

Pacient s onemocněním ledvin v ordinaci hepatologa

MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.; MUDr. Jan Šperl, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

SOUHRN

Hepatologie se stala v posledních několika letech velmi progresivním oborem. Následující text je zaměřen na čtyři základní témata, ve kterých došlo v hepatologické praxi k největším změnám. Jaterní biopsii v současné době můžeme ve většině případů nahradit neinvazivním vyšetřením tuhosti jater pomocí tranzientní elastografie. Nealkoholická steatohepatitida se stala v posledních letech nejčastější hepatologickou diagnózou u pacientů, kteří jsou vyšetřováni pro zvýšení aktivity jaterních enzymů. Text je dále zaměřen na novinky v léčbě virových hepatitid B a C. Hepatitida C je dnes zcela vyléčitelným onemocněním díky nástupu přímo působících antivirotik, která v léčbě skoro úplně nahradila použití peginterferonu alfa. Léčba má téměř 100% účinnost a rovněž její tolerance je excelentní. V oblasti HBV infekce je novinkou registrace tenofoviru alafenamidu, který můžeme s výhodou použít i u nemocných s renálním selháním a kostní chorobou.

KLÍČOVÁ SLOVA: elastografie - nealkoholická steatohepatitida - hepatitida B - hepatitida C

Hepatologie se stala v posledních několika letech velmi progresivním oborem. Zcela zásadní byl nejen pokrok v oblasti léčby virových hepatitid, zejména hepatitidy C, ale rovněž změna ve spektru diagnostikovaných jaterních onemocnění, kdy na prvním místě jsou nyní zcela jednoznačně nealkoholové ztučnění jater a nealkoholická steatohepatitida (NASH). Došlo rovněž k významnému posunu v oblasti diagnostických metod, kdy jaterní biopsii můžeme ve většině případů nahradit neinvazivním vyšetřením tuhosti jater. Pacienti s onemocněním ledvin jsou nejčastěji odesíláni k hepatologickému vyšetření kvůli zjištění etiologie „elevace jaterních testů“, dalším významným důvodem hepatologického vyšetření je otázka, zda jaterní onemocnění pacienta v konečném stadiu selhání ledvin nelimituje jako kandidáta transplantace ledviny. Následující text je zaměřen na čtyři základní témata, ve kterých v posledních letech došlo v hepatologické praxi k největším změnám.

Neinvazivní hodnocení jaterní fibrózy pomocí elastografie

Jaterní fibróza vzniká jako odpověď na chronické jaterní poškození bez ohledu na etiologii. Nárůst množství vaziva v játrech pak vede k funkčním a strukturálním změnám, které mohou vést až k jaterní cirhóze.¹ Stupeň jaterní fib-

rózy je jedním z hlavních prognostických faktorů u pacientů s chronickým onemocněním jater, jež koreluje s rizikem vzniku jaterní cirhózy a komplikací z ní vyplývajících.² Biopsie jater a následné histologické hodnocení jaterní tkáně byly mnoho let standardem v posuzování stupně jaterní fibrózy. Provedení biopsie má řadu limitací a je spojeno i s rizikem vzniku komplikací.³ Získaný vzorek představuje jen asi padesátitisícinu jaterní tkáně, proto nemusí být dostatečně reprezentativní. Další limitací je variabilita histologického hodnocení, které závisí na vyšetřujícím patologovi.⁴ Z tohoto důvodu bylo neinvazivní hodnocení jaterní fibrózy pomocí elastografie nebo laboratorních vyšetření doporučeno jako vyšetření první volby ke stanovení stupně jaterní fibrózy,¹ biopsie zůstává vyšetřením volby ve složitých případech při stanovení etiologie jaterního onemocnění nebo v případě nesouladu výsledku zobrazovacích a laboratorních metod s klinickým nálezem.

