1a léčených 12 týdnů ve studiích fáze II a III byla SVR12 100 % (ale 14/14) při výchozí HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml.

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

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

Použití genotypově specifického režimu GZR/EBR v níže uvedených případech odpovídá nejnovějším standardům EASL z roku 2020<sup>88</sup> a je v souladu s podmínkami úhrady režimu platnými v ČR.

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"> <li>Fixní kombinace grazopreviru (100 mg) a elbasviru (50 mg) v jediné tabletě podávané jednou denně.</li> </ul>	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Genotyp 1b, Genotypově specifický režim: Grazoprevir/elbasvir				
Dosud neléčení i opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 1b bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou by měli být léčení režimem grazoprevir/elbasvir po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT 1b s fibrózou F0-F2 mohou být léčení fixní kombinací grazoprevir/elbasvir po dobu 8 týdnů. <sup>w</sup>	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?

Pozn.: Odchylka proti textu doporučení EASL<sup>87</sup> 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.

#### Odůvodnění doporučení

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

V rámci studie C-EDGE-TN byli dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT 1b léčení kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů. SVR12 byla 99 %. Ve studii C-CORAL byla SVR12 98 %. Ve studii C-EDGE-COINFECTION byly léčeny dosud protivirově neléčené osoby koinfikované HCV/HIV s cirhózou či bez ní po dobu 12 týdnů. SVR12 u HCV GT 1b byla 95 %. Ve studii C-EDGE-TE, která zahrnovala i cca 30 % pacientů s kompenzovanou cirhózou, byla SVR12 mezi pacienty s HCV GT 1b 100 % při trvání léčby 12 týdnů. Při souhrnné *post hoc* analýze všech pacientů s HCV GT 1b léčených 12 týdnů ve studiích fáze II a III byla SVR12 97 %. Ve studii STREAGER, která zahrnovala pacienty s HCV GT 1b, dosud neléčené a se stadiem jaterní fibrózy F0-F2 byla SVR12 po 8 týdnech léčby GZR/EBR 97 %.

#### 2.8.4. Genotypově specifický režim grazoprevir/elbasvir u HCV genotypu 4

Použití genotypově specifického režimu GZR/EBR v níže uvedených případech je založeno na standardech EASL z roku 2018<sup>87</sup> a je v souladu s podmínkami úhrady režimu platnými v ČR. Novější verze standardů z roku 2020<sup>88</sup> již použití režimu GZR/EBR limituje pouze na infekce HCV 1b.

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"> <li>Fixní kombinace grazopreviru (100 mg) a elbasviru (50 mg) v jedné tabletě podávané jednou denně</li> </ul>	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 léčení touto kombinací po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

<sup>w</sup> Tato indikace není součástí SPC přípravku Zepatier, proto v ČR nemá stanovené podmínky úhrady, a proto nelze v praxi použít.

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	⊕⊕⊕⊕	↑↑
---	---	---	------	----

### 2.8.5. 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 <a href="http://www.hep-druginteractions.org">www.hep-druginteractions.org</a> , 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	⊕⊕⊕⊕	↑↑

V následujících tabulkách jsou přehledně uvedeny nejčastější lékové interakce DAA s běžně používanými léčivými.

**Tabulka 48. Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a kardiovaskulárními léčivými**

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
antiarytmika	Amiodaron	●	●	●	■	●	■
	Digoxin	◆	■	■	◆	■	■
	Vernakalant	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Flekainind	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Beta blokátory	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Bisoprolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Carvedilol	◆	■	■	◆	■	■
	Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Kalciové	Amlodipin	◆	■	■	◆	◆	◆
	Diltiazem	◆	■	■	◆	■	■

	Nifedipin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
anihypertenziva	Aliskiren	◆	■	■	◆	●	●
	Losartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Doxazosin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Enalapril	◆	◆	◆	◆	■	■

**Tabulka 49. Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a imunosupresivy**

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Azathioprin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyklosporin	◆	◆	◆	●	●	■
Etanercept	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mykofenolát		◆	◆	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	◆	■	■	■
Tacrolimus	◆	◆	◆	■	■	■

**Tabulka 50. Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a antiagregancii a antikoagulancii**

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Klopidogrel	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dabigatran	◆	■	■	■	●	●
Ticagrelor	◆	■	■	■	■	■
Rivaroxaban	◆	■	■	■	■	■
Apixaban	◆	■	■	■	■	■
Endoxaban	◆	■	■	■	●	■
Warfarin	■	■	■	■	■	■

Legenda k tabulkám:

●	Kombinace je kontraindikována.
■	Potenciální interakce vyžadující úpravu dávek, změnu časování podávání léčiv nebo další sledování pacienta.
◆	Kombinace nemá lékovou interakci.

### 2.8.5.1. Dostupné kombinace DAA s pangenotypovou účinností

Kombinace s pangenotypovou účinností jsou definovány jako kombinace mající vysokou léčebnou účinnost u všech 6 hlavních genotypů HCV.

#### 2.8.5.1.1. Fixní kombinace sofosbuviru a velpatasviru

Sofosbuvir/ledipasvir (SOF/VEL) je FDC sofosbuviru a NS5A pangenotypového inhibitoru velpatasviru. K použití v terapii HCV infekce byla schválena FDA a EMA v roce 2016. V klinických studiích byla prokázána vysoká účinnost této FDC u HCV genotypů 1–6, HCV/HIV koinfekce, u osob na substituční terapii opioidní závislosti (OST) a u osob s kompenzovanou i dekompenzovanou jaterní cirhózou.<sup>280–284</sup> Fixní kombinace sofosbuviru a velpatasviru je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru. Dostupný lék: Eplusa, výrobce Gilead Sciences, USA. Doporučená dávka je 1 tableta denně s jídlem nebo nalačno.

Sofosbuvir (SOF, nukleotidový NS5B inhibitor) je syntetický inhibitor (analog uridinu) virové RNA dependentní RNA polymerázy (RdRp, produkt NS5B oblasti virové genomu). SOF je prodrug, který je intracelulárně trifosforylován a následně je pomocí RdRp inkorporován do HCV RNA. Mechanismem účinku je tzv. ukončení řetězce, kdy po navázání aktivní látky (v našem případě SOF) nemůže pokračovat další řetězení dceřiné virové RNA. SOF je účinný u všech hlavních nejrozšířenějších genotypů HCV (1–6), neinterferuje se syntézou lidské DNA či RNA, neinhibuje ani mitochondriální RNA polymerázy. SOF není metabolizován systémem cytochromu, potenciál lékových interakcí je tedy mnohem omezenější než u virostatik nižších generací. SOF je substrátem lékového transportéru P-gp a „breast cancer resistance protein“ (BCRP), jeho aktivní metabolit však nikoliv. Potentní induktory P-gp ve střevě (rifampicin, karbamazepin a fenytoin) snižují plasmatickou hladinu SOF, snižuje se tedy i intracelulární přítomnost aktivního metabolitu a dochází ke snížení protivirové účinnosti SOF. Naopak inhibitory P-gp/BCRP zvyšují plasmatickou hladinu SOF, avšak nikoliv aktivního metabolitu, takže SOF může být s inhibitory podáván současně. SOF v kombinaci s jinými DAA je kontraindikován u pacientů léčených amiodaronem pro riziko maligních arytmií. Nebezpečí prohloubení bradyarytmie při současném podávání amiodaronu se objevuje během několika hodin až 2 týdnů po zahájení terapie SOF. Maligní arytmie byly popsány dokonce i v případech, kdy byl odstup od ukončení amiodaronu do zahájení léčby SOF několik měsíců. Z tohoto důvodu je doporučováno po vysazení amiodaronu vyčkat do zahájení podávání SOF minimálně 3 měsíce (pokud pacient již nemá implantován trvalý kardios stimulátor). Mechanismus této lékové interakce není dosud znám. Potenciál závažných lékových interakcí u dalších barodykardizujících léků (např.  $\beta$ -blokátory) je nejistý.

V současné době nejsou dostupná data, která by umožnila definovat snížení dávkování SOF u pacientů se závažnou renální insuficí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo dokonce s konečným stadiem onemocnění ledvin (ESRD). Přesto se objevují data o bezpečném užití SOF u pacientů s takto pokročilým onemocněním ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo u pacientů v PDL).

Velpatasvir (VEL, NS5A inhibitor) je inhibitorem lékového transportéru P-gp a BCRP a transportních molekul v bazolaterální membráně hepatocytu OATP1B1 a OATP1B3. Velpatasvir je substrátem CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 s pomalým metabolismem. Po jedné dávce 100 mg velpatasviru značeného izotopem <sup>14</sup>C byla většina aktivity (> 98 %) v plazmě tvořena nezměněnou mateřskou látkou. Nezměněný velpatasvir je také hlavní složkou přítomnou ve stolici. Hlavní cestou eliminace velpatasviru je biliární exkrece. Biologický poločas velpatasviru po jeho podání v rámci kombinace se

sofosbuvirem je přibližně 15 hodin. U pacientů s jaterní cirhózou, a to ani dekompenzovanou, nedochází ke změnám farmakokinetických parametrů velpatasviru. Klinicky nevýznamné změny farmakokinetiky byly prokázány u pacientů s těžkou renální insuficiencí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

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

Současné podávání s léčivými přípravky, které inhibují P-gp nebo BCRP, může zvýšit plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru. Léčivé přípravky, které inhibují OATP, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace velpatasviru. Klinicky významné interakce léčivých přípravků s kombinací SOF/VEL zprostředkované inhibitory P-gp, BCRP, OATP nebo CYP450 se nepředpokládají. Nejdůležitější interakce kombinace SOF/VEL s některými běžně užívanými léčivy s obvyklou barevnou legendou ukazuje Tabulka 48. Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a kardiovaskulárními léčivy

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

U pacientů s HCV/HBV duální infekcí léčených tenofovirem dochází ke zvýšení sérových hladin tenofoviru, čímž se zvyšuje riziko jeho nefrotoxicity.

#### 2.8.5.1.2. Fixní kombinace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru

Fixní kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) je doporučena k opakované léčbě pacientů s HCV infekcí, kteří byli v minulosti neúspěšně léčeni kombinací DAA. Pouze v některých zemích je tato kombinace registrována i pro léčbu dosud neléčených osob. Fixní kombinace SOF/VEL/VOX je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400 mg sofosuviru, 100 mg velpatasviru

a 100 mg voxilapreviru. Dostupný lék: Vosevi, výrobce Gilead Sciences, USA. Doporučená dávka je 1 tableta denně podávána s jídlem.

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

Klinicky nevýznamné změny farmakokinetiky byly prokázány u pacientů s těžkou renální insuficiencí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Protože VEL i VOX jsou inhibitory stejných transportérů (P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3), může současné podání kombinace SOF/VEL/VOX a substrátů těchto transportérů vést k navýšení toxicity takové současné medikace. Do skupiny kontraindikovaných léčiv – substrátů transportérů pro současné podání s kombinací SOF/VEL/VOX patří rosuvastatin, metotrexát, mitoxantron, imatinib, irinotecan, lapatinib, sulfasaolazin a topotecan. Inhibice P-gp vede ke kontraindikaci současného podání dabigatranu.

Současné podání kombinace SOF/VEL/VOX a induktorů výše zmíněných transportérů je rovněž kontraindikováno pro významné snížení účinnosti protivirotických léčiv. Tato kontraindikace se týká především rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu. U žen užívajících současně s kombinací SOF/VEL/VOX hormonální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol byla popsána elevace sérové aktivity ALT, a proto je tato kombinace rovněž považována za kontraindikovanou. Rozpustnost VOX klesá při zvyšujícím se pH, proto pro podání kombinace SOF/VEL/VOX platí pravidla týkající se podání inhibitorů protonové pumpy či H<sub>2</sub>-blokátorů stejná, jako byla uvedena u kombinace SOF/VEL. Kombinace SOF/VEL/VOX není doporučována u pacientů s HCV/HIV koinfekcí, kteří jsou léčeni efavirenzem, etravirem a nevirapinem a proteázovými inhibitory atazanavirem/ritonavirem a lopinavirem/ritonavirem. Data nejsou dostupná pro darunavir/ritonavir a darunavir/cobicistat a atazanavir/cobicistat.

Tyto kontraindikace i léčiva, jejichž současné podání s SOF/VEL/VOX je z různých důvodů rizikové, ukazují opět

Tabulka 49 a

Tabulka 50.

#### 2.8.5.1.3. Fixní kombinace glekapreviru a pibrentasviru

Fixní kombinace glekaprevir/pibrentasvir je kombinace pangenotypového inhibitoru NS3/4A glekapreviru a pangenotypového inhibitoru NS5A pibrentasviru, která byla FDA schválena v roce 2017. V klinických studiích byla prokázána účinnost této kombinace u osob s HCV infekcí všech genotypů, s kompenzovanou cirhózou a u osob s chronickou renální insuficiencí a konečným stadiem renálního onemocnění.<sup>285–291</sup> Tato kombinace je kontraindikována u osob s dekompenzovanou jaterní cirhózou.



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

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

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

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

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

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

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

U pacientů s HCV/HIV koinfekcí je podání GLE/PIB kontraindikováno při léčbě atazanavirem a není doporučována jeho kombinace s dalšími režimy obsahujícími HIV proteázové inhibitory. Podobně není doporučována kombinace GLE/PIB s non-nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy efavirenzem, etravirinem a nevirapinem. Všechny ostatní antiretrovirové léky lze s GLE/PIB kombinovat.

#### 2.8.5.1.4. Sofosbuvir/daklatasvir

Sofosbuvir/daklatasvir je kombinace s vysokou účinností u HCV genotypů 1–4, u osob s dekompenzovanou cirhózou, osob po transplantaci jater a s HCV/HIV koinfekcí.<sup>292–295</sup> Kombinace je pravděpodobně účinná u HCV genotypů 5 a 6.<sup>296</sup>

### 2.8.5.2. Kombinace s genotypově specifickou účinností

#### 2.8.5.2.1. Fixní kombinace grazopreviru a elbasviru

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

GZR i EBR jsou částečně metabolizovány CYP3A4, avšak metabolity nelze prokázat v plazmě. Eliminace metabolitů probíhá žlučí a stolicí. GZR je substrátem P-gp a OATP1B1, EBR je substrátem P-gp. V plasmě jsou obě látky vázány na bílkoviny a jejich poločas je 24 a 31 hodin. Farmakokinetický profil obou látek je determinován funkční schopností jaterní tkáně, proto je kombinace GZR/EBR kontraindikována u pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C. U pacientů s renální insuficiencí všech stupňů, včetně pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (PDL), není třeba redukovat dávku. Vzhledem k výše zmíněnému vztahu k CYP3A mohou induktory těchto proteinů (karbamazepin, bosentan, modafinil, fenytoin, efavirenz, etravirin atd.) snižovat jejich plazmatické hladiny, a proto je jejich současné podání považováno za kontraindikované. Podání inhibitorů CYP3A naopak zvyšuje jejich plazmatické hladiny, a proto jsou rovněž kontraindikovány (cyklosporin, rifampicin). Při podání dalších farmak interferujících s CYP3A je třeba opatrnosti, jde např. o takrolimus, některé statiny, dabigatran. Podrobně ukazují možné lékové interakce této protivirové kombinace s dalšími léčivy Tabulka 49 a Tabulka 50.

## 2.9. 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 grazpreviru 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 postexpoziční profylaxi při absenci dokumentovaného přenosu HCV.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Průběh akutní HCV infekce je ve většině případů asymptomatický, ale ke chronickému průběhu onemocnění dochází v 50–90 % případů. Symptomatický průběh, ženské pohlaví, nižší věk a genotyp *1L28B* CC jsou faktory asociované se spontánní eliminací viru. Žádný z těchto parametrů však nemá dostatečnou individuální prediktivní hodnotu. Pacienti s diagnostikovanou akutní hepatitidou C by měli být považováni za kandidáty protivirové léčby. Cílem protivirové léčby akutní HCV infekce je zabránění přechodu onemocnění do chronického stadia. Bezodkladné zahájení DAA terapie v případech akutní infekce brání přechodu do chronicity, zlepšuje klinický průběh akutního onemocnění a je vysoce nákladově efektivní. Ideální režim, jeho trvání, ani ideální okamžik zahájení protivirové léčby nebyly dosud metodami medicíny založené na důkazech stanoveny. Dostupné jsou pouze malé, izolované kohortové studie. Na jejich základě je považována za minimální dobu vhodnou k trvání léčby s uspokojivou účinností 8 týdnů. Pacienti mohou být léčeni kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5 a 6) či kombinací OBV/PTV/r + DSV (tzv. 3D) u genotypu 1b, nebo kombinací GZR/EBR (genotypy 1 a 4). Stejně tak může být použit pangentypový režim, GLE/PIB nebo SOF/VEL. Doba léčby je rovněž 8 týdnů. Nadále platí, že není indikace k podání DAA jako postexpoziční profylaxe.

## 2.10. Vyšetření osob s HCV infekcí po ukončení léčby (Posouzení léčebné odpovědi, test vyléčení)

**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 9

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 (SVR), SVR12/SVR24).	⊕⊕⊕⊕ / ⊕⊕⊕⊕	↑?

#### 2.10.1. Východiska pro doporučení

Detekce virémie HCV je důležitá pro určení odpovědi na léčbu.<sup>297,298</sup> Před zavedením kurativních režimů DAA, v době interferonových režimů léčby HCV, si protivirová léčba vyžadovala časté monitorování virémie. Účelem frekventního monitoringu byla nutnost rozhodovat, zda má léčba pokračovat, či zda je indikováno její ukončení, zkrácení nebo prodloužení. V těchto dřívějších dobách se virémie testovala ve 4., 12. a 24. týdnu během protivirové léčby a poté ještě v okamžiku testování setrvalé virologické odpovědi (SVR) ve 12. a 24. týdnu po skončení léčby. Tato vícečetná testování virémie nejsou nyní při používání DAA zapotřebí. Je to proto, že při terapii DAA dochází velmi vzácně k rozvoji virologického breakthrough a protože pokles virémie během léčby nijak nekoreluje s pravděpodobností dosažení SVR. Ve skutečnosti je HCV RNA neprokatelná u většiny DAA režimů již ve 4. týdnu léčby. Ve světle vysokých nákladů a při relativní nedostupnosti vyšetření HCV RNA (NAT) v některých oblastech je tento faktor podstatným momentem snižujícím nutnost a frekvenci laboratorního monitorování.

#### 2.10.2. Zdůvodnění doporučení

##### 2.10.2.1. Přínosy a rizika

###### 2.10.2.1.1. Užití kvalitativní nebo kvantitativní detekce HCV RNA jako testu vyléčení.

Autoři WHO dokumentů doporučili použití buď kvalitativní, nebo kvantitativní detekce HCV RNA jako testu vyléčení ve 12. týdnu po skončení léčby (nebo ve 24. týdnu po skončení léčby, pokud není možné provést vyšetření ve 12. týdnu po skončení léčby). Dostupné eseje detekující HCV RNA mají široké dynamické rozpětí od 12 do 7 700 000 IU/ml a podle analýz vykázaly analytickou senzitivitu v případě kvalitativních esejí kolem 5 IU/ml. Ačkoliv bylo doporučeno užití jakékoliv (kvalitativní, či kvantitativní)

eseje, tak nižší náklady spojené s užitím kvalitativní eseje činí jejich užití jako testu vyléčení ve 12. týdnu po skončení léčby výhodnějším.<sup>299–301</sup>

#### 2.10.2.1.2. Časování testu vyléčení

Autoři WHO dokumentů zjistili, že v éře DAA není monitorování virémie během protivirové léčby nutné.<sup>302</sup> Markerem určení efektu léčby, tj. testem vyléčení, je jediný negativní test HCV RNA ve 12. týdnu po skončení léčby (SVR12). Takto časovaný test vyléčení byl použit i ve všech studiích s DAA.

#### 2.10.2.2. Přijatelnost, hodnoty a preference

V dotazníku preferencí mezi realizovateli a uživateli testovacích služeb přibližně polovina respondentů vyjádřila preferenci testu vyléčení prováděném ve 12. týdnu po skončení léčby. Jako důvod byla uváděna skutečnost, že jde o nejdřívější okamžik ke spolehlivému určení efektu léčby. Na druhou stranu 1/3 respondentů vyjádřila preferenci uskutečnění takového testu dříve po skončení léčby – ve 4. týdnu (20 % respondentů), v 8. týdnu (16 %).

#### 2.10.2.3. Proveditelnost

Ve stejném dotazníku bylo testování HCVcAg popisováno jako nedostupné v žádné z oslovených zemích. 40 % respondentů odpovědělo, že nemají přístup k testování HCV RNA v jejich konkrétní zemi.

#### 2.10.2.4. Využití zdrojů

Dostupnost a validace terénních NAT esejí<sup>x</sup> a další snížení nákladů na kvalitativní i kvantitativní NAT bude v zemích s nízkým a středním příjmem kritickým momentem při zvyšování dostupnosti stanovení diagnózy HCV infekce a jejího monitorování.

### 2.10.3. Realizace opatření

- 1) Reinfekce: Je třeba si být vědom možnosti HCV reinfekce po úspěšném vyléčení. U vyléčených osob, které jsou ale v trvajícím riziku dalšího přenosu (např. aktivní PWID), by měla být každoročně vyšetřena HCV RNA.
- 2) Časování testu vyléčení: Po skončení léčby může být 24. týden alternativou 12. týdne k provedení testu vyléčení, a to pokud test ve 12. týdnu není možný. Podobně je to v populacích, pro které jsou dostupná jen omezená data o korelaci mezi SVR12 a SVR24, tj. u pacientů s jaterní cirhózou, HIV/HCV koinfekcí a dalšími případy imunosuprese.
- 3) Testování HBV infekce před zahájením léčby DAA: Testování HBV infekce je indikováno v populacích s vyšší prevalencí HBV/HCV koinfekce pro existující riziko reaktivace HBV a zhoršení jaterního onemocnění.

### 2.10.4. Mezery ve výzkumu

- Mělo by být zkoumáno využití kvantitativního stanovení HCV RNA v určitých specifických situacích, např. k vymezení skupiny osob s nízkou virémií v okamžiku zahájení léčby, u nichž by mohla být zkrácena celková doba léčby.

<sup>x</sup> Jedná se o systémy detekující HCV RNA v podobě mobilních zařízení, která lze doporučit k užití v místech s vysokou kumulací rizikových osob, zejména mimo zdravotnická zařízení (v ČR např. v rámci adiktologických programů).

- Měla by být zkoumána korelace mezi SVR12 a SVR24 u populací, kde jsou dostupná data omezená, např. u osob s jaterní cirhózou, HIV/HCV koinfekcí a u ostatních stavů vedoucích k imunosupresi.
- Jsou zapotřebí další studie v různých prostředích a populacích za účelem určení frekvence, závažnosti a prediktorů HBV reaktivace během terapie DAA osob s HCV/HBV koinfekcí.

## 3. Osvětová činnost

### 3.1. Osvětové kampaně

#### 3.1.1. Východiska pro doporučení pořádání osvětových kampaní

Nedílnou součástí snah o dosažení WHO cílů týkajících se eliminace HCV infekce do roku 2030 je organizace kampaní poskytujících informace o HCV infekci jak pro odbornou, tak pro laickou veřejnost. Cílovou populací těchto aktivit na straně odborné – lékařské veřejnosti jsou především praktičtí lékaři a specialisté, kteří se s pacienty infikovanými HCV ve své denní praxi mohou setkat, a přitom jim v rámci své specializace poskytují jinou odbornou péči než tu zaměřenou na HCV.

Cíle osvětových kampaní, ale i vzdělávacích aktivit namířených na tyto odbornosti jsou:

1. Poskytnout informace o možných cestách přenosu HCV infekce
2. Poskytnout základní epidemiologická data podle jednotlivých specializací
3. Informovat o možných dopadech HCV na morbiditu a mortalitu v daném oboru
4. Poskytnout informace o možnostech testování, neinvazivní diagnostiky a vysoce efektivní a bezpečné léčbě HCV infekce (včetně informace o centrech léčby HCV infekce)
5. Motivovat k testování

Cíle osvětových kampaní mířených na laickou veřejnost jsou:

1. Informovat o bezpříznakovém průběhu onemocnění
2. Informovat o možných cestách přenosu HCV infekce
3. Poskytovat informace o možnostech testování HCV infekce a o jednoduchosti a účinnosti léčby HCV
4. Odstranit obavy z možného pozitivního výsledku testování (boření laických mýtů o HCV infekci)
5. Motivovat k testování

#### 3.1.2. Přínosy a rizika doporučení pořádání osvětových kampaní

Přínosy spočívají v navýšení počtu jedinců z nízké rizikové populace, kteří budou testováni. Při dodržení pravidel předtestového i potestového poradenství bude minimalizováno riziko opakovaného testování jedné osoby. Rizika spojená s falešnou pozitivitou/negativitou použitého testu jsou zanedbatelná. Rizikem, spíše ale nevýhodou osvětových kampaní, je nicméně nepochybně jejich náročnost na personální i finanční zdroje. Stejně tak je nevýhodou i jejich pomalý dopad do cílových populací.

#### 3.1.3. Realizace doporučení pořádání osvětových kampaní

Vzdělávací aktivity mířené na odbornou veřejnost budou organizovány na základě spolupráce ČHS ČLS JEP, SIL ČLS JEP a příslušných dalších odborných společností (OS). Jednotlivé podoby konkrétních aktivit budou vycházet z možností jednotlivých OS. Ve spolupráci s předsednictvím ČLS JEP a s jeho garancí budou pravidelně pořádány tiskové konference věnované problematice HCV infekce. Zajištění ostatních mediálních aktivit bude probíhat přednostně na základě spolupráce OS s partnerskými mediálními agenturami.

### 3.2. Zvyšování četnosti testování a zlepšování provázanosti s další péčí a prevencí

**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)	Standartní péče nebo žádná péče
O (Výstupy)	Četnost testování a míra provázanosti s další péčí o pacienty s HCV

#### Doporučení 10

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"> <li>Podpora ze strany osob s obdobnou zkušeností a zdravotnických laiků v prostředí dané komunity.</li> <li>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.</li> <li>Testování na hepatitidu jako součást integrovaných služeb organizací zajišťujících léčbu pacientů s duševními poruchami / uživatelů návykových látek.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	↑?

#### 3.2.1. Východiska pro doporučení zvyšování četnosti testování

Podstoupení testování a jeho provázanost s péčí představují nepostradatelné počáteční kroky v rámci spojitě zdravotní péče o pacienty s hepatitidou C. V současné době je však četnost testů na hepatitidu C velmi nízká a valná část osob trpících virovou hepatitidou C si vůbec není infekce vědoma; to se týká zejména obyvatel zemí s nižšími středními příjmy (LMIC) a členů rizikových populací, jako jsou injekční uživatelé drog (PWID), sexuální pracovníci či migranti.<sup>303</sup> Dalším negativním jevem je špatná provázanost s následnou zdravotní péčí a liknavost v přijetí adekvátních kroků po diagnostikování hepatitidy B nebo C, které tak přispívají k opožděnému zahájení léčby. Údaje týkající se kontinua péče o pacienty s virovou hepatitidou na úrovni různých populací jsou omezené, ale i v zemích s vysokými příjmy zdravotní péči podstupuje a potlačení viru docílí pouze malá část z odhadované populace infikované HBV či HCV.<sup>303</sup> Provázání s preventivními službami a očkováním proti HBV je klíčové u osob z vysoce rizikových skupin i v případech, kdy už tyto osoby testy podstoupily, ať již jejich výsledky byly



negativní, či pozitivní. Bez provázání s preventivními službami, léčbou a péčí má testování a stanovení diagnózy hepatitidy typu B nebo C jen omezenou hodnotu. Nedostatečná vazba na prevenci, péči a léčbu má za následek bezdůvodně vysokou morbiditu a mortalitu, horší výsledky léčby, zvýšené náklady na péči a nežádoucí další šíření infekce.

Úspěšnému zavádění testování a jeho propojení s léčebnou péčí a prevencí mohou bránit různé překážky, a to faktory související přímo s osobou pacienta (např. deprese, nedostatečná podpora ze strany příslušné sociální skupiny či rodiny nebo strach z odhalení), a dále strukturální nebo ekonomické faktory (jako je stigmatizace a diskriminace, geografická nedostupnost péče, chybějící dopravní spojení do příslušného zařízení, příliš vysoké náklady na dopravu nebo dlouhé čekací doby).<sup>304</sup> Hepatitida C zároveň nadměrně postihuje osoby trpící duševními poruchami a uživatele návykových látek. Lékaři a zdravotnické týmy zajišťující léčbu hepatitidy však tradičně nesídlí ve stejných zařízeních jako organizace specializující se na léčbu pacientů s duševními poruchami a uživatelů návykových látek, což rovněž přispívá k zvýšené míře předčasného ukončení a/nebo nezačínání léčby HCV.<sup>305</sup>

Optimalizace dopadu účinných léčebných postupů a prevence vyžaduje intervence, které povedou ke zvýšení četnosti využívání testů a ke zlepšení jejich propojení s návaznou péčí a ke zlepšení podchycení pacientů napříč celým kontinuem péče, tj. od počátečního screeningu, přes zahájení léčby, až po potlačení viru (HBV) nebo vyléčení (HCV). Tyto intervence se mohou lišit v závislosti na místním kontextu, podle konkrétního systému poskytování zdravotní péče, geografických parametrů a cílové populace. Je známo několik účinných a fakty podložených intervencí, které zlepšují propojení s péčí a léčbou u pacientů s HIV pozitivní diagnózou; tyto intervence byly zahrnuty jako doporučení do několika základních dokumentů WHO a lze je uplatnit i na oblast léčby a prevence virové hepatitidy.<sup>171,251</sup>

### 3.2.2. Přehled důkazů pro doporučení zvyšování testování

Je dostupná systematická analýza posouzení dopadu různých intervencí za účelem posílení pěti klíčových kroků v rámci kontinuální péče o chronickou virovou hepatitidu, kterými jsou screening, provázanost se zdravotní péčí, podstoupení léčby, dodržování léčby a konečné potlačení virů. Do analýzy bylo zahrnuto 54 studií, z nichž 37 se týkalo intervencí a jejich dopadů v rámci kontinuální péče o pacienty s HCV, 15 se týkalo intervencí a jejich dopadů v rámci kontinuální péče o pacienty s HBV a dvě v rámci kontinuální péče o pacienty s oběma typy hepatitidy.<sup>306–360</sup> Třicet tři studií bylo zařazeno do metaanalýzy, která vygenerovala sdružené odhady velikosti účinku různých výstupů. V rámci kontinuální péče o HBV pozitivní pacienty se přezkum intervencí za účelem zlepšení retence týkal pouze kroků na podporu testování a podporu návaznosti péče, zatímco intervence v rámci kontinuální péče o HCV pacienty se zaměřovaly na všech pět výše uvedených kroků. Intervence k podpoře dodržování léčby, potlačení viru a podstupování testů na HCV byly prošetřeny nejlépe. Na druhou stranu, jen malá část studií zkoumajících intervence k podpoře provázanosti s péčí, obzvláště pak v případě studií týkajících se HBV, uplatňovala přísně analytickou metodiku. Všechny studie s výjimkou jediné byly realizovány v zemích s vysokými příjmy.<sup>332</sup> Většina studií byla vyhodnocena jako studie nízké či velmi nízké metodologické kvality, a to z důvodu rizika podjatosti v důsledku způsobu koncipování studie a z důvodu vysoké heterogenity napříč studiemi.

#### 3.2.2.1. Výzvy ze strany lékařů k podstoupení testu na HCV v rámci lékařských prohlídek

Na rozdíl od intervencí ke zvyšování četnosti testování na HBV, které byly primárně realizovány v komunitním prostředí, se všech 11 intervencí ke zlepšení testování na HCV buď zaměřovalo na

poskytovatele zdravotní péče, nebo se uskutečňovalo v zavedených zdravotnických zařízeních.<sup>306,320,322–324,333,336,341,346,347,361</sup> Poskytovatelé zdravotní péče vyzývali k testování na HCV, pokud pacienti patřili do některé vysoce rizikové skupiny, hlásili rizikové chování, anebo obojí, a to s využitím připomínkových nálepek v zdravotnické dokumentaci pacienta či v elektronických lékařských záznamech.<sup>322,333,336</sup> Realizované studie došly k závěru, že výzva lékařů k okamžitému podstoupení testování na HCV během klinického vyšetření podstatně zvyšuje četnost testování na HCV oproti případům, kdy k takové výzvě pacientů nedošlo (RR = 3,70 [95% interval spolehlivosti: 1,81–7,57]). Kvalita důkazů byla hodnocena jako velmi nízká.

### 3.2.2.2. *Integrovaná péče specialistů na léčbu duševních poruch a HCV*

Několik studií hodnotilo intervence vedoucí k utváření „koordinované“, „integrované“ nebo „multidisciplinární“ péče s cílem zlepšit dodržování léčby a dosáhnout potlačení viru u pacientů s duševním onemocněním.<sup>307,314,321,327,331,343</sup> Tři randomizované klinické studie (RCT) prokázaly, že intervence zjednodušující doporučení k odborníkům a sjednávání vyšetření na specializovaných pracovištích zvýšily četnost návštěv pacientů u specialistů na léčbu HCV (RR = 1,57 [95% interval spolehlivosti: 1,03–2,41], důkazy dostačující kvality). Individuálně přizpůsobené poradenství v oblasti duševního zdraví a motivační terapie v oblasti léčby psychických problémů a/nebo problémů s užíváním návykových látek vedly ve srovnání s běžnou péčí také ke zvýšení počtu pacientů splňujících předpoklady pro léčbu (OR = 3,43, 95% interval spolehlivosti: 1,81–6,49). Koordinovaná péče specialistů na léčbu duševních onemocnění a na léčbu hepatitidy spolu s psychologickou terapií a poradenstvím pro pacienty s komorbiditou duševního onemocnění a/nebo abusem návykových látek zvýšila ve srovnání s běžnou péčí četnost zahájení léčby HCV (OR = 3,03 [95% CI: 1,24–7,37]), zvýšila četnost dokončení léčby (RR = 1,22 [95% interval spolehlivosti: 1,05–1,41]) a zvýšila setrvalou virologickou odpověď (SVR – sustained virological response) (RR = 1,21 [95% interval spolehlivosti: 1,07–1,38]). Informační a vzdělávací intervence vedené zdravotnickým personálem rovněž vedly ke zvýšení četnosti dokončení léčby a ke zvýšení SVR. Kvalita důkazů byla v tomto případě vyhodnocena jako nízká až velmi nízká.

