

a následného nepříznivého vývoje nemoci. Vývoj nových léčebných možností je zaměřen také na dlouhodobě působící léčiva, která by umožnila podstatně méně časté režimy dávkování a přinesla větší pohodlí pro pacienta.

Dlouhodobě působící pomalu uvolňovaná antiretrovirová léčba (long-acting slow effective release antiretroviral therapy, LASER ART) představuje nejmodernější formu modifikace léčby. Léčiva ve formě pomalu uvolňovaných nanočástic vykazují vyšší biologickou dostupnost s lepší distribucí a průnikem do variabilních tkáňových kompartmentů, konstantní dlouhodobé uvolňování, delší biologický poločas a nižší toxicitu (14). Tyto vlastnosti umožňují delší intervaly mezi jednotlivými terapeutickými dávkami, redukcí celkové léčebné dávky a snížením rizika dlouhodobé toxicity. Následně se očekává vyšší adherence pacientů k léčbě, nižší riziko vzniku rezistence k antiretrovirovým léčivům a selhání léčby (15, 16). Zatímco klasické molekuly antiretrovirotik proniknou do aktivovaných a částečně aktivovaných CD4 lymfocytů s relativně krátkým poločasem maximálně v řádu několika málo týdnů, LASER ART proniká i do CD4 lymfocytů s dlouhým až extrémně dlouhým poločasem několik desítek týdnů až let a má významně lepší penetraci do infikovaných buněk v heterogenních tkáňových rezervoárech. Do buňky se dostane více než 80 % látky, která je postupně uvolňována a metabolizována na nativní aktivní látku (17). V této modifikaci jsou s různým efektem testovány nové generace většiny stávajících antiretrovirotik a jsou vyvíjena léčiva zcela nová v aplikační formě parenterální, orální, inhalační i topické.

První LASER ART v klinické praxi je **dvojkombinace** inhibitoru virové integrázy **cabotegraviru (CAB)** a nukleosidového inhibitoru virové reverzní transkriptázy **rilpivirinu (RPV)** (3). Duální kombinace CAB-LA/RPV-LA reprezentuje kompletní léčebný AR režim pro již léčené dospělé pacienty s infekcí HIV, kteří dosáhli trvalé virové suprese s počtem kopií HIV RNA < 50/ml po dobu 3–6 měsíců, mají výbornou adherenci k léčbě, v minulosti u nich nikdy nedošlo k selhání léčby a nebyla zjištěna žádná rezistence k některému z podávaných léčiv. Léčivé přípravky jsou aplikovány intramuskulárně do gluteálního svalu v intervalu 1x za 4 týdny nebo 1x za 8 týdnů (3, 18, 19). Na základě výsledků registračních studií byla kombinace CAB-LA/RPV-LA v injekční formě schválena v březnu 2020 v Kanadě, v prosinci téhož roku Evropskou agenturou pro léčivé přípravky a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv v lednu 2021. V České republice je k dispozici od února 2023. Podle klinických studií preferuje dlouhodobý léčebný režim 90–98 % pacientů. Důvody tak vysoké preference jsou jednoznačně behaviorální. Pacienti uvádí, že se především nemusí bát prozrazení své nemoci, nemusí mít léky stále u sebe a celkově vnímají tyto režimy ve srovnání s režimy každodenními jako mnohem komfortnější, jejichž dodržování je podstatně jednodušší (20).

Možnost léčit virovou hepatitidu D

Virus hepatitidy D (HDV) může infikovat vnímavého hostitele současně s virem hepatitidy B (HBV) – **koinfekce, nebo superinfikovat osobu chronicky infikovanou HBV**. HBV/HDV koinfekce obvykle vede k akutní hepatitidě s širokým klinickým spektrem od asymptomatického průběhu, přes mírnou hepatitidu až po akutní jaterní selhání. Do chronicity však přechází jen malá část případů (kolem 2 %). Naopak superinfekce HDV na chronickou infekci HBV vede velmi často k těžké akutní hepatitidě, která přechází až v 90 % případů do chronické hepatitidy D (CHD), která je spojena se závažnějšími chronickými výsledky než monoinfekce HBV. Prokázána je častější a rychlejší progresse CHD do jaterní cirhózy, než je tomu u monoinfekce HBV.

Odhaduje se, že celosvětově je 4,5–13 % osob s pozitivitou HBsAg infikováno HDV, což představuje v absolutních číslech 12–72 milionů osob infikovaných HDV. **Infekce HDV je zatím v České republice ojedinělá – jedná se maximálně o několik desítek nebo málo stovek pacientů, a to téměř výlučně cizinců** přicházejících z endemických oblastí, především z Ukrajiny, Mongolska a jiných asijských zemí. S rostoucí migrací osob z endemických oblastí může incidence a prevalence hepatitidy D v naší zemi rychle narůstat (Tabulka 1). Podle odhadu odborníků je prevalence HDV mezi HBsAg pozitivními pacienty v České republice okolo 1 %.

Až do roku 2020 byla léčba založená na interferonu (IFN) a jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba pegylovaným interferonem (PEG-IFN) a je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFNα – 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-IFNα na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nezvýšila.

Buleviritid (BLV) je syntetický lipopeptid, skládající se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na specifický receptor (sodium taurocholate cotransporting polypeptide – NTCP) na povrchu jaterních buněk, 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 podkožně, a to samostatně nebo, v kombinaci s PEG-IFNα. Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebyla zatím možnost posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala. Podle výsledků klinických studií nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně (21, 22).

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 v dávce

Tab. 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2014–2023 (dle ISIN)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
VH A	673	724	930	772	211	240	183	210	70	66
VH B	105	89	73	85	54	41	27	17	48	37
VH C	867	956	1104	992	1050	1138	771	662	921	1301
VHD	N/D	N/D	N/D	N/D	1	2	2	3	8	12
VH E	299	412	339	344	272	268	223	200	319	684

Legenda: VH = virová hepatitida, N/D = nehlášeno