Při tzv. shear wave elastografii (SWE) vytváříme pomocí sondy krátkodobé nebo kontinuální pulsy, které v jaterní tkáni vedou ke vzniku sekundárního střížného neboli příčného vlnění. Tyto příčné vlny jsou pak zpětně detekovány a na základě rychlosti jejich šíření je propočtena tuhost tkáně: čím jsou játra tužší, tím rychlejší je propagace vlnění. Výsledkem je pak hodnota tuhosti jater v kPa (vyšší při pokročilejším stadiu fibrózy).⁵ Zevní

impuls je tvořen buď na mechanickém principu, jako je tomu u tranzientní elastografie (TE, Fibroscan®, Echo-sens), druhou možností je tvorba rázové vlny s indukci příčných vln pomocí ultrazvukových pulsů, jako je tomu v systémech zobrazování akustickou radiační silou (acoustic radiation force impulse, ARFI) (např. pSWE Virtual Touch® tissue quantification, Siemens) a 2D shear-wave elastografie (2D-SWE Aixplorer®, Supersonic Imagine). Zpětná detekce je u všech výše uvedených systémů založena na ultrazvuku.⁶

Tranzientní elastografie pomocí přístroje Fibroscan® byla prvním komerčním a je dosud nejlépe validovaným systémem k vyšetření tuhosti jater, který vstoupil do klinické praxe v roce 2003.⁷ Sonda přístroje obsahuje ultrazvukovou sondu a vibrátor. Vibrace nízké amplitudy a nízké frekvence (50 Hz) jsou jako rázová vlna přeneseny na jaterní tkáň a jejich rychlost je pak zpětně detekována pomocí ultrazvukové sondy. Tranzientní elastografie měří tuhost jater v objemu jaterní tkáně, který odpovídá válečku 1 cm širokému a 4 cm dlouhému, 25–65 mm pod povrchem kůže. Vyšetření TE je bezbolestné, rychlé (trvá méně než pět minut), jednoduše proveditelné v ambulantním provozu. Výsledek měření je ihned k dispozici a je jen málo závislý na osobě, která vyšetření provádí. Vyšetření TE může být obtížné u obézních pacientů a dále pak u osob s úzkými mezižebřími. Vyšetření není možno provést, dle zkušenosti vyšetřujícího, u 2,4–9,4 % pacientů, častěji je vyšetření nemožné u osob obézních, nemá být prováděno u pacientů s ascitem. Stupeň tuhosti jater je hodnocen dle tabulky dodávané výrobcem pro jednotlivé diagnózy (HBV, HCV infekce, alkoholická choroba jater, NASH, cholestatická onemocnění) a je korelován se stupněm fibrózy dle skóre METAVIR (F0–F4). Pomocí přístrojů Fibroscan® Touch a Fibroscan® Compact můžeme rovněž posuzovat stupeň steatózy jater, vyjádřený jako tzv. controlled attenuation parameter (CAP).⁸ S vyšším obsahem tuku v játrech dojde k vyššímu zeslabení ultrazvukového vlnění v jaterní tkáni. Stupeň steatózy odpovídající množství tuku v játrech je vyjádřen v dB/m a nabývá hodnot od 100 do 400 dB/m. Stupeň steatózy hodnotíme rovněž dle tabulky dodané výrobcem. Steatóza je pak korelována dle Kleinerova histologického skóre⁸ jako žádná (do 5 %), mírná (do 33 %), střední (do 66 %) nebo těžká (více než 66 %).

Nealkoholické ztučnění jater a nealkoholická steatohepatitida

Nealkoholické ztučnění jater (NAFLD) se díky vysoké prevalenci v populaci a možnosti rozvoje NASH s komplikacemi (jaterní cirhóza, chronické jaterní selhání a hepatocelulární karcinom) stává důležitým tématem současné hepatologie.⁹