### 3.2.2.3. *Intervence za účelem dosažení návaznosti péče u pacientů s HIV*

Je známo několik účinných a fakty podložených intervencí, které zlepšují propojení s péčí a léčbou u pacientů s HIV pozitivní diagnózou; tyto intervence byly zahrnuty jako doporučení do dokumentů WHO.<sup>171,251</sup> Osvědčené postupy k prosazení návazné péče odvozené z praxe testování na HIV, které lze uplatnit i na oblast léčby a prevence virové hepatitidy:

- Komplexní testování z domova včetně nabídky vyhodnocení testu a zahájení léčby v domácím prostředí;<sup>y</sup>
- Integrované služby, v rámci kterých proběhne testování, prevence, léčba a péče, screening TBC a pohlavně přenosných onemocnění (STD) a další odpovídající služby v jednom zařízení nebo místě;
- Testování v místě či okamžité testování s výsledky v témže dni;
- Pomoc s přepravou, např. prostřednictvím cestovních poukazů, pokud se zařízení zajišťující léčbu nachází daleko od místa/zařízení zajišťujícího testování;
- Decentralizovaná péče a distribuce péče v rámci komunity;

<sup>y</sup> Z legislativních důvodů nelze tento postup v ČR uplatnit.

- Podpora a zapojení školených laiků z řad osob s obdobnou zkušeností, kteří působí v rolích „kolegiálních poradců (peerů)“, zkušených pacientů/klientů a kontaktních osob mimo komunitu; tito pracovníci mohou poskytnout podporu i identifikovat a oslovit pacienty, kteří nepodstupují léčbu;
- Zintenzivnění poradenství po proběhlém testování ze strany komunitních zdravotníků;
- Využití komunikačních technologií, např. mobilních telefonů a zasílání SMS zpráv, které mohou pomoci s informováním o výsledcích testování, s dodržováním léčby a retencí;
- Poskytnutí stručných informací o postupu konkrétní léčby s důrazem na nezávislost daného klienta a přínosů; předání informací by mělo být založeno na potřebách daného klienta, mělo by se soustředit na budoucí výsledky, mělo by klientovi pomáhat při stanovování a plnění cílů, vést k nastolení dobrých pracovních vztahů mezi klientem, zdravotníkem a dalšími podpůrnými osobami z řad komunity a mělo by proběhnout v neformálním prostředí;
- Propagace testování partnerů může vést ke zvýšení četnosti testování i k lepší provázanosti s péčí.

### 3.2.3. Odůvodnění pro doporučení

#### 3.2.3.1. Přínosy a rizika zvyšování četnosti testování

Autorská skupina WHO došla k závěru, že nízká četnost podstupování testů na virovou hepatitidu a jejich špatná provázanost s péčí jsou hlavní překážkou v dostupnosti péče a zahájení léčby hepatitidy. Má-li být dostupnost testování a léčby posílena, musí programy využívat nejen různých technik testování na úrovni zdravotnického zařízení a komunity, ale také si osvojit intervence podporující optimální propojení testování s prevencí a léčbou. Autorská skupina WHO důrazně doporučila všeobecné přijetí a zavedení několika relativně jednoduchých, levných, ale účinných strategií (podpora testování zdravotnickými laiky, výzvy lékařů k testování a koordinovaná péče specialistů na léčbu hepatitidy a léčbu duševních chorob) s cílem zvýšit četnost testování na hepatitidu a zlepšit jeho provázanost s péčí, a to na základě systematického přezkumu důkazů ve většině případů nízké kvality.

Výzvy lékařů k provedení rychlého screeningu HCV v rámci klinických prohlídek zvýšily četnost testování na HCV. Koordinovaná péče specialistů na léčbu hepatitidy a na léčbu duševních onemocnění spolu s psychologickou terapií a poradenstvím pro pacienty s komorbiditou duševního onemocnění a/nebo abusem návykových látek rovněž zvýšila četnost zahájení a dokončení léčby HCV a zvýšila míru SVR (tj. kritéria vyléčení HCV infekce). Užitečná může být i integrace služeb pro určité skupiny jedinců s HCV, jako jsou např. injekční uživatelé drog (PWID). Autorská skupina WHO také vzala v úvahu důkazy z nedávných systematických přehledů intervencí využívaných ke zlepšení provázanosti testování na HIV s následnou péčí, které jsou relevantní i pro oblast péče a léčby hepatitidy.

#### 3.2.3.2. Proveditelnost, akceptovatelnost a využití zdrojů

##### 3.2.3.2.1. Vzdělávání a podpora zdravotnických laiků a pracovníků z řad osob s obdobnou zkušeností

Zjištěná data jsou konzistentní s rostoucím souborem důkazů, které ukazují, že zdravotničtí laici mohou účinně provádět nejruznější intervence, které by jinak prováděl vyškolený zdravotnický personál, mohou rozšiřovat kapacity v oblasti poskytování služeb v různých klinických prostředích zemí s nižšími středními příjmy (LMIC) a jsou nepostradatelní v oblasti decentralizace služeb a testování mimo zdravotnická zařízení.<sup>362–365</sup> Důkazy svědčí o tom, že intervence vedené osobami s obdobnou

zkušeností jsou proveditelné a akceptovatelné jak pro osoby podstupující screening, tak pro tyto zdravotnické laiky.<sup>366</sup> Nízké náklady na takový typ intervencí by mohly usnadnit jeho využití v prostředcích s omezenými finančními zdroji. Zdravotníci neprofesionálové ze sedmi použitých studií absolvovali školení na dovednosti nezbytné k adaptování informativních a vzdělávacích intervencí danému kontextu; tato část školení byla relativně jednoduchá a levná.

#### 3.2.3.2.2. Výzvy ze strany lékařů

Připomínání lékařem jde ruku v ruce se všeobecným příklonem ke standardizaci klinické praxe, a to včetně screeningů z iniciativy poskytovatelů testování a systémových metod ke zlepšení klinických výsledků. Zavedení systému připomínek je relativně snadné a jeho účinnost se osvědčila i v případě jiných onemocnění, včetně screeningu rakoviny prsu, tlustého střeva a konečníku.<sup>367</sup>

#### 3.2.3.2.3. Integrovaná péče

Integrace screeningu a léčby HCV se zdravotnickými službami v oblasti duševního zdraví a zneužívání návykových látek je pro cílové klienty proveditelná a akceptovatelná.<sup>124368,368</sup> Kapitola 3 o způsobech poskytování služeb testování přináší řadu příkladů integrované péče v různých prostředích podporujících vazbu na péči o pacienty s hepatitidou. Zatímco intervence zaměřené na multidisciplinární nebo integrovanou péči byly při přezkumu důkazů různé, pravděpodobným klíčovým faktorem pro zlepšení výsledků bylo společné umístění a koordinace služeb.

#### 3.2.3.3. Náklady a nákladová efektivita

Žádná ze studií zařazených do systematického přehledu neřešila odhady přímých nákladů nebo nákladovou efektivitu intervencí. Lze však očekávat, že účinné propojení testování s péčí o pacienty s hepatitidou po pozitivní diagnóze účinnost programu zvýší, podpoří včasné zahájení léčby a sníží četnost odpadlých pacientů před zahájením léčby, což potenciálně povede k úsporám nákladů v průběhu celé kontinuální péče.

### 3.2.4. Realizace opatření

- 1) Zásady uplatňované na provázanost s péčí: Klíčovým aspektem komplexních služeb testování na hepatitidu je jeho proaktivní provázání s péčí. Jednotlivé země by měly vypracovat konkrétní zásady a strategie, které povedou ke zkvalitnění provázanosti testování na hepatitidu s preventivními opatřeními, léčbou a péčí a stanovit priority v této oblasti. Intervence ovlivňující více kroků napříč celým kontinuem péče jsou obecně z hlediska zdrojů efektivnější. Míra provázanosti se pro různé metody testování bude lišit.
- 2) Provázanost se službami prevence: V případě pacientů s HIV by měl být k dispozici okruh preventivních služeb jak pro ty, kterým byla hepatitida diagnostikována, tak i pro ty, jejichž testy jsou negativní.<sup>171</sup> Provázanost s preventivními službami u osob, jejichž testy na HBV nebo HCV byly negativní, není dobře zdokumentována a prakticky nebyla šetřena. Podpora provázanosti s preventivními službami je obzvláště důležitá u osob s trvale vysokým rizikem, jako jsou injekční uživatelé drog (PWID) či sérodiskordantní páry.
- 3) Monitorování a hodnocení: Monitorování návazné léčby u osob po testování hepatitidy je zásadní pro zkvalitnění léčebných a preventivních postupů. Úspěšnost provázání by se měla měřit podle četnosti nástupu do péče, nikoli podle ukazatele takových mezičlánků, jakým je například počet vydaných doporučení k dalšímu vyšetření. Dalším kritériem je sledování vývoje

v oblastech určených ke zlepšení. Bez strategií, které by zkvalitňovaly provázanost a následné zahájení péče, nelze plně zužitkovat testování na hepatitidu ke snížení četnosti přenosu HBV nebo HCV, morbidity a mortality.

### 3.2.5. Mezery ve výzkumu

U většiny využitých studií byla metodologická kvalita hodnocena jako nízká nebo velmi nízká. Počet metodologicky rigorózně koncipovaných studií byl malý. Obzvláště se to týkalo intervencí k podpoře zvyšování četnosti testování na HBV a HCV, provázanosti s následnou léčbou HBV a léčby HCV prostřednictvím nejmodernějších DAA režimů terapie. Je třeba vypracovat studie, které vyhodnotí účinnost, náklady a nákladovou efektivnost balíčků či kombinací intervenčních opatření, a na jejich základě optimalizovat zapojení do léčby a retenci, a dále zpracovat studie, které vyhodnotí výsledky léčby v rámci kontinuální péče u osob trpících HBV a HCV, a to především v zemích s nižšími středními příjmy (LMIC).

## Informace pro pacienty

---

### Poradenství v souvislosti s testováním anti-HCV

#### Základní principy

Každé testování anti-HCV protilátek má provázet poradenství vycházející z následujících principů:

1. Respekt k lidské osobě a akceptace jedinečnosti testované osoby
2. Vyhnutí se jakémukoliv moralizování a hodnocení
3. Snaha zabránit stigmatizaci testované osoby
4. Poskytnout testované osobě prostor na dotazy, diskuzi, při nedorozumění vysvětlit smysl poradenství

#### Poradenství před testováním anti-HCV

##### Minimální rozsah poskytované informace

Vážená paní, pane,

ošetřující lékař se rozhodl vyšetřit u Vás přítomnost protilátek proti viru hepatitidy C (anti-HCV) v krvi. Důvodem k provedení tohoto vyšetření je skutečnost, že Vás vyhodnotil jako osobu, která mohla být s virem v kontaktu. Podezření se může opírat o to, že ve Vašem konkrétním případě byla odhalena riziková cesta, kterou se může infekce šířit, a proto jste se v průběhu Vašeho života mohla/mohl nakazit i Vy. Druhou možností je ta, že patříte z důvodu svého základního onemocnění nebo věku mezi skupiny osob, které vzhledem k epidemiologické situaci v České republice mají vyšší riziko možné infekce nežli jiné skupiny obyvatelstva. Speciální test anti-HCV je jedinou možností, jak možnost infekce s vysokou pravděpodobností vyloučit. Infekce často probíhá zcela bezpříznakově, dokonce velmi často nevede ani ke zvýšení jaterních testů. Kontakt s virem proto nelze prokázat jinak než tímto navrhovaným testem.

V případě, že bude vyšetření anti-HCV protilátek pozitivní, neznamena to automaticky, že jste virem hepatitidy C stále nakaženi. V případě pozitivního výsledku anti-HCV je zapotřebí, abyste podstoupil/a další vyšetření u specialisty, které bude spočívat ve stanovení přítomnosti viru ve Vaší krvi. Pouze, pokud bude virus prokázán ve Vaší krvi, je potřeba podstoupit některá další neinvazivní vyšetření (nikoliv jaterní biopsii!), která jsou nutná pro rozhodnutí o případném zahájení protivirové léčby.

Přibližně v 50 % případů dochází k tomu, že po kontaktu s virem hepatitidy C, je lidský imunitní systém schopen infekci z těla vyloučit. V tomto případě NENÍ virus ve Vaší krvi prokazatelný, žádná další vyšetření nejsou obvykle zapotřebí, a proto není zapotřebí ani žádná protivirová léčba. Prodělaná hepatitida C nemá žádné další dlouhodobé následky. Pro své okolí nepředstavujete žádné riziko dalšího šíření viru.

Testování anti-HCV u Vás bude provedeno v souladu s obecnými pravidly testování a poskytování zdravotní péče. Test použitý pro Vaše vyšetření je schválen k tomuto užití dle norem platných v ČR. Konkrétní provedení testu se v jednotlivých případech může lišit. Při použití rychlých diagnostických testů je testování prováděno vyškoleným a informovaným personálem. Při použití laboratorních testů podléhá jejich provedení přísným metodickým pravidlům a kontrole kvality.

Po podání informace je vyšetřované osobě poskytnut přiměřený prostor k zodpovězení všech dotazů.

## Poradenství po testování anti-HCV

### Základní principy

V ideálním případě by měl výsledek testování sdělovat stejný člověk, který prováděl poradenství před testováním.

### Minimální rozsah poskytované informace

#### *Negativní výsledek*

Vážená paní, pane,

provedeným testováním nebyla ve Vaší krvi přítomnost protilátek proti viru hepatitidy C prokázána. Tento negativní výsledek s vysokou pravděpodobností ve Vašem případě vylučuje možnost, že jste byl/byla s virem v kontaktu, či že jste virem stále infikován/infikována.

Nebudete-li se v průběhu dalšího života chovat rizikově, je pravděpodobnost nákazy infekcí HCV minimální, pouze teoretická. Rizikové chování spočívá především v užívání drog, nejen nitrožilních. Vzácně se můžete nakazit při pohlavním styku a některými dalšími způsoby.

#### *Pozitivní výsledek*

Vážená paní, pane,

provedeným testováním byla ve Vaší krvi prokázána přítomnost protilátek proti viru hepatitidy C. Tento pozitivní výsledek znamená, že jste byla/byl s virem někdy v průběhu Vašeho života v kontaktu. Přibližně 50 % osob je schopno viru z těla vlastní imunitní aktivitou vyloučit a v tomto případě nemá infekce žádné dlouhodobé zdravotní důsledky. V opačném případě, kdy imunitní systém na vyloučení viru z organismu nestačí, dochází k rozvoji chronické – dlouhodobé infekce. K odlišení těchto dvou stavů není vyšetření protilátek dostačující. Je proto nutné, abyste podstoupila/podstoupil vyšetření u specialisty. Vyšetření bude spočívat především v odběru krve a stanovení přítomnosti virové nukleové kyseliny ve Vaší krvi (HCV RNA). Teprve při průkazu HCV RNA v krvi je indikováno další speciální vyšetření, které umožňuje stanovení závažnosti onemocnění ve Vašem případě. Všechna vyšetření se dnes provádějí pouze z krve či jsou úplně neinvazivní. Jaterní biopsie není součástí vyšetření. Specializované vyšetření v případě pozitivního průkazu HCV RNA může vést k doporučení zahájit ve Vašem případě protivirovou léčbu. Léčba HCV infekce v současné době je krátkodobá, trvá nejdéle 12 týdnů. Léčba je založena na podávání tablet, které blokují množení viru ve Vašich játrech. Léčba nemá žádné závažnější vedlejší účinky. U téměř 98 % léčených osob vede přitom k úplnému vyléčení, kdy Váš organismus bude zcela úplně zbaven viru.

Zmíněná specializovaná vyšetření a případná protivirová léčba se v ČR poskytuje na 20 pracovištích odborností hepatogastroenterologie a infekčního lékařství. Informaci o centrech v blízkosti Vašeho bydliště je součástí této informace, vše lze také nalézt na [www.ces-hep.cz](http://www.ces-hep.cz) a [www.infekce.cz](http://www.infekce.cz).

## Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Pro tento KDP není aplikovatelné.

## Další doplňující informace

### 1. Strategické plánování realizace služeb a postupů testování

Tato kapitola představuje strategický rámec, který jednotlivým zemím pomůže při rozhodování o výběru postupů testování, a přináší přehled klíčových kroků nezbytných k vyhodnocení a zkvalitnění výběru postupů testování na hepatitidu C. Mezi tyto klíčové kroky náleží stanovení cílů, přezkoumání účinnosti stávající podoby testování, identifikace jeho nedostatků a následná úprava programu testování.

#### 1.1. Klíčové body

- Ať už se jedná o testování poskytované ve zdravotnických či komunitních zařízeních, příležitostí k testování a postupů testování na virovou hepatitidu máme k dispozici velké množství (viz předchozí kapitoly). Jednotlivé země musí zvážit strategickou kombinaci těchto testovacích postupů tak, aby podchycovaly různé populace, aby identifikovaly jedince s infekcí v raných stádiích hepatitidy (kteří si jí nejsou vědomi) a aby osoby s pozitivními i negativními výsledky testu včas kontaktovaly služby prevence, péče a léčby.
- Výběr a kombinace postupů testování a uplatňování účinné praxe v rámci programů by se měly odvíjet od posouzení stávající situace zaměřeného na: specifický kontext a epidemiologii v zemi (prevalence, postižené populace a nedagnostikovaná zátěž); stávající zdravotnickou a laboratorní infrastrukturu; aktuální četnost a pokrytí testováním (počet testovaných a jejich podíl v celkové populaci); náklady na zavedení programu a nákladová efektivita různých přístupů k testování na celonárodní i regionální až komunitní úrovni; dostupné finanční a lidské zdroje; a preference populací, jež mají být podchyceny.
- Pro určení priorit v rovině zeměpisného rozložení, populací, zařízení a služeb by měly být jako vodítko použity všechny dostupné epidemiologické údaje shromážděné pomocí dozorových činností, průzkumů a programů.
- Programy by měly monitorovat data získaná poskytovateli služeb testování a měly by upřednostňovat postupy testování zajišťující nejvyšší podíl pozitivních diagnóz v prioritních populacích.

#### 1.2. Klíčové kroky vyhodnocení a výběru postupů testování na hepatitidu

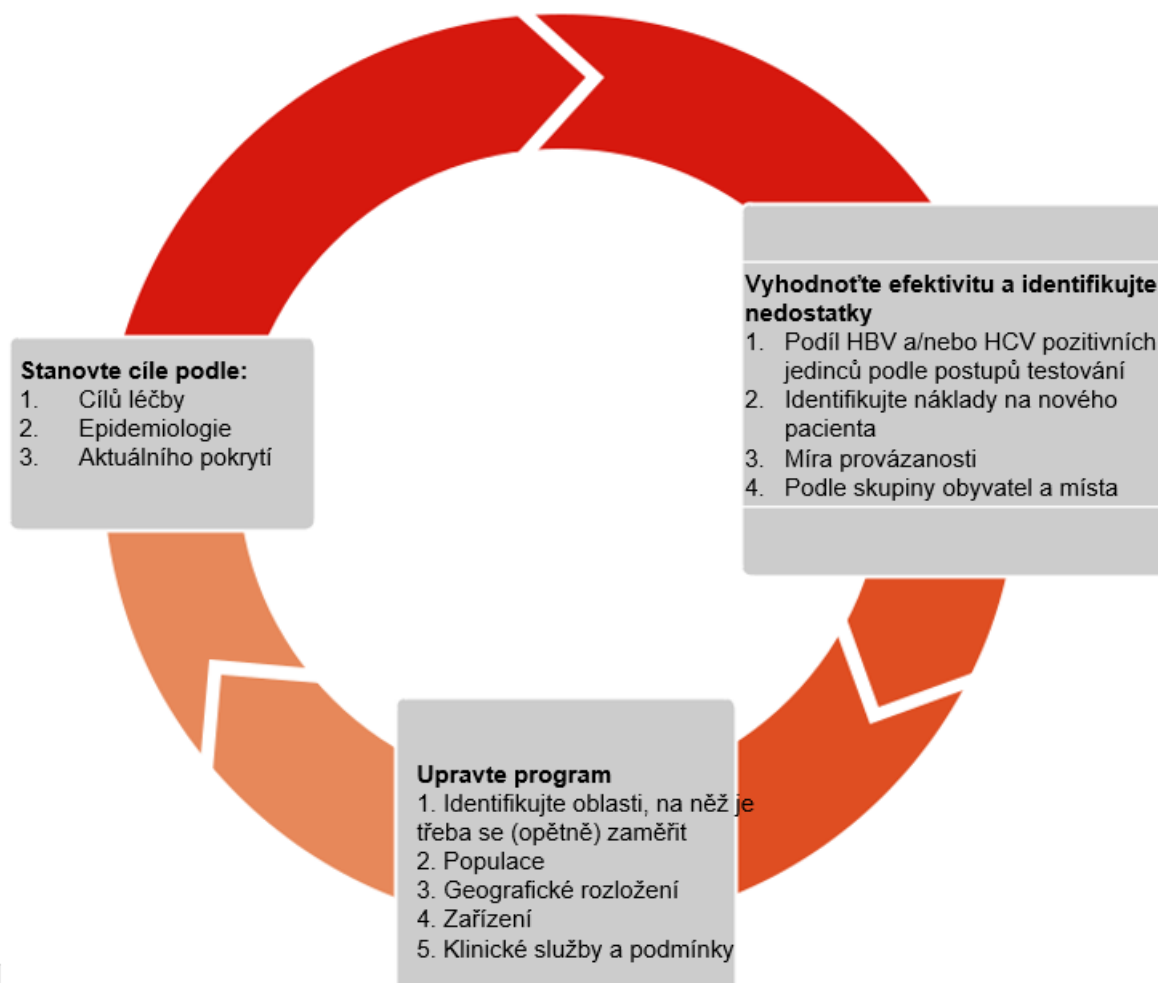
Obrázek 22 shrnuje klíčové kroky v rámci vyhodnocení a zlepšení výběru vhodných postupů testování na hepatitidu. Mezi ty hlavní patří stanovení cílů, přezkoumání účinnosti stávající podoby testování, identifikace jeho nedostatků a následná úprava programu testování.

Konečný výběr a kombinace postupů testování tak, aby zajišťoval maximální přínos a efekt pro veřejné zdraví, by se měl zakládat na vyhodnocení aktuální situace, konkrétně takových faktorů, jako je prevalence, neuspokojená potřeba (odhadovaný počet lidí, kteří zůstávají nedagnostikováni), prioritní



populace v dané zemi a očekávaná míra pozitivních výsledků testování, nedostatky pokrytí v oblastech s nediodagnostikovanou infekcí HBV a/nebo HCV, dostupné finanční a lidské zdroje a nákladová efektivnost. Všeobecně lze očekávat, že kombinace postupů testování na hepatitidu zaměřených na populaci a/nebo geografické lokality s vysokou prevalencí HCV a maximalizujících provázanost testování s léčbou a péčí budou pravděpodobně neúčinnější i neefektivnější z hlediska nákladů.

**Obrázek 22. Kroky k posouzení, výběru a vyhodnocení postupů testování na hepatitidu**



#### Klíčové kroky k posouzení a výběru postupů testování na hepatitidu

1. Proveďte výzkum národní epidemiologie (prevalence, nejvíce zasažené populace a nediodagnostikovaná zátěž).
2. Stanovte cíle pokrytí testováním (a léčbou).
3. Přezkoumejte účinnost stávajících služeb testování a identifikujte jejich nedostatky. Konkrétně se zaměřte na následující faktory:

- A) Zmapování stávajících služeb z hlediska jejich dostupnosti, využívání (podle pohlaví, věku a populace), míry pokrytí, zdrojů financování a stávajícího rozmístění zařízení poskytujících služby testování;
  - B) Analýza údajů shromážděných poskytovateli služeb testování za účelem posouzení aktuálních modelů testování a pokrytí z hlediska postupů uplatňovaných v různých zařízeních (např. počet a podíl testovaných osob podle populace, věku a pohlaví, nově diagnostikovaní pacienti, kteří zahájili léčbu apod.);
  - C) Analýza a identifikace nedostatků stávajícího pokrytí testováním z hlediska zátěže, geografického umístění a skupin obyvatel, se zaměřením na oblasti s nejvyšší prevalencí nebo výskytem, které dostupné služby nepodchycují;
  - D) Vyhodnocení překážek testování, včetně sociálních, kulturních a geografických faktorů, psychosociálních a behaviorálních faktorů, stigmatizace a diskriminace, genderových a zákonných faktorů (včetně věku způsobilosti k souhlasu) a strukturálních a systémových faktorů, které mohou omezovat dostupnost testování;
  - E) Vyhodnocení provázanosti testování se stávajícími programy péče a léčby po diagnostikování positivity;
  - F) Vyhodnocení požadavků na vybavení a lidské zdroje;
  - G) Vyhodnocení dostupných lidských a finančních zdrojů.
4. Vyhodnoťte náklady a nákladovou efektivitu různých postupů testování.
  5. Monitorujte, vyhodnocujte a upravujte činnosti v rámci programu testování.

### *1. krok: Přezkum národní epidemiologie*

Mají-li být navrženy služby testování úspěšné, musí jednotlivé země zjistit, které skupiny obyvatel a prostředí vykazují nejvyšší prevalenci a výskyt HCV, odhadovaný počet osob zasažených infekcí v dané populaci a kde se vyskytuje největší zatížení nediodagnostikovanou infekcí podle místa, věku a pohlaví.

Zjistit přesný počet lidí s chronickou infekcí hepatitidou C a počet nově infikovaných v konkrétní oblasti je obtížné, přesto lze učinit kvalifikovaný odhad na základě analýzy všech dostupných epidemiologických údajů z různých zdrojů, jako např. dozorovacích aktivit, průzkumů a programů. Vzhledem k tomu, že průzkumy domácností zřídka podchytí či identifikují vysoce rizikové populace a marginalizované ohrožené skupiny, může vzniknout požadavek na vypracování doplňujících studií.

Shrnutí epidemiologické situace by mělo zohledňovat následující faktory a shromážděné informace lze následně shrnout do tabulky tak, jak ukazuje Tabulka 51.

1. Odhady prevalence anti-HCV v běžné populaci a ve specifických vysoce rizikových skupinách;
2. Odhad prevalence anti-HCV v běžné populaci rozvrstvený podle místa (je-li to relevantní a možné) a věkové skupiny (k určení věkových skupin s nejvyšším stupněm ohrožení), jakož i u těhotných žen navštěvujících prenatální kliniky (ANC) – na základě celonárodních průzkumů domácností a údajů ze zdravotních kontrol těhotných žen;
3. U každé vysoce rizikové skupiny s vyšší prevalencí:
  - Určit prevalenci chronické infekce;

- Odhadnout podíl infikovaných osob na dané skupině, do níž spadají;
- Odhadnout velikosti dané skupiny.

Jakmile jsou shrnuty a analyzovány informace o prevalenci v běžné populaci i specifických skupinách obyvatel, lze přistoupit k výběru těch populací, na něž je třeba zaměřit služby testování. Testování populací s vyšší prevalencí potenciálně diagnostikuje větší počet infikovaných, ale zároveň může celkově vést k identifikaci nižšího procenta osob žijících s infekcí. Naproti tomu testování běžné populace (nebo její specifické věkové skupiny či kohorty podle narození) potenciálně diagnostikuje menší počet infikovaných, ale zároveň může celkově vést k identifikaci vyššího procenta osob žijících s infekcí.

4. Četnost testování na hepatitidu podle skupin obyvatel a postupů testování; a procentuální podíl pozitivně testovaných osob podle skupin obyvatel, postupů testování či zařízení zajišťujících testování;
5. Počet a procentuální podíl osob, které znají svůj stav HCV. V závislosti na dostupných údajích se může jednat o procentuální podíl jedinců, kteří byli testováni na HCV někdy v průběhu života, případně osob, které byly testovány za posledních 12 měsíců a obdržely výsledky svých testů. Tyto údaje lze členit podle pohlaví, věku, zeměpisné oblasti, typu populace, postupů testování či zařízení zajišťujících testování.
6. Procentuální podíl osob s pozitivním výsledkem testu, které zahájily péči a léčbu hepatitidy.

### *2. krok: Stanovení cíle pokrytí testováním (a léčbou)*

Pro každý typ služby testování lze stanovit cíle z hlediska požadovaného počtu testovaných a léčených osob, případně osob zařazených do programu prevence, pokud se jedná o jedince neinfikované, avšak pod trvalým rizikem. Mezi doplňující cíle můžeme zařadit požadovaný procentuální podíl diagnostikovaných osob žijících s virovou hepatitidou. Konsolidováním cílů jednotlivých zvažovaných poskytovatelů služeb získáme celkový cíl co do počtu testovaných a léčených osob.

Koordinace testování se zintenzivněním léčby. Vzhledem k tomu, že hlavním důvodem pro diagnostiku osob s chronickou hepatitidou C je jejich účinná léčba, musí být cíle testování s léčbou přímo provázány. Záměru intenzivního rozšíření léčby nelze bez efektivního testování dosáhnout. Zvýšená četnost testování produkuje poptávku po léčbě bude mít pro změnu pouze omezený přínos, pokud zároveň nebudou rozšířeny kapacity pro léčbu.

### *3. krok: Definování účinnosti stávajících služeb testování a identifikace jejich nedostatků*

Vyhodnocení a zmapování stávající činnosti poskytovatelů služeb testování na hepatitidu a jejich pokrytí na základě epidemiologické analýzy pomůže identifikovat, do jaké míry stávající služby podchycují ohrožené populace. Tento přezkum by měl zohledňovat následující faktory a shromážděné informace lze následně shrnout do tabulky 48.

- Zmapování stávajících služeb z hlediska umístění všech existujících zařízení poskytujících služby testování, z hlediska míry jejich využití a pokrytí (podle pohlaví, věku a populace) a z hlediska zdrojů financování. Do přezkumu lze zahrnout testování ve zdravotnických zařízeních včetně prenatálních klinik (ANC) a klinik specializujících se na léčbu TBC či pohlavně přenosných nemocí, u poskytovatelů služeb zaměřených na minimalizaci zdravotního poškození, v ambulantních a lůžkových provozech; terénní testování klíčových populací prostřednictvím

komunitních a mobilních služeb, testování na pracovišti nebo ve vzdělávacích institucích; a testování soukromými poskytovateli zdravotní péče. Podrobné vyhodnocení situace by mělo být rovněž realizováno v oblasti služeb testování na HIV, protože v mnoha prostředích tato infekce ohrožuje stejné populace a protože nabízí příležitost k integraci testování na hepatitidu do aktuálních modelů testování na HIV.

- Analýza údajů získaných od poskytovatelů služeb testování na hepatitidu, která odhalí, jakých výsledků dosahují konkrétní postupy v různých zařízeních a lokalitách co do počtu a procentuálního podílu testovaných osob, nově diagnostikovaných případů a pacientů, kteří zahájí léčbu;
- Analýza a identifikace nedostatků stávajícího pokrytí testováním z hlediska zátěže a podle geografického umístění a populace, zaměřená na oblasti s nejvyšší prevalencí či výskytem, které nejsou podchyceny stávajícími službami;
- Vyhodnocení silných a slabých stránek těchto služeb testování, včetně preferencí v postupech testování, na základě rozhovorů s klíčovými klienty a zdravotníky;
- Vyhodnocení překážek testování včetně sociálních, kulturních a geografických faktorů, psychosociálních a behaviorálních faktorů, stigmatizace a diskriminace, genderových a zákonných faktorů (včetně věku způsobilosti k souhlasu) a strukturálních a systémových faktorů, které mohou omezovat dostupnost testování;
- Vyhodnocení provázanosti testování se stávajícími programy péče a léčby, obzvláště po diagnostikování positivity;
- Vyhodnocení výkonnosti laboratoří, včetně kvality provádění testů;
- Vyhodnocení požadavků na vybavení, lidské zdroje a jejich dostupnosti, posouzení strategií k identifikaci překážek a příležitostí pro rozšíření či úpravu stávajících programů (např. dostupnosti souprav pro rychlé diagnostické testy či školených laických poskytovatelů služeb testování a strategií zaměřených na sdílení či delegování úkolů) a posouzení nezbytného vzdělávání, školení a certifikace těch, kteří testování přímo provádějí. Počáteční analýza by měla být následována soupisem všech nezbytných a dostupných zdrojů, včetně a) vybavení (např. testovací zařízení) a spotřebního materiálu (např. testovací soupravy); b) finančních zdrojů; c) lidských zdrojů.
- Vyhodnocení dostupných finančních zdrojů pro testování na hepatitidu, včetně vládních investic a investic finančních partnerů.

#### *4. krok: Vyhodnocení nákladů a nákladové efektivity různých postupů testování*

- Vyhodnocení nákladů: Porovnání nákladů spojených s konkrétním postupem testování mezi různými zeměmi může být náročné. Náklady na obdobné služby se mohou pro různé země a postupy testování výrazně lišit, a to jednak z důvodu obecných rozdílů a jednak kvůli odlišnostem na úrovni konkrétních poskytovaných služeb (např. u osob s pozitivním výsledkem testu: přímé doporučení k vyšetření na klinice versus intenzivní podpora provázanosti testování s léčbou), zaměstnanců (např. zdravotní sestry versus komunitní zdravotníci) a komplikovanosti oslovování jednotlivých skupin obyvatel. Srovnání přímých nákladů na různé postupy lze interpretovat snáze, pokud pro kalkulaci používají stejné vstupy. Jedním z obecných přístupů k odhadování nákladů je stanovení odhadovaných nákladů na následující široce definované nákladové kategorie: zaměstnanci (např. platy a příspěvky zaměstnanců);

opakující se náklady (např. testovací soupravy a spotřební materiál, tištěné materiály, kancelářské potřeby); a kapitálové výdaje, často úhrnem za dobu jejich životnosti s 3% roční amortizací (např. kancelářské prostory, vozidla, vybavení). Tyto náklady lze zohlednit při výpočtu celkových očekávaných nákladů na intervenci za rok.

- Odhad nákladové efektivity: Analýzy efektivity nákladů porovnávají náklady na různé intervence a jejich dopad na zdraví obyvatel. Cílem těchto analýz je identifikovat ty intervence, které poskytují dobrý poměr kvality a ceny a jsou užitečné v rámci optimalizace přidělování finančních zdrojů do veřejného zdravotnictví. Dopad na zdraví obyvatel využitý v analýze nákladové efektivity služeb testování na hepatitidu je definován: počtem testovaných osob; počtem identifikovaných případů hepatitidy B nebo C; počtem osob, u nichž bylo zamezeno infekci (v důsledku očkování či prevence proti MTCT); počtem ztracených let života v důsledku nemoci (DALY – disability-adjusted life-years) nebo počtem získaných let života v plné kvalitě zdraví (QALY – quality-adjusted life-years) (který je závislý nejen na diagnostice, ale i na provázanosti s léčbou).

