

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 8

ČÍSLO 1/2016

TIRÁŽ

8. ročník, číslo 1/2016
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836

Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

Doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.
MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
Prof. MUDr. Jozef Glasa, PhD.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
MUDr. Martin Janičko, PhD.
Doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.
Doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Svetlana Selčanová-Adamcová
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
Doc. MUDr. Mária Szantová, PhD.
Doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o., Jurigovo nám. 5,
841 04 BRATISLAVA, IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Redaktor:

MUDr. Branislav Obšitník, PhD.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C, 821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37 00, +421 (02) 5810 37 45
fax: +421 (02) 5810 37 37
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov, e-verzia: www.hepatologia.sk

Časopis vychádza
za podpory:



Vydané: 30.3.2016

**Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.**

OBSAH

Editoriál prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.	3
Liečba chronickej hepatitídy C nein- terferónovými režimami u pacientov s genotypom 1 bez cirhózy pečene MUDr. Sylvia Dražilová, PhD., MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD., MUDr. Marian Oltman, PhD.	4
Súčasná možnosť a špecifiká liečby koinfekcie HIV a HCV doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD., prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.	11
Hepatitída D – stále aktuálne ochore- nie? MUDr. Zuzana Paraličová, PhD., prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.	18
Liečba chronickej hepatitídy C v štá- diu kompenzovanej cirhózy pečene MUDr. Marek Rác	24

Milí čitatelia,

dostávate do rúk nové číslo časopisu Trendy v hepatológii., ktoré je venované chronickým vírusovým hepatitídam. Od publikovania objavenia vírusu hepatitídy C prešlo 26 rokov a my máme možnosť liečby, ktorá je veľmi efektívna. Takmer 100% pacientov s chronickou hepatitídou C, genotyp 1 dosiahne trvalú virologickú odpoveď, a to dokonca aj v štádiu kompenzovanej cirhózy pečene alebo pri koinfekcii vírusom HIV. Takúto efektivitu liečby v krátkom časovom intervale po objavení choroby zrejme nenájdeme pri žiadnom inom ochorení. Aj v Slovenskej republike máme od minulého roka možnosť liečiť pacientov s chronickou hepatitídou C paritaprevirom potencovaným ritonaviirom v kombinácii s dasabuvirom a ombitasvirom, inou možnosťou je liečba sofosbuviirom a ledipasvirom. Tieto kombinácie sú plne uhrádzané z verejných zdrojov zdravotného poistenia. V Slovenskej republike sme minulý rok odliečili pacientov s pokročilou cirhózou pečene, drvivá väčšina z nich dosiahla virologickú odpoveď.

Podľa výsledkov epidemiologických štúdií by na Slovensku malo byť infikovaných približne 35 000 pacientov. Drvivá väčšina z nich o svojej chorobe nevie, pritom vysoko efektívna liečba existuje. Celospoločenským záujmom musí byť identifikovať infikovaných pacientov a prednostne odliečiť pacientov s pokročilým stupňom fibrózy pečene alebo pacientov so závažnými extrahepatálnymi prejavmi. A k tomu potrebuje pomoc širokej medicínskej verejnosti, hlavne praktických lekárov.

S úctou, Peter Jarčuška

LIEČBA CHRONICKEJ HEPATITÍDY C NEINTERFERÓNOVÝMI REŽIMAMI U PACIENTOV S GENOTYPOM 1 BEZ CIRHÓZY PEČENE

¹Sylvia Dražilová, ²Eubomír Skladaný, ³Marián Oltman

¹Oddelenie vnútorného lekárstva, Nemocnica Poprad a.s., Banícka 28, 05845 Poprad

²HEGITO – Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie II. Internej kliniky SZU, FNsP F.D. Rooswelta, Banská Bystrica

³Gastroentero-hepatologické centrum THALION, Bratislava

Súhrn

Priamo pôsobiace antivirotiká predstavujú revolúciu v liečbe chronickej hepatitídy C. Ide o perorálne režimy s priaznivým bezpečnostným profilom a vysokou pravdepodobnosťou dosiahnutia trvalej virologickej odpovede s potenciálom eradikácie HCV. V článku ponúkame prehľad priamo pôsobiacich antivirotik registrovaných v Európe a USA, mechanizmus ich účinku a farmakokinetické vlastnosti. Prezentujeme jednotlivé liečebné modalitty u pacientov s genotypom 1 bez cirhózy pečene so zameraním na výsledky klinických štúdií, odporúčania EASL a aktuálnu situáciu na Slovensku.

Kľúčové slová: chronická hepatitída C, priamo pôsobiace antivirotiká, genotyp 1, trvalá virologická odpoveď

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH INTERFERON-FREE REGIMENS IN PATIENTS WITH GENOTYPE 1 WITHOUT CIRRHOSIS

¹Sylvia Dražilová, ²Eubomír Skladaný, ³Marián Oltman

¹Department of Internal Medicine, Poprad Hospital, Banícka 28, 05845 Poprad

²HEGITO – Div. Hepatology, gastroenterology and liver transplant, Dept. Internal Medicine II Slovak Medical University, F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

³THALION – Center of Gastroenterology and Hepatology, Bratislava

Abstract

Directly acting antivirals (DAAs) represent revolution in the treatment of chronic hepatitis C. It has to do with all-oral regimens with favorable side effect profiles and superior rates of sustained virological response with the potential for eradicating HCV. In the article, we offer the overview of directly acting antivirals registered in Europe and the USA, of the target sites and of their farmakokinetical features. We present DAA- agents regimen based on patients with genotype 1 without liver cirrhosis whereby we are concentrating at the results of clinical studies, EASL guidelines and the actual situation in Slovakia.

Key words: chronic viral hepatitis C, directly acting antivirals, genotype 1, sustained virological response

Úvod

Neliečená chronická hepatitída C je jednou z najčastejších príčin cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu. Odhaduje sa, že celosvetovo je vírusom hepatitídy C infikovaných asi 185 miliónov pacientov, z nich asi 350 000 až 500 000 ročne zomiera (1). Genotyp 1, ktorý predstavuje asi 70% všetkých infekcií, zahŕňa 11 subtypov, z nich genotyp 1b je najčastejší v Európe a Východnej Ázii, genotyp 1a v Severnej Amerike (2). Dvojkombinačná liečba pegylovaným interferonómom alfa a ribavirínom, ktorá predstavovala do roku 2011 zlatý štandard liečby chronickej hepatitídy C, viedla k dosia-

hnutiu trvalej virologickej odpovede u 40 – 50% pacientov s genotypom 1 (3). Pridanie proteázového inhibítora prvej generácie bocepreviru a telapreviru zvýšilo pravdepodobnosť vyliečenia u naivných pacientov na 68 – 75% (4,5), u pacientov so zlyhaním dvojkombinačnej liečby dosiahlo pri trojkombinačnej liečbe trvalú virologickú odpoveď (SVR) 69-88% relapsérov, 40-59% parciálnych respondérov a len 29–33% nulových respondérov (6,7). Liečba pegylovaným interferonómom a ribavirínom, ako aj liečba proteázovými inhibítormi prvej generácie má celý rad nežiaducich účinkov, ktoré nezriedka vedú k jej predčasnému ukončeniu. U časti pa-

cientov je dvojkombinačná, aj trojkombinačná liečba kontraindikovaná. Uvedené skutočnosti viedli k potrebe hľadať jednoduchšie a bezpečnejšie bezinterferónové režimy.

Mechanizmus účinku priamo pôsobiacich anti-virotik (Directly Acting Antivirals, DAAs)

HCV vírus patrí medzi Flavivírusy. Jeho genóm je tvorený jednovláknovou RNA, ktorá kóduje deväť proteínov – dva štrukturálne (E1, E2) a sedem neštrukturálnych (P2, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (8). Tieto proteíny – esenciálne v replikačnom cykle vírusu – predstavujú ciele pre priamo pôsobiace antivirotiká. Priamo pôsobiace antivirotiká rozdeľujeme podľa mechanizmu účinku do troch skupín: na inhibítory NS3/4A proteázy, inhibítory NS5B polymerázy a inhibítory NS5A proteínu.

Prvým cieľom DAAs je inhibícia NS3/4A - proteázového komplexu. NS3 má proteolytickú aktivitu a NS4 je membránový proteín, ktorý pôsobí ako kofaktor. Prvá generácia proteázových inhibítorov – boceprevir a telaprevir – bola nahradená paritaprevirom a simeprevirom.

NS5B je RNA- dependentná polymeráza, ktorá je rozhodujúca pre replikáciu vírusu. Jej aktívne miesto je konzervatívne v porovnaní s ostatnými časťami genómu (9). Sofosbuvir je nukleotidovým inhibítorom NS5B - polymerázy s pangentypovou antivírusovou aktivitou. Dasabuvir je nonnukleotidový inhibítor NS5B – polymerázy.