Nealkoholická steatohepatitida byla poprvé definována Ludwigem v roce 1980 a je zánětlivou, progresivní formou nealkoholického ztučnění jater.¹⁰ Nealkoholická steatohepatitida má mnoho společných rysů s alkoholickou steatohepatitidou, ale vzniká u pacientů bez významné

konzumace alkoholu.¹¹ Nealkoholické ztučnění jater i nealkoholickou steatohepatitidu v současné době uznáváme jako jaterní manifestaci metabolického syndromu. Nealkoholické ztučnění jater je v současnosti nejčastěji diagnostikovanou chorobou jater v západních zemích, prevalence je vysoká a odhaduje se na 20–30 % populace, u NASH pak na 3,5–5 % populace.⁹ Vyskytuje se u žen i mužů, bez rozdílu etnik, ve všech věkových skupinách včetně dětí. Nealkoholické ztučnění jater se stává významnou nozologickou jednotkou díky své vysoké prevalenci a možnosti progresu zánětu a fibrózy při NASH. U deseti až patnácti procent pacientů s biopticky verifikovanou NASH se vyvine postupně jaterní cirhóza s komplikacemi, jako jsou chronické jaterní selhání a hepatocelulární karcinom.¹²

Rizikovými faktory vzniku NAFLD jsou centrální typ obezity, diabetes mellitus 2. typu, inzulinová rezistence (IR) a porucha metabolismu lipidů.¹¹ Diagnózu NAFLD a NASH stanovujeme *per exclusionem*, vyloučením ostatních jaterních onemocnění s podobným klinickým a histologickým obrazem. Nealkoholické ztučnění jater i nealkoholická steatohepatitida jsou obvykle zcela asymptomatické, projevují se pouze mírnou, kolísavou elevací aktivity jaterních enzymů (dvoj- až pětinasobek normy hodnoty aspartátaminotransferázy [AST] a alaninaminotransferázy [ALT]). Progrese jaterního postižení je obvykle pomalá, cirhóza vzniká za 10–20 let trvání onemocnění, přesto však 30–40 % pacientů s vyvinutou jaterní cirhózou zemře do deseti let na komplikaci jaterního onemocnění.⁹

Zobrazovací metody, kterými nejčastěji stanovujeme diagnózu NAFLD, jsou nespecifické. Ultrazvukové vyšetření, CT a vyšetření magnetickou rezonancí (včetně MR spektroskopie) nebo vyšetření CAP modulem při elastografii spolehlivě detekují steatózu, ale nejsou schopna rozlišit NAFLD (steatózu prostou) od NASH (se zánětlivou složkou a možnou progresí fibrózy), proto zde stále zůstává zlatým standardem diagnostiky necílená jaterní biopsie. Histologicky je pro NAFLD charakteristická přítomnost tukových kapének ve více než 5 % hepatocytů. Minimální histologická kritéria pro diagnózu NASH pak představují steatóza, smíšená zánětlivá lobulární infiltrace a balonová degenerace hepatocytů.¹¹

V současnosti není registrována žádná specifická farmakoterapie ovlivňující NAFLD či NASH. Základním pilířem ovlivnění onemocnění je změna životosprávy spočívající zejména ve změně diety, redukci tělesné hmotnosti a v pravidelné pohybové aktivitě.¹¹ Úbytek hmotnosti vede ke snížení množství tukové tkáně, zmenšení steatózy v játrech, a tím k ovlivnění IR. Úbytek hmotnosti by měl být pozvolný, docílený dietou a pravidelnou pohybovou aktivitou (30 minut aerobní fyzické aktivity třikrát až pětkrát týdně).

Hepatitida B

Prevalence chronické HBV infekce v České republice je podle údajů z roku 2001 nízká, jen 0,56 % HBsAg pozitivních osob, ale 6 % je anti-HBc pozitivních.¹³ HBV infekce je pře-

nášena parenterálně, přenos je perinatální, transkutánní a sexuální.¹⁴ Základem diagnostiky HBV infekce je vyšetření sérologických markerů, tj. antigenů i protilátek (povrchový antigen viru hepatitidy B [HBsAg], sekreční antigen viru hepatitidy B [HBeAg], protilátky proti HBsAg [anti-HBs], protilátky proti HBeAg [anti-HBe], celkové protilátky proti HBcAg [anti-HBc total] a protilátky proti HBcAg typu IgM [anti-HBc IgM]). Viremie, tj. koncentrace DNA viru hepatitidy B (HBV DNA) v séru, je ukazatelem replikace viru, kvantitativní stanovení viremie je podmínkou pro správnou indikaci léčby i pro monitorování její účinnosti.¹⁵