Přínosy pro zdraví obyvatel nedefinuje samotné testování, ale spíše léčba a preventivní intervence od něj odvozené, včetně účinné provázanosti testování s léčbou. Výše nákladů na realizaci programu a jeho relativní nákladová efektivita rovněž velmi závisí na specifikách samotného programu. Například program navržený k podchycení injekčních uživatelů drog (PWID) prostřednictvím mobilních táborů potenciálně vyžaduje různé výše nákladů, záleží například na tom, zda je testování prováděno na různých místech, nebo v jediném stálém místě, například v zařízení specializovaném na léčbu drogových závislostí. Pro podchycení této klíčové populace však může být nezbytné provozovat oba uvedené modely testování. Identifikace postupů využívajících zdroje co nejefektivněji vyžaduje porozumění samotným postupům a skupinám obyvatel, pro něž jsou určeny. Různé postupy mohou být nákladově efektivní pro různé populace.

#### *5. krok: Monitorace, vyhodnocení a upravení činnosti v rámci programu testování*

Mají-li programy testování na hepatitidu podchytit zamýšlené skupiny obyvatel a identifikovat v minulosti nediagnostikované osoby s HCV infekcí, je třeba provádět i následný monitoring a hodnocení. Dlouhodobý úspěch programů zajistí pouze pravidelné hodnocení a měření dopadů různých postupů testování na hepatitidu C, posouzení intervencí ke zvyšování četnosti testování, ke zvyšování procentuálního poměru pozitivně testovaných, vyhodnocení nákladů a změn v prevalenci hepatitidy C v různých skupinách populace a následná úprava programů podle zjištění z těchto hodnocení. K tomuto postupu náleží i následující aktivity:

1. Revidování cílů a postupů testování na hepatitidu v daném státě tak, aby byli lépe podchycováni jedinci, kteří prozatím nebyli diagnostikováni, s přihlédnutím k jejich zařazení do léčby.
2. Vypracování a dodržování národního plánu pro rozšiřování a cílení testování na hepatitidu v souladu s plánem léčby.
3. Hodnocení již implementovaných programů na základě rutinního monitorování, posuzování konkrétních programů a průzkumů mezi běžnou populací i mezi dozorovými orgány.
4. Služby testování rovněž potřebují vlastní rámec pro monitorování a hodnocení. V roce 2016 WHO zveřejnila rámec pro monitorování a hodnocení hepatitidy B a C (Monitoring and

evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. [Monitorování a hodnocení virové hepatitidy B a C: doporučené ukazatele a rámec.] Ženeva: WHO, 2016), který navrhuje deset základních ukazatelů, a zohledňuje procentuální poměr osob s diagnostikovanou infekcí HBV nebo HCV.

**Tabulka 51. Zjednodušená vzorová šablona k zanesení výsledků základního vyhodnocení služeb testování**

Příklady skupiny obyvatel	Prevalence infekce ve skupině	Procentuální zastoupení osob s danou charakteristikou	Odhadovaná velikost skupiny	Odhadované procentuální zastoupení infikovaných náležících do dané skupiny obyvatel	Počet testů provedených za rok	Procentuální zastoupení osob, které znejí svůj zdravotní stav	Zdravotnická nebo komunitní zařízení poskytující službu		
							Zařízení	Silné stránky	Slabé stránky
Běžná populace	XX %	100 %	XXXXXX	100 %	XXXX	XX %	Zařízení zajišťující primární péči		
							Nemocnice		
Těhotné ženy	XX %	XX %	XXXXXX	XX %	XXXX	XX %	Prenatální kliniky		
Injekční uživatelé drog (PWID)	XX %	XX %	XXXXXX	XX %	XXXX	XX %	Zařízení zajišťující substituční léčbu opioidových závislostí (OST)		
Muži mající sex s muži (MSM)	XX %	XX %	XXXXXX	XX %	XXXX	XX %	Terénní služby		
Osoby podstupující	XX %	XX %	XXXXXX	XX %	XXXX	XX %	Dialyzační centra		

## 2. Organizace péče o HCV

### 2.1. Testování

Testování probíhá ve smyslu výše definovaných strategických přístupů jak v terénních programech, komunitních centrech, programech sociálních služeb, tak i ve zdravotnických zařízeních nejrůznějších úrovní a typů. V závislosti na okolnostech a konkrétních prostředích je zvolena jedno či dvoukroková strategie testování za dodržení pravidel testování.

### 2.2. Léčba

Jedinou akceptovatelnou variantou léčby v ČR je léčba pomocí kombinace přímo působících virostatik (DAA), a to s preferencí pangenotypových režimů. Všechny léčivé přípravky této skupiny jsou v ČR hrazeny dle pravidel pro centrovou léčbu (symbol „S“). Tuto vysoce specializovanou péči poskytuje síť pracovišť odbornosti hepatogastroenterologie nebo infekčního lékařství, Obrázek 23. Vzhledem k okolnostem, problematice péče o rizikové skupiny (zejména o PWID), které si vyžadují naplnění mnoha specifických předpokladů, neexistují racionální důvody pro požadavky dále počet pracovišť navyšovat. Centralizace a nutnost vysoké úrovně specializace vyplývající i ze znění tohoto KDP jsou nezbytnou podmínkou racionální péče o HCV infekci a racionální využití prostředků směřujících do léčby a časně diagnostiky HCV infekce.

### 2.3. Doporučení pro organizaci péče o PWID

Následující text respektuje všechny zásady týkající se péče o PWID ve smyslu všech výše zmíněných kapitol týkajících se této klíčové skupiny osob.

#### 2.3.1. Testování v adiktologických programech

Dobrovolné testování na HCV a související poradenství je důležité aktivně nabízet všem injekčním uživatelům drog a je třeba jej provádět jak v komunitním, tak i v klinickém prostředí. Vedle testování a poradenství iniciovaného ze strany poskytovatelů péče se doporučuje rovněž komunitní testování a poradenství s návazností na preventivní a léčebné služby. Testování na HCV a související poradenství musí probíhat na dobrovolné bázi, nesmí se pojit s žádným nátlakem a musí být součástí komplexního programu preventivní a léčebné péče. Rovněž musí existovat jasná a fungující návaznost mezi testováním na HCV, léčbou a další péčí pro osoby, jimž test vyjde pozitivně, a službami v oblasti prevence u těch, jejichž test bude negativní.

Ve vztahu k testování je třeba dodržovat mezinárodní standardy pro dobrovolné testování a související poradenství, zejména je třeba dodržovat pět hlavních zásad ve vztahu k testování:

1. Poskytnutí poradenství a informací o problematice HCV před a po testování.
2. Souhlas s testováním je jednoznačně dobrovolný.
3. V každé fázi procesu testování je nutné dodržet zásady ochrany soukromí testované osoby (informace o testovaném i o výsledku testu).
4. Poskytovatelé testování musí zajistit správnost výsledků testování.
5. Musí být zajištěna kontinuita péče v případě, že test vyjde pozitivní, tedy návaznost na brzkou léčbu HCV.

Předtestové poradenství spočívá v důvěrném rozhovoru mezi klientem a poradcem, jehož cílem je poskytnout přesné informace o testu a důsledcích jeho pozitivního, resp. negativního výsledku, aby tak osoba, jež má být testována, měla možnost se zasvěceně a zodpovědně rozhodnout o testování a všem, co s ním souvisí.

Cílem poradenství před testováním je posoudit, zda je klient schopen absolvovat test a porozumět jeho výsledkům, připravit klienta na provedení testu (včetně všech úkonů s tím spojených) a poskytnout informace o příslušných onemocněních. Osoba provádějící test musí být schopna adekvátně vysvětlit důsledky informace, že člověk je/není infikován virem hepatitidy C. Důležité je diskutovat sexuální orientaci, vztahy a možné rizikové chování související se sexuálními praktikami a užíváním drog, což má klientovi pomoci pochopit jeho vlastní rizikové chování a předcházet tak přenosu nákazy. V zájmu navázání prvotního konstruktivního vztahu s klientem mu poradce musí dát najevo vstřícnost, nepředstíraný zájem a empatii. Tato sounáležitost přispěje k vybudování důvěry. Je důležité vystupovat vůči klientovi profesionálně, s respektem a mít na paměti, že některé typy rizikového chování, např. užívání drog nebo komerční sex, mohou pro klienty představovat citlivé oblasti, o nichž se jim může obtížně mluvit. S klientem je potřeba jednat tak, aby neměl z celého procesu testování špatný pocit, aby chápal roli poradce a byl srozuměn s obsahem a účelem sezení.

Ať už se testování provádí v jakémkoli prostředí, všichni klienti musí být informováni o základních pravidlech testování: důvěrnosti a anonymitě informací, informovaném souhlasu a ev. právu odmítnout test po absolvování předtestového poradenství. Poskytovatelé musí rovněž doporučit testované osobě, aby kontaktovala všechny, jimž hrozí riziko, pokud bude výsledek testu pozitivní.

Pokud jde o test samotný, je nezbytně nutné dodržet následující kroky:

1. Srozumitelně vysvětlit jednotlivé kroky testování a poradenství, zejména:
  - celkový průběh a jednotlivé úkony v rámci testování;
  - popis hlavních charakteristik a validitu použitého testu (RDT, laboratorního);
  - zdůraznit období tzv. „sérologického okna“;
  - význam výsledků testu (včetně služeb, které jsou k dispozici jak v případě negativního, tak pozitivního výsledku testu).
2. Klást důraz na mlčenlivost a ochranu soukromí při nakládání s informacemi o výsledcích testu a následné kroky v případě pozitivního výsledku. Během této fáze musí poradce s klientem rovněž otevřít téma očekávaného výsledku, možné reakce na něj a pohovořit o výhodách a nevýhodách absolvování testu.
3. V případě použití dvoukrokové varianty testování je nutné vysvětlit jednotlivé postupy související s konfirmačním testováním (ověření viremické HCV infekce).
4. Je důležité zdůraznit, že HCV je chronické onemocnění, které se dá kompletně vyléčit.

Pro účely ověřování pozitivních výsledků testů a zprostředkovávání návazné léčby a další péče jsou zavedeny jasně dané postupy, které odpovídají národním strategiím a algoritmům pro testování HCV a které jsou podrobně rozebrány v příslušných kapitolách tohoto KDP.



### 2.3.2. Péče o uživatele drog v HCV centrech

V péči o uživatele drog existují četné překážky, z nichž nejvýznamnější je chybění zdravotnických zařízení, která jsou péči o PWID přizpůsobena. Pokud jsou tito nemocní k léčbě odesláni do sekundárních nebo terciárních center, velmi často nedodrží smluvený termín vyšetření a jsou následně vystaveni stigmatizaci a péče je jim odepřena nebo odložena. Odepření péče bývá založeno na falešném přesvědčení o nízké účinnosti léčby HCV u PWID, o špatné adherenci k léčbě a o vysokém riziku reinfekce. Současná literární data však prokazují, že i ve skupině PWID lze dosáhnout vysoké úspěšnosti léčby, se SVR více než 90 % i u osob pokračujících v užívání drog nebo u osob v substitučních programech.

Rovněž v České republice jsou PWID vnímáni jako obtížně léčitelná populace, nicméně díky vysokému procentu zastoupení PWID v nově diagnostikovaných případech HCV infekce nelze eliminace dosáhnout bez léčby bývalých i pokračujících PWID. Režim center pro léčbu HCV se proto musí přizpůsobit charakteru léčených pacientů. Tito nemocní mají obavy z návštěvy nemocnice, stále u nich panují obavy z provedení jaterní biopsie jako součásti diagnostiky HCV infekce. Typický je nedostatek prostředků na cestování, netrpělivost a nedochvilnost, zejména v ranní hodinách. Tito, obvykle mladí nemocní, mají horší schopnost pravidelného užívání léků. V mnoha případech nejsou schopni dlouhodobého plánování svých denních aktivit. Léčba HCV infekce v této skupině je přitom významným faktorem vedoucím k eliminaci HCV v populaci, vede k jejich destigmatizaci a je nedílnou součástí léčby závislosti.

Důležitým faktorem je komunikace HCV center s Kcentry, terénními programy, adiktology a substitučními centry. Přímé nasměrování pacienta do centra, které poskytuje DAA, významně urychlí poskytnutí protivirové léčby. Klienti mohou využít asistence pracovníků K center k návštěvě ambulance či nemocnice, což vede ke snížení obavy z návštěvy lékaře a odmítnutí péče, stejně tak i vyšší šanci dodržet sjednanou schůzku. Schopnost nemocného začlenit se do léčby obvykle dobře posoudí adiktolog či sociální pracovník, testy na přítomnost drog v případě léčby HCV infekce nejsou indikovány. Vzhledem k charakteru infekce a riziku přenosu ve skupině PWID není vhodné vyžadovat doporučení k vyšetření specialistou po provedení screeningového testu. Zcela zásadním prvkem v organizaci práce v HCV centru poskytujícím léčbu PWID je možnost přijít k vyšetření i odběru krve v průběhu celého dne, s ohledem na životní styl klienta a případně jeho pracovní zařazení. Všechna vyšetření potřebná k zahájení léčby musí proběhnout již při prvním kontaktu centra s klientem (tzv. all-in-one přístup). Tato návštěva musí zahrnovat 2 následující kroky:

1. Odběr krve (především ověření viremické HCV infekce)
2. Abdominální sonografii včetně neinvazivního stanovení pokročilosti jaterní fibrózy (elastografii jaterní)

Ověření viremické HCV infekce, tj. vyšetření HCV RNA v krvi testované osoby, je třeba preferenčně provádět formou rychlého diagnostického testu, který poskytuje výsledek během několika hodin od odběru krve. Centrum léčby HCV infekce, které poskytuje léčbu PWID, musí být takovým přístrojem vybaveno. Vzhledem k dostupnosti pangenotypových režimů léčby HCV není třeba vyčkávat stanovení HCV genotypů. Časné zahájení léčby je důležité, aby PWID pacient nebyl ztracen ze sledování již v průběhu diagnostického procesu. Počet vyšetření v průběhu léčby může být minimalizován díky vysoké bezpečnosti v současnosti používaných léčebných režimů a absenci nežádoucích účinků.

Pacienti musí být podrobně poučeni, jak léky brát, aby na ně nezapomínali. Dalším nezbytným prvkem systému poskytování péče je přítomnost pracovníka K centra při vydávání léků a poučení pacienta. Pečlivě musí být probrány rovněž lékové interakce, zejména u nemocných s psychiatrickou komorbiditou. Pacienti musí mít možnost nepřetržitě telefonické nebo emailové konzultace. Každá návštěva má být naplánována s rezervou nejméně několika dní pro případ, že by se nemocný k návštěvě nedostavil včas, aby léčba nebyla přerušena. Nemocným bez stabilního bydlení je obvykle pracovníky K centra nabídnuta možnost uložení léků v K centru a jejich denní výdej. Úspěšně vyléčení pacienti musí být opakovaně poučeni o rizicích reinfekce a musí jim být nabídnuta veškerá podpora v podobě *harm reduction* přístupů, včetně zařazení do substituční léčby v případě uživatelů opioidů.

## 2.4. Doporučení pro organizaci péče o osoby ve vězení

### 2.4.1. Východiska

Vězeňská populace sestává z osob ve výkonu trestu odnětí svobody (VTOS), osob ve výkonu vazby (VV) a osob ve výkonu ochranné detence. Stav vězňů na počátku roku 2020 jsou kolem 21 tis. osob celkem, z toho méně než 10 % osob je ve VV a necelých 0,5 % v detenci. Prevalenci anti-HCV u vězňů v ČR lze z limitovaných zdrojů dat Vězeňské služby a na základě v minulosti provedených šetření odhadnout kolem 30–35 %, dle novějších dat se blíží k 40 %. Těmto údajům odpovídá přibližně pozitivita HCV RNA ve 25 %. Kromě důsledků pro zdraví infikované osoby představuje takto definovaná HCV infikovaná populace i potenciální zdroj HCV infekce pro spoluvězně i pro společnost v období po propuštění. Vězněné osoby představují z hlediska rizik přenosu HCV specifickou subpopulaci, která odráží výskyt HCV infekce ve vysoce rizikových skupinách dané oblasti. V ČR především ve skupině problémových uživatelů drog. Osoby z této rizikové skupiny se ve vězeňství koncentrují zejména proto, že s nárůstem míry rizikového chování závislých osob a související progresí jejich psychosociální deteriorace obvykle koreluje i narůstající frekvence kriminálního chování, které pak častěji vede k uvěznění. S tím souvisí i v současnosti omezená dostupnost protidrogových služeb pro problémové uživatele drog, dále pak i známé dlouhodobé systémové problémy našeho soudnictví, které se odrážejí v nepříznivé situaci ve vývoji počtu vězňů, netrestání či odkládání trestů za méně významné delikty s jejich následnou kumulací. Zejména u závislých osob páchajících opatrovací drogovou kriminalitu to pak běžně vede k dlouhým trestům s dalším narušením sociálních vazeb limitujícím reintegraci do běžného života bez drog. Specificky se ve vězeňství uplatňuje přenos intrainstitucionální. Podmínky k němu jsou primárně determinovány koncentrací osob s anamnézou rizikového chování, ve kterém často pokračují, či jej modifikují dle místních podmínek výkonu trestu. U některých může pobyt ve vězení napomoci k dosažení abstinence či užívání drog omezit, u jiných naopak indukovat přechod k více škodlivým vzorcům užívání.

Základní cesty šíření HCV infekce ve věznicích ČR jsou dva:

#### 1. Tetování

Tetováno je více než 90 % vězňů, tetování se stalo společenskou normou. Tetování je většinou prováděno v nesterilních podmínkách v místě s vysokým počtem zdrojů HCV infekce. V současnosti je vzhledem k plošnému rozsahu nejspíše nejčastější příčinou přenosu HCV ve vězeňských zařízeních.

#### 2. Injekční aplikace drog

Rozsah kolísá v jednotlivých věznicích, v některých je významný. Je obvyklé, že v případech, kdy na oddíl věznice pronikne droga, je zpravidla aplikována jednou stříkačkou a jehlou více osobami následně s extrémně vysokou mírou rizika přenosu.

V menší míře se uplatňuje sdílení ostrých předmětů, zejména k osobní hygieně, a nechráněný pohlavní styk.

Předpokladem efektivních a cílených intervencí je znalost rozsahu problému a jeho dynamiky v jednotlivých organizačních jednotkách vězeňského systému. Časná identifikace infikovaných osob přicházejících do jednotlivých věznic a rozkrytí lokálních intrainstitucionálních cest přenosu je základem efektivní odpovědi ve smyslu specifických intervencí k omezení přenosu, jako je edukace a poradenství, harm-redukční opatření a zejména specifická protivirová léčba zdrojů infekce.

Postpenitární péče o osoby rizikově užívající drogy je v ČR nedostatečná, souvisí s tím omezená či chybějící návazná péče a dohled na osoby ohrožené infekčními chorobami. Přetrvává problém stigmatizace osob užívajících drogy včetně souvisejících přenosných chorob. Během pobytu ve vězení je vzhledem k těmto zmíněným okolnostem zcela unikátní šance poskytnout zdravotní služby osobám, které jsou obtížně dosažitelné ve svém přirozeném prostředí.

#### 2.4.2. Testování uvězněných osob

Dle platného metodického doporučení jsou v současné době testovány na anti-HCV všechny osoby při vstupu do vězeňského systému. Tímto způsobem by měly být identifikovány potenciální zdroje infekce přicházející do systému. Následné testování pak již probíhá obvykle po specifické expozici či při klinických příznacích infekce, není již řešeno systémově. To je také limitem zejména pro identifikaci infekcí, ke kterým dochází uvnitř vězeňského systému.

#### 2.4.3. Doporučená testovací strategie ve věznicích

V závislosti na konkrétních okolnostech a možnostech v daném prostředí lze pro testování v kterémkoliv z níže doporučených časových bodů zvolit jedнокrokovou i dvoukrokovou strategii testování. V obou případech je vždy třeba dbát dodržování všech zásad testování tak, jak jsou podrobně rozebrány v kapitole 0 a v dalších kapitolách týkajících se vysoce rizikových populací. Nedílnou součástí všech testovacích procedur je také systematické poskytování předtestového i potestového poradenství (viz kapitola 3) a provázanost s poskytováním specializované léčebné péče.

#### 2.4.4. Doporučené časové body pro testování ve věznicích

- Vstup do systému – okamžik nástupu do vazební/nástupní věznice
- Periodické testování asymptomatických osob v intervalu 6 měsíců
- Okamžité testování „ad hoc“ při rozvoji klinických příznaků onemocnění, při průkazu expozice HCV apod.
- Výstupní testování – okamžik propuštění z výkonu trestu odnětí svobody

#### 2.4.5. Specifická protivirová léčba

Specifická protivirová léčba je ve vězeňském systému realizována podle stejných pravidel jako v ostatních situacích, prostředích a komunitách. Zahájena by měla být neodkladně po provedení nezbytných vyšetření, a to především za účelem omezení intrainstitucionálního přenosu HCV.

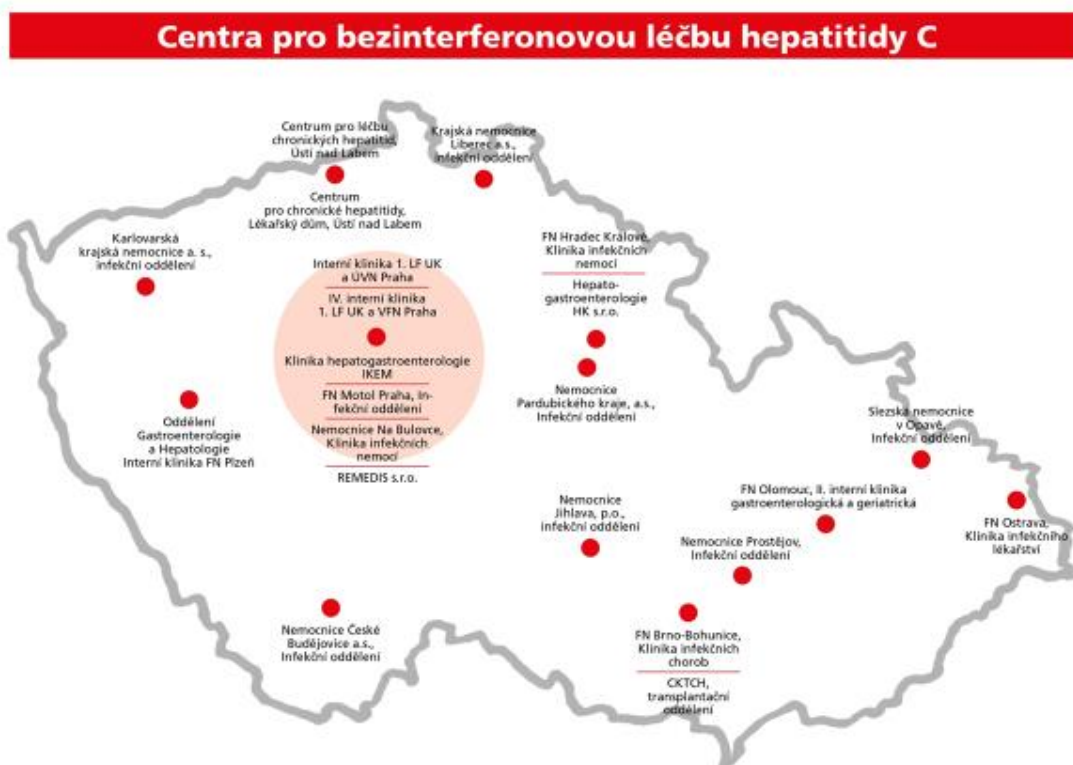
### 2.5. Využití zdrojů

Naplnění tohoto KDP povede pravděpodobně k navýšení prostředků souvisejících s testováním definovaných cílových skupin.

Úhrada léčby HCV infekce pro síť pracovišť v ČR je definována samostatnou kapitolou Úhradové vyhlášky MZČR. V posledních letech se meziroční nárůst prostředků na léčbu HCV infekce pohybuje mezi 20–30 %. Při zachování takto definovaného meziročního nárůstu nebude ani při naplnění všech cílů tohoto KDP pravděpodobně vytvořen tlak na další navýšování prostředků pro léčbu HCV. Důvody tohoto tvrzení jsou především následující:

1. Realizace všech doporučení KDP bude pozvolná, tudíž i nárůst osob s nově prokázanou HCV infekcí bude pozvolný. Léčba osob PWID a osob ve výkonu trestu odnětí svobody (VTOS) s HCV infekcí ve velké míře probíhá už nyní.
2. Vzhledem k vývoji na trhu s léčivými přípravky DAA je pravděpodobný další pokles jednotkové ceny těchto přípravků.

Obrázek 23. Pracoviště poskytující léčbu DAA v České republice



## Centra pro bezinterferonovou léčbu hepatitidy C

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <p><b>1. Klinika hepatogastroenterologie IKEM</b><br/>Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4<br/>MUDr. Soňa Franková, Ph.D.<br/>doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.<br/>Kontakty: jan.sperl@ikem.cz; Telefon: 261 364 003<br/>sona.frankova@ikem.cz; Telefon: 261 362 624;<br/>cecko@ikem.cz; www.cecko.ikem.cz</p> | <p><b>8. CKTCH, transplantační oddělení</b><br/>Pekařská 53, 656 91 Brno<br/>MUDr. Libuše Husová, Ph.D.<br/>Kontakty: libuse.husova@cktch.cz;<br/>Telefon: 543 182512<br/>vladimir.mejzlik@cktch.cz; Telefon: 543 182 544</p> | <p><b>16. FN Ostrava, Klinika infekčního lékařství</b><br/>17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba<br/>doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.<br/>Kontakt: Telefon: 597 374 278, 597 374 279</p>   |
| <p><b>2. Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha</b><br/>U Vojenské nemocnice 1200/1, 169 02 Praha 2<br/>prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.<br/>Kontakty: hepc@uvn.cz; Telefon: 973 203 128</p>  | <p><b>9. Nemocnice Pardubického kraje, a.s.,<br/>Infekční oddělení</b><br/>Kyjevská 44, 532 03 Pardubice<br/>prim. MUDr. Pavel Němec<br/>Kontakt: Telefon: 466 014 605</p>  | <p><b>17. Nemocnice České Budějovice, a.s.,<br/>Infekční oddělení</b><br/>8. Němcově 585/54, 370 01 České Budějovice<br/>prim. MUDr. Aleš Chrdle<br/>Kontakt: elektronický objednávací formulář na<br/>stránce oddělení: www.nemcb.cz/oddeleni/infekcni-<br/>oddeleni/</p> |
| <p><b>3. IV. interní klinika VFN</b><br/>U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2<br/>prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.<br/>Kontakty: radan.bruha@vfn.cz; Telefon: 224 962 465</p>   | <p><b>10. Centrum pro léčbu chronických hepatitid</b><br/>Na Kabátě 285, 401 13 Ústí nad Labem<br/>Ordinace Lékaře specialisty<br/>– infekční prim. MUDr. Pavel Dlouhý<br/>Kontakt: infekce.usti@kzcr.cz</p>                  | <p><b>18. Nemocnice Na Bulovce,<br/>Klinika infekčních nemocí</b><br/>Budínova 2, 180 81 Praha 8<br/>MUDr. Viktor Aster, Ph.D.<br/>Kontakt: Telefon: 777 293 307</p>   |
| <p><b>4. REMEDIS s.r.o.</b><br/>Vladimírova 10, 140 00 Praha 4<br/>MUDr. Vratislav Řehák<br/>Kontakty: ordinace@remedis.cz;<br/>Telefon: 226 216 200, 724 260 023</p>   | <p><b>11. Centrum pro chronické hepatitidy, Lékařský dům</b><br/>V Jirchářích 62/2, 400 01 Ústí nad Labem<br/>prim. MUDr. Petr Dlouhý<br/>Kontakt: Telefon: 475 220 838</p>   | <p><b>19. Krajská nemocnice Liberec, a.s.,<br/>Infekční oddělení</b><br/>Husova 357/10, 460 63 Liberec<br/>prim. MUDr. Adam Vitouš<br/>Kontakt: Telefon: 485 312 297</p>   |
| <p><b>5. Oddělení Gastroenterologie a Hepatologie<br/>Interní klinika FN Plzeň</b><br/>Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň Lochotín<br/>MUDr. Václav Hejda<br/>Kontakt: 1IKhepatitidaC@fnplzen.cz</p>   | <p><b>12. Slezská nemocnice v Opavě, Infekční oddělení</b><br/>Olomoucká 470/86, 746 01 Opava<br/>prim. MUDr. Petr Kůmpel<br/>Kontakt: Telefon: 553 766 353</p>   | <p><b>20. Nemocnice Jihlava, Infekční oddělení</b><br/>Vrchlického 59, 586 33 Jihlava<br/>MUDr. Josef Škárek<br/>Kontakt: Telefon: 567 157 352</p>   |
| <p><b>6. FN Olomouc, II. interní klinika<br/>gastroenterologická a geriatrická</b><br/>I.P. Pavlova 185/6, Nová Ulice, 779 00 Olomouc<br/>MUDr. Květoslava Aiglová, Ph.D.<br/>Kontakty: aiglovi@volny.cz; Telefon: 588 443 280,<br/>588 445 301</p>   | <p><b>13. FN Brno-Bohunice, Klinika infekčních chorob</b><br/>Jihlavská 20, 602 00 Brno<br/>prof. MUDr. Petr Husa, CSc.<br/>Kontakty: husa.petr@fnbrno.cz,<br/>husa.petr2@fnbrno.cz</p>                                       | <p><b>21. Karlovarská krajská nemocnice, a.s.,<br/>Infekční oddělení</b><br/>Bezručova 1190/19, 360 01 Karlovy Vary<br/>MUDr. Kateřina Záleská<br/>Kontakt: katerina.zaleska@kkn.cz</p>  |
| <p><b>7. Hepatogastroenterologie HK, s.r.o.</b><br/>Hepato-Gastroenterologie HK, s.r.o.,<br/>Hradecká Poliklinika III.,<br/>tř. E. Beneše 1549/34, 500 12 Hradec Králové<br/>MUDr. Miroslava Volfová, CSc.<br/>Kontakty: www.hepato-gastro.com;<br/>Telefon: 495 218 475</p>                        | <p><b>14. FN Motol Praha, Infekční oddělení</b><br/>V Úvalu 84, 150 06 Praha 5<br/>vedoucí lékař MUDr. Martin Tulach<br/>Kontakt: martin.tulach@fnmotol.cz</p>  | <p><b>22. Středomoravská nemocniční, a.s.<br/>- Nemocnice Prostějov, Infekční oddělení</b><br/>Mathonova ulice 291/1, 796 04 Prostějov<br/>prim. MUDr. Zdeněk Prokeš<br/>Kontakt: Telefon: 582 315 331, 582 315 311</p>  |

### 3. Poradenství spojené s testováním anti-HCV

Následující kapitola se věnuje poradenství a službám poskytovaným před testováním na HCV. Dále pojednává i o poradenství poskytovaném po absolvování testů jednotlivcům, u kterých byla diagnostikována chronická infekce HCV, stejně jako těm, u nichž byl výsledek testu negativní či neprůkazný.

#### 3.1. Klíčové body

- Pro všechny služby testování hepatitidy je zcela klíčových pět základních aspektů (viz kapitola 1.1.2) (souhlas testované osoby, důvěrnost informací, poradenství, přesnost výsledků testu a propojení testování s prevencí, léčbou a péčí).
- Ústní souhlas obvykle stačí, ale kdokoli by měl mít možnost testování odmítnout. Povinné testování není odůvodnitelné.
- Služby testování na virovou hepatitidu musí být poskytovány tak, aby byly veškeré výsledky testů a informace o klientech přísně důvěrné. Ačkoli je informování členů rodiny a zdravotníků obvykle prospěšné, musí jim být informace poskytovány vždy a jedině se souhlasem testované osoby.
- Každá osoba s pozitivním výsledkem testu na hepatitidu B nebo hepatitidu C by měla obdržet odborné poradenství. Osoby s negativními výsledky testu na hepatitidu B nebo C obvykle potřebují pouze stručné informace o tom, jak zabránit budoucí infekci virovou hepatitidou, případně kde a jak zajistit prevenci. Takovým klientům by rovněž měla být nabídnuta vakcinace proti HBV. Osoby s trvale vysokým rizikem, jako např. injekční uživatelé drog (PWID), obvykle vyžadují aktivnější podporu a přesměrování na služby zaměřené na minimalizaci zdravotního poškození.
- Provázanost s prevencí, léčbou a péčí je jednou z nedílných součástí testování na virovou hepatitidu.

#### 3.2. Podpora informovanosti o testování

Podle aktuální úrovně informovanosti a povědomí o hepatitidě v různých zemích a prostředích je vhodné či nezbytné realizovat všeobecnou propagační a osvětovou kampaň týkající se testování na virovou hepatitidu a informovat o jeho dostupnosti, a to například prostřednictvím hromadných sdělovacích prostředků, jako je rozhlas a televize, billboardů a plakátů nebo na internetu a sociálních médiích. V některých zemích je podle potřeby třeba zaměřit propagační činnost na specifické populace, v nichž je míra testování na virovou hepatitidu nedostačující, jako jsou například injekční uživatelé drog (PWID). Důležité je i srozumitelné značení, tištěné informace či plakáty, které klienty nasměrují k testování ve zdravotnických zařízeních (např. na klinikách prenatální medicíny, klinikách pro léčbu pohlavně přenosných onemocnění či TBC), v komunitních zařízeních nebo prostřednictvím mobilních služeb.

##### 3.2.1. Vytváření příznivého prostředí

Klíčem k dosažení účinku intervencí v rámci zdravotnického sektoru je využití strategií, opatření a postupů, jež obvykle stojí mimo oblast zájmu tohoto sektoru. Orientace na problémy, jako je kupříkladu snížení stigmatizace a diskriminace, posílení pravomocí komunit či přezkum příslušných státních zákonů, politik a praxe, může být vhodným způsobem, jak zvýšit četnost testování na virovou

hepatitidu a podpořit jeho provázanost s prevencí, péčí a léčbou. Obzvláště tato opatření mohou zlepšit dostupnost, akceptovatelnost, četnost, pokrytí, kvalitu a účinnost intervencí k podpoře testování u populací, které v současnosti nejsou ochotné testy podstupovat nebo jsou pro ně špatně dostupné, např. injekční uživatelé drog (PWID).

### 3.2.2. Poskytnutí informací před testováním

Díky zvyšující se dostupnosti rychlých diagnostických testů (RDT) získává řada testovaných orientační výsledky sérologického testu již v den testování. Intenzivní poradenství před uskutečněním testu tak není nezbytné – naopak může být překážkou pro poskytnutí služby. V závislosti na místních podmínkách a zdrojích lze předběžné informace předávat prostřednictvím individuálních nebo skupinových informativních setkání či prostřednictvím médií (např. plakáty, brožury, webové stránky či krátké videoklipy vysílané v čekárnách zdravotnických zařízení). V případě testování dětí a dospívajících by informace měly být přizpůsobeny jejich věku tak, aby jim porozuměli.