Tretím cieľom DAAs je NS5A proteín. NS5A má význam v organizovaní komplexu replikácie a tiež sa podieľa na zostavení vírusovej častice, ktorá sa následne uvoľní z hostiteľskej bunky. V súčasnosti sú k dispozícii tri inhibítory NS5A: daclatasvir, ombitasvir a ledipasvir.

Kombináciou DAAs s rôznym mechanizmom účinku (tzv interferón - free režim) sa dosiahne inhibícia replikácie vírusu vo viacerých fázach životného cyklu, čo zvyšuje šancu na eradikáciu vírusu, ktorý na rozdiel od HBV a HIV nie je schopný integrácie do genómu hostiteľskej bunky, ale prežíva vďaka kontinuálnej replikácii.

Prehľad DAAs registrovaných v Európe a USA uvádza tabuľka číslo 1.

Liečebné režimy u pacientov s chronickou hepatítidou C genotyp 1 bez cirhózy pečene – výsledky klinických štúdií

Genotyp 1 je najčastejším genotypom vírusu s vysokou prevalenciou hlavne v Severnej Amerike a Európe (75,8% a 59%) (8), preto sa aj klinický výskum fokusoval hlavne na tento genotyp. Ako cieľ liečby bola hodnotená trvalá virologická odpoveď – neprítomná replikácia vírusu 12 týždňov po ukončení antivírusovej liečby (SVR12).

Viaceré klinické štúdie poukazujú na vysokú efektivitu kombinácie paritapreviru potencovaného ritonaviirom/ombitasvirom a dasabuvirom (tzv 3D/kombinácia) v liečbe pacientov s genotypom 1. V štúdií SAPHIRE-I boli naivní pacienti

Tab. 1: Prehľad priamych antivirotik pre genotyp 1 registrovaných v Európe a USA.

molekula	mechanizmus účinku	gramáž	dávkovanie
paritaprevir/ ombitasvir/ ritonavir	NS3/4A proteázový selektívny inhibítor/ NS5A nonštrukturálny inhibítor/ potencuje účinok paritapreviru	75mg/12,5mg/50mg	2 tablety ráno
dasabuvir	NS5B nonnukleotidový inhibítor	250mg	1 tableta ráno a večer
simeprevir	NS3/4A proteázový selektívny inhibítor	150mg	1 kapsula ráno
daclatasvir	NS5A nonštrukturálny inhibítor	30mg alebo 60mg	1 tableta ráno
sofosbuvir/ledipasvir	NS5B nukleotidový inhibítor/ NS5A nukleotidový inhibítor	400mg/90mg	1 tableta ráno

s genotypom 1 bez cirhózy pečene liečení 12 týždňov kombináciou 3D + ribavirín, SVR dosiahlo 96% pacientov (10). Vynechanie ribavirínu pri 12 – týždňovej liečbe vedie k dosiahnutiu porovnateľnej odpovede u naivných pacientov bez cirhózy pečene so subtypom 1b (PEARL-III, 99,5% s RBV vs 100% bez RBV), ale nie u pacientov so subtypom 1a (PEARL-IV, 97% s RBV vs 90% bez RBV) (11). Podobné výsledky dosiahli pacienti bez cirhózy pečene v minulosti liečení dvojkombináciou v štúdiu SAPHIRE-II, kde kombinácia paritapreviru potencovaného ritonavírom/ombitasviru a dasabuviru viedla k dosiahnutiu SVR u 96% pacientov (12). Aj u v minulosti dvojkombináciou liečených pacientov bez cirhózy pečene je možné pri subtype 1b ribavirín vynechať (PEARL-II, 98% s RBV vs 100% bez RBV) (13). Štúdia MALACHITE-I, II porovnávala u pacientov s genotypom 1 bez cirhózy, naivných, aj liečených v minulosti dvojkombináciou, dva liečebné režimy: paritaprevir potencovaný ritonavírom/ombitasvir a dasabuvir s a bez ribavirínu s trojkombinačnou liečbou pegylovaným interferónom alfa, ribavirínom a telaprevírom. Pacienti liečení 12-týždňovou liečbou 3D s alebo bez ribavirínu dosiahli SVR12 v 97 - 99% v porovnaní s pacientmi na trojkombinačnej liečbe s telaprevírom v trvaní 24 až 48 týždňov, ktorí dosiahli SVR v 66 - 82% (14).

Kombinácia sofosbuvir + simeprevir, ktorá predstavuje historicky prvý INF-free režim, bola hodnotená v štúdiu COSMOS, kde boli pacienti rozdelení na dve kohorty: prvú kohortu tvorili pacienti v minulosti neúspešne dvojkombináciou liečení s ochorením v štádiu F0-2, druhú pacienti naivní, aj dvojkombináciou liečení s ochorením v štádiu F3-4. Trvalá virologická odpoveď bola porovnateľná v oboch kohortách, trvanie liečby (12 týždňov vs 24 týždňov), ani pridanie ribavirínu neovplyvnilo zásadne u pacientov bez cirhózy pečene dosiahnutie SVR12 (15).

Efektivitu kombinácie sofosbuvir + ledipasvir u pacientov s genotypom 1 hodnotili štúdie ION1, ION2, ION3. Do štúdie ION1 boli zaradení naivní pacienti, 16% tvorili pacienti s cirhózou pečene. SVR12 dosiahlo 97% až 99% pacientov (16). Rozdiely neboli štatisticky významné v závislosti od trvania liečby (12 týždňov vs 24 týždňov), pridania ribavirínu, ani subtypu vírusu (genotyp 1a a 1b). Možnosť skrátiť liečbu na 8 týždňov u naivných pacien-

tov bez cirhózy pečene hodnotila štúdia ION3, kde SVR12 v závislosti od dĺžky liečby (8 vs 12 týždňov) a pridania ribavirínu dosiahlo 93% až 95% pacientov, avšak pacienti s bazálnou virémiou vyššou ako 6 miliónov IU/ml mali vyššiu mieru relapsov (17). Preto 8-týždňový režim je odporúčaný len u naivných pacientov bez cirhózy s bazálnou virémiou menej ako 6 miliónov IU/ml. Vyššia miera relapsov bola aj u mužov a u pacientov s vyšším stupňom fibrózy. Preto ku skráteniu liečby treba pristupovať veľmi uvažlivo. V minulosti dvojkombináciou alebo trojkombináciou liečení pacienti vrátane pacientov s cirhózou pečene (20%) v štúdiu ION2 dosiahli SVR12 v 94% až 99% v závislosti od trvania liečby a pridania ribavirínu (18).

Pacienti s genotypom 1 môžu byť liečení aj kombináciou sofosbuvir + daclatasvir, pričom SVR12 dosiahlo 98% až 100% necirhotických naivných pacientov a 95% až 100% necirhotických v minulosti liečených pacientov (vrátane bocepreviru alebo telapreviru) v závislosti od dĺžky trvania liečby (12 týždňov vs 24 týždňov) a pridania ribavirínu (19).

Keďže na Slovensku sa vyskytuje prevažne genotyp 1b, z pohľadu nášho pacienta sú rozhodujúce klinické analýzy venované práve tomuto subtypu. Ak vychádzame z výsledkov klinických štúdií, optimálnou voľbou pre pacienta bez cirhózy pečene s genotypom 1b je kombinácia paritaprevir potencovaný ritonavírom/ombitasvir a dasabuvir. Potvrdzujú to závery štúdií PEARL-II a PEARL-III, ktoré boli venované výlučne pacientom s genotypom 1b, naivným, aj v minulosti liečeným. Do oboch štúdií boli zaradení aj ťažšie liečiteľní pacienti (PEARL-II: 15% pacientov s F3, 35% nulových responderov, PEARL-III: 10% pacientov s F3), na liečbu 3D bez ribavirínu neodpovedal z oboch štúdií len jeden pacient (PEARL-III: SVR12 dosiahlo 209 z 210 pacientov, PEARL-II: SVR12 dosiahlo 91 z 91 pacientov) (11,13). Zo subanalýz štúdií ION vyplýva, že počet pacientov s genotypom 1b bol nižší a SVR12 dosiahlo 100% naivných pacientov liečených 12 týždňov kombináciou sofosbuvir/ ledipasvir (ION1: SVR12 dosiahlo 67 zo 67 pacientov), ale len 87% predtým liečených pacientov (ION2: SVR12 dosiahlo 20 z 23) (16, 18).

Prehľad registračných štúdií pre jednotlivé liečebné modalitty u pacientov bez cirhózy pečene s genotypom 1 uvádzajú tabuľky číslo 2 - 5.

Tab. 2: Prehľad registračných štúdií pre paritaprevir/ ombitasvir/ ritonavir/ dasabuvir, modifikované podľa (10 - 13).