Vakcinace je účinným postupem pro zabránění přenosu HBV infekce.^{16,17} V ČR se od 80. let očkují rizikové skupiny obyvatelstva (zdravotníci, hemodialyzovaní pacienti, děti HBsAg pozitivních matek). Podle Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR č. 439/2000 Sb., o očkování proti přenosným nemocem, bylo zahájeno plošné očkování kojenců a dětí ve věku 12 let. Od zahájení plošného očkování významně klesla incidence akutní hepatitidy B v ČR. První bezpečná a účinná vakcína proti viru hepatitidy B byla použita v roce 1982.¹⁸ Jednalo se o tzv. vakcínu první generace nebo též vakcínu získávanou z plazmy pacientů s HBV infekcí. V polovině 80. let začala být nahrazována vakcínou druhé generace, tzv. rekombinantní.¹⁹ Rekombinantní vakcína obsahuje partikule HBsAg, které jsou produkovány transfekovanými kvasinkami (např. *Saccharomyces cerevisiae*) a jsou identické s těmi, které se vyskytují v plazmě infikovaných osob. Tři dávky vakcíny poskytují trvalou ochranu u 99 % imunokompetentních očkováných osob. Třetí generace vakcín (tzv. adjuvantní vakcíny) proti HBV obsahuje preS1 nebo i preS2 proteiny spolu s produkty S-genu (HBs antigeny) v kombinaci s novými adjuvancii. Takové vakcíny vykazují vyšší imunogenicitu a jsou určeny pro imunokompromitované pacienty, včetně pacientů s renální insuficiencí před vstupem do programu náhrady funkce ledvin (RRT), a pro pacienty dialyzované.²⁰ Očkování pacientů s onemocněním ledvin indikuje nefrolog, ideálně před vstupem do programu RRT. V ČR je standardem u těchto nemocných očkování vakcínou Fendrix® ve schématu 0, 1, 2 a 6 měsíců.

V případě diagnózy chronické HBV infekce mají být léčeni HBeAg pozitivní pacienti s viremii vyšší než 20 000 IU/ml, u HBeAg negativní formy již s viremii vyšší než 2 000 IU/ml. U HBeAg pozitivních pacientů s alespoň střední fibrózou jater má být léčba zahájena již při viremii vyšší než 2 000 IU/ml, u pacientů s jaterní cirhózou při jakékoliv prokazatelné viremii.¹⁵ Dalším předpokladem pro zahájení protivirotické léčby je zánětlivá aktivita, tj. zvýšení hodnot ALT. V léčbě chronické hepatitidy B rozlišujeme dva základní postupy: *časově omezenou léčbu*, jejímž cílem je dlouhodobé snížení viremie, které trvá i po ukončení léčby. U HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy B je sérologickým korelátem HBeAg sérokonverze, tj. vymizení HBeAg a průkaz anti-HBe. Nepodaří-li se časově omezenou léčbou dosáhnout sérokonverze HBeAg nebo setrvalé virologické odpovědi u HBeAg negativní formy, je u pacientů

indikována dlouhodobá *časově neomezená léčba*, jejíž cílem je dlouhodobě suprimovat replikaci HBV. K léčbě chronické hepatitidy B lze použít pegylovaný interferon α -2a nebo tzv. syntetická antivirotika (NA). Vzhledem k nedobré toleranci léčby pegylovaným interferonem α a riziku závažných nežádoucích účinků je léčba vhodná pouze pro mladé, jinak zdravé pacienty s chronickou hepatitidou B, kteří se díky plošnému očkování v ČR již prakticky neobjevují.