Nabídka či doporučení testování na virovou hepatitidu jednotlivcům či skupinám musí zahrnovat jasné a srozumitelné informace o:

- Virové hepatitidě a přínosech testování na hepatitidu C; významu pozitivního/negativního výsledku testu;
- Krátký popis možností prevence;
- Důvěrné povaze výsledku testu a dalších informací sdělených klientem;
- Potenciálně negativních důsledcích testování pro klienta z prostředí, kde je stigmatizováno nebo dokonce kriminalizováno určité sexuální chování či chování spojené s injekčním užíváním drog, případně kde pozitivní výsledek testu může vést k diskriminaci v zaměstnání či při uzavírání pojistných smluv apod. a s tím spojenými finančními důsledky, ať již kvůli samotnému podstoupení testu, nebo jeho pozitivnímu výsledku. Dále by měly být řádně vysvětleny praktické důsledky pozitivního výsledku testu, a to i pro případy forem onemocnění, pro něž v současnosti není dostupná žádná léčba.

### 3.2.3. Poradenství a služby po testování

#### 3.2.3.1. Pro klienty s pozitivním výsledkem testu

Poradenství mohou zajišťovat zdravotníci, profesionální poradci, sociální pracovníci a vyškolení laici. Níže uvádíme informace, které by měli zdravotníci i ostatní výše jmenovaní poskytovat klientům s pozitivními výsledky testu na anti-HCV. Poradenství by se však mělo vždy odvíjet v reakci na konkrétní situaci každého jednotlivce a mělo by jí být přizpůsobeno.

- Vysvětlete výsledky testu a diagnózu.
- Poskytněte srozumitelné informace o dalších testech, které jsou potřeba k potvrzení virové infekce a stanovení míry poškození jater, o indikacích k léčbě HCV a jejích přínosech i o místech, kde a za jakých podmínek se testovaným dostane příslušné péče a léčby (i poučení či radu v případě, že aktuálně léčba není dostupná).
- Aktivně odkažte klienta ke klinické léčbě virové hepatitidy a smluvte schůzku na konkrétní čas a datum – tj. osoba provádějící test schůzku domluví nebo, pokud se služby testování a léčby nacházejí společně v jednom zařízení, klienta na schůzku doprovodí.
- Informujte klienta o tom, jak zabránit přenosu infekce.

- Poradenství o doporučeném životním stylu, včetně vyhodnocení spotřeby alkoholu a doporučení k omezení jeho konzumace (balíček ASSIST Světové zdravotnické organizace zahrnuje screeningový test na užívání alkoholu, návykových látek a kouření), doporučení týkajících se stravování a fyzických aktivit.<sup>369</sup>
- Prodiskutujte možné zveřejnění výsledku testu a rizika/přínosy takového předání informace, zejména mezi partnery. Nabídněte poradenství pro páry k podpoře vzájemného informování.
- Podpořte a nabídněte testování na HCV pro členy rodiny, včetně dětí a sexuálních partnerů. To lze provést jednotlivě, na základě párového testování nebo oznámení partnera.
- Podle potřeby poskytněte další doporučení týkající se prevence, poradenství, podpory a dalších služeb. Příkladem může být diagnostikování a léčba HIV, TBC a pohlavně přenosných onemocnění, doporučení antikoncepce, prenatální péče, snížení konzumace alkoholu, substituční léčba opioidových závislostí (OST), zásobování sterilními jehlami a injekčními stříkačkami či stručné poradenství týkající se bezpečného sexu.
- Specifika přístupu u speciálních skupin jedinců. U některých skupin jedinců, jako jsou např. injekční uživatelé drog (PWID) či osoby s duševní poruchou, by mělo být poradenství po absolvování testu intenzivnější a mělo by být doplněno pokračujícím poradenstvím ze strany komunitních zdravotníků a návaznými službami typu OST (substituční léčba opioidových závislostí). Poradce s obdobnou zkušeností může infikovaným pomoci pochopit diagnózu a podpořit je v podstoupení následné péče a léčby z pozice tzv. „peer navigator“ (kolegy navigátora), který pomáhá s hledáním, výběrem a získáním služeb v celém jejich rozsahu. Peer navigator je tak potenciálně schopen zvýšit počet testovaných, kteří zahájí léčbu. Další text KDP se zabývá specifiky testování u konkrétních skupin, jakými jsou např. těhotné ženy a šestinedělky, adolescenti či děti.

### 3.2.3.2. *Pro klienty s negativním výsledkem testu*

Osobám, výsledky jejichž testů HCV jsou negativní, by měly být předány stručné zdravotní informace související s výsledkem testu. Obecně platí, že zdlouhavé a příliš podrobné konzultace nejsou žádoucí, neboť odčerpávají pracovní síly, které by měly poskytovat poradenství klientům s pozitivním výsledkem testu. Poradenství osobám s negativním výsledkem testu by mělo zahrnovat následující aspekty, obzvláště v prostředích s vysokou prevalencí infekce:

- Vysvětlení negativního výsledku testu;
- Nabídka očkování proti HBV a informování o možnostech prevence proti infikování, případně odkázání na další služby aktivní v prevenci poškozování zdraví;
- Opakované otestování na HCV podle intenzity klientovy expozice infekci nebo podle průběžného rizika expozice. Většina klientů opakované testování k ověření negativního výsledku testu nepožaduje, obzvláště v případech, kdy nejsou exponováni trvalému riziku. Přesto některé osoby, u nichž byl výsledek původního testu negativní, přistoupí k opětnému otestování právě z důvodu přetrvávajícího rizika, především v případě HCV, v ojedinělých případech i HBV, pokud daná osoba nebyla dosud očkována. Do této skupiny řadíme osoby z vysoce rizikových populací, jako jsou injekční uživatelé drog (PWID), sexuální pracovníci či muži mající sex s muži (MSM); osoby, jejichž partner či člen rodiny byl pozitivně testován na HBsAg či HCV RNA; těhotné ženy z prostředí s vysokou prevalencí (při každém těhotenství);



jedinci s diagnostikovanou nebo léčenou HIV či pohlavně přenosnou chorobou; motivování klienta k zopakování testu na potvrzení diagnózy, pokud je původní výsledek neprůkazný.

## 4. Formy poskytování služeb testování virové hepatitidy C (příklady z praxe)

Tato kapitola přináší přehled nejrůznějších forem testování ve zdravotnických a komunitních zařízeních, zodpovídá otázku, kde testovat, a podporuje plnění doporučení koho testovat na virovou hepatitidu C.

### 4.1. Klíčové body

- Testování na virovou hepatitidu C lze provádět v různých populacích a prostředích, a to jak ve zdravotnických, tak v komunitních zařízeních.
- Řada postupů popsaných v této kapitole vedla k prokazatelnému zvýšení pokrytí a efektu testování na HIV, a lze je tudíž aplikovat i na testování na virovou hepatitidu.
- Testování mohou zajišťovat zdravotnická zařízení primární péče či ambulance v rámci specializovaných klinik jako např. zdravotnická zařízení zabývající se léčbou HIV, STD (pohlavně přenosných chorob) či TBC, prenatální kliniky, poskytovatelé služeb OST (substituční léčba opioidových závislostí), lůžková oddělení okresních, krajských či regionálních nemocnic a soukromé kliniky. Testování v komunitních zařízeních lze nabízet prostřednictvím terénních/mobilních, domácích či podomních služeb, ve školách a dalších vzdělávacích zařízeních, na pracovištích, při bohoslužbách, v parcích, barech a na dalších místech.
- Mezi účinné postupy zdravotnického programu, které by mohly přispět ke zlepšení dostupnosti testování na hepatitidu v některých konkrétních prostředích, patří integrace s jinými zdravotnickými službami (např. HIV), decentralizace testování a jeho rozšíření na zdravotnická zařízení primární péče i mimo systém poskytování zdravotní péče (např. pracoviště, školy, bohoslužebná místa) a zapojení dalších zdravotníků a/nebo vyškolených laiků do některých úkolů v rámci testování.
- Každá země musí stanovit, jaký mix služeb testování ve zdravotnických/ komunitních zařízeních (s využitím principů integrace, decentralizace a sdílení úkolů) je pro ni ze strategického hlediska nejvhodnější, aby oslovil široké spektrum jedinců s nediagnostikovanou infekcí a vysoce rizikových populací.

### 4.2. Testování ve zdravotnickém zařízení testování a poradenství iniciované poskytovatelem

Testování na hepatitidu ve zdravotnických zařízeních může probíhat přímo ve zdravotnických zařízeních nebo v laboratořích. V rámci tohoto typu testování se uplatňuje několik různých postupů.

Termínem „testování a poradenství iniciované poskytovatelem nebo praktickým lékařem“ (PITC – Provider or practitioner-initiated testing and counselling) označujeme testování běžně nabízené ve zdravotnickém zařízení<sup>370</sup> a také testování osob, které je indikováno jejich klinickými příznaky, symptomy či laboratorními výsledky, jež by mohly svědčit pro infekci HBV nebo HCV. PITC zahrnuje i poskytování informací před testováním a získání souhlasu testované osoby (včetně možnosti odmítnutí testu). Raným modelem testování na HIV bylo poradenství a testování spočívající na dobrovolnosti (VCT – voluntary counselling and testing) v samostatných specializovaných zařízeních. V průběhu času však bylo stále zřejmější, že nabídka testování ve zdravotnických zařízeních v rámci

všeobecné lékařské péče a na základě PITC.<sup>370</sup> zvyšuje četnost testování na HIV, zlepšuje pokrytí populace i detekci případů onemocnění a pomáhá testování normalizovat díky odstranění potenciální neochoty klientů služby testování vyhledávat.<sup>171,371</sup> PITC lze v případě hepatitidy implementovat a integrovat do řady klinických prostředí (viz níže). Představuje tak základní příležitost k rozšíření testování na virovou hepatitidu.

#### 4.2.1. Centra pro léčbu HIV

V řadě populací a ve vysoce rizikových skupinách je prevalence HIV a HBV nebo HCV vysoká, včetně častého výskytu koinfekce HIV/HBV nebo HIV/HCV.<sup>371</sup> Existující programy HIV a ART jsou vhodnou příležitostí k integraci testování na virovou hepatitidu s testováním na HIV.

*Příklad 1: Integrované testování na HIV/hepatitidu*

*Lékaři bez hranic (Médecins Sans Frontieres – MSF), Indie. Tým MSF ve spolupráci s indickou Národní organizací pro kontrolu AIDS poskytují integrované programy HIV/TB/HCV. Poradci se zkušenostmi s testováním na HIV a s programy na podporu dodržování léčby byli vyškoleni i pro poskytování předtestového poradenství pro HCV, testování HCV virové zátěže, genotypizaci a FibroScan pro stanovení stupně jaterní fibrózy. Z 1367 osob infikovaných HIV bylo 383 (28 %) séropozitivních na HCV protilátky. Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*

#### 4.2.2. Centra pro léčbu TBC

Některé populace vykazující vysoké riziko infekce HCV, jako např. injekční uživatelé drog (PWID), vězni, migranti a osoby koinfikované HIV, jsou často rovněž ohroženy nákazou TBC. WHO v současné době doporučuje rutinní testování na HIV u všech pacientů s tuberkulózou (v aktivní fázi i u předpokládaných případů infekce).<sup>372</sup> Tento postup se ukázal zcela opodstatněným.<sup>373</sup> Integrace testování HBV a HCV do komplexního balíčku péče o pacienty s TBC by měla být proveditelná a jednoznačně bude prospěšná, obzvláště v prostředích a populacích s vysokou prevalencí tuberkulózy a virové hepatitidy.

#### 4.2.3. Kliniky pro léčbu pohlavně přenosných nemocí (STD)

HBV, HIV a do určité míry i HCV jsou pohlavně přenosné infekce. Zdravotnická zařízení poskytující péči pacientům s STD jsou proto klíčovým vstupním bodem jak pro prevenci, tak pro léčbu virové hepatitidy. Infikování pohlavně přenosnou nemocí, jako je kapavka či syfilis, svědčí o nedávném nechráněném pohlavním styku a může pomoci identifikovat osoby se zvýšeným rizikem nákazy HIV a virovou hepatitidou. WHO v současnosti rutinně doporučuje testování na HIV osobám s diagnózou jiných STI (pohlavně přenosných infekcí) a podíl těch, kteří testování podstoupí, je vysoký.<sup>374–376</sup> Rozšíření tohoto postupu o cílené testování na HCV je rovněž proveditelné i přijatelné.

#### 4.2.4. Zařízení specializující se na léčbu drogově závislých a minimalizaci zdravotního poškození

Obzvláště v rozvinutých zemích již bylo sestaveno a účinně implementováno mnoho inovativních modelů péče zahrnujících poskytování integrovaných služeb v rámci péče spojené s hepatitidou a OST (substituční léčba opioidových závislostí).<sup>377–379</sup> Řada z těchto programů zahrnuje i další intervence, jako je např. osvěta, minimalizace zdravotního poškození, služby péče o duševní zdraví, všeobecné zdravotnické služby a odkazování na specializovanou péči a léčbu. Tyto modely mohou zemím s nízkými

příjmy poskytnout rámec opatření nezbytných ke zvýšení četnosti testování na virovou hepatitidu a léčbu v rizikových populacích.

Nemocnice, včetně jejich ambulantních oddělení, nabízejí další příležitost k testování pacientů se symptomy nebo laboratorními nálezy (např. s nevysvětlitelnými abnormálními testy jaterních funkcí) svědčícími o infekci virovou hepatitidou. Testování v nemocnicích, především v prostředích s nízkou nebo koncentrovanou nemocností, se v evropském měřítku ukázalo jako účinné při detekci případů HIV.<sup>380</sup> V Evropě a ve Spojených státech bylo nedávno zkušebně zavedeno i testování na pohotovostních odděleních nemocnic.<sup>381</sup>

*Příklad 2. Využití pohotovostních oddělení nemocnic k propagaci testování*

*Barts Health NHS Trust, Londýn, Velká Británie. Kampaň „Going Viral“ spojila zdravotnické orgány, farmaceutické společnosti a média k podpoře iniciativy zaměřené na testování na krvi přenosné viry (HIV/HBV/HCV) v devíti nemocničních pohotovostních odděleních. Kromě přímé propagace v prostorách pohotovostních oddělení se do kampaně zapojily i celebrity z prostředí sociálních médií a televize. Ze 7800 jedinců, kterým byla odebrána krev na pohotovostním oddělení, 2118 (27 %) souhlasilo s provedením testů. Bylo identifikováno 39 jedinců s infekcí HCV a 15 s infekcí HBV. Přibližně polovina infikovaných do okamžiku testování o diagnóze nevěděla a 41 (76 %) bylo kontaktováno poskytovateli péče a minimálně jednou následnou službu navštívilo. (<http://bartshealth.nhs.uk/>).*

*Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*

#### 4.2.5. Zařízení primární péče

Zařízení primární péče jsou obvykle dostupnější a méně stigmatizující než nemocnice, obzvláště v případě vysoce rizikových a ohrožených populací, jako jsou např. injekčních uživatelů drog (PWID). Cílené vyhledávání jedinců s anamnézou injekčního užívání drog přispívá ke zvyšování četnosti nabízení i akceptace testování na HCV.<sup>164</sup> Řada studií rovněž prokázala, že multidisciplinární péče integrující další služby (např. podporu drogově a na alkoholu závislých či psychiatrické služby) v rámci jednoho zařízení primární péče je pro jedince z rizikových populací přijatelná a je v jejich případě zvláště účinná, neboť tyto osoby často mají mnohočetné zdravotní komplikace a komplexní potřeby.<sup>377,382–384</sup> Modely využívající intervenci osob s obdobnou zkušeností, případně modely vedené poskytovateli služby s podporou těchto osob s obdobnou zkušeností, jsou obzvláště účinné při integraci služeb do jednoho zařízení způsobem, který by byl přijatelný pro jedince z vysoce rizikových skupin, jako jsou PWID. V několika programech zaměřených na služby v zařízeních primární péče a nemocnicích byly k identifikaci a označení pacientů s vyšším rizikem infekce virovou hepatitidou účinně využity elektronické lékařské záznamy (EMR).

*Příklad 3. Využití elektronických lékařských záznamů (EMR) k označování pacientů s vyšší mírou rizika v zařízeních primární péče*

*National Nurse Care Consortium (Národní konsorcium ošetrovatelské péče), Filadelfie, USA. Pět filadelfských zdravotnických zařízení primární péče integrovalo testování na HCV a podporu provázanosti s péčí do komunitních služeb primární péče. EMR byly použity k identifikaci osob vhodných k testování a k urychlenému zaslání žádank k laboratornímu vyšetření. Od října 2012 do ledna 2016 bylo provedeno celkem 9225 testů na HCV. Z nich 1114 (12,1 %) bylo pozitivních na HCV protilátky a 1057 (95 % z pozitivně testovaných) absolvovalo i test na HCV RNA, z nichž 765 (72 %) bylo pozitivních.*

Z těchto 765 podstoupilo 512 (67 %) následné lékařské vyšetření a 110 (22 %) podstoupilo léčbu. ([www.nncc.us](http://www.nncc.us))

Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.

#### 4.2.6. Zdravotnická zařízení specializující se na děti a dospívající

Významným prostředkem k identifikaci případů dříve nediodagnostikovaných infekcí HCV mohou být zdravotnická zařízení specializující se na děti a dospívající, obzvláště v zemích s vysokou prevalencí nemoci. Nabídka testování všem dětem, jejichž některý rodič je infikován HCV (či HBV), a dětem vykazujícím symptomy či laboratorní výsledky svědčící o infekci virovou hepatitidou může vést k odhalení řady infikovaných osob. Testování na hepatitidu by mohlo být integrováno do služeb klinik, které již poskytují testování na HIV.

#### 4.2.7. Testování v prenatálních poradnách

Rutinní testování na prenatálních klinikách (ANC) představuje jedinečnou příležitost ke globálnímu snižování zátěže HBV, jelikož se onemocnění primárně šíří přenosem z matky na dítě (MTCT) v prostředích s vysokou prevalencí. Testování na HBsAg ženy informuje o jejich sérologickém HBV stavu, což je přínosem pro ně osobně i pro jejich potomky, jelikož mohou účinně využít intervencí k prevenci MTCT, možnost očkování proti HBV po porodu a v kojeneckém věku či možnost aplikace imunního globulinu proti hepatitidě B (HBIG) a antivirovou terapii. Rutinní nabídka testování HBV v prenatálních poradnách se v různých prostředích potvrdila jako proveditelná a akceptovatelná. Přestože však řada zemí screening doporučuje rutinně, podíl skutečně testovaných osob v mnoha zemích s nižšími středními příjmy (LMIC) zůstává nízký.<sup>385</sup> Dodatečné náklady na integrované testování těhotných žen na HCV, HIV a HBV budou podle předpokladů nízké.

### 4.3. Testování v komunitních zařízeních

Testování v komunitních zařízeních vhodně doplňuje testování v zařízeních zdravotnických, které často vykazuje značné rezervy v oslovování určitých vysoce rizikových populací, obzvláště PWID, často marginalizovaných v důsledku stigmatizace a diskriminace či zákonných sankcí, ale i populací z odlehklých a venkovských oblastí, a to včetně těhotných žen, pro něž je testování ve zdravotnických zařízeních z různých důvodů prakticky nedostupné. Četné důkazy potvrzují, že dostupnost testování na hepatitidu v komunitním prostředí může zvýšit jeho akceptaci, podpořit identifikaci osob vhodných k testování, četnost včasějších diagnóz a může oslovit osoby, které podstoupí testování poprvé i jedince, kteří jen zřídka využívají zdravotnických služeb.<sup>349</sup> Je zřejmé, že bude třeba řešit i zde stejné překážky bránící provázání testování s péčí a léčbou, na jaké naráží služby související s testováním, léčbou a péčí o jedince infikované HIV. Komunitní programy aktivní pomoci se v prevenci HIV prokázaly jako mimořádně účinné při práci s obtížně dosažitelnými populacemi PWID a s programy zaměřenými na redukcí injekčního užívání drog a rizikového sexuálního chování<sup>386</sup> (Příklad 4).

#### 4.3.1. Mobilní programy a programy aktivní pomoci

Mobilní programy a programy aktivní pomoci zaměřené na testování využívají k osvětě a informování mobilních dodávek nebo stanů, komunitních webových stránek např. kostelů, mešit nebo jiných bohoslužebných zařízení, společenských/zábavních podniků, jako jsou bary a kluby, případně významných míst setkávání. Služby testování lze nabízet pravidelně, v nočních hodinách („testování při

měsíčku“), jednorázově nebo formou propagační akce v rámci např. sportovních událostí, hudebních či divadelních představení, zemědělských veletrhů a festivalů či slavností.

#### 4.3.2. Domácí či podomní testování

Domácí či podomní testování probíhá v domácím prostředí a má jednu ze dvou podob:

1. Podomně nabízené testování, které je poskytnuto všem souhlasícím jedincům, párům či rodinám v dané zeměpisné oblasti;
2. Testování nabízené v domácnostech s indexovým pacientem (tj. osobou s diagnostikovanou pozitivitou na HIV, virovou hepatitidu nebo aktivní či suspektní TBC) na základě souhlasu daného indexového pacienta uděleného před samotnou návštěvou domácnosti. Podomní forma testování v denních hodinách oslovuje pouze nezaměstnané osoby a mladší děti, zatímco služby nabízené během ve večerních hodinách zvyšuje četnost podstoupení testu i u jiných demografických skupin, např. mužů.

#### *Příklad 4. Zachycení injekčních uživatelů drog*

*Na míru koncipované testování na HCV a jeho provázání s péčí o PWID jsou nepostradatelnou součástí poskytování komplexních služeb HCV. Integrace testování na HCV do služeb pro PWID (včetně léčby osob závislých na drogách, služeb výměny jehel a stříkaček, komunitních zdravotních služeb pro PWID) je průkazně účinná v řadě prostředí.*

*Care & Cure Service Center (CCSC) (Středisko služeb péče a léčby) Kerinchi v Kuala Lumpur, Malajsie. Jedna z klinik specializovaných na metadonovou substituční léčbu začala zajišťovat testování na HCV a související poradenství. Zdejší program byl úzce navázán na činnost veřejných nemocnic a podpořil integraci služeb testování. Z 544 účastníků programu bylo 304 (55 %) vyšetřeno a otestováno na HCV protilátky. Z toho 235 (77 %) bylo pozitivních a 81 (34,5 %) bylo odkázáno na klinickou péči. ([www.ceria.um.edu.my/](http://www.ceria.um.edu.my/))*

*Testovací tábory: Community Network for Empowerment (CONE) (Komunitní síť pro posílení postavení) v Manipuru, Indii. V rámci celonárodní kampaně k zachycení většího množství případů virové hepatitidy se jedna z komunitních organizací spojila s vládou provincie a farmaceutickými společnostmi a společně zřídily tzv. testovací tábory. Ty zajistily bezplatný screening a potvrzující testování na HCV RNA, doplněné o vyšetření stupně jaterní fibrózy. Z 1011 jedinců (včetně PWID, HIV pozitivních osob i pacientů zdravotnických zařízení) testovaných na HCV byla u 463 jedinců potvrzena pozitivita na HCV RNA. Provázanost na léčbu je v současnosti k dispozici díky dostupnosti přímo působících antivirotik (DAA). ([www.conemanipur.net](http://www.conemanipur.net))*

*Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*

#### 4.3.3. Národní kampaně testování

Národní kampaně testování jsou výrazem snah jednotlivých států o zlepšení dostupnosti testování a zvýšení četnosti jeho využívání. Některé státy se zaměřily na testování ve zdravotnických zařízeních, zatímco jiné se soustřeďují na komunitní programy nebo kombinaci obou dvou. Efekty kampaní na pokrytí různých skupin obyvatel, provázanost s péčí a nákladovost se do značné míry liší. Národní nebo regionální kampaně k testování hepatitidy mají potenciál zasáhnout významnou část populace, včetně jedinců z ohrožených skupin obyvatel i těch, u nichž je riziko nákazy HCV minimální (Příklad 5).

Zkušenosti získané v kampaních zaměřených na HIV však ukazují, že jsou celostátní kampaně značně nákladné a že významný podíl HIV pozitivních osob zůstává nediodagnostikován. Problematická je i provázanost s péčí a léčbou.

*Příklad 5. Zachycení obecné populace prostřednictvím testování v komunitních zařízeních a zařízeních primární péče*

*Egyptský ústav pro výzkum jaterních onemocnění, Mansoura, Egypt. V obci El Othmanya v severním Egyptě byla realizována sociálně-marketingová kampaň mobilizace místních komunit k podpoře domácího testování na hepatitidy B a C všech dospívajících a dospělých. Otestována byla většina (98 %, 3500/3573) všech členů domácností; u 270 (7,7 %) z nich byla potvrzena pozitivita na HCV RNA a u 8 (0,22 %) pozitivita na HBV DNA. Pacienti vhodní k léčbě byli kontaktováni na péči v egyptské nemocnici (Egyptian Liver Hospital) a náklady na léčbu byly hrazeny prostřednictvím komunitního financování nebo státního zdravotního pojištění. Popsaný model je v současnosti zaváděn u dalších 30 obcí. (<http://www.nrc.sci.eg/>)*

*Ishikawa Prefecture and Kanazawa University Hospital (Prefektura Ishikawa a Fakultní nemocnice Kanazawa), Japonsko. Od roku 2001 vláda v pětiletých intervalech poskytuje bezplatné testování na hepatitidu všem občanům ve věku 40 až 70 let. Dosud bylo celkem testováno 240 180 jedinců, tj. 38 % cílové populace v prefektuře Ishikawa. Program také zajišťuje minimálně jednoletou následnou léčbu a stanovení stupně jaterní fibrózy všech diagnostikovaných pacientů. (<http://www.m-kanazawa.jp/english/index.html>)*

*Flagstaff International Relief Effort (FIRE) (Mezinárodní humanitární pomoc Flagstav), Mongolsko. V Mongolsku je prevalence hepatitidy B a C vysoká a zároveň je zde nejvyšší výskyt rakoviny jater na světě. Od roku 2011 mongolská nevládní organizace FIRE úzce spolupracuje s místními klinikami primární péče a provádí screening virové hepatitidy a rakoviny jater ve venkovských oblastech s cílem identifikovat v populaci a oslovit osoby s vyšším rizikem onemocnění. Screening zahrnuje krevní testy, ultrazvuk a lékařské prohlídky, rady a doporučení lékaře, osvětové akce a školení zdravotnických pracovníků. K dnešnímu dni bylo v rámci projektu otestováno 3509 jedinců v šesti provinciích Mongolska, z toho bylo 9,4 % séropozitivních na HBV a 16,8 % na HCV. <http://www.fireprojects.org/>*

*Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa (PROLIFICA) ((Prevence jaterní fibrózy a rakoviny v Africe), Gambie. Jedná se o první program screeningu a léčby infekce HBV v subsaharské Africe v komunitních i zdravotnických zařízeních, který nabízí testování venkovským i městským obyvatelům ve věku nad 30 let v západní části Gambie. Ke screeningu na HBsAg přistoupilo 68,9 % z 8170 oslovených dospělých a 81,4 % z 6832 oslovených dárců krve; u 495 (8,8 %) jedinců prostředí komunity a u 721 (13 %) dárců krve byly výsledky pozitivní. Všichni jedinci s pozitivním testováním na HBsAg byli podrobeni komplexnímu ambulantnímu vyšetření pro stanovení způsobilosti k léčbě. V rámci komunitního programu bylo dosaženo vysoké provázanosti s léčbou (81,3 %), u dárců krve pak nižší míry provázanosti (41,6 %); způsobilost k léčbě byla detekována ve 4,4 %, respektive 9,7 % případů. (<https://www.prolifica.org.uk/>)*

*Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*

#### 4.3.4. Masmédia a sociální média

Informace o testování na hepatitidu a jeho dostupnosti jsou v mnoha zemích omezené, proto je nutné v běžné populaci realizovat propagační a osvětové kampaně. Některé země a programy propagují testování na virovou hepatitidu a zvyšují informovanost prostřednictvím hromadných sdělovacích prostředků, např. rozhlasu, televize, billboardů a plakátů, internetu a sociálních médií (Příklad 6). Obdobný postup se využívá i k podpoře cílenějšího a účinnějšího screeningu v regionech s nízkou prevalencí. Totéž platí i pro testování ve zdravotnických a komunitních zařízeních či prostřednictvím mobilních služeb (Příklad 6).

*Příklad 6. Využívání internetu a sociálních médií k podpoře testování u běžné populace*

*Public Health Service of Amsterdam (Amsterodamská veřejná zdravotnická služba), Nizozemí. Cílem kampaně bylo motivovat jedince z ohrožených skupin k nezávislému posouzení jejich rizika nákazy HCV pomocí online aplikace pro hodnocení rizik vyvinuté Amsterodamskou veřejnou zdravotnickou službou. Pokud byli účastníci pomocí online aplikace vyhodnoceni jako vysoce riziková, obdrželi prostřednictvím webové stránky laboratorní formulář k anonymnímu otestování na HCV. Online vyhodnocení rizika podstoupilo přibližně 9700 jedinců, 1500 z nich bylo nabídnuto otestování a 28 % z nich využilo služeb testovacího zařízení organizace realizující kampaň. Míra positivity na protilátky HCV byla 3,6 %. Výsledky testů byly k dispozici i online spolu s pozvánkami k podstoupení testu na potvrzení diagnózy. ([www.ggd.amsterdam.nl](http://www.ggd.amsterdam.nl))*

*Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*

#### 4.3.5. Testování na pracovišti

Testování na pracovišti zvyšuje dostupnost testování pro zaměstnané muže a ženy, kteří se kvůli zdravotnímu ošetření musí uvolňovat z práce. Mezi negativa testování na pracovišti patří hrozba nátlaku, porušování důvěrnosti informací a nedostatečná provázanost s následnými službami. Je proto třeba dbát na to, aby tato forma testování nebyla prosazována v místech s potenciálem zneužití. Například 60 % testů na HIV na Středním východě a v severní Africe je realizováno prostřednictvím testování na pracovišti a v rámci udělování pracovních víz, a standardně bývá povinné.<sup>387</sup> Tento model tudíž nelze považovat za efektivní v rámci snah o zvyšování četnosti testování na hepatitidu. Naproti tomu testování na HIV a TBC na pracovišti s provázáním na následné služby péče bylo úspěšně implementováno v několika prostředích s vysokou zátěží.<sup>388–390</sup> Řada zdravotnických programů realizovaných na pracovištích hepatitidu nezohledňuje, což vytváří značnou příležitost pro rozšíření tohoto přístupu (Příklad 7).

*Příklad 7. Testování na pracovišti*

*Asian Liver Center (Asijské centrum pro nemoci jater), Stanfordova univerzita, USA. Tento projekt spojil 42 společností se záměrem zvýšit povědomí o testování na HBV a HCV v několika zemích. V jeho rámci byla vyvinuta online aplikace ([www.hepbhra.org](http://www.hepbhra.org)), umožňující osobám na pracovišti posoudit riziko infekce hepatitidou B a učinit rozhodnutí o případném otestování. (<http://liver.stanford.edu/>)*

*Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*



#### 4.3.6. Testování ve vzdělávacích zařízeních

Testování ve školách, na vysokých školách či v jiných vzdělávacích zařízeních zvyšuje dostupnost testování pro sexuálně aktivní mladé osoby tím, že poskytuje služby studentům, pro něž může být testování na HIV a hepatitidu během vyučování obtížné, a jejichž zachycení zdravotnickými a komunitními službami je omezené. Tato forma testování může zahrnovat i osvětu v oblasti sexuálního zdraví a poradenství k minimalizaci rizikového chování. V Jižní Africe je realizována celostátní kampaň ke školnímu testování na HIV u studentů ve věku od 12 let.<sup>391</sup> Testování na HIV v prostředí vzdělávacích zařízení je však i nadále kontroverzní a bylo proto zavedeno jen v minimálním počtu zemí. K zodpovězení otázek týkajících se důvěrnosti informací, provázání s péčí, zkušeností adolescentů a účinků očekávaných od školního testování na virovou hepatitidu a HIV, včetně dopadů a přijatelnosti testování pro studenty vysokých škol, musí být nadále podrobněji vyšetřeno.

#### 4.3.7. Testování ve věznicích

Testování ve věznicích a dalších nápravných zařízeních může být potenciálně efektivní cestou, jak zvýšit četnost testování u vysoce rizikových populací, protože u řady vězňů je riziko nákazy hepatitidou B a C výrazně zvýšené. Do zavádění programů testování ve věznicích se zapojují i další etické a regulační postupy. Několik provedených případových studií ukázalo, jak lze efektivně realizovat testování hepatitidy ve věznicích a nápravných zařízeních (Příklad 8).