Štúdia	Populácia	Režim	SVR 12
SAPHIRE-I	genotyp 1, bez cirhózy, doteraz neliečení	3D+RBV 12 týždňov placebo 12 týždňov	96%
SAPHIRE-II	genotyp 1, bez cirhózy, predtým liečení	3D+RBV 12 týždňov placebo 12 týždňov	96%
PEARL-II	genotyp 1b, bez cirhózy, predtým liečení	3D+RBV 12 týždňov 3D 12 týždňov	98% 100%
PEARL-III	genotyp 1b, bez cirhózy, doteraz neliečení	3D+RBV 12 týždňov 3D 12 týždňov	99,5% 100%
PEARL-IV	genotyp 1a, bez cirhózy, doteraz neliečení	3D+RBV 12 týždňov 3D 12 týždňov	97% 90%

Tab. 3: Prehľad registračných štúdií pre simeprevir/sofosbuvir, modifikované podľa (15).

Štúdia	Populácia	Režim	SVR
COSMOS 1	genotyp 1, F0-F2, predtým liečení	SMV+SOV+RBV 24 týždňov	79%
		SMV+SOV 24 týždňov	93%
		SMV+SOV+RBV 12 týždňov	96%
		SMV+SOV 12 týždňov	93%
COSMOS 2	genotyp 1, F3-F4, predtým liečení aj doteraz neliečení	SMV+SOV+RBV 24 týždňov	93%
		SMV+SOV 24 týždňov	100%
		SMV+SOV+RBV 12 týždňov	93%
		SMV+SOV 12 týždňov	93%

Tab. 4: Prehľad registračných štúdií pre sofosbuvir/ledipasvir, modifikované podľa (16 - 18).

Štúdia	Populácia	Režim	SVR12
ION1	genotyp 1, s cirhózou (16%) aj bez cirhózy, doteraz neliečení	SOV/LDV 12 týždňov	99%
		SOV/LDV+RBV 12 týždňov	97%
		SOV/LDV 24 týždňov	98%
		SOV/LDV+RBV 24 týždňov	99%
ION2	genotyp 1, s cirhózou (20%) aj bez cirhózy, predtým liečení	SOV/LDV 12 týždňov	94%
		SOV/LDV+RBV 12 týždňov	96%
		SOV/LDV 24 týždňov	99%
		SOV/LDV+RBV 24 týždňov	99%
ION3	genotyp 1, bez cirhózy, doteraz neliečení	SOV/LDV 8 týždňov	94%
		SOV/LDV+RBV 8 týždňov	93%
		SOV/LDV 12 týždňov	95%

Tab. 5: Prehľad registračných štúdií pre sofosbuvir/daclatasvir, modifikované podľa (19).

Štúdia	Populácia	Režim	SVR12
NCT01359644	genotyp 1 bez cirhózy, doteraz neliečení	SOV týždeň 1, SOV/DCV týždeň 2-24	100%
		SOV/DCV 24 týždňov	100%
		SOV/DCV/RBV 24 týždňov	100%
		SOV/DCV 12 týždňov	100%
	predtým liečení	SOV/DCV/RBV 12 týždňov	95%
		SOV/DCV 24 týždňov	100%
		SOV/DAC/RBV 24 týždňov	95%

Aktuálne prebiehajú klinické štúdie fázy III pre grazoprevir/ elbasvir a asunaprevir/ daclatasvir/ beclabuvir/ $\pm$ ribavirín.

Liečebné režimy u pacientov s chronickou hepatitídou C genotyp 1 bez cirhózy pečene – odporúčania EASL

Aktuálne odporúčané liečebné režimy u pacientov s chronickou hepatitídou C genotyp 1 bez cirhózy pečene sumarizujú tabuľky číslo 6 a 7. Pri všetkých liečebných modalitách je u naivných a u v minulosti dvojkombináciou liečených pacientov bez cirhózy pečene odporúčaná 12-týždňová liečba bez ribavirínu. Výnimkou je kombinácia paritaprevir potencovaný ritonavírom/ ombitasvir/ dasabuvir u pacientov s genotypom 1a, kde je nutné aj u pacientov bez cirhózy pečene ribavirín ponechať. U naivných pacientov bez cirhózy pečene s nízkou bazálnou virémiou možno pri režime sofosbuvir/ ledipasvir uvažovať o skrátení liečby na 8 týždňov.

Pacienti, u ktorých zlyhala trojkombinačná liečba s proteázovými inhibítormi prvej generácie boceprevirom alebo telaprevirom, sú indikovaní na liečbu sofosbuvir/ ledipasvir alebo sofosbuvir/ daclatasvir v kombinácii s ribavirínom v trvaní 12 týždňov.

Liečebné režimy u pacientov s chronickou hepatitídou C genotyp 1 bez cirhózy pečene – aktuálna situácia na Slovensku

Aktuálne sú na Slovensku pre pacientov

s chronickou hepatitídou C genotyp 1 bez cirhózy pečene k dispozícii dva liečebné režimy: sofosbuvir/ ledipasvir a paritaprevir potencovaný ritonavírom/ ombitasvir/ dasabuvir. Kombinácia sofosbuvir/ simeprevir je cenovo neefektívna, daclatasvir na Slovensku kategorizovaný nie je. Podľa aktuálne platného indikačného obmedzenia je liečba obomi modalitami v kombinácii s alebo bez ribavirínu hradená z verejných zdrojov u naivných pacientov bez cirhózy pečene, ktorí majú ochorenie v štádiu fibrózy F0 až F3, s výnimkou pacientov s CC polymorfizmom IL28B a u predtým liečených pacientov relapsérov, parciálnych responderov a nulových responderov na kombináciu pegylovaný interferon a ribavirín. Sofosbuvir/ledipasvir v kombinácii s alebo bez ribavirínu sa ako hradená liečba môže indikovať aj u predtým liečených pacientov relapsérov, parciálnych responderov a nulových responderov na kombináciu pegylovaný interferon a ribavirín a proteázový inhibítor prvej generácie.

Monitorovanie liečby

Hodnotenie efektu liečby. U pacientov s chronickou hepatitídou C genotyp 1 bez cirhózy pečene liečených IF-free režimom sa odporúča monitorovanie virémie v 2. týždni liečby (hodnotenie adherencie), 4. a 12. týždni liečby a 12 týždňov po ukončení liečby (20). Stop-pravidlá jednoznačne definované nie sú (20). U pacientov s detekovateľnou virémiou v 4. týždni liečby

Tab. 6: Prehľad režimov u pacientov s genotypom 1 bez cirhózy pečene, naivní pacienti aj pacienti so zlyhaním dvojkombinačnej liečby - modifikované podľa (20).

Režim	genotyp 1a		genotyp 1b	
	trvanie	ribavirín	trvanie	ribavirín
paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir	12 týždňov	áno	12 týždňov	nie
sofosbuvir/simeprevir	12 týždňov	nie	12 týždňov	nie
sofosbuvir/ledipasvir	8-12 týždňov	nie	8-12 týždňov	nie
sofosbuvir/daclastavir	12 týždňov	nie	12 týždňov	nie

Tab. 7: Prehľad režimov u pacientov s genotypom 1 bez cirhózy pečene, pacienti so zlyhaním trojkombinačnej liečby (pegylovaný interferon alfa + ribavirín + boceprevir alebo telaprevir) - modifikované podľa (20).

Režim	genotyp 1a		genotyp 1b	
	trvanie	ribavirín	trvanie	ribavirín
sofosbuvir/ledipasvir	12 týždňov	áno	12 týždňov	áno
sofosbuvir/daclastavir	12 týždňov	áno	12 týždňov	áno

je vhodné zopakovať vyšetrenie v 6. týždni, a ak virémia stúpla o viac ako 1log, treba uvážiť ukončenie liečby (21). Klinicky nejasný je význam vyšetrenia virémie pri ukončení liečby, nakoľko vo viacerých štúdiách, vrátane registračnej štúdie pre sofosbuvir/ ledipasvir, dosiahli SVR aj pacienti s detekovateľnou, ale nízkou virémiou pri ukončení liečby (22, 23).