Syntetická antivirotika jsou nukleotidová nebo nukleosidová analoga na bázi uracilu, která mají vysokou afinitu k aktivnímu centru virové DNA polymerázy – reverzní transkriptázy, jejich aktivní fosforylované metabolity se vestavují do řetězce DNA a ukončují jeho prodlužování. Účinnost NA je porovnávána pomocí dvou parametrů. Prvním parametrem je protivirotická účinnost, vyjádřená jako podíl léčených pacientů s negativní viremii, obvykle po jednom roce léčby, druhým parametrem je rezistenční bariéra, obvykle vyjádřená jako podíl pacientů, kteří vyvinou rezistenci na daný lék za určité období.²¹ Podstatou vzniku rezistence jsou bodové mutace v oblasti kódující virovou DNA polymerázu, jejíž aktivní centrum ztrácí afinitu k aktivnímu metabolitu příslušného léku.

První generaci NA představuje lamivudin (LAM), lék s vynikající iniciální protivirotickou aktivitou,^{22–24} ale s nízkou rezistenční bariérou, proto již LAM nemá být používán k léčbě chronické hepatitidy B v monoterapii.^{15,23} Lamivudin je v monoterapii díky nízké toxicitě nadále používán k profylaxi (nikoliv k léčbě) reaktivace hepatitidy B u imunosuprimovaných a onkologických pacientů. Druhou generaci reprezentující adefovir byl již vyřazen z nabídky a nahrazen tenofovir dipivoxilem (TDF).²⁵ Ke druhé generaci lze řadit i telbivudin (TBV), ten však v ČR nebyl nikdy uveden na trh.²⁶ Syntetickými antivirotiky první volby pro dlouhodobou léčbu jsou dnes TDF nebo tenofovir alafenamid (TAF) a entekavir (ETV) díky hluboké supresi viremie a vynikajícímu rezistenčnímu profilu.^{27–29} Tyto léky se proto označují jako antivirotika třetí generace. Léčbu NA lze dle současných doporučení ukončit jen po dosažení sérokonverze na anti-HBe u HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy B nebo po dosažení sérokonverze na anti-HBs u HBeAg negativní formy chronické hepatitidy B. Tolerance dlouhodobé léčby NA je vynikající, myopatie, nefropatie, neuropatie a laktátová acidóza byly popsány jen v ojedinělých případech.²¹ Problémem může být zhoršení preexistující renální insuficience zejména u starších osob vlivem léčby TDF. Nová léková forma tenofoviru, tenofovir alafenamid, je registrována v Evropě od ledna 2017. Je k ledvinám šetrnější díky změněné distribuci volného tenofoviru, který se více koncentruje v hepatocytech při nižších koncentracích v plazmě.^{30,31} Tenofovir alafenamid je lékem volby i pro pacienty se sníženou kostní denzitou v době zahájení léčby.

Virus hepatitidy B je DNA virus, který dosud nelze dostupnou léčbou z organismu eradikovat, jen udržovat replikaci na nízké úrovni.^{32,33} Patogeneze poškození jater vlivem chronické infekce virem hepatitidy B je imunitně

zprostředkovaná, cílovou strukturou imunitní reakce jsou infikované hepatocyty. I u osob, které spontánně dosáhly stadia inaktivního nosičství viru, nebo dokonce negativity HBsAg, se jedná pouze o imunitní kontrolu virové replikace. V případě, že chemoterapie nebo imunosupresivní léčba oslabí imunitní kontrolu HBV infekce, replikace viru opět excesivně naroste, hepatitida B se reaktivuje. Klinickým projevem reaktivace je opětné vzplanutí chronického zánětu s rychlým vývojem cirhózy jater, nebo dokonce fulminantní hepatitida se selháním jater.³⁴ Riziko reaktivace HBV stoupá s hloubkou navozené imunosuprese, nejvyšší riziko je spojeno s léčbou kortikosteroidy a rituximabem.³⁵ Reaktivace HBV ohrožuje pacienty nejen při léčbě solidních tumorů a v hematologii, ale i pacienty při imunosupresivní a biologické léčbě systémových zánětlivých chorob, dále pacienty hemodialyzované a po transplantaci ledviny.³⁶ Reaktivace HBV zvyšuje mortalitu i morbiditu ve vyjmenovaných skupinách pacientů. Identifikovat pacienty ohrožené reaktivací HBV lze snadno na základě vyšetření sérologických markerů HBV.¹⁵ Preemptivní léčba nukleos(t)idovými analogy významně snižuje riziko reaktivace HBV, vliv dlouhodobé protivirové léčby je nejlépe popsán u pacientů po transplantaci ledviny, kdy podávání antivirotik III. generace (entekavir, tenofovir) zcela eliminuje negativní vliv HBV na jejich dlouhodobé přežití.^{37,38} V případech, kdy má imunosupresivní léčba nebo chemoterapie trvat jen po omezenou dobu, lze k preemptivní léčbě použít lamivudin, který se nehodí k dlouhodobé léčbě pro vysoké riziko vzniku rezistence.¹⁵