*Příklad 8. Testování na hepatitidu ve věznicích a v nápravných zařízeních*

*St Vincent's Hospital Melbourne and Department of Justice and Regulation (Nemocnice sv. Vincenta v Melbourne a Ministerstvo spravedlnosti), vláda státu Victoria, Austrálie. Prevalence HCV je u vězňů ve státě Victoria vysoká (25 %) a ve věznicích dochází i k novým přenosům nákazy. Proto byl spuštěn celostátní program s cílem eliminovat přenos virové hepatitidy v třinácti věznicích na základě screeningu, osvěty a péče o vězně s chronickou virovou hepatitidou. V rámci tohoto programu jsou všichni vězni při nástupu do vězení otestováni na virovou hepatitidu. Séropozitivní vězni jsou zařazeni do celostátního programu pro léčbu hepatitidy ve vězeních, v jehož rámci jsou dále testováni a je u nich zahájena antivirová terapie pod dohledem vyškolených poradců z řad zdravotníků během kontrol probíhajících každé 2–4 týdny. Od března 2015 byl program integrován do systému primární péče poskytované ve vězení; využívá ke konzultacím se dvěma hepatology zaměstnanými na částečný úvazek prostředky telemedicíny a využívá přímo působící antivirotika (DAA). (<http://www.Svhm.org.au/>)*

*Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*

## 4.4. Osvědčené postupy při poskytování služeb testování na virovou hepatitidu PWID

### 4.4.1. Účinné postupy v programování zdravotního systému

Formy zajišťování testování, péče a léčby virové hepatitidy lze odvozovat od zkušeností z celosvětově uplatňovaného testování a léčby HIV. WHO vytvořila doporučení ohledně účinných postupů sestavování zdravotnických programů zaměřených na integraci s dalšími zdravotnickými službami, decentralizaci na primární zdravotnická zařízení i mimo zdravotnický systém (např. pracoviště, školy, bohoslužebná zařízení) a zapojení vyškolených laiků, a to původně pro oblast testování na HIV.<sup>132,276</sup> Zakomponování jednoho či více takových postupů do systému potenciálně zvyšuje dostupnost

testování na hepatitidu a v některých prostředích rovněž zintenzivňuje provázanost testování s následnými a podpůrnými službami. Díky rostoucí dostupnosti zjednodušených diagnostických testů a léčebných režimů virové hepatitidy je možné modely poskytování péče výrazněji decentralizovat a zapojovat do nich další subjekty, a to především v prostředích s omezenou dostupností zdravotnických zařízení a laboratorních služeb.<sup>392</sup>

#### 4.4.2. Integrace testování na virovou hepatitidu PWID s dalšími službami

Integrace neznamena pouze poskytnutí souvisejících služeb v jednom zařízení, ale i propojení systémů vedení záznamů a hlášení tak, aby umožňovaly vzájemné předávání informací mezi různými zařízeními a poskytovateli služeb. Již v současnosti existuje celá řada klinických služeb, kterým WHO doporučuje integraci testování na HIV a totéž lze v některých prostředích aplikovat i na testování hepatitidy C (Tabulka 52). Mezi zdravotnické služby vhodné pro integraci patří služby v oblasti léčby TBC a HIV, zdravotní péče o matky a děti, služby zaměřené na sexuální a reprodukční zdraví (kliniky pro léčbu pohlavně přenosných nemocí), programy podporující psychické zdraví a minimalizaci zdravotního poškození injekčních uživatelů drog, služby pro migranty a uprchlíky či uvězněné osoby.<sup>175,393,394</sup> Integrace s testováním a léčbou HIV je vhodná především v místech epidemického výskytu HBV a HCV a současné vysoké prevalence HIV.

**Tabulka 52. Populace a programy potenciálně vhodné pro integraci za účelem podpory testování HCV<sup>2</sup>**

Onemocnění	Vysoce rizikové skupiny a potenciální program integrace
Hepatitis C	Osoby, které dostaly nebezpečné terapeutické injekce/krevní produkty (prevence) Injekční uživatelé drog (služby minimalizace zdravotního poškození a léčby drogové závislosti) Muži mající sex s muži (kliniky specializované na léčbu pohlavně přenosných chorob a HIV) Zdravotníci (ochrana zdraví při práci)

*Zdroj: Upraveno podle: Mihigo R, Nshimirimana D, Hall A, Kew M, Wiersma S, Clements CJ. Control of viral hepatitis infection in Africa: are we dreaming? Vaccine 2013;31 (2):341–6.*

Hlavním cílem integrace je zjednodušit testování na HCV a HIV osobám přicházejícím do zdravotnických zařízení z jiných důvodů, a v důsledku toho zvýšit četnost podstupování testů na virovou hepatitidu. Integrace testování na hepatitidu do jiných zdravotnických služeb pacientům potenciálně umožňuje řešení různých zdravotních problémů zároveň, což šetří jejich čas i peníze. Z hlediska zdravotnického systému změna integrace může snižovat podíl duplicitních služeb a zlepšovat koordinaci, například v oblasti řízení zásob či řízení celkové a nákladové efektivity.

Cílem programové spolupráce je vytvořit integrované systémy poskytování služeb, které nejhodnějším způsobem zvýší dostupnost testování na hepatitidu, léčby a dalších souvisejících zdravotnických služeb a zvýší jejich dopad. Všechny programy by měly zohledňovat následující aspekty koordinace: mobilizování, přidělování a sdílení zdrojů (včetně souběhu a delegování úkolů na [další] pracovníky s cílem zvýšit dostupnost vysoce kvalifikovaných pracovníků); školení, mentoring a dohled nad zdravotnickými pracovníky; nákup a řízení zásob léků, testovacích souprav a jiných zdravotnických potřeb; udržování kvality testování; a snižování stigmatizace a diskriminace.<sup>394</sup>

<sup>2</sup> Proti původní podobě tabulky v dokumentech WHO byla vynechána problematika HBV.

#### 4.4.3. Decentralizace služeb testování na hepatitidu

Decentralizací služeb je míněno poskytování služeb periferními zdravotnickými zařízeními, komunitními zařízeními a zařízeními mimo nemocniční systém, blíže k domovům pacientů. Decentralizace potenciálně snižuje náklady na přepravu a čekací doby oproti čekacím dobám v rámci standardního nemocničního systému, a tím zvyšuje četnost podstupování testů. Decentralizace zdravotnických služeb zaměřených na HIV v zemích LMIC s vysokou zátěží byla zcela klíčová pro jejich globální zintenzivnění a rozšíření, zvýšila četnosti testování a snížila míru nedodržování následné léčby.<sup>365</sup> Testování a léčba virové hepatitidy se dosud všeobecně opírala o specializované centralizované modely péče v nemocničním prostředí.<sup>392</sup> V současnosti je zavedeno pouze několik úspěšných modelů decentralizovaného testování a léčby virové hepatitidy u obtížně oslovitelných populací a běžných populací s vysokou mírou rizika (Příklad 9). Díky rostoucí dostupnosti zjednodušených diagnostických testů na HCV a jednodušších i účinnějších léčebných režimech HCV může decentralizace potenciálně zvýšit i četnost podstupování testů na hepatitidu.

##### *Příklad 9 Decentralizace*

*Na Tchaj-wanu byl komunitní model aktivní pomoci poskytující bezplatné testování na HBV a HCV zaměřený na běžnou populaci úspěšně zaveden v roce 1996. Do dnešního dne byla díky tomuto modelu zjištěna vysoká celková séroprevalence HBV a HCV (17,3 % a 4,4 %), včetně výrazných zeměpisných odchylek v prevalenci (434).*

*Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*

Decentralizace služeb však nemusí být pro potenciální klienty vždy vhodná nebo přijatelná. V některých prostředích mohou centralizované služby specializované na testování a léčbu virové hepatitidy poskytovat vyšší míru anonymity nežli služby lokální, orientované na vysoce rizikové populace či na osoby obávající se stigmatizace a diskriminace. Decentralizované testování na hepatitidu může být neefektivní a nákladné i v některých prostředích s nízkou prevalencí. Kontext, potřeby, dostupnost laboratorní infrastruktury a testů a celkové náklady a přínosy decentralizace testování na hepatitidu – to jsou aspekty, které by měly být zohledněny při jejím zavádění. Decentralizace služeb testování vyžaduje i dobrou dostupnost kvalitních RDT.

#### 4.4.4. Souběh a delegování úkolů v testování na hepatitidu

Řada zemí, včetně těch s epidemickým výskytem HBV, HCV a HIV, stále čelí nedostatku vyškolených zdravotnických pracovníků. Delegování úkolů je tudíž pragmatickou reakcí na nedostatek zdravotnických pracovníků. Jeho cílem je zvýšit efektivitu dostupných pracovníků, a umožnit tak stávajícím pracovním silám poskytovat služby testování většímu počtu jedinců.

Několik systematických přehledů z různých oblastí zdravotní péče podpořilo obecný závěr, že lze dobrých výsledků dosáhnout přenesením určitých úkolů na zdravotní sestry, řádně proškolené a dozorované zdravotnické neprofesionály nebo komunitní zdravotníky<sup>395–398</sup> Již přes deset let je uplatňováno takové delegování úkolů s cílem zvýšit četnost testování na HIV v Americe, Evropě, subsaharské Africe a Asii, a to především v prostředcích s omezenými počtem či nedostatkem zdravotníků.<sup>399–408</sup> WHO v současnosti doporučuje, aby řádně vyškolení a dozorovaní zdravotničtí neprofesionálové nezávisle zajišťovali poradenství a testování na HIV pomocí RDT.<sup>171,410</sup>

Obdobně může být delegování úkolů důležité i v oblasti zvyšování četnosti testování na hepatitidu, zejména v prostředích s vysokou prevalencí HCV v rámci běžné populace nebo v rámci specifických subpopulací (Příklad 10). Začlenění testování na virovou hepatitidu do stávajících modelů delegování péče v rámci poskytování služeb HIV potenciálně představuje účinný a nákladově efektivní nástroj k dosažení těchto cílů. Rovněž se jako účinné ukázaly intervence vedené osobami s obdobnou zkušeností v rámci iniciativ ke zvyšování četnosti testování, rozšíření péče a léčby virové hepatitidy u marginalizovaných skupin PWID. Kromě přímého poskytování služeb mohou osoby s obdobnou zkušeností působit i jako vzor, poskytovat odsudků-prostou podporu, která přispívá ke snižování stigmatizace, usnadňovat cestu k využití služeb a zvyšovat jejich přijatelnost. Vyšší míra delegování úkolů a rozšíření působnosti vyškolených laiků však sama o sobě nemůže plně kompenzovat nedostatek pracovníků a nedostačující kvalitu služeb.

#### *Příklad 10 Delegování úkolů*

*V zemích s vysokými příjmy přibývají důkazy o tom, že delegování úkolů může účinně podpořit služby související s HCV poskytované klíčovým ohroženým skupinám obyvatel a že tento model přináší výsledky srovnatelné s odbornou péčí. V kanadské Britské Kolumbii přinesl model péče koordinovaný zdravotníky s podporou specialistů, zahrnující speciální výcvik a jasně definované protokoly, dobré výsledky léčby HCV ve venkovských a malých městských centrech. Podobného výsledku bylo s obdobným modelem dosaženo i v australských věznicích. V rámci těchto modelů prováděli vyhodnocení a informování pacientů včetně doporučení návazných služeb podle konkrétních potřeb pacienta zdravotní ošetřovatelé. V rámci programu ECHO realizovaného v Novém Mexiku v USA poskytovatelé primární zdravotní péče efektivně zajišťovali vysoce kvalitní léčbu HCV pacientům ve venkovských oblastech a věznicích.*

*Zdroj: Hepatitis Testing Innovation Contest (Soutěž na inovaci testování hepatitidy), 2016.*

## **4.5. Inovace v diagnostice k podpoře dostupnosti testování**

Pokroky v technologii detekce viru hepatitidy C přinášejí nové příležitosti k rozšiřování testování a k zajištění monitoringu reakcí na léčbu. Budoucí směřování a inovace na poli testování zahrnují zjednodušené algoritmy jednorázového virologického testování a testování nukleových kyselin (NAT) v místě bydliště nebo v místě péče o pacienta (z angl. *point of care testing*, POC).

### **4.5.1. Zjednodušené algoritmy testování**

Zjednodušení testovacích algoritmů je pro dosažení široké dostupnosti a pro úspěšné zvyšování četnosti testování zcela klíčové. Možné budoucí postupy testování na infekci HCV zahrnují přijetí levnějšího a snáze aplikovatelného jednorázového virologického testu k diagnóze a potvrzení virémie.<sup>410</sup> Tento postup však bude vždy nákladově efektivní pouze v prostředích s vysokou prevalencí a ve vysoce rizikových populacích.

### **4.5.2. Testování v místě bydliště pacienta nebo v místě péče o pacienta**

Testování v místě bydliště pacienta či v místě péče o pacienta (POC testování). Vývoj spolehlivých, přesných, praktických a cenově dostupných testů k aplikaci v místě bydliště pacientů, obzvláště v komunitních zařízeních, je pro expanzi služeb testování na hepatitidu zcela rozhodující. Technologie pro model POC testování na virovou hepatitidu zahrnují testy k diagnóze a monitorování léčby založené

na molekulární nukleové kyselině (NAT). Tyto nově vznikající POC testy mohou v terénních podmínkách zastoupit standardní laboratorní (kvalitativní a kvantitativní) molekulární testování; jsou snazší k použití než laboratorní testy NAT, protože vyžadují jen minimální čas k zaškolení a praktickou zkušenost; mohou být napájeny bateriově nebo ze standardních elektrických zdrojů; nevyžadují odběr žilní krve; a poskytují výsledky do 2 hodin. POC testy zahrnují kartridžové testy na HCV RNA, které lze použít pro existující diagnostické platformy vyvinuté pro diagnostikování TBC nebo HIV u kojenců a sledování jejich virové nálože. Diagnózu virové infekce je možné stanovit již v den testování, a to buď samostatně, nebo, pokud je POC test kombinován s RDT na protilátky HCV, rovněž jako kontrolní test po ukončení léčby.

#### 4.5.3. Multiplexní a kombinované analyzátoary

Multiplexní či kombinované analyzátoary umožňují integrované testování na hepatitidu B a C i další patogeny, např. HIV a syfilis, a mohou využívat technologie vyvinuté pro programy léčby jiných infekčních chorob. Mezi hlavní výhody patří nutnost odběru menšího objemu vzorku, kvalitnější péče díky jednorázovému získání výsledků týkajících se většího počtu patogenů a s tím spojenému menšímu množství nutných vyšetření a sníženým nákladům na dopravu. V současnosti jsou vyvíjeny multiplexní rychlé diagnostické testy (RDT) pro kombinace anti-HIV/anti-HCV, anti-HIV/ syfilis/anti-HCV, anti-HIV/syfilis/HBsAg a anti-HIV/ anti-HCV/ HBsAg. Před jejich zavedením do praxe je nutné získat údaje o diagnostické přesnosti a dopadu na výsledky léčby.

#### 4.5.4. Sebetestování

Sebetestování probíhá tak, že si osoba, která chce znát svůj zdravotní stav, sama odebere vzorek, provede test a interpretuje výsledek, a to obvykle v soukromí. Sebetestování na HIV (HIVST) je dnes zavedeno v mnoha prostředích. Většina studií uvádí, že HIVST je vysoce akceptovatelné v celé řadě populací a že se díky němu zvýšila četnost testování u osob, které dosud nezasáhly jiné existující služby testování na HIV, z nichž mnohé byly testovány vůbec poprvé.<sup>411–414</sup> Zkušenosti se sebetestováním na hepatitidu jsou dosud velmi omezené, ale potenciálně mohou představovat významný model testování, který v budoucnu zvýší jeho dostupnost.

## Seznam použité literatury a zdrojů

---

1. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. *Global Hepatitis Report, 2017.*; 2017. Accessed October 16, 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
2. WHA63\_REC1-en.pdf. Accessed October 16, 2020. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63-REC1/WHA63\\_REC1-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf)
3. A67\_R6-en.pdf. Accessed October 16, 2020. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_R6-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-en.pdf)
4. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161-176. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9
5. Niebel M, Singer JB, Nickbakhsh S, Gifford RJ, Thomson EC. Hepatitis C and the absence of genomic data in low-income countries: a barrier on the road to elimination? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):700-701. doi:10.1016/S2468-1253(17)30257-1
6. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatol Baltim Md.* 2008;48(2):418-431. doi:10.1002/hep.22375
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet Lond Engl.* 1997;349(9055):825-832. doi:10.1016/s0140-6736(96)07642-8
8. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1463-1466. doi:10.1056/NEJM199506013322202
9. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):110-122. doi:10.1055/s-2008-1040325
10. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264-1273.e1. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.061
11. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatol Int.* 2012;6(4):684-695. doi:10.1007/s12072-012-9355-6
12. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):3-14. doi:10.1177/2049936115585942
13. Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: A multi-faceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol.* 2016;65(1 Suppl):S109-S119. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.005
14. Rutter K, Stättermayer AF, Beinhardt S, et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(6):521-531. doi:10.1111/apt.13085

15. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001;33(4):562-569. doi:10.1086/321909
16. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology Baltim Md.* 2001;34(2):283-287. doi:10.1053/jhep.2001.26517
17. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat.* 2010;17(6):400-409. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01197.x
18. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1632-1641. doi:10.1001/archinte.166.15.1632
19. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001;33(2):240-247. doi:10.1086/321819
20. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005;41(5):713-720. doi:10.1086/432618
21. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Dimou NL, et al. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2013;20(10):715-724. doi:10.1111/jvh.12101
22. Lincoln D, Petoumenos K, Dore GJ, Australian HIV Observational Database. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2003;4(3):241-249. doi:10.1046/j.1468-1293.2003.00152.x
23. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192(6):992-1002. doi:10.1086/432762
24. Ps S, Di H, Eh T, Li W, Jt B. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006;20(8):1171-1179.
25. Cescon A, Chan K, Raboud JM, et al. Significant differences in clinical outcomes between HIV-hepatitis C virus coinfecting individuals with and without injection drug use history. *AIDS Lond Engl.* 2014;28(1):121-127. doi:10.1097/QAD.000000000000020
26. May MT, Justice AC, Birnie K, et al. Injection drug use and Hepatitis C as risk factors for mortality in HIV-infected individuals: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2015;69(3):348-354. doi:10.1097/QAI.0000000000000603
27. Bräu N, Fox RK, Xiao P, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47(4):527-537. doi:10.1016/j.jhep.2007.06.010

28. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):179-183. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03374.x
29. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol*. 2006;45(4):607-616. doi:10.1016/j.jhep.2006.07.003
30. Mohsen A, Bernier A, LeFouler L, et al. Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C. *Trop Med Int Health*. 2015;20(1):89-97. doi:10.1111/tmi.12410
31. Dhiman RK, Satsangi S, Grover GS, Puri P. Tackling the Hepatitis C Disease Burden in Punjab, India. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(3):224-232. doi:10.1016/j.jceh.2016.09.005
32. Pépin J, Chakra CNA, Pépin E, Nault V. Evolution of the Global Use of Unsafe Medical Injections, 2000–2010. *PLOS ONE*. 2013;8(12):e80948. doi:10.1371/journal.pone.0080948
33. Pépin J, Chakra CNA, Pépin E, Nault V, Valiquette L. Evolution of the Global Burden of Viral Infections from Unsafe Medical Injections, 2000–2010. *PLOS ONE*. 2014;9(6):e99677. doi:10.1371/journal.pone.0099677
34. Cepeda JA, Thomas DL, Astemborski J, Sulkowski MS, Kirk GD, Mehta SH. Increased Mortality Among Persons With Chronic Hepatitis C With Moderate or Severe Liver Disease: A Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;65(2):235-243. doi:10.1093/cid/cix207
35. Jongbloed K, Pearce ME, Pooyak S, et al. The Cedar Project: mortality among young Indigenous people who use drugs in British Columbia. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2017;189(44):E1352-E1359. doi:10.1503/cmaj.160778
36. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;59(6):765-773. doi:10.1093/cid/ciu447
37. Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS Lond Engl*. 2007;21(8):983-991. doi:10.1097/QAD.0b013e3281053a0c
38. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2010;14(11):e928-940. doi:10.1016/j.ijid.2010.03.019
39. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. Accessed October 16, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5011a1.htm>
40. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. *Zprávy CEM*. 12(003):55-61.
41. Chlíbek R, Smetana J, Sosovickova R, et al. Prevalence of hepatitis C virus in adult population in the Czech Republic – time for birth cohort screening. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0175525. doi:10.1371/journal.pone.0175525



42. Viral hepatitis policies in Europe. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUG AND DRUG ADDICTION. Published 2018. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/hepatitis-policy\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/hepatitis-policy_en)
43. Wiessing L, Ferri M, Grady B, et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One*. 2014;9(7):e103345. doi:10.1371/journal.pone.0103345
44. Trmal J, Kellerová J, Kobližková R, Krpálková H, Holasova J. Dopad výměnného programu injekčních jehel a stříkaček virové hepatitidy typu C. *Epidemiol Mikrobiol Imunol Časopis Spol Epidemiol Mikrobiol Čes Lékařské Spol JE Purkyně*. 1999;48(4):171-178.
45. Zabransky T, Mravcik V, Korcisova B, Rehak V. Hepatitis C Virus Infection among Injecting Drug Users in the Czech Republic – Prevalence and Associated Factors. *Eur Addict Res*. 2006;12(3):151-160. doi:10.1159/000092117
46. Mravčík V, Kania A, Šebáková H. Séroprevalence virových hepatitid typu A-C u injekčních uživatelů drog. *Epidemiol Mikrobiol Imunol Časopis Spol Epidemiol Mikrobiol Čes Lékařské Spol JE Purkyně*. 2000;49(1):19-23.
47. Mravčík V, Šebáková H. Výskyt virových hepatitid typu B a C u injekčních uživatelů drog v okrese Karviná. *Adiktologie Časopis Prevenci Léčbu Výzk Závislostí*. 2002;2(2):19-27.
48. Mravčík V, Petrošová B, Zábranský T, Řehák V, Coufalová M. *Výskyt HCV u Injekčních Uživatelů Drog. Výsledky Studie Prováděné Mezi Klienty Nízkoprahových Zařízení v Letech 2002-2005*. Úřad vlády ČR; 2009.
49. Mravčík V, Nečas V. Testování infekčních chorob jako součást prevence a snižování rizika infekcí mezi injekčními uživateli drog v ČR. *Adiktologie Časopis Prevenci Léčbu Výzk Závislostí*. 2010;10(2):84-90.
50. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, et al. o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2018. Published online 2019:252.
51. Hedrich D, Pirona A, Wiessing L. From margin to mainstream: The evolution of harm reduction responses to problem drug use in Europe. *Drugs Educ Prev Policy*. 2008;15(6):503-517. doi:10.1080/09687630802227673
52. Rhodes T, Hedrich D. Harm reduction and the mainstream. In: *Harm Reduction: Evidence, Impacts and Challenges. Scientific Monograph Series No. 10*. European monitoring centre for drugs and drug addiction.; 2010.
53. ECDC and EMCDDA guidance. Prevention and control of infectious diseases among people who inject drugs | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). Published 2011. Accessed October 16, 2020. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/ecdc-emcdda-guidance\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/ecdc-emcdda-guidance_en)
54. Larney S, Peacock A, Leung J, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1208-e1220. doi:10.1016/S2214-109X(17)30373-X
55. Craine N, Hickman M, Parry JV, et al. Incidence of hepatitis C in drug injectors: the role of homelessness, opiate substitution treatment, equipment sharing, and community size. *Epidemiol Infect*. 2009;137(9):1255-1265. doi:10.1017/S095026880900212X

56. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8). Accessed October 16, 2020. <https://pub.uni-bielefeld.de/record/2394709>
57. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. *J Infect Dis.* 2011;204(1):74-83. doi:10.1093/infdis/jir196
58. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M, Amsterdam Cohort. 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. *Addict Abingdon Engl.* 2007;102(9):1454-1462. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01912.x
59. Turner KME, Hutchinson S, Vickerman P, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addict Abingdon Engl.* 2011;106(11):1978-1988. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03515.x
60. Janíková B, Mravčík V. *Séroprevalence VHC u Injekčních Uživatelů Drog v ČR v Roce 2018.* Úřad vlády ČR; 2019.
61. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report 2017: Trends and Developments.* Office for Official Publications of the European Communities; 2017.
62. Mravčík V. Opiátová substituční léčba v ČR: aktuální situace. In: ; 2017.
63. Malinovská J. Vývoj problémového užívání opioidů na území České republiky: literární přehled. *Adiktologie Časopis Prevenci Léčbu Výzk Závistosti.* 2017;17(4):282-291.
64. Petit A, Karila L, Chalmin F, Lejoyeux M. Methamphetamine Addiction: A Review of the Literature. *J Addict Res Ther.* 2012;0(0):2-7. doi:10.4172/2155-6105.S1-006
65. Lee NK, Rawson RA. A systematic review of cognitive and behavioural therapies for methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27(3):309-317. doi:10.1080/09595230801919494
66. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, United Nations Office on Drugs and Crime, World Health Organization. *WHO, UNODC, UNAIDS Technical Guide for Countries to Set Targets for Universal Access to HIV Prevention, Treatment and Care for Injecting Drug Users.;* 2015.
67. Grebely J, Raffa JD, Lai C, et al. Low uptake of treatment for hepatitis C virus infection in a large community-based study of inner city residents. *J Viral Hepat.* 2009;16(5):352-358. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01080.x
68. Harris M, Rhodes T. Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs: a review mapping the role of social factors. *Harm Reduct J.* 2013;10:7. doi:10.1186/1477-7517-10-7
69. Edland-Gryt M, Skatvedt AH. Thresholds in a low-threshold setting: an empirical study of barriers in a centre for people with drug problems and mental health disorders. *Int J Drug Policy.* 2013;24(3):257-264. doi:10.1016/j.drugpo.2012.08.002

70. Treloar C, Newland J, Rance J, Hopwood M. Uptake and delivery of hepatitis C treatment in opiate substitution treatment: perceptions of clients and health professionals. *J Viral Hepat.* 2010;17(12):839-844. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01250.x
71. Teasdale KE, Conigrave KM, Kiel KA, Freeburn B, Long G, Becker K. Improving services for prevention and treatment of substance misuse for Aboriginal communities in a Sydney Area Health Service. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27(2):152-159. doi:10.1080/09595230701829447
72. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addict Abingdon Engl.* 2012;107(11):1984-1995. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.03932.x
73. Vickerman P, Martin NK, Hickman M. Understanding the trends in HIV and hepatitis C prevalence amongst injecting drug users in different settings--implications for intervention impact. *Drug Alcohol Depend.* 2012;123(1-3):122-131. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.10.032
74. Zeiler I, Langlands T, Murray JM, Ritter A. Optimal targeting of Hepatitis C virus treatment among injecting drug users to those not enrolled in methadone maintenance programs. *Drug Alcohol Depend.* 2010;110(3):228-233. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.03.006
75. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol.* 2011;54(6):1137-1144. doi:10.1016/j.jhep.2010.08.029
76. Vickerman P, Martin N, Hickman M. Can Hepatitis C virus treatment be used as a prevention strategy? Additional model projections for Australia and elsewhere. *Drug Alcohol Depend.* 2011;113(2-3):83-85; discussion 86-87. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.08.001
77. Fraser H, Martin NK, Brummer-Korvenkontio H, et al. Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *J Hepatol.* 2018;68(3):402-411. doi:10.1016/j.jhep.2017.10.010
78. Hepatitis-9789289052870-eng.pdf. Accessed October 19, 2020. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/357236/Hepatitis-9789289052870-eng.pdf?ua=1](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/357236/Hepatitis-9789289052870-eng.pdf?ua=1)
79. Busch MP. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis C virus infection from studies of infected donors and blood product recipients. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang.* 2001;8(3):200-206. doi:10.1016/s1246-7820(01)00125-2
80. Abdelrahim SS, Khairy R, Esmail MA-M, Ragab M, Abdel-Hamid M, Abdelwahab SF. Occult hepatitis C virus infection among Egyptian hemodialysis patients. *J Med Virol.* 2016;88(8):1388-1393. doi:10.1002/jmv.24467
81. S E-S, N S, E A, et al. Occult Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients; Single Center Study. *Electron Physician.* 2015;7(8):1619-1625. doi:10.19082/1619
82. Rezaee-Zavareh MS, Hadi R, Karimi-Sari H, et al. Occult HCV Infection: The Current State of Knowledge. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(11). doi:10.5812/ircmj.34181

83. *Blood Donor Selection: Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation*. World Health Organization; 2012. Accessed October 19, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138218/>
84. World Health Organization, ed. *Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations*. World Health Organization; 2010.
85. *UniversalAccessToSafeBT.pdf*. Accessed October 19, 2020. <https://www.who.int/bloodsafety/publications/UniversalAccessToSafeBT.pdf?ua=1>
86. Líčeník R, Kurfürst P, Ivanová K. *AGREE II: Nástroj pro Hodnocení Doporučených Postupů pro Výzkum a Evaluaci*. Univerzita Palackého v Olomouci; 2013.
87. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu), European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026
88. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu), Clinical Practice Guidelines Panel: Chair:, EASL Governing Board representative:, Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-1218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018
89. WHO | Technical considerations and case definitions to improve surveillance for viral hepatitis. WHO. Accessed October 19, 2020. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-surveillance-guide-pub/en/>
90. Cha YJ, Park Q, Kang E-S, et al. Performance evaluation of the OraQuick hepatitis C virus rapid antibody test. *Ann Lab Med*. 2013;33(3):184-189. doi:10.3343/alm.2013.33.3.184
91. Geue C, Wu O, Xin Y, et al. Cost-Effectiveness of HBV and HCV Screening Strategies – A Systematic Review of Existing Modelling Techniques. *PLoS ONE*. 2015;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0145022
92. Rein DB, Smith BD, Wittenborn JS, et al. The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in U.S. primary care settings. *Ann Intern Med*. 2012;156(4):263-270. doi:10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00378
93. Castelnovo E, Thompson-Coon J, Pitt M, et al. The cost-effectiveness of testing for hepatitis C in former injecting drug users. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2006;10(32):iii-iv, ix-xii, 1-93. doi:10.3310/hta10320
94. Loubière S, Rotily M, Moatti J-P. Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(4):632-645. doi:10.1017/s026646230300059x
95. Loubière S, Rotily M, Moatti JP. [Medico-economic assessment of the therapeutic management of patients with hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000;24(11):1047-1051.
96. Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med*. 2008;215(1):33-42. doi:10.1620/tjem.215.33

97. Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med.* 2001;111(8):614-621. doi:10.1016/s0002-9343(01)00951-2
98. Stein K, Dalziel K, Walker A, Jenkins B, Round A, Royle P. Screening for hepatitis C in genito-urinary medicine clinics: a cost utility analysis. *J Hepatol.* 2003;39(5):814-825. doi:10.1016/s0168-8278(03)00392-1
99. Coffin PO, Scott JD, Golden MR, Sullivan SD. Cost-effectiveness and population outcomes of general population screening for hepatitis C. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;54(9):1259-1271. doi:10.1093/cid/cis011
100. McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, et al. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. *Hepatol Baltim Md.* 2012;55(5):1344-1355. doi:10.1002/hep.25510
101. Eckman MH, Talal AH, Gordon SC, Schiff E, Sherman KE. Cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis C infection in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;56(10):1382-1393. doi:10.1093/cid/cit069
102. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-Effectiveness Analysis of Risk-Factor Guided and Birth-Cohort Screening for Chronic Hepatitis C Infection in the United States. *PLOS ONE.* 2013;8(3):e58975. doi:10.1371/journal.pone.0058975
103. Lapane KL, Jakiche AF, Sugano D, Weng CS, Carey WD. Hepatitis C infection risk analysis: who should be screened? Comparison of multiple screening strategies based on the National Hepatitis Surveillance Program. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(4):591-596. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.170\_b.x
104. Wong WWL, Tu H-A, Feld JJ, Wong T, Krahn M. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2015;187(3):E110-E121. doi:10.1503/cmaj.140711
105. Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, Cicchetti A. Economic assessment of an anti-HCV screening program in Italy. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2013;16(6):965-972. doi:10.1016/j.jval.2013.07.005
106. Leal P, Stein K, Rosenberg W. What is the cost utility of screening for hepatitis C virus (HCV) in intravenous drug users? *J Med Screen.* 1999;6(3):124-131. doi:10.1136/jms.6.3.124
107. Stein K, Dalziel K, Walker A, Jenkins B, Round A, Royle P. Screening for Hepatitis C in injecting drug users: a cost utility analysis. *J Public Health Oxf Engl.* 2004;26(1):61-71. doi:10.1093/pubmed/fdh109
108. Sutton AJ, Edmunds WJ, Gill ON. Estimating the cost-effectiveness of detecting cases of chronic hepatitis C infection on reception into prison. *BMC Public Health.* 2006;6:170. doi:10.1186/1471-2458-6-170
109. Sutton AJ, Edmunds WJ, Sweeting MJ, Gill ON. The cost-effectiveness of screening and treatment for hepatitis C in prisons in England and Wales: a cost-utility analysis. *J Viral Hepat.* 2008;15(11):797-808. doi:10.1111/j.1365-2893.2008.01008.x
110. Tamarin A, Gennaro N, Compostella FA, Gallo C, Wendelaar Bonga LJ, Postma MJ. HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and

- outcomes in two populations. *Curr Pharm Des.* 2008;14(17):1655-1660. doi:10.2174/138161208784746833
111. Schackman BR, Leff JA, Barter DM, et al. Cost-effectiveness of rapid hepatitis C virus (HCV) testing and simultaneous rapid HCV and HIV testing in substance abuse treatment programs. *Addict Abingdon Engl.* 2015;110(1):129-143. doi:10.1111/add.12754
  112. Cipriano LE, Zanic GS, Holodniy M, Bendavid E, Owens DK, Brandeau ML. Cost Effectiveness of Screening Strategies for Early Identification of HIV and HCV Infection in Injection Drug Users. *PLOS ONE.* 2012;7(9):e45176. doi:10.1371/journal.pone.0045176
  113. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;55(2):279-290. doi:10.1093/cid/cis382
  114. Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1153-1161. doi:10.1016/j.ajog.2004.10.600
  115. Urbanus AT, Keep M van, Matser AA, et al. Is Adding HCV Screening to the Antenatal National Screening Program in Amsterdam, The Netherlands, Cost-Effective? *PLOS ONE.* 2013;8(8):e70319. doi:10.1371/journal.pone.0070319
  116. Deuffic-Burban S, Abiteboul D, Lot F, Branger M, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut.* 2009;58(1):105-110. doi:10.1136/gut.2007.145516
  117. Miners AH, Martin NK, Ghosh A, Hickman M, Vickerman P. Assessing the cost-effectiveness of finding cases of hepatitis C infection in UK migrant populations and the value of further research. *J Viral Hepat.* 2014;21(9):616-623. doi:10.1111/jvh.12190
  118. Martin NK, Hickman M, Miners A, Hutchinson SJ, Taylor A, Vickerman P. Cost-effectiveness of HCV case-finding for people who inject drugs via dried blood spot testing in specialist addiction services and prisons. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003153. doi:10.1136/bmjopen-2013-003153
  119. Brogueira P, Costa A, Miranda A, et al. Improve screening of HCV infection by targeting high prevalence aged groups: analysis of a cohort of HCV and HIV co-infected patients. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19601
  120. Ruggeri M, Cicchetti A, Gasbarrini A. The cost-effectiveness of alternative strategies against HBV in Italy. *Health Policy Amst Neth.* 2011;102(1):72-80. doi:10.1016/j.healthpol.2010.09.012
  121. Kim DD, Hutton DW, Raouf AA, et al. Cost-effectiveness model for hepatitis C screening and treatment: Implications for Egypt and other countries with high prevalence. *Glob Public Health.* 2015;10(3):296-317. doi:10.1080/17441692.2014.984742
  122. Asrani SK, Davis GL. Impact of birth cohort screening for hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(4):381. doi:10.1007/s11894-014-0381-5
  123. Suthar AB, Ford N, Bachanas PJ, et al. Towards universal voluntary HIV testing and counselling: a systematic review and meta-analysis of community-based approaches. *PLoS Med.* 2013;10(8):e1001496. doi:10.1371/journal.pmed.1001496

124. Sylvestre DL, Loftis JM, Hauser P, et al. Co-occurring hepatitis C, substance use, and psychiatric illness: Treatment issues and developing integrated models of care. *J Urban Health*. 2004;81(4):719-734. doi:10.1093/jurban/jth153
125. Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, et al. Acceptability and feasibility of a screen-and-treat programme for hepatitis B virus infection in The Gambia: the Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa (PROLIFICA) study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(8):e559-567. doi:10.1016/S2214-109X(16)30130-9
126. Rein DB, Lesesne SB, Smith BD, Weinbaum CM. Models of community-based hepatitis B surface antigen screening programs in the U.S. and their estimated outcomes and costs. *Public Health Rep Wash DC 1974*. 2011;126(4):560-567. doi:10.1177/003335491112600412
127. Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, et al. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(8):e568-578. doi:10.1016/S2214-109X(16)30101-2
128. Gunn RA, Lee MA, Callahan DB, Gonzales P, Murray PJ, Margolis HS. Integrating hepatitis, STD, and HIV services into a drug rehabilitation program. *Am J Prev Med*. 2005;29(1):27-33. doi:10.1016/j.amepre.2005.03.010
129. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1192-e1207. doi:10.1016/S2214-109X(17)30375-3
130. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):102-123. doi:10.2471/BLT.12.108282
131. Grebely J, Dore GJ, Morin S, Rockstroh JK, Klein MB. Elimination of HCV as a public health concern among people who inject drugs by 2030 - What will it take to get there? *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):22146. doi:10.7448/IAS.20.1.22146
132. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res*. 2014;104:62-72. doi:10.1016/j.antiviral.2014.01.002
133. Islam N, Krajden M, Shoveller J, et al. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):200-210. doi:10.1016/S2468-1253(16)30182-0
134. Platt L, Minozzi S, Reed J, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addict Abingdon Engl*. 2018;113(3):545-563. doi:10.1111/add.14012
135. Karki P, Shrestha R, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. The Impact of Methadone Maintenance Treatment on HIV Risk Behaviors among High-Risk Injection Drug Users: A Systematic Review. *Evid-Based Med Public Health*. 2016;2.
136. World Health Organization, Global Hepatitis Programme. *WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing*; 2017. Accessed October 19, 2020. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf>

137. Bajis S, Dore GJ, Hajarizadeh B, Cunningham EB, Maher L, Grebely J. Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: A systematic review. *Int J Drug Policy*. 2017;47:34-46. doi:10.1016/j.drugpo.2017.07.002
138. Kikvidze T, Luhmann N, Avril E, et al. Harm reduction-based and peer-supported hepatitis C treatment for people who inject drugs in Georgia. *Int J Drug Policy*. 2018;52:16-19. doi:10.1016/j.drugpo.2017.11.014
139. Boglione L, Mornese Pinna S, De Nicolò A, et al. Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: A prospective study. *J Viral Hepat*. 2017;24(10):850-857. doi:10.1111/jvh.12711
140. Deterding K, Buggisch P, Klinker H, et al. Safety and Efficacy of IFN- Free Antiviral Therapies in Advanced HCV- Associated Liver Cirrhosis: Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *J Hepatol*. 2016;64(2):S787. doi:10.1016/S0168-8278(16)01534-8
141. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):625-634. doi:10.7326/M16-0816
142. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol*. 2015;63(2):364-369. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.029
143. Grebely J, Dalgard O, Conway B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. *J Hepatol*. 2017;66:S513. doi:10.1016/S0168-8278(17)31428-9
144. Scherz N, Brunner N, Bruggmann P. Direct-acting antivirals for hepatitis C in patient in opioid substitution treatment and heroin assisted treatment: real-life data. *J Hepatol*. 2017;66(1):S726. doi:10.1016/S0168-8278(17)31939-6
145. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):855-859. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04150.x
146. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect*. 2003;79(2):160-162. doi:10.1136/sti.79.2.160
147. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis*. 2000;181(4):1475-1478. doi:10.1086/315396
148. Riestra S, Fernández E, Rodríguez M, Rodrigo L. Hepatitis C virus infection in heterosexual partners of HCV carriers. *J Hepatol*. 1995;22(4):509-510. doi:10.1016/0168-8278(95)80120-0
149. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2005;10(5):115-117.



150. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect.* 2004;80(4):326-327. doi:10.1136/sti.2003.008532
151. Terrault NA. Sex and hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):825-826. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41807.x
152. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS Lond Engl.* 2015;29(17):2335-2345. doi:10.1097/QAD.0000000000000834
153. Vanhommerig JW, Lambers FAE, Schinkel J, et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(3):ofv115. doi:10.1093/ofid/ofv115
154. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS Lond Engl.* 2017;31(11):1603-1610. doi:10.1097/QAD.0000000000001522
155. HIV/AIDS Prevention, Care, Treatment and Support in Prison Settings: A Framework for an Effective National Response. :50.
156. HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: a comprehensive package of interventions. *HIV Prev.*:12.
157. WHO\_HIV\_2015.17\_eng.pdf. Accessed October 19, 2020. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/179517/WHO\\_HIV\\_2015.17\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/179517/WHO_HIV_2015.17_eng.pdf?sequence=1)
158. WHO | Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries. WHO. Accessed October 19, 2020. [https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/sex\\_worker/en/](https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/sex_worker/en/)
159. Grebely J, Bruggmann P, Treloar C, et al. Expanding access to prevention, care and treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy.* 2015;26(10):893-898. doi:10.1016/j.drugpo.2015.07.007
160. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology Baltim Md.* 1999;30(4):1054-1058. doi:10.1002/hep.510300409
161. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology Baltim Md.* 2001;34(6):1193-1199. doi:10.1053/jhep.2001.29201
162. Lo Re V, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):369-379. doi:10.7326/M13-1829
163. Policy Statement on HIV Testing and Counselling for Refugees and other persons of concern to UNHCR. Accessed October 19, 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/policy-statement-on-hiv-testing-and-counselling-for-refugees-and-other-persons-of-concern-to-unhcr>

164. Jones L, Bates G, McCoy E, Beynon C, Bellis M. A systematic review of the effectiveness & cost-effectiveness of interventions aimed at raising awareness and engaging with groups who are at an increased risk of hepatitis B and C infection. :171.
165. Liu R, Li Y, Wangen KR, Maitland E, Nicholas S, Wang J. Analysis of hepatitis B vaccination behavior and vaccination willingness among migrant workers from rural China based on protection motivation theory. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(5):1155-1163. doi:10.1080/21645515.2015.1123358
166. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):385-407. doi:10.1128/cmr.13.3.385-407.2000
167. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2011;52(1):4-10. doi:10.1016/j.jcv.2011.05.016
168. World Health Organization, Department of HIV/AIDS, World Health Organization. *Guidance on Couples HIV Testing and Counselling Including Antiretroviral Therapy for Treatment and Prevention in Serodiscordant Couples: Recommendations for a Public Health Approach.* World Health Organization; 2012.
169. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and infants transmission study. *J Infect Dis.* 1998;177(6):1480-1488.
170. Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1880-1889. doi:10.1086/497701
171. *Consolidated Guidelines on HIV Testing Services: 5Cs: Consent, Confidentiality, Counselling, Correct Results and Connection 2015.* World Health Organization; 2015. Accessed October 21, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316021>
172. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(1):28-35. doi:10.1038/nrgastro.2013.179
173. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6714-6720. doi:10.3748/wjg.v19.i40.6714
174. World Health Organization, Department of HIV/AIDS, World Health Organization, Department of Maternal N Child and Adolescent Health. *HIV and Adolescents: Guidance for HIV Testing and Counselling and Care for Adolescents Living with HIV: Recommendations for a Public Health Approach and Considerations for Policy-Makers and Managers.*; 2013. Accessed October 19, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK217962/>
175. World Health Organization. *Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations.*; 2014. Accessed October 21, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>
176. Belada D, Trněný M. *Diagnostické a Léčebné Postupy u Nemocných s Maligními Lymfomy.* Vol 2018. [https://www.lymphoma.cz/\\_uploads/attachments/KLS\\_guidelines\\_10\\_2018\\_3.pdf](https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/KLS_guidelines_10_2018_3.pdf)

177. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2012;130(7):1639-1648. doi:10.1002/ijc.26165
178. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;67(10):1477-1492. doi:10.1093/cid/ciy585
179. Kushner T, Terrault NA. Hepatitis C in Pregnancy: A Unique Opportunity to Improve the Hepatitis C Cascade of Care. *Hepatology Commun*. 2019;3(1):20-28. doi:10.1002/hep4.1282
180. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):B2-B12. doi:10.1016/j.ajog.2017.07.039
181. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016;27(8):2238-2246. doi:10.1681/ASN.2016010030
182. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, Robinson BM, Jadoul M. Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2013;38(5):405-412. doi:10.1159/000355615
183. Butt AA, Skanderson M, McGinnis KA, et al. Impact of hepatitis C virus infection and other comorbidities on survival in patients on dialysis. *J Viral Hepat*. 2007;14(10):688-696. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00853.x
184. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology Baltim Md*. 1999;29(1):257-263. doi:10.1002/hep.510290123
185. Senatore S, Galli C, Conti A, et al. Hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit: learning from failures. *J Hosp Infect*. 2016;94(3):249-252. doi:10.1016/j.jhin.2016.07.021
186. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10049):1089-1102. doi:10.1016/S0140-6736(16)30466-4
187. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology Baltim Md*. 2013;58(4):1215-1224. doi:10.1002/hep.26387
188. United Nations, United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2016*. United Nations; 2016.
189. Hellard ME, Hocking JS, Crofts N. The prevalence and the risk behaviours associated with the transmission of hepatitis C virus in Australian correctional facilities. *Epidemiol Infect*. 2004;132(3):409-415. doi:10.1017/s0950268803001882
190. V1603301-E.pdf. Accessed October 19, 2020. <https://www.unodc.org/documents/postungass2016/outcome/V1603301-E.pdf>
191. Kaur H, Dhanao J, Oberoi A. Evaluation of rapid kits for detection of HIV, HBsAg and HCV infections. *Indian J Med Sci*. 2000;54(10):432-434.

192. Gao F, Talbot EA, Loring CH, et al. Performance of the OraQuick HCV rapid antibody test for screening exposed patients in a hepatitis C outbreak investigation. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2650-2652. doi:10.1128/JCM.00132-14
193. Hess KL, Fisher DG, Reynolds GL. Sensitivity and specificity of point-of-care rapid combination syphilis-HIV-HCV tests. *PLoS One.* 2014;9(11):e112190. doi:10.1371/journal.pone.0112190
194. Hui AY, Chan FKL, Chan PKS, Tam JSL, Sung JJY. Evaluation of a new rapid whole-blood serological test for hepatitis C virus. *Acta Virol.* 2002;46(1):47-48.
195. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods.* 2011;172(1-2):27-31. doi:10.1016/j.jviromet.2010.12.009
196. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):46. doi:10.1186/s12876-017-0606-9
197. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol.* 2017;89(3):476-483. doi:10.1002/jmv.24663
198. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(11):2025-2034. doi:10.1136/gutjnl-2018-316234
199. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2018;25(4):354-362. doi:10.1111/jvh.12830
200. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, et al. Health-related Quality of Life in Adolescent Patients With Hepatitis C Genotype 1 Treated With Sofosbuvir and Ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):112-116. doi:10.1097/MPG.0000000000001754
201. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol.* 2003;98(3):660-663. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07293.x
202. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;166(9):637-648. doi:10.7326/M16-2575
203. Thorne C, Indolfi G, Turkova A, Giaquinto C, Nastouli E. Treating hepatitis C virus in children: time for a new paradigm. *J Virus Erad.* 2015;1(3):203-205.
204. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1900-1907. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.082
205. Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, et al. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology.* 2012;56(5):1651-1660. doi:10.1002/hep.25842

206. McAdam-Marx C, McGarry LJ, Hane CA, Biskupiak J, Deniz B, Brixner DI. All-cause and incremental per patient per year cost associated with chronic hepatitis C virus and associated liver complications in the United States: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2011;17(7):531-546. doi:10.18553/jmcp.2011.17.7.531
207. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001056. doi:10.1371/journal.pmed.1001056
208. Weltgesundheitsorganisation, Collaborating Centre for International Drug Monitoring, eds. *The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products*. WHO [u.a.]; 2002.
209. Mvere D, Constantine NT, Katsawde E, Tobaiwa O, Dambire S, Corcoran P. Rapid and simple hepatitis assays: encouraging results from a blood donor population in Zimbabwe. *Bull World Health Organ*. 1996;74(1):19-24.
210. Smith BD, Drobeniuc J, Jewett A, et al. Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2011;204(6):825-831. doi:10.1093/infdis/jir422
211. Daniel HDJ, Abraham P, Raghuraman S, Vivekanandan P, Subramaniam T, Sridharan G. Evaluation of a Rapid Assay as an Alternative to Conventional Enzyme Immunoassays for Detection of Hepatitis C Virus-Specific Antibodies. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1977-1978. doi:10.1128/JCM.43.4.1977-1978.2005
212. Drobnik A, Judd C, Banach D, Egger J, Konty K, Rude E. Public health implications of rapid hepatitis C screening with an oral swab for community-based organizations serving high-risk populations. *Am J Public Health*. 2011;101(11):2151-2155. doi:10.2105/AJPH.2011.300251
213. Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB, et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2010;48(1):15-17. doi:10.1016/j.jcv.2010.02.018
214. Njouom R, Tejiokem MC, Zanga MCE, et al. A cost-effective algorithm for the diagnosis of Hepatitis C virus infection and prediction of HCV viremia in Cameroon. *J Virol Methods*. 2006;133(2):223-226. doi:10.1016/j.jviromet.2005.11.001
215. O'Connell RJ, Gates RG, Bautista CT, et al. Laboratory evaluation of rapid test kits to detect hepatitis C antibody for use in predonation screening in emergency settings. *Transfusion (Paris)*. 2013;53(3):505-517. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03770.x
216. Yuen MF, Hui CK, Yuen JC, Young JL, Lai CL. The accuracy of SM-HCV rapid test for the detection of antibody to hepatitis C virus. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):838-841. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03628.x
217. Lee SR, Kardos K, Yearwood G, Kurtz L, Roehler M, Feiss G. 696 RESULTS OF A MULTI-CENTER EVALUATION OF A NEW RAPID TEST FOR DETECTION OF HCV INFECTION USING WHOLE BLOOD, SERUM, PLASMA AND ORAL FLUID. *J Hepatol*. 2010;52:S271. doi:10.1016/S0168-8278(10)60698-8
218. Ibrahim S, Al Attas SA, Mansour GA, Ouda S, Fallatah H. Accuracy of rapid oral HCV diagnostic test among a Saudi sample. *Clin Oral Investig*. 2015;19(2):475-480. doi:10.1007/s00784-014-1261-y

219. Jewett A, Smith BD, Garfein RS, Cuevas-Mota J, Teshale EH, Weinbaum CM. Field-based performance of three pre-market rapid hepatitis C virus antibody assays in STAHR (Study to Assess Hepatitis C Risk) among young adults who inject drugs in San Diego, CA. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2012;54(3):213-217. doi:10.1016/j.jcv.2012.04.003
220. Scalioni L de P, Cruz HM, de Paula VS, et al. Performance of rapid hepatitis C virus antibody assays among high- and low-risk populations. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2014;60(3):200-205. doi:10.1016/j.jcv.2014.04.001
221. Yaari A, Tovbin D, Zlotnick M, et al. Detection of HCV salivary antibodies by a simple and rapid test. *J Virol Methods*. 2006;133(1):1-5. doi:10.1016/j.jviromet.2005.09.009
222. Larrat S, Bourdon C, Baccard M, et al. Performance of an antigen-antibody combined assay for hepatitis C virus testing without venipuncture. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2012;55(3):220-225. doi:10.1016/j.jcv.2012.07.016
223. Smith BD, Teshale E, Jewett A, et al. Performance of premarket rapid hepatitis C virus antibody assays in 4 national human immunodeficiency virus behavioral surveillance system sites. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;53(8):780-786. doi:10.1093/cid/cir499
224. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2001;26(4):340-344. doi:10.1097/00126334-200104010-00008
225. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2002;31(2):154-162. doi:10.1097/00126334-200210010-00005
226. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals. *J Clin Microbiol*. 2000;38(2):575-577.
227. Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS Lond Engl*. 2009;23(1):89-93. doi:10.1097/QAD.0b013e32831940a3
228. Mullis CE, Laeyendecker O, Reynolds SJ, et al. High frequency of false-positive hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assay in Rakai, Uganda. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(12):1747-1750. doi:10.1093/cid/cit602
229. Barreto AMEC, Takei K, E C S, et al. Cost-effective analysis of different algorithms for the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. 2008;41(2):126-134. doi:10.1590/s0100-879x2008005000004
230. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125(1):80-88. doi:10.1016/s0016-5085(03)00668-1
231. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*.; 2014. Accessed October 20, 2020. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1)

232. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION, ... UPDATED VERSION APRIL 2016: Guidelines*. WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2016.
233. UNITAID-HCV\_Diagnostic\_Landscape-1st\_edition-1.pdf. Accessed October 20, 2020. [https://unitaid.org/assets/UNITAID-HCV\\_Diagnostic\\_Landscape-1st\\_edition-1.pdf](https://unitaid.org/assets/UNITAID-HCV_Diagnostic_Landscape-1st_edition-1.pdf)
234. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, et al. Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):345-355. doi:10.7326/M16-0065
235. Lee SC, Antony A, Lee N, et al. Improved version 2.0 qualitative and quantitative AMPLICOR reverse transcription-PCR tests for hepatitis C virus RNA: calibration to international units, enhanced genotype reactivity, and performance characteristics. *J Clin Microbiol*. 2000;38(11):4171-4179. doi:10.1128/JCM.38.11.4171-4179.2000
236. Yu ML, Chuang WL, Dai CY, et al. Clinical evaluation of the automated COBAS AMPLICOR HCV MONITOR test version 2.0 for quantifying serum hepatitis C virus RNA and comparison to the quantiplex HCV version 2.0 test. *J Clin Microbiol*. 2000;38(8):2933-2939. doi:10.1128/JCM.38.8.2933-2939.2000
237. Sábato MF, Shiffman ML, Langley MR, Wilkinson DS, Ferreira-Gonzalez A. Comparison of performance characteristics of three real-time reverse transcription-PCR test systems for detection and quantification of hepatitis C virus. *J Clin Microbiol*. 2007;45(8):2529-2536. doi:10.1128/JCM.00058-07
238. Vermehren J, Kau A, Gärtner BC, Göbel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol*. 2008;46(12):3880-3891. doi:10.1128/JCM.00755-08
239. Pockros PJ. Black Box Warning for Possible HBV Reactivation During DAA Therapy for Chronic HCV Infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13(9):536-540.
240. Serper M, Forde KA, Kaplan DE. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Data from a national US cohort. *J Viral Hepat*. 2018;25(2):187-197. doi:10.1111/jvh.12784
241. Fraenkel L, Lim J, Garcia-Tsao G, Reyna V, Monto A. Examining Hepatitis C Virus Treatment Preference Heterogeneity Using Segmentation Analysis: Treat Now or Defer? *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(3):252-257. doi:10.1097/MCG.0000000000000380
242. Matza LS, Sapra SJ, Dillon JF, et al. Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2015;16(9):1005-1018. doi:10.1007/s10198-014-0649-6
243. Kauf TL, Mohamed AF, Hauber AB, Fetzer D, Ahmad A. Patients' willingness to accept the risks and benefits of new treatments for chronic hepatitis C virus infection. *The Patient*. 2012;5(4):265-278. doi:10.1007/BF03262498

244. Brett Hauber A, Mohamed AF, Beam C, Medjedovic J, Mauskopf J. Patient preferences and assessment of likely adherence to hepatitis C virus treatment. *J Viral Hepat.* 2011;18(9):619-627. doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01343.x
245. Kattakuzhy S, Gross C, Emmanuel B, et al. Expansion of Treatment for Hepatitis C Virus Infection by Task Shifting to Community-Based Nonspecialist Providers: A Nonrandomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2017;167(5):311-318. doi:10.7326/M17-0118
246. Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Jayasekera CR, Ahmed A. Expanding Treatment Access for Chronic Hepatitis C with Task-shifting in the Era of Direct-acting Antivirals. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):130-133. doi:10.14218/JCTH.2016.00059
247. Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Jayasekera CR, Ahmed A. The Role of e-Health in Optimizing Task-Shifting in the Delivery of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. *Telemed J E-Health Off J Am Telemed Assoc.* 2017;23(10):870-873. doi:10.1089/tmj.2016.0189
248. Elsharkawy A, El-Raziky M, El-Akel W, et al. Planning and prioritizing direct-acting antivirals treatment for HCV patients in countries with limited resources: Lessons from the Egyptian experience. *J Hepatol.* 2018;68(4):691-698. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.034
249. Aggarwal R, Chen Q, Goel A, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment using generic direct-acting antivirals available in India. *PloS One.* 2017;12(5):e0176503. doi:10.1371/journal.pone.0176503
250. Elsis GH, Aburawash A, Waked E. Cost-Effectiveness Analysis of New HCV Treatments in Egyptian Cirrhotic and Non-Cirrhotic Patients: A Societal Perspective. *Value Health Reg Issues.* 2017;13:7-15. doi:10.1016/j.vhri.2017.03.012
251. World Health Organization. *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach.*; 2016. Accessed October 20, 2020. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf)
252. Organization WH. Treat all: policy adoption and implementation status in countries. Published online 2017. Accessed October 20, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258538>
253. Hellard M, Pedrana A, Scott N. Targeted direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: A financial reality or an obstacle to elimination? *J Hepatol.* 2017;66(2):270-272. doi:10.1016/j.jhep.2016.11.007
254. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population Health and Cost-Effectiveness Implications of a "Treat All" Recommendation for HCV: A Review of the Model-Based Evidence. *MDM Policy Pract.* 2018;3(1):2381468318776634. doi:10.1177/2381468318776634
255. Seidman G, Atun R. Does task shifting yield cost savings and improve efficiency for health systems? A systematic review of evidence from low-income and middle-income countries. *Hum Resour Health.* 2017;15(1):29. doi:10.1186/s12960-017-0200-9
256. Asselah T, Bourgeois S, Pianko S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018;38(3):443-450. doi:10.1111/liv.13534



257. AASLD/IDSA HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2018;12(5):117. doi:10.1002/cld.791
258. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology*. 2017;66(1):27-36. doi:10.1002/hep.29135
259. Sulkowski MS, Chuang W-L, Kao J-H, et al. No Evidence of Reactivation of Hepatitis B Virus Among Patients Treated With Ledipasvir-Sofosbuvir for Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(9):1202-1204. doi:10.1093/cid/ciw507
260. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):838-855. doi:10.1097/MPG.0b013e318258328d
261. Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;56(7):961-967. doi:10.1093/cid/cis1031
262. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(5):1013-1018. doi:10.1002/hep.20661
263. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol*. 2010;52(4):501-507. doi:10.1016/j.jhep.2010.01.016
264. Jara P, Hierro L, de la Vega A, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):142-148. doi:10.1097/INF.0b013e318159836c
265. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol*. 2010;52(6):827-831. doi:10.1016/j.jhep.2010.01.028
266. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):111-114. doi:10.1097/MCG.0b013e31802dd2f6
267. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(11):1256-1260. doi:10.1097/MEG.0b013e32832a4e97
268. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, et al. Kinetic of Virologic Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Children With Chronic Hepatitis C Predicts the Effect of Treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1300-1303. doi:10.1097/INF.0000000000001325
269. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371-378. doi:10.1002/hep.28995

270. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatol Baltim Md.* 2017;66(4):1102-1110. doi:10.1002/hep.29278
271. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. Poster Session II (Abstracts 730 – 1194). *Hepatology.* 2016;64(S1):361-601. doi:10.1002/hep.28798
272. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2017;66(1):S57-S58. doi:10.1016/S0168-8278(17)30377-X
273. Haber B, Alonso E, Pedreira A, et al. Long-Term Follow-Up of Children Treated With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):89-94. doi:10.1097/MPG.0000000000001239
274. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):304-310. doi:10.1097/MPG.0b013e3182774cae
275. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, et al. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):183-186. doi:10.1097/MPG.0b013e3181b99cf0
276. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon  $\alpha$ -2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes.* 2018;10(5):419-420. doi:10.1111/1753-0407.12636
277. Walzer N, Flamm SL. Pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009;2(1):67-76. doi:10.1586/17512433.2.1.67
278. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol.* 2017;66(1):S714-S715. doi:10.1016/S0168-8278(17)31912-8
279. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505-515. doi:10.1097/MPG.0000000000001872
280. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatol Baltim Md.* 1998;28(5):1416-1423. doi:10.1002/hep.510280534
281. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-2628. doi:10.1056/NEJMoa1512614
282. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-2607. doi:10.1056/NEJMoa1512610
283. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-2617. doi:10.1056/NEJMoa1512612

284. Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;63(11):1479-1481. doi:10.1093/cid/ciw579
285. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;65(1):6-12. doi:10.1093/cid/cix260
286. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1062-1068. doi:10.1016/S1473-3099(17)30496-6
287. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67(2):263-271. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.039
288. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;67(7):1010-1017. doi:10.1093/cid/ciy220
289. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018;16(3):417-426. doi:10.1016/j.cgh.2017.09.027
290. Gane E, Poordad F, Wang S, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;151(4):651-659.e1. doi:10.1053/j.gastro.2016.07.020
291. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1448-1455. doi:10.1056/NEJMoa1704053
292. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatol Baltim Md.* 2017;66(2):389-397. doi:10.1002/hep.29081
293. Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, et al. Sofosbuvir-Based Regimens in HIV/HCV Coinfected Patients After Liver Transplantation: Results From the ANRS CO23 CUPILT Study. *Transplantation.* 2018;102(1):119-126. doi:10.1097/TP.0000000000001928
294. Lionetti R, Calvaruso V, Piccolo P, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: A prospective study. *Clin Transplant.* 2018;32(2). doi:10.1111/ctr.13165
295. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther.* 2017;22(3):225-236. doi:10.3851/IMP3108

296. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, et al. Real-World Efficacy of Daclatasvir and Sofosbuvir, With and Without Ribavirin, in HIV/HCV Coinfected Patients With Advanced Liver Disease in a French Early Access Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2017;75(1):97-107. doi:10.1097/QAI.0000000000001342
297. Real-world effectiveness and safety of daclatasvir/sofosbuvir with or without ribavirin among genotype 5 and 6 hepatitis C virus patients. Late-Breaking Abstracts - Presented at the 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2017 [Abstract LB-16]. *Hepatology*. 2017;66(6):1254A-1272A. doi:10.1002/hep.29634
298. Vermehren J, Susser S, Berger A, et al. Clinical utility of the ARCHITECT HCV Ag assay for early treatment monitoring in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2012;55(1):17-22. doi:10.1016/j.jcv.2012.05.008
299. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392-420. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.003
300. Gu J-L, Yu Y, Liang Z-L. Performances of HCV Ag or HCV RNA kits for screening of HCV-infected samples. *Chin J Biol*. 2014;27:1181-1184.
301. van Helden J, Weiskirchen R. [Hepatitis C diagnostics: clinical evaluation of the HCV-core antigen determination]. *Z Gastroenterol*. 2014;52(10):1164-1170. doi:10.1055/s-0034-1366618
302. Schnuriger A, Dominguez S, Valantin M-A, et al. [Early detection of hepatitis C virus infection using a new combined antigen-antibody detection assay: potential use in HIV co-infected individuals]. *Pathol Biol (Paris)*. 2006;54(10):578-586. doi:10.1016/j.patbio.2006.07.046
303. Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, et al. Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;60(12):1743-1751. doi:10.1093/cid/civ170
304. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(7):e101554. doi:10.1371/journal.pone.0101554
305. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS Lond Engl*. 2012;26(16):2059-2067. doi:10.1097/QAD.0b013e3283578b9b
306. Willenbring ML. Integrating care for patients with infectious, psychiatric, and substance use disorders: concepts and approaches. *AIDS Lond Engl*. 2005;19 Suppl 3:S227-237. doi:10.1097/01.aids.0000192094.84624.c2
307. Hickman M, McDonald T, Judd A, et al. Increasing the uptake of hepatitis C virus testing among injecting drug users in specialist drug treatment and prison settings by using dried blood spots for diagnostic testing: a cluster randomized controlled trial. *J Viral Hepat*. 2008;15(4):250-254. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00937.x
308. Ahmed I, Habibi AN, Iqbal J, Niaz Z, Naqvi AA. Improving Outcome in Hepatitis C Management: A Need for Dedicated Multi-disciplinary Service to Improve Compliance with Treatment. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2013;2(8):737-739. doi:10.6051/

309. Arora S, Thornton K, Murata G, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2199-2207. doi:10.1056/NEJMoa1009370
310. Asthana A, Choong J, Lubel J. Education does not improve hepatitis B screening uptake in those receiving cytotoxic chemotherapy – time for alternative strategies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012(27):162.
311. Bastani R, Glenn BA, Maxwell AE, et al. Cluster-Randomized Trial to Increase Hepatitis B Testing among Koreans in Los Angeles. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015;24(9):1341-1349. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1396
312. Bonkovsky HL, Tice AD, Yapp RG, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2757-2765. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02065.x
313. Bruce RD, Eiserman J, Acosta A, Gote C, Lim JK, Altice FL. Developing a modified directly observed therapy intervention for hepatitis C treatment in a methadone maintenance program: implications for program replication. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012;38(3):206-212. doi:10.3109/00952990.2011.643975
314. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, et al. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: A prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol WJG*. 2008;14(40):6195-6203. doi:10.3748/wjg.14.6195
315. Carrión JA, Gonzalez-Colominas E, García-Retortillo M, et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(5):926-933. doi:10.1016/j.jhep.2013.06.019
316. Chakrabarty G, Rice P, Forton D. Randomized controlled trial of home-based self-administered dried blood spot testing versus written advice for community screening of hepatitis B contacts. *Hepatology*. 2013(58):616.
317. Chen MS, Fang DM, Stewart SL, et al. Increasing hepatitis B screening for hmong adults: results from a randomized controlled community-based study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2013;22(5):782-791. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1399
318. Chen JY, Feeney ER, Chung RT. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(6):362-371. doi:10.1038/nrgastro.2014.17
319. Cioe PA, Stein MD, Promrat K, Friedmann PD. A comparison of modified directly observed therapy to standard care for chronic hepatitis C. *J Community Health*. 2013;38(4):679-684. doi:10.1007/s10900-013-9663-3
320. Craine N, Parry J, O'Toole J, D'Arcy S, Lyons M. Improving blood-borne viral diagnosis; clinical audit of the uptake of dried blood spot testing offered by a substance misuse service. *J Viral Hepat*. 2009;16(3):219-222. doi:10.1111/j.1365-2893.2008.01061.x

321. Cullen W, Stanley J, Langton D, Kelly Y, Staines A, Bury G. Hepatitis C infection among injecting drug users in general practice: a cluster randomised controlled trial of clinical guidelines' implementation. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2006;56(532):848-856.
322. Curcio F, Di Martino F, Capraro C, et al. Together ... to take care: multidisciplinary management of hepatitis C virus treatment in randomly selected drug users with chronic hepatitis. *J Addict Med.* 2010;4(4):223-232. doi:10.1097/ADM.0b013e3181cae4d0
323. Drainoni M-L, Litwin AH, Smith BD, et al. Effectiveness of a Risk Screener in Identifying Hepatitis C Virus in a Primary Care Setting. *Am J Public Health.* 2012;102(11):e115-e121. doi:10.2105/AJPH.2012.300659
324. Evon DM, Simpson K, Kixmiller S, et al. A randomized controlled trial of an integrated care intervention to increase eligibility for chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(10):1777-1786. doi:10.1038/ajg.2011.219
325. Hagedorn H, Dieperink E, Dingmann D, et al. Integrating hepatitis prevention services into a substance use disorder clinic. *J Subst Abuse Treat.* 2007;32(4):391-398. doi:10.1016/j.jsat.2006.10.004
326. Helsper CW, van Essen GA, Bonten MJM, de Wit NJ. A support programme for primary care leads to substantial improvements in the effectiveness of a public hepatitis C campaign. *Fam Pract.* 2010;27(3):328-332. doi:10.1093/fampra/cm006
327. Hirsch AA, Lawrence RH, Kern E, Falck-Ytter Y, Shumaker DT, Watts B. Implementation and evaluation of a multicomponent quality improvement intervention to improve efficiency of hepatitis C screening and diagnosis. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2014;40(8):351-357. doi:10.1016/s1553-7250(14)40046-1
328. Ho SB, Bräu N, Cheung R, et al. Integrated Care Increases Treatment and Improves Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Psychiatric Illness or Substance Abuse. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015;13(11):2005-2014.e1-3. doi:10.1016/j.cgh.2015.02.022
329. Hsu L, Bowlus CL, Stewart SL, et al. Electronic Messages Increase Hepatitis B Screening in At-Risk Asian American Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Dig Dis Sci.* 2013;58(3):807-814. doi:10.1007/s10620-012-2396-9
330. Hussein M, Benner JS, Lee D, Sesti A-M, Battleman DS, Brock-Wood C. Propensity score matching in the evaluation of drug therapy management programs: an illustrative analysis of a program for patients with hepatitis C virus. *Qual Manag Health Care.* 2010;19(1):25-33. doi:10.1097/QMH.0b013e3181ccbc7a
331. Juon H-S, Lee S, Strong C, Rimal R, Kirk GD, Bowie J. Effect of a liver cancer education program on hepatitis B screening among Asian Americans in the Baltimore-Washington metropolitan area, 2009-2010. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:130258. doi:10.5888/pcd11.130258
332. Knott A, Dieperink E, Willenbring ML, et al. Integrated psychiatric/medical care in a chronic hepatitis C clinic: effect on antiviral treatment evaluation and outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2254-2262. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00731.x