Hodnotenie nežiaducich účinkov. Okrem vysokej účinnosti je nespornou výhodou DAAs výborná tolerabilita, väčšina nežiaducich účinkov v priebehu INF- free liečby je daná užívaním ribavirínu. U pacientov užívajúcich simeprevir sa môže vyskytnúť raš a fotosenzitivita. Nepriama hyperbilirubinémia vzniká predovšetkým u pacientov, ktorí užívajú ribavirín. U pacientov liečených sofosbuvírom/ ledipasvírom bola v klinických štúdiách popisovaná únava a bolesti hlavy, pri sofosbuvire je nutné monitorovanie obličkových funkcií (20). Podobne pri daclatasvire sa pacienti sporadicky sťažujú na bolesti hlavy a nauzeu. Aj liečba paritaprevirom potencovaným ritonavírom/ ombitasvírom/ dasabuvírom má minimum nežiaducich účinkov, zriedkavá je únava, nauzea, pruritus, nespavosť. U časti pacientov môže dôjsť v priebehu prvých štyroch týždňov liečby k asymptomatickému prechodnému zvýšeniu ALT, ktoré spravidla nebýva spojené s hyperbilirubinémiou, nevyžaduje prerušenie liečby a zväčša do dvoch týždňov odoznie. V klinických štúdiách bolo navýšenie ALT významne častejšie u žien, ktoré užívali perorálne kombinované kontraceptíva a vaginálne prúžky s obsahom etinylestradiolu, preto sú tieto formy antikoncepcie počas antivírusovej liečby kontraindikované. Hyperbilirubinémia vzniká predovšetkým u pacientov užívajúcich ribavirín v dôsledku inhibície transportérov bilirubínu OATP1B1 a OATP1B3 paritaprevirom a pridruženou hemolýzou. Vyskytuje sa po začatí liečby, vrcholí v prvom týždni a počas liečby odoznieva. Nie je spojená so zvýšením ALT.

Liekové interakcie. Pomerne zložitá farmakokinetika DAAs má za následok liekové interakcie, nakoľko DAAs sú substráty a inhibítory mnohých metabolických enzýmov a transportérov. DAAs majú teda potenciál ovplyvniť farmakokinetiku iných liekov primárne metabolizovaných a transportovaných uvedenými cestami, no na druhej strane aj iné lieky majú po-

tenciál ovplyvniť farmakokinetiku. Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir a dasabuvir sú substráty a inhibítory CYP3A4, CYP2C8, OATP1B1/B3, BCRP, Pg-P. Z bežne používaných liekov je pri liečbe 3D kontraindikovaný napríklad amiodaron, simvastatín, atorvastatín a klaritromycín. Simeprevir je metabolizovaný CYP3A4, preto ako induktory tak inhibítory CYP3A4 ovplyvňujú jeho hladiny. Sofosbuvir a ledipasvir nesmú byť použité s Pg-P induktormi, ktoré znižujú ich hladiny. Sofosbuvir/ledipasvir je kontraindikovaný pri liečbe amiodaronom pre riziko závažných bradykardií (24, 25), rovnako nie je odporúčaná liečba rosuvastatínom. Hladinu ledipasviru znižujú aj lieky zvyšujúce pH v žalúdku (H2-blokátory, inhibítory protónovej pumpy). Daclatasvir je substrát CYP3A4, substrát a inhibítor Pg-P a inhibítor OATP1B1 a BCRP. Preto súčasťou úvahy o liečbe DAAs u každého pacienta musí byť aj detailná analýza jeho liekovej anamnézy. Zhodnotiť potenciálne liekové interakcie možno na <http://www.hep-druginteractions.org/>.

Sledovanie po liečbe

Trvalá virologická odpoveď je definovaná ako nedetekovateľná virémia 12 týždňov alebo 24 týždňov po ukončení antivírusovej liečby (SVR12, SVR24). Pacienti bez cirhózy a premostujúcej fibrózy, ktorí dosiahnu SVR, by mali mať vyšetrenú virémiu a ALT ešte 48 týždňov po ukončení liečby. Ak je ALT v norme a virémia nedetekovateľná, môžu byť zo sledovania vyradení (20).

Záver

Poznanie kľúčovej úlohy genómu vírusu hepatitídy C viedlo k vývoju priamo pôsobiacich antivirov, ktoré predstavujú prelom v liečbe chronickej hepatitídy C u pacientov s genotypom 1, naivných, aj po predchádzajúcej liečbe dvojkombináciou, či trojkombináciou s vysokou mierou dosiahnutia trvalej virologickej odpovede na liečbu a minimom nežiaducich účinkov. Lepšia účinnosť v kombinácii s dobrou toleranciou je vítanou u pacientov, ktorí nezniesli liečbu interferonóm alebo bola u nich liečba interferonóm kontraindikovaná. Liečba je ale finančne náročná a spojená s rizikom liekových interakcií. Nutná je preto prioritizácia pacientov.

Literatúra

- World Health Organization. Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1 (Accessed on April 14, 2014).
- Global Alert and Response (GAR): hepatitis C. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html>).
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
- Seifert LL, Perumpail RB, Ahmed A. Update on hepatitis C: Direct-acting antivirals. *World J Hepatol* 2015; 7(28): 2829-2833.
- Sofia MJ. Nucleotide prodrugs for the treatment of HCV infection. *Adv Pharmacol*. 2013;67:39-73.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-1603.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al.; PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1983-92.
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604-1614.
- Andreone P, Colombo MG, Enejesa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):359-365.
- Dore GJ, Conway B, Luo Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *Journal of Hepatology*. 2015, in press.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384:1756-1765.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-1898.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-1888.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-1493.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211-221.
- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63:199-236.
- AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62:932-954.
- Harrington R, Deming D, Komatsu TE, et al.. Hepatitis C virus RNA levels during interferon-free combination direct-acting antiviral treatment in registration trials. *Clin Infect Dis* 2015.
- Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, et al. Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1743.
- Fontaine H, Lazarus A, Pol S, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015; 373:1886.
- FDA Hepatitis Update - Important safety information: Harvoni and Sovaldi. March 21, 2015. <http://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/f97c71> (Accessed on March 30, 2015).

MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.

Oddelenie vnútorného lekárstva, Nemocnica Poprad a.s.

Banícka 803/28, 058 45 Poprad

e-mail: drazilova.s@nemocnicapp.sk

SÚČASNÉ MOŽNOSTI A ŠPECIFIKÁ LIEČBY KOINFEKCIE HIV A HCV

Pavol Kristian, Ivan Schréter

Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UNLP, Košice

Súhrn:

Súčasná HCV infekcia patrí medzi najčastejšie príčiny morbidít a mortality u pacientov s HIV infekciou. Úmrtia v súvislosti s ochorením pečene sú druhou najčastejšou príčinou smrti vôbec u HIV pozitívnych pacientov. Viaceré štúdie potvrdili, že koinfekcia HIV s HCV urýchľuje progresiu fibrózy a významne zvyšuje riziko prechodu hepatitídy C do cirhózy pečene.

Podľa európskych odporúčaní by mala byť antivírusová liečba hepatitídy C u všetkých pacientov s HIV/HCV koinfekciou prioritná bez ohľadu na štádium fibrózy. Od zavedenia nových priamo účinkujúcich antivirov (DAAs) do praxe sú indikácie na liečbu HCV infekcie u pacientov s koinfekciou rovnaké ako u pacientov s HCV monoinfekciou. Napriek pomerne vysokej cene sú bezinterferónové režimy s kombináciou DAAs najlepšou liečebnou modalitou vzhľadom na ich virologickú efektívnosť, jednoduchosť použitia a tolerabilitu. Z rovnakých dôvodov je u pacientov s HIV koinfekciou možné použiť tie isté bezinterferónové režimy ako u pacientov bez HIV infekcie.

Pri použití nových DAAs je potrebné počítať s pomerne častými a komplexnými liekovými interakciami, predovšetkým s liekmi zo skupiny antiretrovirov u HIV koinfikovaných pacientov. Preto je nutné byť pri voľbe vhodného liečebného režimu opatrný a striktne dodržiavať pravidlá kombinovania liečiv.

Kľúčové slová: HIV, HCV, HIV/HCV koinfekcia, fibróza pečene, priamo účinkujúce antivirová, liekové interakcie

CURRENT POSSIBILITIES AND THERAPY SPECIFICATIONS OF HIV AND HCV COINFECTION

Pavol Kristian, Ivan Schréter

Clinic of infectology and travel medicine, UPJŠ LF and University Hospital, Košice

Abstract:

Parallel HCV infection is one of the most frequent causes of morbidity and mortality among patients with HIV infection. Death in connection with liver disease is the second most frequent cause of death in HIV positive patients. Several clinical trials have confirmed, that HIV and HCV coinfection is promoting progression of fibrosis and significantly increases the risk of infection transition to the liver cirrhosis.

Based on European guidelines the antiviral therapy of hepatitis C should be in HIV/HCV patient the priority regardless of the fibrosis stage. Since the introduction of new direct acting antivirals (DAAs) into the practice, the indications for treatment of HCV infection in patients with coinfection are equal as in patients with monoinfection. Despite the relatively high price of the interferon free regimen in the combination with DAAs, they are the best therapeutic modality due to their virologic effectiveness, simple use and tolerability. For the same reasons it is possible to use in patients with coinfection identical interferon free regimen as in patients without HIV infection.

In connection with the use of new DAAs relatively frequent and complex drug interactions need to be anticipated, mostly with drugs from the HIV antiretroviral group in coinfecting patients. Therefore it is in the choice of suitable therapeutic regimen essential to be careful and strictly stick to the rules of drug combination.