HCV infekce

Prevalence HCV infekce mezi pacienty s chronickým onemocněním ledvin je mnohonásobně vyšší než prevalence HCV v běžné populaci.³⁹ Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a pacienti v programu RRT představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. Ta je u pacientů v RRT asociována s vyšší celkovou mortalitou i s mortalitou na jaterní onemocnění.^{36,40} Největším rizikem vyplývajícím z HCV infekce je reaktivace infekce po transplantaci ledviny při imunosupresivní léčbě. Protivirová léčba by proto měla být přednostně indikována u pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty transplantace ledviny. Pacienti s HCV podstupující pravidelnou hemodialýzu mají rovněž vyšší mortalitu oproti pacientům bez infekce. Navíc HCV pozitivní pacient představuje z důvodu opakovaných pobytů v nemocnici a vysokého počtu intervenčních výkonů značné epidemiologické riziko, proto by protivirová léčba měla být zvažována i u nemocných, u kterých zatím o transplantaci ledviny neuvažujeme.^{41,42}

Vzhledem k vyšší prevalenci HCV infekce by měly být u pacientů s onemocněním ledvin vyšetřeny anti-HCV protilátky, vždy při zahájení dispenzarizace v nefrologické ambulanci, nezbytně pak u nemocných s CKD stadia 3b a vyššího či při vstupu do programu RRT, nezávisle na hodnotě ALT.⁴¹ U nemocných v programu RRT je indikováno vyšetření anti-HCV nejméně jedenkrát ročně,

při nově vzniklé elevaci hodnoty ALT nad dvojnásobek normy ihned a pak s odstupem čtyř týdnů. V případě, že se setkáme s anti-HCV pozitivním pacientem, u kterého byla infekce eliminována spontánně nebo léčbou, jako screening reinfekce má být testována HCV RNA jedenkrát ročně.⁴¹ Opakované vyšetření anti-HCV protilátek není v tomto případě indikováno, pozitivní budou trvale a o infekciozitě nevyovídají.

V případě nově zjištěné positivity anti-HCV má být pacient odeslán do ambulance infektologa či hepatologa, ideálně do centra, které se na léčbu HCV specializuje a může k léčbě používat tzv. bezinterferonové režimy (<http://www.ces-hep.cz/uzitecne-informace>), tedy kombinace přímo působících antivirotik, která mají téměř 100% účinnost a léčba není provázána, na rozdíl od režimů založených na podání pegylovaného interferonu α , nežádoucími účinky.

Ke standardnímu vyšetření před zahájením protivirové léčby patří stanovení viremie (HCV RNA) včetně vyšetření genotypu viru, posouzení jaterních funkcí (vyšetření aktivity jaterních enzymů a syntetické jaterní funkce, tedy stanovení hodnoty bilirubinu, albuminu, protrombinového času)⁴¹ a posouzení stupně fibrózy jater, ideálně některou z neinvazivních metod (např. Fibroscan[®]),¹ sonografické vyšetření jater prokazuje patologický nález pouze v pokročilých stadiích jaterní fibrózy. Jaterní biopsie je v současné době indikována pouze u vybraných případů k vyloučení jiné jaterní choroby (např. amyloidózy), gastrokopii provedeme u pacientů s cirhózou k posouzení známek portální hypertenze.