333. Koruk I, Koruk S, Çopur AC, Simsek Z. A Intervention Study to Improve HBsAg Testing and Preventive Practices for Hepatitis B in an Obstetrics Hospital. *TAF Prev Med Bull.* 2011;10:287-292. doi:10.5455/pmb.20101215040249
334. Evaluation of an electronic health record prompt for hepatitis c antibody screening of baby boomers in primary care – a cluster randomized control trial. Abstracts from the 37th Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med.* 2014;29(1):1-545. doi:10.1007/s11606-014-2834-9
335. Larrey D, Salse A, Ribard D, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2011;9(9):781-785. doi:10.1016/j.cgh.2011.05.022
336. Lee R, Vu K, Bell CM, Hicks LK. Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement. *Curr Oncol Tor Ont.* 2010;17(6):32-38. doi:10.3747/co.v17i6.653
337. Litwin AH, Smith BD, Drainoni M-L, et al. Primary care-based interventions are associated with increases in hepatitis C virus testing for patients at risk. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2012;44(6):497-503. doi:10.1016/j.dld.2011.12.014
338. Lubega S, Agbim U, Surjadi M, Mahoney M, Khalili M. Formal hepatitis C education enhances HCV care coordination, expedites HCV treatment and improves antiviral response. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2013;33(7):999-1007. doi:10.1111/liv.12150
339. Ma GX, Gao W, Tan Y, Chae WG, Rhee J. A community-based participatory approach to a hepatitis B intervention for Korean Americans. *Prog Community Health Partnersh Res Educ Action.* 2012;6(1):7-16. doi:10.1353/cpr.2012.0002
340. Masson CL, Delucchi KL, McKnight C, et al. A randomized trial of a hepatitis care coordination model in methadone maintenance treatment. *Am J Public Health.* 2013;103(10):e81-88. doi:10.2105/AJPH.2013.301458
341. Matthews HC, McLeod MA, Oakes K, et al. PMO-017 Perinatal hepatitis B in a high prevalence inner city population: direct electronic referral improves care. *Gut.* 2012;61(Suppl 2):A79-A80. doi:10.1136/gutjnl-2012-302514b.17
342. Merchant RC, Baird JR, Liu T, Taylor LE, Montague BT, Nirenberg TD. Brief intervention to increase emergency department uptake of combined rapid human immunodeficiency virus and hepatitis C screening among a drug misusing population. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2014;21(7):752-767. doi:10.1111/acem.12419
343. Mostert M, Richardus JH, de Man R. Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: Making a simple guideline work. *J Hepatol.* 2004;41(6):1026-1030. doi:10.1016/j.jhep.2004.08.012
344. Neri S, Bertino G, Petralia A, et al. A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon  $\alpha$  and ribavirin. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(9):e210-217. doi:10.1097/MCG.0b013e3181d88af5

345. Ramsey SE, Engler PA, Stein MD, et al. Effect of CBT on Depressive Symptoms in Methadone Maintenance Patients Undergoing Treatment for Hepatitis C. *J Addict Res Ther.* 2011;2(2):1-10. doi:10.4172/2155-6105.1000109
346. Reimer J, Schmidt CS, Schulte B, et al. Psychoeducation improves hepatitis C virus treatment during opioid substitution therapy: a controlled, prospective multicenter trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;57 Suppl 2:S97-104. doi:10.1093/cid/cit307
347. Rifai MA, Moles JK, Lehman LP, Van der Linden BJ. Hepatitis C screening and treatment outcomes in patients with substance use/dependence disorders. *Psychosomatics.* 2006;47(2):112-121. doi:10.1176/appi.psy.47.2.112
348. Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB, et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections of clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2010;61(9):885-891. doi:10.1176/ps.2010.61.9.885
349. Sahajian F, Excler G, Bailly F, et al. Hepatitis C screening practices among private practitioners: impact of an information campaign. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28(8-9):714-719. doi:10.1016/s0399-8320(04)95061-0
350. Tait JM, McIntyre PG, McLeod S, Nathwani D, Dillon JF. The impact of a managed care network on attendance, follow-up and treatment at a hepatitis C specialist centre. *J Viral Hepat.* 2010;17(10):698-704. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01227.x
351. Taylor VM, Bastani R, Burke N, et al. EVALUATION OF A HEPATITIS B LAY HEALTH WORKER INTERVENTION FOR CAMBODIAN AMERICANS. *J Community Health.* 2013;38(3):546-553. doi:10.1007/s10900-012-9649-6
352. Taylor VM, Hislop TG, Bajdik C, et al. Hepatitis B ESL Education for Asian Immigrants. *J Community Health.* 2011;36(1):35-41. doi:10.1007/s10900-010-9279-9
353. Taylor VM, Hislop TG, Tu S-P, et al. Evaluation of a hepatitis B lay health worker intervention for Chinese Americans and Canadians. *J Community Health.* 2009;34(3):165-172. doi:10.1007/s10900-008-9138-0
354. van der Veen YJJ, van Empelen P, de Zwart O, Visser H, Mackenbach JP, Richardus JH. Cultural tailoring to promote hepatitis B screening in Turkish Dutch: a randomized control study. *Health Promot Int.* 2014;29(4):692-704. doi:10.1093/heapro/dat020
355. Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol.* 2012;56(2):334-340. doi:10.1016/j.jhep.2011.05.021
356. Impact of Physician Directed Education on Patient Compliance With Hepatitis C Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed October 21, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405027>
357. Merck Sharp & Dohme Corp. *Evaluation of Compliance of HCV Genotype 1 Infected Patients Receiving PegIntron / Rebetol in Conjunction With a Patient Assistance Program - Non Interventional Observational Study.* clinicaltrials.gov; 2015. Accessed October 19, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00728494>



358. Merck Sharp & Dohme Corp. *Evaluation of Adherence Rate in Patients Receiving PegIntron Pen / Rebetol for Hepatitis C in Conjunction With a Patient Assistance Program.* clinicaltrials.gov; 2015. Accessed October 19, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704522>
359. Merck Sharp & Dohme Corp. *Observatory on Treatment Adhesion in Patients Suffering From Hepatitis C Chronic Treated With ViraferonPeg® Injected / Rebetol® in Conjunction With a Psychotherapeutic Assistance Program.* clinicaltrials.gov; 2015. Accessed October 19, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723892>
360. Renou CL, Pariente A. Impact of therapeutic education on the outcome of chronic hepatitis C treatment. *Hepatology.* 2009(50:729A).
361. Zhou K, Fitzpatrick T, Walsh N, et al. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1409-1422. doi:10.1016/S1473-3099(16)30208-0
362. Craine N, Whitaker R, Perrett S, Zou L, Hickman M, Lyons M. A stepped wedge cluster randomized control trial of dried blood spot testing to improve the uptake of hepatitis C antibody testing within UK prisons. *Eur J Public Health.* 2015;25(2):351-357. doi:10.1093/eurpub/cku096
363. Mwai GW, Mburu G, Torpey K, Frost P, Ford N, Seeley J. Role and outcomes of community health workers in HIV care in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18586. doi:10.7448/IAS.16.1.18586
364. Patel V, Weiss HA, Chowdhary N, et al. Lay health worker led intervention for depressive and anxiety disorders in India: impact on clinical and disability outcomes over 12 months. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2011;199(6):459-466. doi:10.1192/bjp.bp.111.092155
365. Joshi R, Alim M, Kengne AP, et al. Task shifting for non-communicable disease management in low and middle income countries--a systematic review. *PloS One.* 2014;9(8):e103754. doi:10.1371/journal.pone.0103754
366. Kredo T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar ED. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD007331. doi:10.1002/14651858.CD007331.pub3
367. Glenton C, Colvin CJ, Carlsen B, et al. Barriers and facilitators to the implementation of lay health worker programmes to improve access to maternal and child health: qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD010414. doi:10.1002/14651858.CD010414.pub2
368. Green BB, Wang C-Y, Anderson ML, et al. An automated intervention with stepped increases in support to increase uptake of colorectal cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):301-311. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00002
369. Norman J, Walsh NM, Mugavin J, et al. The acceptability and feasibility of peer worker support role in community based HCV treatment for injecting drug users. *Harm Reduct J.* 2008;5:8. doi:10.1186/1477-7517-5-8
370. Humeniuk R, World Health Organization. *The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): Manual for Use in Primary Care.* World Health Organization; 2010.

371. World Health Organization, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Guidance on Provider-Initiated HIV Testing and Counselling in Health Facilities*. World Health Organization; 2007.
372. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):797-808. doi:10.1016/S1473-3099(15)00485-5
373. WHO | Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO. Accessed October 21, 2020. <https://www.who.int/tb/tbscreening/en/>
374. Corneli A, Jarrett NM, Sabue M, et al. Patient and provider perspectives on implementation models of HIV counseling and testing for patients with TB. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2008;12(3 Suppl 1):79-84.
375. World Health Organization, ed. *Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections*. World Health Organization; 2003.
376. Tucker JD, Bien CH, Peeling RW. Point-of-care testing for sexually transmitted infections: recent advances and implications for disease control. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):73-79. doi:10.1097/QCO.0b013e32835c21b0
377. Dukers-Muijers NHTM, Niekamp A-M, Vergoossen MMH, Hoebe CJP. Effectiveness of an opting-out strategy for HIV testing: evaluation of 4 years of standard HIV testing in a STI clinic. *Sex Transm Infect*. 2009;85(3):226-230. doi:10.1136/sti.2008.033191
378. Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57 Suppl 2:S56-61. doi:10.1093/cid/cit271
379. Islam MM, Topp L, Conigrave KM, et al. Linkage into specialist hepatitis C treatment services of injecting drug users attending a needle syringe program-based primary healthcare centre. *J Subst Abuse Treat*. 2012;43(4):440-445.
380. Kresina T, Lubran R, Clark H, McCance-Katz E. Advancing Service Integration in Opioid Treatment Programs for the Care and Treatment of Hepatitis C Infection. *Int J Clin Med*. 2014;5:118-125. doi:10.4236/ijcm.2014.53020
381. Guidance.pdf.pdf. Accessed October 21, 2020. <http://www.eurotest.org/Portals/0/Guidance.pdf.pdf>
382. d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, et al. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch Intern Med*. 2012;172(1):12-20. doi:10.1001/archinternmed.2011.535
383. Jack K, Willott S, Manners J, Varnam MA, Thomson BJ. Clinical trial: a primary-care-based model for the delivery of anti-viral treatment to injecting drug users infected with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(1):38-45. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03872.x
384. Grebely J, Knight E, Genoway KA, et al. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(3):270-277. doi:10.1097/meg.0b013e32832a8c4c

385. Crawford S, Bath N. Peer support models for people with a history of injecting drug use undertaking assessment and treatment for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;57 Suppl 2:S75-79. doi:10.1093/cid/cit297
386. Thio CL, Guo N, Xie C, Nelson KE, Ehrhardt S. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):981-985. doi:10.1016/S1473-3099(15)00158-9
387. World Health Organization. *Evidence for Action: Effectiveness of Community-Based Outreach in Preventing HIV/AIDS among Injecting Drug Users.* World Health Organization; 2004.
388. Hermez J, Petrak J, Karkouri M, Riedner G. A review of HIV testing and counseling policies and practices in the Eastern Mediterranean Region. *AIDS Lond Engl.* 2010;24 Suppl 2:S25-32. doi:10.1097/01.aids.0000386730.56683.e5
389. Corbett EL, Dauya E, Matambo R, et al. Uptake of workplace HIV counselling and testing: a cluster-randomised trial in Zimbabwe. *PLoS Med.* 2006;3(7):e238. doi:10.1371/journal.pmed.0030238
390. Collier AC, Van der Borgh SFM, Rinke de Wit T, Rinke de Wit TF, Richards SC, Feeley FG. A successful workplace program for voluntary counseling and testing and treatment of HIV/AIDS at Heineken, Rwanda. *Int J Occup Environ Health.* 2007;13(1):99-106. doi:10.1179/107735207800244910
391. Charalambous S, Innes C, Muirhead D, et al. Evaluation of a workplace HIV treatment programme in South Africa. *AIDS Lond Engl.* 2007;21 Suppl 3:S73-78. doi:10.1097/01.aids.0000279696.63438.aa
392. Counselling and testing children for HIV in South Africa. *Lancet Lond Engl.* 2013;381(9865):424. doi:10.1016/S0140-6736(13)60229-9
393. Ford N, Swan T, Beyer P, Hirnschall G, Easterbrook P, Wiktor S. Simplification of antiviral hepatitis C virus therapy to support expanded access in resource-limited settings. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S132-138. doi:10.1016/j.jhep.2014.09.019
394. World Health Organization, World Health Organization, Department of HIV/AIDS. *Guidance on Prevention of Viral Hepatitis B and C among People Who Inject Drugs.*; 2012. Accessed October 21, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144127/>
395. Xia J, Rutherford S, Ma Y, et al. Obstacles to the coordination of delivering integrated prenatal HIV, syphilis and hepatitis B testing services in Guangdong: using a needs assessment approach. *BMC Health Serv Res.* 2015;15(1):117. doi:10.1186/s12913-015-0760-0
396. community\_health\_workers.pdf. Accessed October 21, 2020. [https://www.who.int/hrh/documents/community\\_health\\_workers.pdf](https://www.who.int/hrh/documents/community_health_workers.pdf)
397. Lewin SA, Dick J, Pond P, et al. Lay health workers in primary and community health care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004015. doi:10.1002/14651858.CD004015.pub2
398. Laurant M, Reeves D, Hermens R, Braspenning J, Grol R, Sibbald B. Substitution of doctors by nurses in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD001271. doi:10.1002/14651858.CD001271.pub2

399. Callaghan M, Ford N, Schneider H. A systematic review of task- shifting for HIV treatment and care in Africa. *Hum Resour Health*. 2010;8:8. doi:10.1186/1478-4491-8-8
400. Walensky RP, Reichmann WM, Arbelaez C, et al. Counselor- versus provider-based HIV screening in the emergency department: results from the universal screening for HIV infection in the emergency room (USHER) randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2011;58(1 Suppl 1):S126-132.e1-4. doi:10.1016/j.annemergmed.2011.03.023
401. Champenois K, Gall J-ML, Jacquemin C, et al. ANRS-COM\*TEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000693. doi:10.1136/bmjopen-2011-000693
402. Lorente N, Preau M, Vernay-Vaisse C, et al. Expanding Access to Non-Medicalized Community-Based Rapid Testing to Men Who Have Sex with Men: An Urgent HIV Prevention Intervention (The ANRS-DRAG Study). *PLOS ONE*. 2013;8(4):e61225. doi:10.1371/journal.pone.0061225
403. Fylkesnes K, Sandøy IF, Jürgensen M, Chipimo PJ, Mwangala S, Michelo C. Strong effects of home-based voluntary HIV counselling and testing on acceptance and equity: a cluster randomised trial in Zambia. *Soc Sci Med* 1982. 2013;86:9-16. doi:10.1016/j.socscimed.2013.02.036
404. High accuracy of home-based community rapid HIV testing in rural Malawi. - Abstract - Europe PMC. Accessed October 21, 2020. <https://europepmc.org/article/med/21934554>
405. Bemelmans M, van den Akker T, Ford N, et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health TM IH*. 2010;15(12):1413-1420. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02649.x
406. Jackson D, Naik R, Tabana H, et al. Quality of home-based rapid HIV testing by community lay counsellors in a rural district of South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2013;16(1). doi:10.7448/IAS.16.1.18744
407. Iwu EN, Holzemer WL. Task shifting of HIV management from doctors to nurses in Africa: clinical outcomes and evidence on nurse self-efficacy and job satisfaction. *AIDS Care*. 2014;26(1):42-52. doi:10.1080/09540121.2013.793278
408. Leon N, Naidoo P, Mathews C, Lewin S, Lombard C. The impact of provider-initiated (opt-out) HIV testing and counseling of patients with sexually transmitted infection in Cape Town, South Africa: a controlled trial. *Implement Sci IS*. 2010;5:8. doi:10.1186/1748-5908-5-8
409. Kanal K, Chou TL, Sovann L, Morikawa Y, Mukoyama Y, Kakimoto K. Evaluation of the proficiency of trained non-laboratory health staffs and laboratory technicians using a rapid and simple HIV antibody test. *AIDS Res Ther*. 2005;2(1):5. doi:10.1186/1742-6405-2-5
410. WHO | First Global Conference on Task Shifting. WHO. Accessed October 21, 2020. [https://www.who.int/healthsystems/task\\_shifting/en/](https://www.who.int/healthsystems/task_shifting/en/)
411. Hepatitis-C\_October-2013.pdf. Accessed October 21, 2020. [http://www.unitaid.org/assets/Hepatitis-C\\_October-2013.pdf](http://www.unitaid.org/assets/Hepatitis-C_October-2013.pdf)
412. Pant Pai N, Sharma J, Shivkumar S, et al. Supervised and unsupervised self-testing for HIV in high- and low-risk populations: a systematic review. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001414. doi:10.1371/journal.pmed.1001414

413. Krause J, Subklew-Sehume F, Kenyon C, Colebunders R. Acceptability of HIV self-testing: a systematic literature review. *BMC Public Health*. 2013;13:735. doi:10.1186/1471-2458-13-735
414. Figueroa C, Johnson C, Verster A, Baggaley R. Attitudes and Acceptability on HIV Self-testing Among Key Populations: A Literature Review. *AIDS Behav*. 2015;19(11):1949-1965. doi:10.1007/s10461-015-1097-8
415. Choko AT, MacPherson P, Webb EL, et al. Uptake, Accuracy, Safety, and Linkage into Care over Two Years of Promoting Annual Self-Testing for HIV in Blantyre, Malawi: A Community-Based Prospective Study. *PLoS Med*. 2015;12(9):e1001873. doi:10.1371/journal.pmed.1001873

## Přílohy

---

Příloha A: AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).

Příloha B: Formuláře pro expertní důkazy

Příloha C: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů (Vyplní každý člen panelu KDP)

Příloha D: Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

## Příloha A

AGREE 2. Standardizovaný Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).

Vyhodnocení KDP „WHO guidelines on hepatitis B and C testing“ z roku 2017

### Hodnotitel:

1. doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.
2. doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.
3. MUDr. Tomáš Nečas

### 3 hodnotitelé přidělili v 1. doméně (Rámeček a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	6	<b>20</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>62</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 98 %

**3 hodnotitelé přidělili v 2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:**

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	6	7	7	<b>20</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>62</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 98 %

**3 hodnotitelé přidělili ve 3. doméně (Přísnost tvorby) následující skóre:**

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	7	7	7	1	<b>50</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	7	7	7	7	5	<b>61</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	7	7	7	7	6	<b>62</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>12</b>	<b>159</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 168

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 24

Celkové skóre pro doménu je: 95 %



### 3 hodnotitelé přidělili v 4. doméně (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>63</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

### 3 hodnotitelé přidělili v 5. doméně (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	<b>28</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	5	5	7	<b>24</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	6	7	7	<b>27</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>79</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 94 %

### 3 hodnotitelé přidělili v 6. doméně (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	14
Hodnotitel 2	7	nehodnotil	7
Hodnotitel 3	7	7	14
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>35</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) - 1 (nehodnoceno) = 35

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 6

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

### 3 hodnotitelé přidělili v doméně Celkové hodnocení následující skóre:

	Celkové hodnocení	Doporučeno k používání v praxi	Celkem
Hodnotitel 1	7	Ano, ale s úpravami	7
Hodnotitel 2	7	Ano, ale s úpravami	7
Hodnotitel 3	7	Ano, ale s úpravami	7
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>Ano, ale s úpravami</b>	<b>21</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 1 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 21

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 1 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 3

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

**Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.**

## Vyhodnocení KDP „Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection“ z roku 2018

### Hodnotitel:

1. prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
2. MUDr. Tomáš Nečas
3. doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.

### 3 hodnotitelé přidělili v 1. doméně (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>63</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

### 3 hodnotitelé přidělili v 2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	5	5	7	<b>17</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	6	7	6	<b>19</b>
<b>Celkem</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>57</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 90 %

### 3 hodnotitelé přidělili ve 3. doméně (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	7	7	5	4	59
Hodnotitel 2	7	7	7	7	7	7	7	7	63
Hodnotitel 3	7	7	7	7	7	7	6	1	59
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>12</b>	<b>156</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 168

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 24

Celkové skóre pro doménu je: 93 %

### 3 hodnotitelé přidělili v 4. doméně (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	6	7	7	20
<b>Celkem</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>62</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 98 %

### 3 hodnotitelé přidělili v 5. doméně (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	5	7	nehodnoceno	3	<b>15</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	6	5	7	<b>25</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	7	<b>28</b>
<b>Celkem</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>17</b>	<b>68</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) - 1 (nehodnoceno) = 77

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 11

Celkové skóre pro doménu je: 88 %

### 3 hodnotitelé přidělili v 6. doméně (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	1	<b>8</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>15</b>	<b>36</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 35

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 6

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

### 3 hodnotitelé přidělili v doméně Celkové hodnocení následující skóre:

	Celkové hodnocení	Doporučeno k používání v praxi	Celkem
Hodnotitel 1	7	Ano, ale s úpravami	7
Hodnotitel 2	7	Ano, ale s úpravami	7
Hodnotitel 3	7	Ano, ale s úpravami	7
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>Ano, ale s úpravami</b>	<b>21</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 1 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 21

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 1 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 3

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

**Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.**

## Vyhodnocení KDP „EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018“

### Hodnotitel:

1. Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
2. MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.
3. Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
4. Doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.
5. MUDr. Tomáš Nečas

### 3 hodnotitelé přidělili v 1. doméně (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	6	7	1	<b>14</b>
<b>Celkem</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>29</b>	<b>98</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 93 %

### 3 hodnotitelé přidělili v 2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	5	5	7	<b>17</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	1	1	1	<b>3</b>
<b>Celkem</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>29</b>	<b>83</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 79 %

### 3 hodnotitelé přidělili ve 3. doméně (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	7	7	1	1	<b>44</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	5	5	5	7	6	4	<b>44</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	7	7	7	5	4	<b>51</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	7	7	7	7	5	<b>54</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	1	1	1	2	7	7	1	1	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>29</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>33</b>	<b>35</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>214</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 280

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 56

Celkové skóre pro doménu je: 76 %



**3 hodnotitelé přidělili v 4. doméně (Srozumitelnost) následující skóre:**

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	4	4	6	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>34</b>	<b>98</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 93 %

**3 hodnotitelé přidělili v 5. doméně (Použitelnost) následující skóre:**

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	<b>28</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	5	3	1	2	<b>11</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	5	5	3	2	<b>15</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	5	5	5	<b>22</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	1	1	1	1	<b>4</b>
<b>Celkem</b>	<b>25</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>80</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 140

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 20

Celkové skóre pro doménu je: 57 %

### 3 hodnotitelé přidělili v 6. doméně (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	1	8
Hodnotitel 2	7	6	13
Hodnotitel 3	7	4	13
Hodnotitel 5	7	7	14
Hodnotitel 5	1	7	8
<b>Celkem</b>	<b>29</b>	<b>25</b>	<b>56</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 70

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 10

Celkové skóre pro doménu je: 80 %

### 3 hodnotitelé přidělili v doméně Celkové hodnocení následující skóre:

	Celkové hodnocení	Doporučeno k používání v praxi	Celkem
Hodnotitel 1	7	Ano, ale s úpravami	7
Hodnotitel 2	4	Ano, ale s úpravami	4
Hodnotitel 3	6	Ano, ale s úpravami	6
Hodnotitel 4	7	Ano, ale s úpravami	7
Hodnotitel 5	4	Ne	4
<b>Celkem</b>	<b>28</b>	<b>Ano, ale s úpravami</b>	<b>28</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 1 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 35

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 1 (položky) x 5 (hodnotitelů) = 5

Celkové skóre pro doménu je: 80 %

**Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.**

## Příloha B: 5 vyplněných formulářů od expertů

### Formulář tvorby expertního důkazu: ORGANIZACE PÉČE VE ZDRAVOTNICTVÍ

#### Klinická otázka

- 1: Testování a opakované testování anti-HCV u vybraných skupin obyvatelstva.
- 2: Testování, opakované testování anti-HCV a odeslání na specializované pracoviště injekčních uživatelů drog.
- 3: Osvětová činnost specialistů na HCV infekce

Jméno experta, včetně titulů: **prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.**

Afiliace (včetně pozice): Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Typ pracoviště (akademické, ambulantní, nemocniční, ...): Univerzitní nemocnice – klinika

#### Expertní zkušenosti a důkazy

##### Klinická otázka (PCC formát) 1

P (Pacient, Problém)

Dle věku,  
dle komorbidit (poruchy srážlivosti krve,  
lymfoproliferativní a zhoubná hematologická  
onemocnění, diabetes mellitus 2. typu, sexuálně  
přenosné a kožní nemoci),  
při zahájení dispenzarizace pro onemocnění ledvin  
a při vstupu do programu náhrady funkce ledvin,  
těhotné ženy

C (Koncept)

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV

C (Kontext)

Klinické prostředí v České republice

#### Zkušenosti experta

- 25 let systematické práce na poli virových hepatitid
- Titul kandidáta věd po obhájení práce diagnostika a terapie chronické hepatitidy C
- 2 monografie na téma hepatitidy C
- Habilitace a jmenování profesorem na základě prací o HCV infekci
- 15 publikací na téma HCV infekce a související v impaktovaných časopisech
- 5 grantových studií na téma HCV infekce v ČR – diagnostika, léčba, epidemiologie

## Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

Cca 1700 léčených osob

Charakteristika pacientů/problému:

Pohlaví, věk, etnický původ – z pohledu HCV infekce irelevantní údaje

Osobní anamnéza – osoby s přenosem infekce transfuzní cestou, cestou užívání drog (PWID), osoby na substituční terapii opiátové závislosti, osoby s HIV/HCV koinfekcí, osoby s koagulačními poruchami (hemofilie apod.) a lymfoproliferativními onemocněními, osoby s diabetem mellitem II. typu.

Koncept: Testování anti-HCV v závislosti na charakteristikách testované populace jednorázově, či opakovaně.

Jednorázové testování – všechny cílové skupiny, u kterých je riziko přenosu HCV předpokládáno v různě vzdálené minulosti (tj. v anamnéze) bez následovného opakování expozice tomuto riziku. Např. hemofilici, diabetici II. typu apod.

Opakované testování cílové skupiny testování, u kterých je vysoké riziko opakované expozice HCV i po provedení prvního testování. Např. osoby v substituční léčbě závislosti, osoby ve výkonu trestu odnění svobody apod.

Kontext: Testování bude prováděno ve zdravotnických zařízeních majících klíčové postavení v systému péče o cílovou populaci. V případě péče o populaci osob užívajících drogy (PWID) bude testování prováděno za definovaných podmínek a pravidel pro testování i v zařízeních neziskových organizací a společností (K-centra, odvykácí komunity, nadační zařízení apod.)

Preference pacientů – neinvazivní vyšetřování, jednoduchá a krátkodobá léčba s vysokou účinností.

Vědecké důkazy *Jedná se o nepřímé důkazy, které v kombinaci se zkušenostmi a epidemiologickými údaji z ČR, tvoří podklad pro aplikaci současných vědeckých poznatků a doporučení na české prostředí.*

### REVIEW

1. Hepatitis C Screening in Commercially Insured U.S. Birth-cohort Patients: Factors Associated with Testing and Effect of an EMR-based Screening Alert.  
Yeboah-Korang A, Beig MI, Khan MQ, Goldstein JL, Macapinlac DM, Maurer D, Sonnenberg A, Fimmel C.J.J. *Transl Int Med*. 2018 Jun 26;6(2):82-89. doi: 10.2478/jtim-2018-0012. eCollection 2018 Jun. PMID: 29984203
2. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C genotypes 1-6 receiving opioid substitution therapy.  
Grebely J, Dore GJ, Alami NN, Conway B, Dillon JF, Gschwantler M, Felizarta F, Hézode C, Tomasiewicz K, Fredrick LM, Dumas EO, Mensa FJ. *Int J Drug Policy*. 2019 Apr;66:73-79. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.01.011. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30735896
3. Dynamic modelling of hepatitis C virus transmission among people who inject drugs: a methodological review.  
Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Dhersin JS, Yazdanpanah Y.J. *Viral Hepat*. 2015 Mar;22(3):213-29. doi: 10.1111/jvh.12337. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25270261
4. Facilitators of HCV treatment adherence among people who inject drugs: a systematic qualitative review and implications for scale up of direct acting antivirals. Rich ZC, Chu C, Mao J, Zhou K, Cai W, Ma Q, Volberding P, Tucker JD. *BMC Public Health*. 2016 Sep 20;16:994. doi: 10.1186/s12889-016-3671-z. PMID: 27645935
5. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 15;21(6):653-62. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02395.x.
6. Management of HCV-Related Liver Disease in Hemophilia and Thalassemia.

Rumi MG, Di Marco V, Colombo M. *Semin Liver Dis.* 2018 May;38(2):112-120. doi: 10.1055/s-0038-1655774. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29871018

7. Hepatitis C infection in patients with hereditary bleeding disorders: epidemiology, natural history, and management. Papadopoulos N, Argiana V, Deutsch M. *Ann Gastroenterol.* 2018 Jan-Feb;31(1):35-41. doi: 10.20524/aog.2017.0204. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29333065
8. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. *Dig Liver Dis.* 2016 Feb;48(2):105-11. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.016. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26614641
9. Sustained Improvement in Type 2 Diabetes Mellitus is Common After Treatment of Hepatitis C Virus With Direct-acting Antiviral Therapy. Gilad A, Fricker ZP, Hsieh A, Thomas DD, Zahorian T, Nunes DP. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Sep;53(8):616-620. doi: 10.1097/MCG.0000000000001168. PMID: 30614943
10. Managing hepatitis C therapy failures and chronic kidney disease. Fabrizi F, Messa P. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Nov;11(11):1135-1142. doi: 10.1080/17512433.2018.1534202. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30309263
11. 2014 French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV.

Bottero J, Brouard C, Roudot-Thoraval F, Deuffic-Burban S, Hofliger P, Abergel A, Volant J, Dhumeaux D, Yazdanpanah Y; Viral Hepatitis Testing Experts group. *Liver Int.* 2016 Oct;36(10):1442-9. doi: 10.1111/liv.13135. Epub 2016 May 1. PMID: 27043826

12. Testing for Hepatitis C in Pregnancy: the Time has Come for Routine Rather than Risk-based. Kushner T, Chappell CA, Kim AY. *Curr Hepatol Rep.* 2019 Jun;18(2):206-215. doi: 10.1007/s11901-019-00468-y. Epub 2019 May 9. PMID: 31890461
13. Increased Hepatitis C Virus (HCV) Detection in Women of Childbearing Age and Potential Risk for Vertical Transmission - United States and Kentucky, 2011-2014. Koneru A, Nelson N, Hariri S, Canary L, Sanders KJ, Maxwell JF, Huang X, Leake JA, Ward JW, Vellozzi C. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Jul 22;65(28):705-10. doi: 10.15585/mmwr.mm6528a2. PMID: 27442053
14. Short-Term Effects and Long-Term Cost-Effectiveness of Universal Hepatitis C Testing in Prenatal Care. Tasillo A, Eftekhari Yazdi G, Nolen S, Schillie S, Vellozzi C, Epstein R, Randall L, Salomon JA, Linas BP. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb;133(2):289-300. doi: 10.1097/AOG.0000000000003062.
15. Chronic hepatitis C in the Czech Republic: Forecasting the disease burden.

Fraňková S, Urbánek P, Husa P, Němeček V, Razavi H, Razavi-Shearer D, Chlíbek R, Šperl J. *Cent Eur J Public Health.* 2019 Jun;27(2):93-98. doi: 10.21101/cejph.a5350. PMID: 31241282

16.