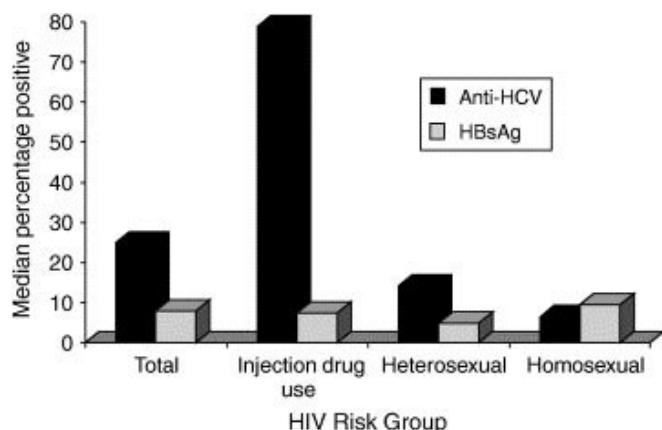
Key words: HIV, HCV, HIV/HCV coinfection, liver cirrhosis, direct acting antivirals, drug interactions

Epidemiológia a skrining koinfekcie HIV/HCV

Vírusom HIV je na svete infikovaných asi 35 miliónov ľudí (1). Počet infikovaných HCV sa odhaduje na 130-150 miliónov (2), aj keď najnovšie štúdie udávajú nižší výskyt, okolo 80 miliónov (3). Vysoký výskyt a prakticky zhodné

spôsoby prenosu sú príčinou pomerne veľkého počtu súčasne infikovaných oboma vírusmi. Priemerne 25-30% HIV infikovaných v Európe a USA je súčasne infikovaných HCV (4). Vyššia prevalencia je v južnej a východnej Európe oproti krajinám severnej a západnej Európy,

taktiež aj vo väčších mestách, kde stúpa na 50-90% (5). Koinfekcia s HCV je narozdiel od koinfekcie s HBV najčastejšia v skupinách nakazených parenterálne, u intravenózných narkomanov dosahuje až 80% (obr.1) (4). HIV pozitívni pacienti majú asi 4,1 krát vyššie riziko výskytu HCV infekcie ako HIV negatívni.



Obr. 1: Prevalencia HBV a HCV infekcie u HIV pozitívnych pacientov podľa rizikových skupín. Podľa Alter MJ, 2006 (4).

Počet HIV pozitívnych osôb na Slovensku je v porovnaní s inými krajinami nízky, do konca roku 2015 dosiahol asi 800 hlásených prípadov, pričom najvyšší výskyt je v Bratislavskom kraji. Podobne, prevalencia hepatitídy C na Slovensku je nízka a predstavuje len asi 0,7% bežnej populácie. Z toho vyplýva aj veľmi priaznivá epidemiologická situácia v SR s minimálnym počtom prípadov koinfekcie HIV/HCV.

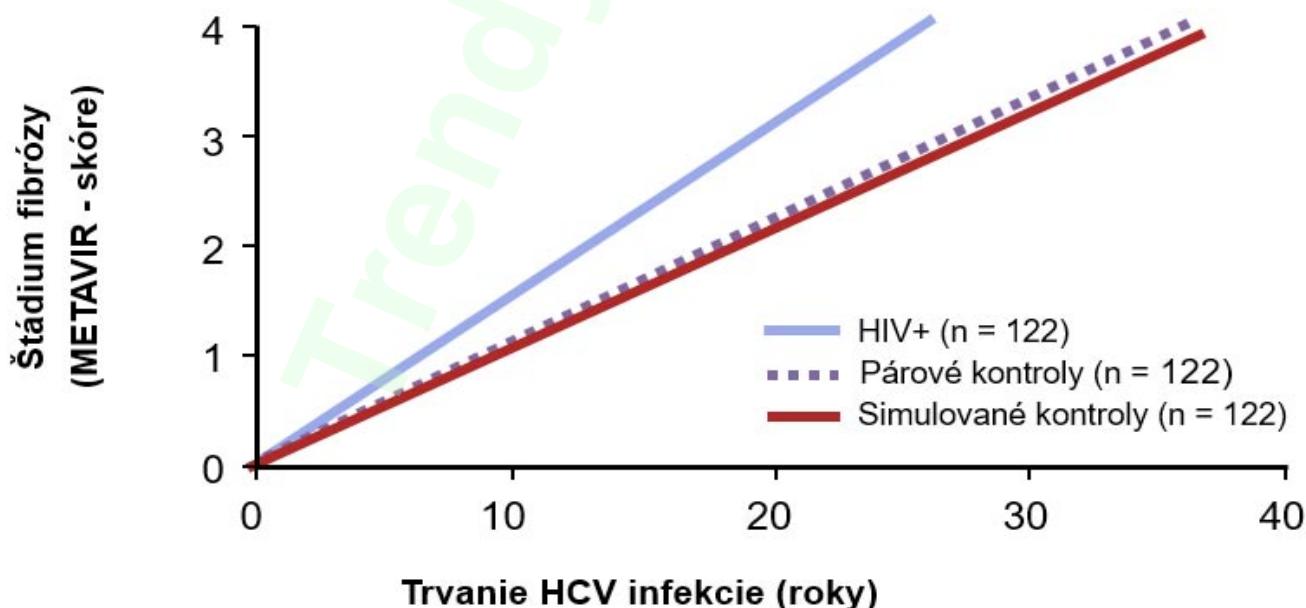
Aktuálne známy počet koinfikovaných osôb na Slovensku je 15, t.j. iba 1,9% HIV pozitívnych pacientov, čo je výrazne nižší podiel v porovnaní s európskymi údajmi. Doteraz absolvovalo antivírusovú liečbu hepatitídy C 13 z nich.

Z povahy oboch infekcií vyplýva, že každý HIV pozitívny pacient má byť jednoznačne vyšetrený na hepatitídu C. Americké aj medzinárodné odporúčania pre manažment HIV infekcie sa zhodujú v potrebe aktívneho skríningu. Skrining na HCV je potrebné vykonať v čase zistenia HIV infekcie, následne raz ročne alebo podľa potreby. Častejšie sledovanie je vhodné pri pretrvávajúcom rizikového správania (napr. u intravenózných narkomanov, homosexuálnych osôb a pod.). V prípade anti-HCV positivity alebo suspektnej akútnej infekcie je potrebné vykonať PCR test na prítomnosť HCV RNA (5,6).

Vplyv HIV infekcie na priebeh hepatitídy C

Zistilo sa, že pri HIV/HCV koinfekcii sa zvyšujú hladiny HCV-RNA 2 až 8 násobne oproti HCV monoinfekcii. To má to za následok signifikantne nižší podiel spontánne uzdravených po akútnej infekcii, ktorý je takmer nulový. Takisto sa zvyšuje riziko prenosu z matky na dieťa (zo 6 na 20%) a zvyšuje sa aj riziko prenosu HCV infekcie sexuálnou cestou (z 0 na 3%) (7).

Koinfekcia HIV s HCV urýchľuje tiež progresiu fibrózy a významne zvyšuje riziko prechodu hepatitídy C do cirhózy pečene (obr.2). Takisto bol pozorovaný vzťah medzi nízkym počtom



Obr. 2: Vplyv HIV infekcie na progresiu fibrózy pri hepatitíde C. Podľa Benhamou Y et al., 1999 (7).

CD4⁺ T-lymfocytov a progresiou fibrózy (8,9). Závažný dopad na fibrózu majú hodnoty CD4⁺ lymfocytov nižšie ako 200/ μ l, ktoré predstavujú nekontrolovanú HIV infekciu pred kombinovanou antiretrovírusovou liečbou (cART) (10). Úspešná antiretrovírová terapia môže spomaliť progresiu fibrózy a znížiť výskyt pečenných komplikácií ako sú dekompenzovaná cirhóza alebo hepatocelulárny karcinóm (11).

V súčasnosti v období dostupnej vysokoúčinatej cART sa poškodenie pečene spôsobené hepatítidou C považuje za hlavnú príčinu morbidít a mortality pacientov s HCV/HIV koinfekciou. Včasná cART je preto indikovaná u HIV/HCV koinfikovaných pacientov za účelom spomalenia fibrózy, ale aj optimalizácie liečby HCV infekcie (6,9).

Interferónová liečba hepatitídy C u HIV/HCV koinfikovaných pacientov

Prvé skúsenosti s kombinovanou liečbou pegylovaným interferónom a ribavirínom (PegIFN + RBV) ukazovali, že odpoveď na liečbu pri koinfekcii HIV/HCV je horšia ako pri monoinfekcii HCV. Pri genotypoch 2 a 3 dosahovala trvalá virologická odpoveď (SVR) len okolo 40 až 60%, pri genotypoch 1 a 4 to bolo 25%. Skorá virologická odpoveď (EVR) sa dosiahla zriedkavejšie a častejšie vznikali relapsy (12-14).