Pacienti s onemocněním ledvin a pacienti v programu RRT s HCV mají být léčeni přednostně a představují jednoznačně skupinu pacientů, u nichž mají být použity režimy bez interferonu a ideálně i bez ribavirinu (RBV), a to i u nemocných, kteří nemají pokročilou fibrózu jater.⁴¹ Použití RBV u této populace je limitováno, pokud je jeho podání nezbytné, dávkování je třeba individualizovat. Zprávy jsou o podávání RBV v dávkách 200 mg denně, 200 mg obden nebo 200 mg třikrát týdně (vždy po hemodialýze). Ve většině případů trvá protivirová léčba v současnosti pouhých 12 týdnů bez ohledu na pokročilost jaterního onemocnění. Léčba RRT pacientů by měla být vedena na pracovišti, jež má s touto skupinou nemocných zkušenosti.

Jako optimální varianty léčby u pacientů s CKD se jeví kombinace paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru^{43,44} nebo kombinace grazopreviru s elbasvirem,⁴⁵ protože tato léčiva jsou eliminována především játry, a není třeba upravovat jejich dávkování. Sofosbuvir by neměl být užít u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) ≤ 30 ml/min/1,73 m².⁴⁶ Důvodem tohoto doporučení je absence bezpečnostních dat u takto pokročilého CKD. V případě nutnosti by proto měly být tyto léky užívány pouze s velkou opatrností a léčba by měla být vedena ve specializovaných centrech s velkou zkušeností s touto specifickou podskupinou nemocných.⁴¹

LITERATURA

1. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
2. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
3. Chi H, Hansen BE, Tang WY, et al. Multiple biopsy passes and the risk of complications of percutaneous liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:36–41.
4. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
5. Gerber L, Kasper D, Fitting D, et al. Assessment of liver fibrosis with 2-D shear wave elastography in comparison to transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:2350–2359.
6. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
7. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713.
8. Kwak MS, Chung GE, Yang JI, et al. Clinical implications of controlled attenuation parameter in a health check-up cohort. *Liver Int* 2017 Sep 21. doi: 10.1111/liv.13558. [Epub ahead of print]
9. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–438.
11. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–1402.
12. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.
13. Nemecek V, Castkova J, Fritz P, et al. The 2001 serological survey in the Czech Republic—viral hepatitis. *Cent Eur J Public Health* 2003;11(Suppl):S54–S61.
14. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63:1238–1253.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–398.
16. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology* 2016;151:472–480.e1.
17. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-16):1–31.
18. Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833–841.
19. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, et al. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984;307:178–180.
20. Tong NK, Beran J, Kee SA, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;68:2298–2303.
21. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, et al. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:16–34.
22. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61–68.
23. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714–1722.
24. Chang ML, Chien RN, Yeh CT, Liaw YF. Virus and transaminase levels determine the emergence of drug resistance during long-term lamivudine therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;43:72–77.
25. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
26. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495.
27. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455.
28. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437–1444.
29. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503–1514.
30. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196–206.
31. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185–195.
32. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S156–S165.
33. Hui CK, Bowden S, Jackson K, et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005;105:2616–2617.
34. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–188.
35. Terrier B, Pol S, Thibault V, et al. Groupe d'étude et de recherche en médecine interne et maladies infectieuses sur le virus de l'hépatite C. Management of the risk of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive and immunomodulatory agents in internal medicine: data from the REACTI-B survey and proposal for a management algorithm. *Rev Med Interne* 2012;33:4–12.
36. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257–263.
37. Coscinea S, Fontaine H, Meritet JF, et al. Benefits associated with antiviral treatment in kidney allograft recipients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:55–60.
38. Sperl J, Frankova S, Spicak J, et al. Further evidence of the benefits associated with antiviral treatment in kidney allograft recipients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2013;58:833–835.
39. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, et al. Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2013;38:405–412.
40. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1669–1674.
41. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
42. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613–624.
43. SPC Viekirax: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf.
44. SPC Exviera: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf.
45. SPC Zepatier: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf.
46. SPC Sovaldi: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.