#### METAANALÝZY

17. Efficacy and safety of direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. Li T, Qu Y, Guo Y, Wang Y, Wang L. *Liver Int.* 2017 Jul;37(7):974-981. doi: 10.1111/liv.13336. Epub 2017 Jan 2. PMID: 27943605

#### RCT

18. Rationale, design, and methodology of a trial evaluating three models of care for HCV treatment among injection drug users on opioid agonist therapy. Akiyama MJ, Agyemang L, Arnsten JH, Heo M, Norton BL, Schackman BR, Linas BP, Litwin AH. *BMC Infect Dis.* 2018 Feb 9;18(1):74. doi: 10.1186/s12879-018-2964-5. PMID: 29426304 (150 osob)
19. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, Luetkemeyer A, Nahass R, Peng CY, Conway B, Grebely J, Howe AY, Gendrano IN, Chen E, Huang HC, Dutko FJ, Nickle DC, Nguyen BY, Wahl J, Barr E, Robertson MN, Platt HL; C-EDGE CO-STAR Study Group. *Ann Intern Med.* 2016 Nov 1;165(9):625-634. doi: 10.7326/M16-0816. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27537841 (301 osob)

#### KOHORTOVÉ STUDIE

1. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, Fontaine H, Goldaniga M, Casato M, Visentini M, Torres HA, Loustaud-Ratti V, Peveling-Oberhag J, Fabris P, Rossotti R, Zaja F, Rigacci L, Rattotti S, Bruno R, Merli M, Dorival C, Alric L, Jaccard A, Pol S, Carrat F, Ferretti VV, Visco C, Hermine O. *Blood.* 2016 Nov 24;128(21):2527-2532. doi: 10.1182/blood-2016-05-714667. Epub 2016 Sep 7.
2. Interferon-free compared to interferon-based antiviral regimens as first-line therapy for B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Frigeni M, et al. *Leukemia.* 2020. PMID: 31836855
3. Direct Acting Antiviral Agents in Korean Patients with Chronic Hepatitis C and Hemophilia Who Are Treatment-Naïve or Treatment-Experienced. Lee HW, Yoo KY, Won JW, Kim HJ. *Gut Liver.* 2017 Sep 15;11(5):721-727. doi: 10.5009/gnl17209. PMID: 28874040 (30 osob)
4. Elbasvir/Grazoprevir for Patients With Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study. Hézode C, Colombo M, Bourlière M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, Lee WM, Morgan L, Qiu J, Hwang P, Robertson

- M, Nguyen BY, Barr E, Wahl J, Haber B, Chase R, Talwani R, Marco VD; C-EDGE IBLD Study Investigators. *Hepatology*. 2017 Sep;66(3):736-745. doi: 10.1002/hep.29139. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28256747 (159 osob)
5. Antiviral therapy for HCV in hemophilia A patients with HIV-1 co-infection. Xiao H, Chen J, Wang J, Li J, Yang F, Lu H. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30):e16524. doi: 10.1097/MD.00000000000016524. PMID: 31348267 (12 osob)
  6. Improvement of insulin sensitivity in diabetic and non diabetic patients with chronic hepatitis C treated with direct antiviral agents. Gualerzi A, Bellan M, Smirne C, Tran Minh M, Rigamonti C, Burlone ME, Bonometti R, Bianco S, Re A, Favretto S, Bellomo G, Minisini R, Carnevale Schianca GP, Pirisi M. *PLoS One*. 2018 Dec 20;13(12):e0209216. doi: 10.1371/journal.pone.0209216. eCollection 2018. PMID: 3057171 (82 osob)
  7. Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Trudeau S, Holmberg SD, Moorman AC, Spradling PR, Teshale EH, Boscarino JA, Schmidt MA, Daida YG, Lu M; CHECS Investigators. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Mar;49(5):599-608. doi: 10.1111/apt.15102. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30650468 Free PMC article. *Clinical Trial*. (retrospektivní observační studie, 1395 osob)
  8. Glycemic Control after Initiating Direct-Acting Antiviral Agents in Patients with Hepatitis C Virus and Type 2 Diabetes Mellitus Using the United States Integrated Healthcare System. Wong AH, Sie J, Chen A, Gunawan B, Chung J, Rashid N. *J Res Pharm Pract*. 2020 Mar 28;9(1):16-23. doi: 10.4103/jrpp.JRPP\_19\_110. eCollection 2020 Jan-Mar. PMID: 32489956 (retrospektivní observační studie, 996 osob)
  9. Direct-acting antiviral therapy slows kidney function decline in patients with Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease. Sise ME, et al. *Kidney Int*. 2020. PMID: 31337501 (1178 osob)
  10. Hepatitis C therapy with direct antiviral agents in patients with advanced chronic kidney disease: real-world experience of the German Hepatitis C-Registry (Deutsches Hepatitis C-Register). Wiegand J, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019. PMID: 31589184 (5733 osob)
  11. Successful Treatment With Direct-Acting Antiviral Agents of Hepatitis C in Patients With End-Stage Renal Disease and Kidney Transplant Recipients. Özer Etik D, Suna N, Öcal S, Selçuk H, Dağlı Ü, Çolak T, Hilmioğlu F, Boyacıoğlu AS, Haberal M. *Exp Clin Transplant*. 2019 Feb;17(1):52-58. doi: 10.6002/ect.2018.0095. (retrospektivně-prospektivní studie, 30 léčených osob, 4735 osob použito k hodnocení epidemiologických a klinických parametrů)
  12. A Birth-cohort testing intervention identified hepatitis c virus infection among patients with few identified risks: a cross-sectional study. Southern WN, Norton B, Steinman M, DeLuca J, Drainoni ML, Smith BD, Litwin AH. *BMC Infect Dis*. 2015 Dec 1;15:553. doi: 10.1186/s12879-015-1283-3. PMID: 26626449 (věková kohorta narozená v USA 1945-1965)
  13. Knowledge about Hepatitis C Virus Infection and Acceptability of Testing in the 1945-1965 Birth Cohort (Baby Boomers) Presenting to a Large Urban Emergency Department: A Pilot Study. Allison WE, Chiang W, Rubin A, Oshva L, Carmody EJ. *Emerg Med*. 2016 Jun;50(6):825-831.e2. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.02.001. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26954104 věková kohorta narozená v USA 1945-1965)
  14. Prevalence of hepatitis C virus in adult population in the Czech Republic - time for birth cohort screening. Chlibek R, Smetana J, Sosovickova R, Gal P, Dite P, Stepanova V, Pliskova L, Plisek S. *PLoS One*. 2017 Apr 13;12(4):e0175525. doi: 10.1371/journal.pone.0175525. eCollection 2017. PMID: 28406947 (3000 osob)
  15. Optimization strategies for HIV, hepatitis and syphilis testing in Infectious Disease Clinic and Dermatology Unit of Modena: 7-year results of collaboration experience. Mandel VD, Di Tullio F, Rugge W, Coppini M, Mussini C, Pellacani G, Borghi V. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 May;33(5):959-965. doi: 10.1111/jdv.15390. PMID: 30520146 (kohortová studie, testováno 9154 osob)
  16. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. Hoorneborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, Davidovich U, Hogewoning A, de Vries HJC, Schinkel J, Prins M, van de Laar TJW; Amsterdam PrEP Project team in the HIV Transmission Elimination Amsterdam Initiative, MOSAIC study group. *AIDS*. 2017 Jul 17;31(11):1603-1610. doi: 10.1097/QAD.0000000000001522. PMID: 28657964 (kohortová studie, 375 osob)

## Klinická otázka (PCC formát) 2

P (Pacient, Problém)

C (Koncept)

C (Kontext)

Injekční uživatelé drog

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu

Klinické prostředí v České republice

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

Cca 250 léčených osob

Charakteristika pacientů/problému: Osoby s anamnézou užívání drog, tj. osoby neužívající aktivně drogy, včetně experimentátorů. Osoby na substituční léčbě. Osoby se značným množstvím sociálních problémů bez domova, žijících v azylových domech, squatech, nezaměstnaní, poskytující komerční sexuální služby.

Koncept: Opakované testování – jedná se o skupinu vesměs s rizikem opakované expozice HCV.

Kontext: Testování musí probíhat ve všech typech zařízení, která poskytují jakoukoliv podobu péče/záchytu epidemiologicky nejrizikovější skupině osob s HCV.

Preference pacientů – testování prováděné známou osobou, správné poučení před testem i po testu.

## Klinická otázka (PCC formát) 3

P (Pacient, Problém)	Specialisté na HCV infekce, odborné společnosti, plátcí zdravotní péče
C (Koncept)	Osvětová činnost, programy časné diagnostiky
C (Kontext)	Česká republika

Koncept: HCV infekce je v ČR náplní lékařů specialistů oborů hepatogastroenterologie a infekčního lékařství. Léčba přímo působícími virostatiky (DAA) probíhá na 22 specializovaných pracovištích (centrech diagnostické skupiny HEP C). Pouze specialisté těchto center mají v současné době potřebné zkušenosti a informace o moderní léčbě HCV infekce a proto jsou tito specialisté osobami schopnými poskytovat relevantní informace v rámci osvětových kampaní. Tyto je třeba organizovat v rámci stávající legislativy a ve spolupráci s plátcí zdravotní péče. Cílová populace kampaní je dvojí: a) odborná veřejnost b) laická veřejnost

Preference pacientů – srozumitelnost informace dávající jednoznačné doporučení.

Vědecké důkazy Jedná se o nepřímé důkazy, které v kombinaci se zkušenostmi a epidemiologickými údaji z ČR, tvoří podklad pro aplikaci současných vědeckých poznatků a doporučení na české prostředí.

1. Awareness of Birth Cohort Hepatitis C Testing Recommendation Among Baby Boomers: An Exploratory Survey Study. Pal V, Ahmed Y, Singh S, Bhairavarasu K, Oud L. South Med J. 2019 Mar;112(3):147-153. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000946.PMID: 30830227 (metaanalýze 19 studií)
2. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, Colombo M, Cortez-Pinto H, Craxi A, Goldberg D, Gore C, Kautz A, Lazarus JV, Mendão L, Peck-Radosavljevic M, Razavi H, Schatz E, Tözün N, van Damme P, Wedemeyer H, Yazdanpanah Y, Zuure F, Manns MP. J Viral Hepat. 2018 Mar;25 Suppl 1:6-17. doi: 10.1111/jvh.12875.PMID: 29508946 (review)
3. "Know More Hepatitis:" CDC's National Education Campaign to Increase Hepatitis C Testing Among People Born Between 1945 and 1965.

4. Jorgensen C, Carnes CA, Downs A. Public Health Rep. 2016 May-Jun;131 Suppl 2(Suppl 2):29-34.  
doi: 10.1177/00333549161310S205.PMID: 2716865

V Praze dne 9.9. 2020 Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.



# Formulář tvorby expertního důkazu: ORGANIZACE PÉČE VE ZDRAVOTNICTVÍ

## Klinická otázka

- 1: Testování a opakované testování anti-HCV u vybraných skupin obyvatelstva.
- 2: Testování, opakované testování anti-HCV a odeslání na specializované pracoviště injekčních uživatelů drog.
- 3: Osvětová činnost specialistů na HCV infekce

Jméno experta, včetně titulů: **doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.**

Afiliace (včetně pozice): Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti, Úřad vlády ČR

Typ pracoviště (akademické, ambulantní, nemocniční, ...): Státní instituce – Výzkum-monitoring

## Klinická otázka (PCC formát) 2

P (Pacient, Problém)

C (Koncept)

C (Kontext)

Injekční uživatelé drog

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV,  
typ pracoviště pro testování a léčbu

Klinické prostředí v České republice

Zkušenosti experta / zdůvodnění role experta v tomto konsensu (relevantní zkušenosti klinické, vědecko-výzkumné, procesní či z pozice pacienta atd.)

Doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D., je vedoucím Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti (NMS). Odpovídá za systém monitorování drogové situace a hazardního hraní v ČR. Vedoucím NMS je od jeho zřízení v r. 2002. NMS je součástí sítě Reitox (národních monitorovacích středisek zemí EU) koordinované Evropským monitorovacím centrem pro drogy a drogovou závislost (EMCDDA).

Podílí se jako expert na řadě mezinárodních projektů v oblasti drogové politiky a monitorování drogové situace. Má bohatou praxi ve vzdělávání kolegů ze zemí, které se připravují na monitorování drogové situace podle standardů Evropského monitorovacího centra pro drogy a drogovou závislost (EMCDDA), nebo v této oblasti prohlubují svoji kompetenci.

Vyučuje metodologii a drogovou epidemiologii na Klinice adiktologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Je výzkumným spolupracovníkem Národního ústavu duševního zdraví. Je členem oborové rady doktorského studijního programu v adiktologii na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Je členem výboru Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP od r. 2010,

Je editorem a hlavním autorem Výročních zpráv o stavu ve věcech drog v České republice, předkládaných každoročně vládě ČR a EMCDDA. Je editorem a hlavním autorem Výročních zpráv o hazardním hraní předkládaných každoročně vládě ČR. Je (spolu)autorem nebo editorem cca 200 časopiseckých a knižních publikací zaměřených na epidemiologii užívání návykových látek a závislostí,

### Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

Z pozice vedoucího Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti má na starost sběr dat o klientech adiktologických služeb, o adiktologických službách, včetně nízkoprahových harm reduction služeb a prevenci infekčních onemocnění u uživatelů drog. Podílí se na koordinaci adiktologické péče v ČR, definici modelu financování adiktologických služeb atd.

Mimo jiné byl členem úzkého výzkumného týmu Projektu analýzy dopadů nové drogové legislativy v ČR (PAD) v letech 1999-2001, pracovní skupiny vlády a parlamentu připravující legislativní změny umožňující léčbu konopím v ČR v letech 2011-2013 nebo hlavním řešitelem vládní studie o zdravotních a sociálních důsledcích hazardních her v České republice v letech 2013-2014. V letech 2014 až 2019 byl hlavním řešitelem projektu AZV Kohorta žen užívajících metamfetamin, heroin a žen v opiátové substituci během těhotenství: neonatální a dlouhodobé následky pro dítě (16-28157A).

Charakteristika pacientů/problému:

Drogově závislé osoby v péči adiktologických služeb všech typů a úrovní (nízkoprahové i vysokoprahové zařízení, ambulantní i rezidenční, státní i nestátní, abstinенčně orientované i harm-reduction...).

Koncept:

V závislosti na typu konkrétního zařízení péče o drogově závislé se na testování budou účastnit zdravotničtí pracovníci, ale v rámci legislativně definovaných možností i kvalifikovaní nezdravotničtí pracovníci sociálních služeb (např. při použití RDT používajících sliny).

Použito bude opakované testování v intervalu minimálně 1 rok, protože osoby užívající drogy včetně pacientů a klientů adiktologických služeb patří do vysoce rizikové populace, u které dochází k opakované expozici HCV a v případě úspěšně absolvované léčby VHC ke zvýšení rizika reinfekce HCV.

Kontext:

V případě péče o populaci osob užívajících drogy (PWID) bude testování prováděno za definovaných podmínek a pravidel pro testování i v zařízeních neziskových organizací a společností (K-centra, odvykací komunity, nadační zařízení apod.) V případě testování (a péče) o osoby ve výkonu trestu odnětí svobody (VTOS) bude systém kopírovat zařízení a systém zdravotní péče v rámci Vězeňské služby.

V ČR v současnosti existuje 250 až 300 adiktologických programů různých typů, z nich je cca 100 programů nízkoprahových (kontaktní centra, terénní programy), které jsou hlavními nositeli intervencí prevence infekcí mezi PWID (výměnné programy jehel a stříkaček, testování, informace atd.). 60-80 programů více či méně pravidelně testuje na paletu infekčních onemocnění (HIV, VHC, syfilis, případně VHB), především RDT.

Preference pacientů

Návštěva lékaře ve skupině a v doprovodu pracovníka adiktologického programu či peera, časová variabilita návštěvy lékaře, osobní nestigmatizující nediskriminační přístup, neinvazivní testování v těsné vazbě na okamžité zahájení léčby, minimum návštěv během léčby a za účelem zhodnocení efektu léčby, minimum administrativních bariér.

V Praze dne 9.9. 2020 Doc. MUDr. V. Mravčík, Ph.D.

# Formulář tvorby expertního důkazu: ORGANIZACE PÉČE VE ZDRAVOTNICTVÍ

## Klinická otázka

- 1: Testování a opakované testování anti-HCV u vybraných skupin obyvatelstva.
- 2: Testování, opakované testování anti-HCV a odeslání na specializované pracoviště injekčních uživatelů drog.
- 3: Osvětová činnost specialistů na HCV infekce

Jméno experta, včetně titulů: **doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.**

Afiliace (včetně pozice): Klinika hepatogastroenterologie IKEM

Typ pracoviště (akademické, ambulantní, nemocniční, ...): Univerzitní nemocnice – klinika

## Klinická otázka (PCC formát) 1

P (Pacient, Problém)

Dle věku,  
dle komorbidit (poruchy srážlivosti krve, lymfoproliferativní a zhoubná hematologická onemocnění, diabetes mellitus 2. typu, sexuálně přenosné a kožní nemoci),  
při zahájení dispenzarizace pro onemocnění ledvin a při vstupu do programu náhrady funkce ledvin, těhotné ženy

C (Koncept)

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV

C (Kontext)

Klinické prostředí v České republice

## Zkušenosti experta

- 30 let systematické práce na poli virových hepatitid
- Habilitační práce na téma virové hepatitidy u imunosuprimovaných pacientů
- 17 publikací s impakt faktorem na téma léčba hepatitidy C
- 2 grantové projekty na téma HCV infekce

## Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

Cca 1000 léčených osob celkem

Charakteristika pacientů/problému:

Pohlaví, věk, etnický původ – z pohledu HCV infekce irelevantní údaje u osob narozených v ČR, zvážit testování imigrantů ze zemí s vysokou prevalencí HCV.

Osobní anamnéza – 1. osoby s trvale nebo přechodně vyšší hodnotou ALT. 2. Osoby s normálním ALT ale s rizikovým faktorem v anamnéze: i.v. aplikace drogy i jednorázová, krátkodobá hemodialýza, neodborná tetováž, sexuální promiskuita, osoby s přenosem infekce transfuzní cestou, osoby s HIV/HCV koinfekcí, osoby s koagulačními poruchami (hemofilie apod.) a lymfoproliferativními onemocněními, osoby s diabetem mellitem II. typu.

Koncept: Testování anti-HCV v závislosti na charakteristikách testované populace jednorázově či opakovaně.

Jednorázové testování – 1. Osoby s rizikovým faktorem v anamnéze v různé vzdálené minulosti, který trval nejméně jednou ale nyní již expozice riziku není (i.v. drogy, sexuální promiskuita, hemodialýza apod. 2. osoby s chronickým onemocněním, u kterého byla popsána vyšší prevalence HCV infekce než v běžné populaci (DM2, hemofilie, revmatická onemocnění). 3. osoby léčené krví nebo krevními deriváty před rokem 1992

Opakované testování cílové skupiny testování, u kterých je vysoké riziko opakované expozice HCV i po provedení prvního testování. Např. osoby v substituční léčbě závislosti, osoby ve výkonu trestu odnětí svobody apod.

Kontext: Testování bude prováděno ve zdravotnických zařízeních majících klíčové postavení v systému péče o cílovou populaci. Významnou roli v testování běžné populace by měli mít lékaři prvního kontaktu zejména VPL a gynekologové. V testování uživatelů drog by měla mít rozhodující úlohu Kontaktní centra.

Preference pacientů – neinvazivní vyšetřování, jednoduchá a krátkodobá léčba s vysokou účinností. Rychlé zahájení léčby po prokázání infekce, nejlépe při první návštěvě v centru

## Klinická otázka (PCC formát) 2

P (Pacient, Problém)

C (Koncept)

C (Kontext)

Injekční uživatelé drog

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu

Klinické prostředí v České republice

### Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

Osoby infikované cestou užívání drog (PWID), osoby na substituční terapii opiátové závislosti,

Cca 300

Charakteristika pacientů/problému: Základní charakteristika pacientů je nestabilita z pohledu zaměstnání, místa bydliště i názoru na léčbu, netrpělivost a nedůvěra ve většinovou společnost.

Dostanou-li léčbu okamžitě po stanovení diagnózy, získávají důvěru a léčbu dokončí. Nejlepší adherenci k léčbě mají ti, kteří jsou na kontroly doprovázeni pracovníky kontaktních center. Nedostaví-li se na kontrolu, je nutno je telefonicky kontaktovat a obvykle dorazí další den. Je nutno tolerovat jejich nedochvilnost a odběry krve u nich provádět i během dne.

Koncept: Centra by měla pacienty přijímat již na základě pozitivního testu v K-centru bez vyžadování laboratorní confirmace. Pro léčbu PIWD pacientů je nutné změna organizace práce v centru. Nutné je provádění odběrů krve i během dne a tolerance nedochvilnosti. To ovšem znamená, že musí být k dispozici lékař, který kontrolu provede i mimo své ordinační hodiny. Pro zahájení léčby je ideální systém all-in one, zahrnující vyšetření laboratorní včetně potvrzení virémie, vyšetření tuhosti jater a vydání léků v jeden den.

Kontext: V případě péče o populaci osob užívajících drogy (PWID) bude testování prováděno za definovaných podmínek a pravidel pro testování i v zařízeních neziskových organizací a společností (K-centra, odvykací komunity, nadační zařízení apod.) V případě testování (a péče) o osoby ve výkonu trestu odnětí svobody (VTOS) bude systém kopírovat zařízení a systém zdravotní péče v rámci Vězeňské služby.

Preference pacientů:

Zahájení léčby rychle po stanovení diagnózy, pokud možno při první návštěvě v centru. Vynechání invazivních vyšetření (biopsie jater). Krátká léčba DAA, nikoliv interferonovým režimem. Pro udržení důvěry pacientů je důležité, aby jim nikdo z personálu nevyčítal jejich minulost a nedával najevo, že si léčbu nezaslouží.

### Klinická otázka (PCC formát) 3

P (Pacient, Problém)

Specialisté na HCV infekce, odborné společnosti, plátcí zdravotní péče

C (Koncept)

Osvětová činnost, programy časné diagnostiky

C (Kontext)

Česká republika

Koncept: HCV infekce je v ČR náplní lékařů specialistů oborů hepatogastroenterologie a infekčního lékařství. Léčba přímo působícími virostatiky (DAA) probíhá na 22 specializovaných pracovištích (centrech diagnostické skupiny HEP C). Pouze specialisté těchto center mají v současné době potřebné zkušenosti a informace o moderní léčbě HCV infekce, a proto jsou tyto specialisté osobami schopnými poskytovat relevantní informace v rámci osvětových kampaní. Tyto je třeba organizovat v rámci stávající legislativy a ve spolupráci s plátcí zdravotní péče. Cílová populace kampaní je dvojí: a) odborná veřejnost b) laická veřejnost

Preference pacientů – srozumitelnost informace dávající jednoznačné doporučení

V Praze dne 9.9.2020 doc. MUDr. J. Šperl, CSc.

# Formulář tvorby expertního důkazu: ORGANIZACE PÉČE VE ZDRAVOTNICTVÍ

## Klinická otázka

- 1: Testování a opakované testování anti-HCV u vybraných skupin obyvatelstva.
- 2: Testování, opakované testování anti-HCV a odeslání na specializované pracoviště injekčních uživatelů drog.
- 3: Osvětová činnost specialistů na HCV infekce

Jméno experta, včetně titulů: **prof. MUDr. Petr Husa, CSc.**

Afiliace (včetně pozice): Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Typ pracoviště (akademické, ambulantní, nemocniční, ...): Univerzitní nemocnice – klinika

## Expertní zkušenosti a důkazy

### Klinická otázka (PCC formát) 1

P (Pacient, Problém)

Dle věku,  
dle komorbidit (poruchy srážlivosti krve,  
lymfoproliferativní a zhoubná hematologická  
onemocnění, diabetes mellitus 2. typu, sexuální  
přenosné a kožní nemoci),  
při zahájení dispenzarizace pro onemocnění ledvin  
a při vstupu do programu náhrady funkce ledvin,  
těhotné ženy

C (Koncept)

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV

C (Kontext)

Klinické prostředí v České republice

### Zkušenosti experta

- 35 let systematické práce na poli virových hepatitid B a C, co se týče diagnostiky a léčby
- Titul kandidáta věd po obhájení práce Vzájemný vztah autoimunitních hepatitid a chronické virové hepatitidy C – 1996
- Habilitace. Téma: Současné možnosti léčby chronických virových hepatitid B a C–2003.
- 1 monografie na téma virové hepatitidy A-D
- 5 grantových projektů na téma terapie HCV infekce
- Hlavní řešitel 51 mezinárodních klinických studií zaměřených na léčbu chronických hepatitid B a C

## Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

Zhruba 1500 pacientů s chronickou hepatitidou C

Charakteristika pacientů/problému:

Pohlaví, věk, etnický původ – předmětem grantových projektů a klinických studií bylo i zastoupení jednotlivých pohlaví, srovnání účinnosti léčby u mužů a žen, účast i v projektu zkoumajících prevalenci chronické infekce HCV u romského etnika v Brně

Osobní anamnéza – osoby s přenosem infekce transfúzní cestou, osoby s HIV/HCV a HCV/HBV koinfekcí, osoby s koagulačními poruchami (hemofilie A), osoby s diabetem mellitem II. typu, extrahepatální projevy infekce HCV (smíšená kryoglobulinémie, B-bb. lymfom, membranoproliferativní glomerulonefritida), předchozí léčba pegylovaným interferonem a ribavirinem, pacienti s kompenzovanou a dekompenzovanou jaterní cirhózou, s hepatocelulárním karcinomem

Koncept: specifikace konceptu organizace ZP (př. zastoupení zdravotnických pracovníků)

Testování anti-HCV v závislosti na charakteristikách testované populace jednorázově či opakovaně.

Jednorázové testování – všechny cílové skupiny, u kterých je riziko přenosu HCV předpokládáno v různě vzdálené minulosti (tj. v anamnéze) bez následovného opakování expozice tomuto riziku. Např. hemofilici, diabetici II. Typu, se známou transfúzí krve před rokem 1992, s předpokládanou transfúzí krve před rokem 1992 –operační zákroky

Opakované testování cílové skupiny testování, u kterých je vysoké riziko opakované expozice HCV i po provedení prvního testování. Např. osoby v substituční léčbě závislosti, osoby ve výkonu trestu odnětí svobody, aktivní intravenózní uživatelé drog, MSM, alkoholici apod.

Kontext: specifikace typu zdravotnického zařízení, zdravotnického systému v ČR, atd.

Testování bude prováděno ve zdravotnických zařízeních majících klíčové postavení v systému péče o cílovou populaci.

Preference pacientů – krátké a neinvazivní vyšetřování, rychlé zahájení léčby, jednoduchá a krátkodobá léčba s vysokou účinností.

## Klinická otázka (PCC formát) 2

P (Pacient, Problém)

C (Koncept)

C (Kontext)

Injekční uživatelé drog

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu

Klinické prostředí v České republice

## Zkušenosti experta

Diagnostika a léčba intravenózních uživatelů drog v ambulanci Kliniky infekčních chorob FN Brno. Terénní práce v K-centrech – edukace terénních pracovníků a uživatelů drog. Edukace pracovníků a klientů metadonového centra v Brně.



## Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

Asi 500

Osoby infikované cestou užívání drog (PWID), osoby na substituční terapii opiátové závislosti,

Charakteristika pacientů/problému: Převaha mladších mužů, v posledních 10 letech patrné stárnutí populace IDU. Většinou nezaměstnaní nebo jen příležitostně zaměstnaní. Minimum s dlouhodobých partnerských vztazích, častý i abúzus alkoholu, časté recidivy závislosti, opakované pobyty v nápravných zařízeních. Časté problémy s bydlením, exekuce, dluhy.

Koncept: Pravidelné kontroly klientů metadonového centra – nejlépe 1x za půl roku, působení infektologa-hepatologa přímo v K –centru. Sdružit co nejvíce vyšetření před léčbou chronické infekce HCV – průkaz anti-HCV, HCV RNA, elastografie jater při jedné návštěvě.

Kontext:

V případě péče o populaci osob užívajících drogy (PWID) bude testování prováděno za definovaných podmínek a pravidel pro testování i v zařízeních neziskových organizací a společností (K-centra, odvykací komunity, nadační zařízení apod.) V případě testování (a péče) o osoby ve výkonu trestu odnětí svobody (VTOS) bude systém kopírovat zařízení a systém zdravotní péče v rámci Vězeňské služby.

Preference pacientů – vyžadování alespoň základní spolupráce s klienty, co se týče frekvence návštěv, pravděpodobné adherence s léčbou apod.

## Klinická otázka (PCC formát) 3

P (Pacient, Problém)

Specialisté na HCV infekce, odborné společnosti, plátcí zdravotní péče

C (Koncept)

Osvětová činnost, programy časně diagnostiky

C (Kontext)

Česká republika

Zkušenosti experta / Celoživotní práce na Klinice infekčních chorob FN Brno (od roku 1985), od roku 1988 práce v ambulantní části kliniky, účast v klinických studiích s většinou léků, které byly následně schváleny pro léčbu chronických hepatitid B a C

## Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)? 1500

Viz Klinická otázka 1

Charakteristika pacientů/problému: pohlaví, věk, etnický původ, osobní anamnéza, popř. rodinná a sociální anamnéza je-li relevantní, atd. osoby s přenosem infekce transfúzní cestou, osoby s HIV/HCV a HCV/HBV koinfekcí, osoby s koagulačními poruchami (hemofilie A), osoby s diabetem mellitem II. typu, extrahepatální projevy infekce HCV (smíšená kryoglobulinémie, B-bb. lymfom, membranoproliferativní glomerulonefritida), předchozí léčba pegylovaným interferonem

a ribavirinem, pacienti s kompenzovanou a dekompenzovanou jaterní cirhózou, s hepatocelulárním karcinomem

Viz Klinická otázka 1

Koncept:

HCV infekce je v ČR náplní lékařů specialistů oborů hepatogastroenterologie a infekčního lékařství. Léčba přímo působícími virostatiky (DAA) probíhá na 22 specializovaných pracovištích (centrech diagnostické skupiny HEP C). Pouze specialisté těchto center mají v současné době potřebné zkušenosti a informace o moderní léčbě HCV infekce a proto jsou tito specialisté osobami schopnými poskytovat relevantní informace v rámci osvětových kampaní. Tyto je třeba organizovat v rámci stávající legislativy a ve spolupráci s plátcí zdravotní péče. Cílová populace kampaní je dvojí: a) odborná veřejnost b) laická veřejnost

Preference pacientů

srozumitelnost informace dávající jednoznačné doporučení

V Praze dne 9.9.2020 Prof. MUDr. P. Husa, CSc.

# Formulář tvorby expertního důkazu: ORGANIZACE PÉČE VE ZDRAVOTNICTVÍ

## Klinická otázka

- 1: Testování a opakované testování anti-HCV u vybraných skupin obyvatelstva.
- 2: Testování, opakované testování anti-HCV a odeslání na specializované pracoviště injekčních uživatelů drog.
- 3: Osvětová činnost specialistů na HCV infekce

Jméno experta, včetně titulů: **MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.**

Afiliace (včetně pozice): IKEM, Klinika hepatogastroenterologie, lékař

Typ pracoviště (akademické, ambulantní, nemocniční, ...): Nemocnice

## Expertní zkušenosti a důkazy

### Klinická otázka (PCC formát) 1

P (Pacient, Problém)

Dle věku,  
dle komorbidit (poruchy srážlivosti krve,  
lymfoproliferativní a zhoubná hematologická  
onemocnění, diabetes mellitus 2. typu, sexuálně  
přenosné a kožní nemoci),  
při zahájení dispenzarizace pro onemocnění ledvin  
a při vstupu do programu náhrady funkce ledvin,  
těhotné ženy

C (Koncept)

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV

C (Kontext)

Klinické prostředí v České republice

### Zkušenosti experta

- 19 let systematické práce na poli virových hepatitid
- Ph.D. v oboru Biochemie a patobiochemie po obhájení these na téma HCV infekce
- Za posledních 5 let 6 impaktovaných publikací (autor a spoluautor) na téma HCV
- Spoluřešitel grantového projektu na téma HCV infekce

### Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

Cca 1700 léčených osob

Charakteristika pacientů/problému:

Pohlaví, věk, etnický původ – z pohledu HCV infekce nepodstatné údaje

Osobní anamnéza – osoby po orgánových transplantacích, chronicky dialyzované, imunosuprimovaní pacienti, pacienti s extrahepatálními manifestacemi HCV, pacienti se závažnými psychiatrickými komorbiditami a s anamnézou abusu drog

Koncept: specifikace konceptu organizace ZP (př. zastoupení zdravotnických pracovníků)

Testování anti-HCV v závislosti na charakteristikách testované populace jednorázově či opakovaně.

Jednorázové testování – skupiny pacientů v riziku přenosu infekce v minulosti adekvátně v souladu s doporučeními

Opakované testování pacienti z rizikových skupin, u kterých riziko trvá, především uživatelé drog, osoby bez domova, s psychiatrickými komorbiditami, osoby vězněné, atd.

Kontext: specifikace typu zdravotnického zařízení, zdravotnického systému v ČR, atd.

Testování bude prováděno ve zdravotnických zařízeních, která poskytují protivirovou léčbu HCV nebo péči jednotlivým cílovým skupinám osob.

Preference pacientů – rychlá návaznost diagnostika – léčba, neinvazivní diagnostika, rychlá a vysoce účinná terapie

## Klinická otázka (PCC formát) 2

P (Pacient, Problém)

Injekční uživatelé drog

C (Koncept)

Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu

C (Kontext)

Klinické prostředí v České republice

### Expertní důkazy

Počet pacientů/případů, které jste organizačně řešil(a)?

900

Charakteristika pacientů/problému:

Mladí muži i ženy, vyšší zastoupení romského etnika, osoby s nestabilním bydlením a nízkou úrovní vzdělání.

Koncept:

Rychlá návaznost diagnostika – léčba, spolupráce se sociálními pracovníky a adiktology je nezbytnou součástí.

Kontext:

Vyhledávání pacientů s anamnézou drogové závislosti obvykle probíhá v nízkoprahových službách (K centra, terénní programy), následně jsou referováni k léčbě do centra, které poskytuje léčbu HCV.

Preference pacientů:

Rychlá reference k léčbě, vítaná podpora sociálních pracovníků a terapeutů.

## Klinická otázka (PCC formát) 3

P (Pacient, Problém)	Specialisté na HCV infekce, odborné společnosti, plátcí zdravotní péče
C (Koncept)	Osvětová činnost, programy časně diagnostiky
C (Kontext)	Česká republika

### Expertní důkazy

Koncept:

HCV infekci léčí v ČR výhradně gastroenterologové a infektologové, léčba DAA probíhá ve specializovaných centrech, kterých je t.č. 22 napříč republikou. Lékaři, kteří o pacienty pečují, jsou tak jediní, kteří s léčbou mají adekvátní zkušenost a jsou, na základě svých odborných znalostí a zkušeností, schopni poskytovat informace a edukaci v rámci kampaní. Všechna osvětová činnost má být vedena v součinnosti odborných organizací, lékařů center a plátců zdravotní péče. Edukační kampaně mají cílit na odbornou veřejnost, tedy lékaře, kteří pacienty vyhledávají a k léčbě posílají, tak na lékaře, kteří mají v péči pacienty po úspěšné léčbě s pokročilým onemocněním jater. Kampaně mají být rovněž zaměřeny na laickou veřejnost a informovat o možnostech infekce, rizicích, která HCV přináší, a zejména mají být zaměřeny na destigmatizaci osob s HCV infekcí.

Kontext:

Preference pacientů jasná a jednoduchá doporučení motivující pacienta k časně léčbě, destigmatizace osob s hepatitidou C

V Praze dne 9.9.2022

MUDr. S. Fraňková, Ph.D.

## Příloha C.

### Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině:  autor  oponent  jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?<sup>aa</sup>

ano (podrobnosti níže)  ne

Popis možného konfliktu zájmů:<sup>bb</sup>

V.....

Dne..... Podpis.....

<sup>aa</sup> Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

<sup>bb</sup> Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.

## Příloha D

### Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Ličeník et al., 2013)

Klinická otázka 1 až 10	Doporučený postup	Doporučený postup	Doporučený postup
	č. 1	č. 2	postup č. 3
1. WHO guidelines on hepatitis B and C testing, 2017			
2. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, 2018	Ano Ne Nevím	Ano Ne Nevím	Ano Ne Nevím
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2018			
<b>Celkově vzato, důkazy byly validní</b>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Vzhledem k vyhledávací strategii je riziko, že byly opomenuty relevantní důkazy, nízké	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Kritéria pro vyhledávání důkazů jsou explicitní	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Prostředí a protokoly vybraných studií odpovídají zdravotní otázce	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Výsledky byly klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>	• <input type="radio"/> <input type="radio"/>

důkaz v porovnání s celkovým přežitím)			
Kritéria použitá pro hodnocení kvality a validity vybraných studií jsou uvedena odpovídajícím způsobem (typ studií, metody randomizace, udržení pacientů ve skupinách atd.)	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○
Riziko uvedení neobjektivních důkazů je nízké	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○
Výsledky byly považovány za klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○
Když byla prováděna metaanalýza, statistické analýzy byly odpovídající. Byla analyzována senzitivita a testována heterogenita.	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○
<b>Koherence mezi důkazy a doporučeními</b>	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○
Důkazy byly přímé. Pacienti a intervence ve studiích byli srovnatelné s těmi, na které byla zaměřena doporučení	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○



Závěry byly podpořeny daty nebo analýzami; výsledky se shodovaly mezi studii. Pokud existoval nesoulad v datech, bylo provedeno a uvedeno posouzení	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Závěry jsou klinicky relevantní. (Statistická významnost ne vždy znamená klinickou významnost)	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Závěry vyvozené z dat ukazují na účinnost/neúčinnost intervence a doporučení je odpovídajícím způsobem napsáno	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Existuje zdůvodnění pro doporučení/nedoporučení intervence i přesto, že důkazy jsou slabé	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Hierarchie síly důkazů je odpovídajícím způsobem popsána	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
<b>Celkově vzato, vědecká kvalita tohoto doporučení nepředstavuje riziko neobjektivit</b>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Síla důkazů přisuzovaných doporučení je odpovídajícím způsobem popsána a zdůvodněna	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Byla porovnána rizika s výhodami	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>

	Komentáře	Komentáře	Komentáře
--	-----------	-----------	-----------