Dôvodom horších výsledkov liečby PegIFN + RBV boli jej nižšia účinnosť pri dysfunkcii imunitného systému, liekové interakcie s cART (didanosin, zidovudin ...), pokročilejšia fibróza a častejšia steatóza (alkohol, nukleozidové analógy), nepriaznivé črty HCV infekcie (vyššia vírusová nálož). Najzávažnejším faktorom však bola nižšia adherencia k liečbe a častejšie prerušenie liečby pre vedľajšie účinky. Pri vhodnom výbere kandidátov sa neskôr odpoveď na liečbu významne priblížila výsledkom dosahovaným pri HCV monoinfekcii (12-14).

U pacientov s počtom CD4 lymfocytov < 200/ μ l a/alebo hladinou HIV RNA >100.000 kópií/ml sa považuje za vhodnejšie najprv dosiahnuť potlačenie vírusovej replikácie HIV pred začiatkom liečby HCV infekcie. Napriek tomu nebol pozorovaný jednoznačný vplyv počtu CD4 lymfocytov na začiatku liečby HCV infekcie na jej efekt (14).

Odporúčané trvanie liečby PegIFN + RBV u HIV/HCV koinfikovaných pacientov bolo závis-

lé od genotypu HCV a rýchlosti virologickej odpovede, v porovnaní s HCV monoinfekciou bolo však obvykle dlhšie. Napríklad pri genotype 1 HCV sa odporúčala liečba 48 až 72 týždňov (6).

S príchodom 3-kombinačnej liečby s prídanim proteázových inhibítorov 1. generácie, telapreviru a bocepreviru, k PegIFN + RBV došlo k významnému nárastu úspešnosti liečby a dosahované SVR u pacientov s genotypom 1 HCV boli porovnateľné ako u monoinfikovaných pacientov. Súčasne bol pozorovaný aj vyšší výskyt nežiaducich účinkov a horšia znášanlivosť liečby. Takisto bolo potrebné zohľadňovať častejšie liekové interakcie s cART (15,16).

Medzi ďalšie nevýhody 3-kombinačnej liečby je možné zaradiť aj veľké množstvo tabliet, ktoré pacienti denne užívali, rôzne intervaly ich podávania (2-3x denne) a prekrývajúce sa liekové toxicity. Liečebné režimy podobne ako pri 2-kombinačnej liečbe PegIFN + RBV boli v porovnaní s HCV monoinfekciou obvykle dlhšie, nakoľko sa nepočítalo so skracovaním liečby podľa virologickej odpovede a podávanie bocepreviru bolo potrebné až po dobu 44 týždňov (6).

Súčasná možnosť liečby hepatitídy C u HIV/HCV koinfikovaných pacientov

Príchod nových liečebných možností, predovšetkým zavedenie nových priamo účinkujúcich antivirov (tzv. DAAs) do praxe, viedol k prehodnoteniu doterajších liečebných stratégií aj v skupine HIV/HCV koinfikovaných pacientov. Podľa európskych odporúčaní by mala byť zväzená antivírusová liečba u všetkých doteraz neliečených aj v minulosti liečených pacientov s kompenzovaným alebo dekompenzovaným chronickým ochorením pečene na podklade HCV infekcie. U pacientov s HIV koinfekciou by mala byť táto liečba prioritná bez ohľadu na štádium fibrózy (17).

Pri infekcii najčastejším genotypom 1 vírusu HCV máme v súčasnosti k dispozícii 2 liečebné režimy na báze interferónu (sofosbuvir + PegIFN+RBV a simeprevir + PegIFN+RBV) alebo 4 bezinterferónové režimy (sofosbuvir + ledipasvir, ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, sofosbuvir + simeprevir a sofosbuvir + daclatasvir). V prípade u nás zriedkavejších genotypov 2 a 3 je možné použiť kombináciu sofosbuvir + PegIFN+RBV alebo bezinterferó-

nové režimy sofosbuvir + RBV a sofosbuvir + daclatasvir (17).

Odporúčanie na liečbu chronickej hepatitídy C u pacientov s HCV/HIV koinfekciou bez cirhózy, ktoré zahŕňa doteraz neliečených pacientov aj pacientov, ktorí zlyhali na liečbe PegIFN + RBV, je uvedené v tabuľke 1. Pre pacientov s kompenzovanou cirhózou pečene platia podobné odporúčania s tým rozdielom, že v niektorých bezinterferónových režimoch sa do liečby pridáva aj ribavirín alebo sa predlžuje liečba z 12 na 24 týždňov. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B a C, max. do 12 bodov), ktorí nie sú zaradení na čakaciu listinu pred transplantáciou a sú bez sprievodných komorbidít, ktoré by mohli ovplyvniť ich prežitie, môžu byť liečení kombináciou sofosbuvir a ribavirín počas 16-20 týždňov (genotyp 2), fixnou kombináciou sofosbuvir a ledipasvir (genotyp 1,4,5 a 6) alebo kombináciou sofosbuvir a daclatasvir (všetky genotypy) s ribavirínom počas 12 týždňov (17).

Indikácie na liečbu HCV infekcie u pacientov s HCV/HIV koinfekciou sú rovnaké ako u pacientov s HCV monoinfekciou. Napriek pomerne vysokej cene jednotlivých liekov a liečebných schém sú bezinterferónové režimy najlepšou voľbou u pacientov s HCV monoinfekciou aj HIV koinfekciou bez cirhózy, s kompenzovanou (Child-Pugh A) alebo dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B, C) a to vzhľadom na ich virologickú efektívnosť, jednoduchosť použitia a tolerabilitu. Vzhľadom na rovnakú virologickú odpoveď na liečbu je možné použiť tie isté bezinterferónové režimy u pacientov s HIV koinfekciou ako u pacientov bez HIV infekcie (17).

Bezinterferónové režimy v liečbe hepatitídy C u koinfikovaných pacientov

Použitie fixnej kombinácie sofosbuvir + ledipasvir po dobu 12 týždňov u HIV/HCV koinfikovaných pacientov bolo hodnotené v štúdií ION-4, ktorá zahŕňala spolu 335 pacientov (75% s genotypom 1a, 23% s genotypom 1b a 2% s genotypom

Tab. 1: Odporúčanie na liečbu chronickej hepatitídy C u pacientov s HCV/HIV koinfekciou bez cirhózy, doteraz neliečených pacientov aj pacientov, ktorí zlyhali na liečbe PegIFN + RBV. Podľa EASL Recommendations, 2015 (17).

Genotyp HCV	PegIFN + RBV + sofosbuvir	PegIFN + RBV + simeprevir	Sofosbuvir + RBV	Sofosbuvir + ledipasvir	Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir	Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir	Sofosbuvir + simeprevir	Sofosbuvir + daclatasvir
Genotyp 1a Genotyp 1b	12 týždňov	12 týždňov, potom PegIFN + RBV 12 týždňov (predtým neliečení a pacienti s relapsom) alebo 36 týždňov (parciálni respondéri alebo nonrespondéri)	nie	8-12 týždňov, bez RBV	12 týždňov s RBV 12 týždňov bez RBV	nie	12 týždňov bez RBV	12 týždňov bez RBV
Genotyp 2	12 týždňov	nie	12 týždňov	nie	nie	nie	nie	12 týždňov bez RBV
Genotyp 3	12 týždňov	nie	24 týždňov	nie	nie	nie	nie	12 týždňov bez RBV
Genotyp 4	12 týždňov	12 týždňov, potom PegIFN + RBV 12 týždňov (predtým neliečení a pacienti s relapsom) alebo 36 týždňov (parciálni respondéri alebo nonrespondéri)	nie	12 týždňov bez RBV	nie	12 týždňov s RBV	12 týždňov bez RBV	12 týždňov bez RBV
Genotyp 5 a 6	12 týždňov	nie	nie	12 týždňov bez RBV	nie	nie	nie	12 týždňov bez RBV

pom 4). Štúdia potvrdila vysokú účinnosť liečby, dosiahnutá trvalá virologická odpoveď v celom súbore bola 96%. Výsledky sa nelíšili u pacientov doteraz neliečených a predtým liečených, pacienti s cirhózou dosiahli podobné SVR ako pacienti bez cirhózy a nebol pozorovaný ani rozdiel medzi genotypom HCV 1a a 1b. Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky boli bolesti hlavy, únava a hnačky, avšak tieto neboli príčinou prerušenia liečby u žiadneho pacienta (18).

