

k progresi onemocnění může dojít i poté. To platí i pro použití zobrazovacích metod.

HBV DNA a HBsAg by měly být kvantitativně monitorovány jednou ročně a pokaždé, když dojde k výraznějšímu vzestupu aktivity ALT nebo hladiny HDV RNA. K relapsům infekce HBV může dojít v případech eliminace infekce HDV. Na druhé straně byly popsány i případy významného poklesu hladiny HBsAg nebo úplné vymizení HBsAg po vymizení HDV RNA ze séra (3).

Které pacienty s CHD antivirově léčit?

- U všech pacientů s chronickou hepatitidou D by měla být zvážena antivirová léčba.
- U pacienta s dekompenzovanou cirhózou by měla být zvážena možnost transplantace jater.
- Pacienti s HCC by měli být posuzováni na individuální bázi, zda je u nich antivirová léčba indikována.

CHD je progresivní jaterní choroba, u které je spontánní remise poměrně vzácná. K akceleraci progresu do jaterní cirhózy může dojít náhle i u pacientů s dlouhodobě mírným jaterním onemocněním. Rychlost progresu do jaterní cirhózy může být velmi rychlá. Určujícím faktorem pro progresi onemocnění je perzistence virové replikace a léčbou navozená suprese virové replikace má klinický benefit. Proto všichni pacienti s CHD jsou potencionálními kandidáty antivirové léčby (3).

Antivirová léčba pacientů s CHD?

- Léčba IFNa se používá v léčbě CHD již od 90. let 20. století. Její úspěšnost je však nízká a limitujícími faktory jsou kontraindikace a závažné nežádoucí účinky.
- U všech pacientů s CHD a kompenzovaným onemocněním jater by měla být zvážena léčba bulevirtidem (BLV).
- Optimální dávka BLV a délka léčby dosud nebyly stanoveny. Dokud nebudou k dispozici další informace, používá se pro dlouhodobou léčbu CHD BLV v denní dávce 2 mg podkožně.
- U pacientů bez kontraindikací a bez intolerance PEG-IFNa lze zvážit kombinovanou léčbu BLV a PEG-IFNa.

Až do roku 2020 byla léčba založená na IFNa jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba PEG-IFNa je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFNa – 25 vs. 17 % virologické odpovědi na konci 48týdenní léčby. Následně však u více než poloviny dosud úspěšně léčených pacientů došlo po léčbě k virologickému relapsu. Prodloužením doby léčby PEG-IFNa na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nezvýšila (31, 3).

Bulevirtid (BLV) je syntetickým lipopeptidem skládajícím se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na NTCP, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně, a to samostatně, nebo v kombinaci s PEG-IFNa. Jako virologická odpověď na léčbu BLV byl stanoven pokles hladiny HDV RNA ≥ 2 dekadické logaritmy, biochemická odpověď je definována

jako normalizace aktivity ALT. Termín kombinovaná odpověď potom zahrnuje dosažení virologické i biochemické odpovědi. Kromě toho se ve výsledcích klinických studií s BLV často hodnotí dosažení negativity HDV RNA.

Podle výsledků klinické studie fáze 2 (MYR202), které byly podpořeny interim analýzou dosud probíhající studie fáze 3 (MYR301), nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně. V souladu s tím byla léčba BLV 2 mg nebo 10 mg spojena s poklesy HDV RNA o ≥ 2 log ve 48. týdnu o 71 % a 76 % pacientů. Po 1 roce léčby dosáhlo v kohortě léčené 2 mg BLV negativní HDV RNA a kombinované odpovědi 12 % resp. 45 % léčených, a ve skupině léčených 10 mg BLV to bylo 20 % a 48 %. Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebylo zatím možné posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala (32).

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněně oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

Imunomodulační aktivita a protivirová účinnost IFNa proti HBV i HDV, představují racionální podklad pro kombinovanou léčbu BLV a PEG-IFNa. Jakkoliv se zdá kombinovaná léčba atraktivní pro časově limitovanou léčbu CHD, jsou potřeba další klinické studie k potvrzení nebo vyvrácení tohoto předpokladu (33). V současné klinické praxi by bylo možné nabídnout kombinovanou léčbu pacientům bez kontraindikací a s dobrou snášenlivostí léčby PEG-IFNa, a to v rámci klinických protokolů (3).

V klinických studiích byla léčba BLV dobře tolerována, byla bez závažných lékových interakcí a nutnosti léčbu ukončit. Menší část pacientů udávala mírné nežádoucí symptomy: únavu, nauzeu, bolest hlavy, závratě, pokles hladiny leukocytů a trombocytů a mírnou reakci v místě vpichu. Tyto nežádoucí účinky většinou nevyžadovaly specifickou léčbu. Protože BLV inhibuje transportní funkci NTCP pro žlučové kyseliny, došlo ve všech klinických studiích k přechodnému vzestupu hladiny celkových žlučových kyselin. Tento vzestup byl vyšší při dávce BLV 10 mg než při dávce 2 mg, ale byl asymptomatický a nedošlo ani k pruritu (34, 35, 36).

Blokáda hepatocelulární absorpce žlučových kyselin při léčbě bulevirtidem má pozitivní metabolický efekt. Dochází k poklesu celkového cholesterolu a vzestupu protektivního HDL cholesterolu (37). Pokud je to možné, doporučuje se nepodávat během léčby BLV substráty NTCP, což jsou některé statiny (fluvastatin, atorvastatin, pravastatin nebo rosuvastatin) a hormony štítnice. Současné podávání BLV a tenofoviru vedlo u zdravých dobrovolníků ke sníženému vylučování midazolamu, který je substrátem CYP3A. Obecně se doporučuje před léčbou BLV zkontrolovat potencionální lékové interakce, i když jsou poměrně vzácné.

V současnosti neexistuje schválená léčba pro pacienty s dekompenzovanou cirhózou na podkladě chronické infekce HDV. U takových pacientů je třeba posoudit možnost transplantace jater.

U nemocných s CHD a HCC je primární léčba HCC, a to včetně jaterní transplantace. Antivirová léčba by měla být posouzena na individuální bázi podle celkové prognózy a možných benefitů (3).