Druhým sledovaným bezinterferónovým režimom bola kombinácia ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (tzv. 3D kombinácia) v rámci štúdie TURQUOISE-1. Spolu bolo randomizovaných 63 pacientov s genotypom 1 HCV do 2 skupín, pričom porovnávaný bol 12 a 24 týždňový režim použitia 3D kombinácie s pridaním RBV v oboch ramenách štúdie. Genotyp 1a malo 89% zaradených pacientov a fibrózu štádia F4 19%. Celkovo bola dosiahnutá vysoká trvalá virologická odpoveď v oboch skupinách (94% vs. 91%), pričom zistený rozdiel nebol štatisticky významný. Nežiaduce účinky boli mierne a nevyžadovali prerušenie liečby. Najčastejšie sa vyskytli únava, nespavosť, nauzea a bolesti hlavy (19).

Štúdia ALLY-2 skúmala použitie kombinácie sofosbuvir + daclatasvir v súbore 203 HIV/HCV koinfikovaných pacientov s genotypmi HCV 1, 2, 3 a 4 (genotyp 1 tvoril 83%). Pacienti boli randomizovaní do 3 skupín, 52 predtým liečených pacientov a 101 zo 151 doteraz neliečených pacientov dostávalo 12 týždňovú liečbu, zvyšných 50 doteraz neliečených bolo zaradených do ramena s 8 týždňovou liečbou. Pacienti v oboch ramenách liečených po dobu 12 týždňov dosiahli vysoké SVR, 97,0% u doteraz neliečených a 98,1% u predtým liečených (pri hodnotení len genotypu 1 boli výsledky len minimálne odlišné, 96,4% resp. 97,7%). V skupine pacientov s 8 týždňovou liečbou boli výsledky výrazne horšie (SVR 76%), preto skrátenie liečebného režimu pri kombinácii sofosbuvir + daclatasvir u koinfikovaných pacientov nie je možné odporúčať. Najčastejšie nežiaduce účinky boli únava, nauzea a bolesti hlavy, u žiadneho pacienta neviedli k prerušeniu liečby (20).

Niektorí autori upozorňujú na potrebu publikovania údajov o liečbe koinfikovaných pacientov aj z reálnej praxe a ich porovnania s výsledkami kontrolovaných štúdií. Poukazujú

na fakt, že veľká časť pacientov liečených v každodennej praxi by vôbec nespĺnila zaradovacie kritériá z uvedených klinických štúdií. Najčastejšími vylučovacími kritériami by boli nevhodná antiretrovirová liečba (cART), aktívne užívanie drog alebo nesplnenie vstupných laboratórnych podmienok ako počet CD4 lymfocytov alebo HIV virémia (21).

Liekové interakcie

Pri použití nových DAAs na liečbu HCV infekcie, predovšetkým pri bezinterferónovej kombinácii, je potrebné počítať s pomerne častými a komplexnými liekovými interakciami s inými liekmi. Z viacerých skupín liekov, u ktorých sú takéto interakcie dobre známe a popísané, patria medzi najvýznamnejšie práve antiretrovirové prípravky používané u HIV/HCV koinfikovaných pacientov.

Liekové interakcie sú časté obzvlášť pri použití antivirotík zo skupiny proteázových inhibítorov HCV, ktoré sú metabolizované cestou cytochrómu p450 podobne ako nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy a proteázové inhibítory vírusu HIV. Preto je nutné byť pri voľbe vhodného liečebného režimu opatrný a striktne dodržiavať pravidlá kombinovania liečiv. Odporúčania zohľadňujúce známe údaje ohľadom kontraindikácie alebo úpravy dávkovania pri kombinácii konkrétnych liekov sú uvedené a pravidelne aktualizované na stránke www.hep-druginteractions.org (17,22).

Potenciálne liekové interakcie sofosbuviru sú zriedkavé, vzhľadom na to, že sa nemetabolizuje cez cytochróm p450. Fixnú kombináciu sofosbuviru a ledipasviru je možné použiť so všetkými antiretrovirotikami, avšak ak je to možné, táto schéma by nemala byť použitá s kombináciou liekov tenofovir/emtricitabine, atanazavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir alebo elvitegravir/cobicistat, poprípade len s veľkou opatrnosťou a častými kontrolami renálnych funkcií (17,22)

Omného častejšie sú interakcie pri použití simepreviru. Pri použití cART s liekmi cobicistat, efavirenz, etravirin, nevirapin, ritonavir a akýchkoľvek HIV proteázových inhibítorov potencovaných alebo nepotencovaných ritonaviom u HIV infikovaných pacientov nie je odporúčané súčasne používať simeprevir (17,22).

Denná dávka daclatasviru by mala byť upravená na 30mg denne u HIV infikovaných pacientov užívajúcich atazanavir/ritonavir a na 90mg denne u tých, ktorí užívajú efavirenz (17).

Kombinácia ritonavircom potencovaného paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru by nemala byť použitá s liekmi efavirenz, etravirin alebo nevirapin, pričom rilpivirin by mal byť použitý opatrne s opakovanými kontrolami EKG. Atazanavir a darunavir by mali byť použité bez ritonaviru, pričom ostatné proteázové inhibítory sú kontraindikované s touto kombináciou. Elvitegravir/cobicistat by nemal byť použitý s touto schémou pre zvýšený boosting efekt (17).

Základný prehľad liekových interakcií medzi novými priamo účinkujúcimi antivirotikami na hepatitídu C a antiretrovírusovými prípravkami je uvedený v tabuľke 2.

Záver

Poškodenie pečene predstavuje v súčasnosti hlavnú príčinu morbidity a mortality HIV/HCV koinfikovaných pacientov. Antiretrovírusová liečba môže spomaliť progresiu ochorenia. Screening HCV infekcie je potrebný pri potvrdení HIV infekcie a ďalej minimálne raz ročne.

S nástupom nových liečebných možností sa liečba hepatitídy C v súčasnosti u koinfikovaných pacientov stáva prioritnou. Najnovšie trendy smerujú k bezinterferónovým režimom, pri indikácii ktorých sa postupuje rovnako ako u HCV-monoifikovaných pacientov. Rozhodovací proces musí zohľadňovať okrem štádia fibrózy a rizika progresie ochorenia aj efektivitu konkrétnych liečebných režimov, trvanie liečby a jej nežiaduce účinky, liekové interakcie, cenu a reálnu dostupnosť jednotlivých liekov.

Tab. 2: Liekové interakcie - možnosť súčasného podávania jednotlivých antiretrovirotík a nových antivirotík na liečbu chronickej hepatitídy C u pacientov s HCV/HIV koinfekciou. Podľa EASL Recommendations, 2015 (17).

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
NRTIs	Abacavir	.	.	.	.	.
	Didanosine	.	.	.	.	.
	Emtricitabine	.	.	.	.	.
	Lamivudine	.	.	.	.	.
	Stavudine	.	.	.	.	.
	Tenofovir	.	.	.	.	.
	Zidovudine	.	.	.	.	.
NNRTIs	Efavirenz	.	.	.	.*	.
	Etravirine	.	.	.	.	.
	Nevirapine	.	.	.	.	.
	Rilpivirine	.	.	.	.*	.
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/ritonavir	.	.	.	.*	.
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	.	.	.	.*	.
	Fosamprenavir	.	.	.	.*	.
	Lopinavir	.	.	.	.*	.
	Saquinavir	.	.	.	.*	.
Entry/ Integrase inhibitors	Dolutegravir	.	.	.	.	.
	Elvitegravir/cobicistat	.	.	.	.*	.
	Maraviroc	.	.	.	.	.
	Raltegravir	.	.	.	.	.

SIM = simeprevir, DCV = daclatasvir, SOF = sofosbuvir, SOF/LDV = sofosbuvir + ledipasvir, 3D = ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir

Zelené políčko - bez očakávanej interakcie
Oranžové políčko - potenciálna interakcia
Červené políčko - nevhodná kombinácia

Literatúra

1. WHO. Global epidemiology: HIV/AIDS Department. 2014 (16 Nov 2015). http://www.who.int/entity/hiv/data/2014_epi_core.ppt?ua=1.
2. WHO. Fact sheet hepatitis C 2015 (16 Nov 2015). http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164_apr2014/en/.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S45-S57.
4. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44(Supplement 1):S6-S9.
5. World Health Organization. Protocol 6. Management of hepatitis C and HIV coinfection. WHO Regional Office for Europe; 2007 <http://www.who.int/hiv/topics/idu/care/E90840.pdf> (accessed August 2014).
6. Lundgren JD, Gatell JM, Rockstroh JK, Furrer H. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 8.0: European AIDS Clinical Society (EACS); 2015 (16 Nov 2015). http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_revised-20151104.pdf
7. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S28-34.
8. 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* 1999;30(4):1054-1058.
9. Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. Advances in the management of HIV/HCV coinfection. *Hepatol Int* 2016 Jan 12. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s12072-015-9691-4.
10. Mandorfer M, Payer BA, Schwabl P, et al. Revisiting liver disease progression in HIV/HCV-coinfecting patients: the influence of vitamin D, insulin resistance, immune status, IL28B and PNPLA3. *Liver Int* 2015;35(3):876-885.
11. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA* 2012;308(4):370-378.
12. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(23):2839-48.
13. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med*. 2004;351(5):451-9.
14. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351(5):438-50.
15. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):86-96.
16. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):597-605.
17. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, *Journal of Hepatology*, DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025
18. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373(8):705-13.
19. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles DL, et al. Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1. *JAMA* 2015;313(12):1223-31.
20. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373(8):714-25.
21. Saeed S, Strumpf EC, Walmsley SL, et al. How Generalizable Are the Results From Trials of Direct Antiviral Agents to People Coinfected With HIV/HCV in the Real World? *Clin Infect Dis* 2016;62(7):919-26.
22. Rockstroh JK. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. *Liver Int* 2015;35(Suppl. 1):51-5.

doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UNLP Košice
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: kristian@unlp.sk

HEPATITÍDA D – STÁLE AKTUÁLNE OCHORENIE?

Zuzana Paraličová, Ivan Schréter*Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UN L.Pasteura Košice***Súhrn**

Vírusová hepatitída D (HD) je parenterálne prenosné ochorenie, spôsobené defektným vírusom, ktorý na svoju existenciu vyžaduje prítomnosť povrchového antigénu hepatitídy B. Hepatitída D sa vyskytuje ako koinfekcia s akútnou hepatítidou B, alebo ako superinfekcia nasadajúca na chronickú hepatitídu B. Hepatitída D zvyčajne zhoršuje priebeh preexistujúcej hepatitídy B. Pri akútnej koinfekcii B a D hepatitídy má ochorenie zvyčajne ťažký priebeh a pomerne často dochádza k fulminantnému pečenejnému zlyhaniu. Mortalita sa pohybuje od 2-20%. Superinfekcia HD zhoršuje priebeh chronickej hepatitídy B, vedie k progresii ochorenia a často k rýchlemu rozvoju cirhózy. Liečba chronickej hepatitídy D zďaleka nie je uspokojivá. Jediným schváleným liekom je interferón alfa, pričom k potlačeniu replikácie dochádza len asi u 25% liečených pacientov. Na Slovensku je hepatitída D veľmi zriedkavá, doteraz nebol dokumentovaný ani jeden prípad ochorenia. Článok prináša najnovšie poznatky o hepatitíde D.

Kľúčové slová Hepatitída D – epidemiológia – klinické príznaky – liečba – výskyt na Slovensku

HEPATITIS D - STILL AN ACTUAL DISEASE?**Zuzana Paraličová, Ivan Schréter***Clinic of infectology and travel medicine, UPJŠ LF and University Hospital, Košice***Abstract**

Viral hepatitis D (HD) is a parenterally transmitted disease. As the HD virus is unable to exist without the presence of hepatitis B surface antigen, hepatitis D may occur as an acute coinfection with HBV or as a superinfection of a chronic HBV infection. Hepatitis D usually worsens the course of preexisting acute or chronic hepatitis B. Acute hepatitis B+D coinfection is often severe disease and can lead to fulminant liver failure with mortality from 2 to 20%. Superinfection with HDV accelerates chronic HB and is associated with fulminant hepatitis and chronic active hepatitis with cirrhosis. Treatment of chronic hepatitis D is far from satisfactory, and interferon alfa is the only approved option for treatment. Virological response is seen in 25% of treated patients. Hepatitis D is very rare in Slovakia, and to date no cases have been documented here. The article reviews the latest knowledge on hepatitis D.

Key words: Hepatitis D – epidemiology – clinical symptoms – treatment - occurrence in Slovakia

Úvod

Hepatitída D (HD) je parenterálne prenosné ochorenie, spôsobené defektným vírusom, ktorý na svoju existenciu vyžaduje prítomnosť povrchového antigénu hepatitídy B (HB). Na Slovensku je výskyt hepatitídy D veľmi nízky, až nulový a preto sa jej nevenuje veľká pozornosť. Vzhľadom k tomu výrazne poklesla aj dostupnosť diagnostických možností ochorenia. Viaceré práce z posledných rokov však upozorňujú, že celosvetový pokles HD môže byť len zdanlivý. Keďže sa na ochorenie menej myslí a diagnostické markery HD sa nevyšetrujú, skutočný výskyt hepatitídy D môže byť vyšší ako sa predpokladá. Nedávno publikované práce poukazujú aj na nárast počtu hepatitídy D v krajinách,

ktoré pôvodne neboli pre HD endemické. Prekvapivo vysoká prevalencia bola zaznamenaná v Nemecku, Anglicku a Grécku, čo sa pripisuje imigrácii z endemických oblastí. V dôsledku prudkého nárastu imigrantov v poslednom období, sa dá očakávať ďalší nárast hepatitídy D v Európe.

Etiológia

Pôvodca hepatitídy D bol prvýkrát objavený v roku 1977 Rizzettom s tímom, ktorí pomocou priamej imunoflorescencie identifikovali v jadre hepatocytov u pacientov s chronickou HBsAg pozitivitou nový antigén – tzv. delta antigén. Bol pozorovaný hlavne u pacientov so závažnejším pečenejným poškodením a bol považovaný za

hlavný faktor, ktorý ovplyvňuje závažnosť chronickej hepatitídy B. (1). Následne sa zistilo, že delta antigén nie je súčasťou vírusu hepatitídy B (HBV), ako sa pôvodne predpokladalo, ale samostatný defektný vírus, bol nazvaný vírus hepatitídy D a zatriedený do rodu Deltavírus (3). Ide o defektný RNA vírus, ktorý nie je schopný vyvolať infekciu bez prítomnosti vírusu hepatitídy B. Jeho replikácia je závislá od pomocnej funkcie vírusu HB. Virión je častica veľkosti 35-37nm ktorá je obalená plášťom HBsAg. Obsahuje RNA genóm a Delta antigén (HDAg), ktorý je špecifickou imunologickou expresiou patogéna (2). Delta antigén má funkciu nukleokapsidu a je zložený z dvoch častí: malého S-HDAg a veľkého L-HDAg (16). Genóm vírusu bol klonovaný v roku 1986. Ide o unikátny vírus, ktorý je jediným členom rodu Deltavírus, má najmenší genóm, z doteraz známych živočíšnych vírusov a je skôr podobný niektorým rastlinným patogénnym vírusom. Doteraz je známych 8 rôznych genotypov vírusu, ktoré sa líšia v 15 - 40% nukleotidových sekvencií. (3). Najviac je celosvetovo rozšírený genotyp 1. Genotypy 2 a 4 boli zistené v Ázii, genotyp 3 v oblasti Amazónie a genotypy 5-8 v Afrike. Genotypy sa líšia aj klinickou prezentáciou. Genotyp 1 je agresívnejší, rýchlejšie sa replikuje a disseminuje a vedie k rýchlejšej progresii ochorenia s horšou prognózou. Údaje o povahe jednotlivých genotypov sú nateraz limitované a úplný vplyv jednotlivých genotypov na klinický priebeh nie je ešte úplne objasnený (7).

Prenos a epidemiológia

Vírus hepatitídy D je infekčný pre primáty, ale má schopnosť adaptovať sa aj na iné cicavce. Vnímovú skupinu pre hepatitídu D predstavujú osoby nakazené vírusom hepatitídy B. Rezervoárom delta vírusu sú koinfikovaní bezpríznakoví nosiči HBsAg. K prenosu ochorenia dochádza parenterálnou cestou, alebo úzkym telesným kontaktom. Prenos hepatitídy D sexuálnou cestou, alebo vertikálne je pomerne vzácný. Vysoko rizikovú skupinu predstavujú intravenózní narkomani, ľudia s početnými transfúziami krvi, ľudia s rizikovým sexuálnym správaním a s tetovaním (7).

Hepatitída D má celosvetový výskyt, existujú však výrazné geografické rozdiely v prevalencii. Najviac rozšírená je v oblasti Stredozemného mora, na Strednom Východe, v oblasti centrál-

nej Afriky a v severných častiach Južnej Ameriky (2, 4). Vo všeobecnosti je vyšší výskyt HD v krajinách s nižšou socioekonomickou úrovňou. Aj keď je HDV infekcia úzko spojená s HB, geografický výskyt HDV nie je paralelný s výskytom HBV. Prevalencia hepatitídy D sa v 80-tych rokoch odhadovala na 5% HBV pozitívnych pacientov, čo predstavovalo 15-20 miliónov ľudí na svete. V posledných dvoch desaťročiach vďaka zavedeným preventívnym programom sa vo vyspelých krajinách dostáva pod kontrolu hepatitída B, čo viedlo aj k poklesu hepatitídy D. Pokles HD bol zaznamenaný hlavne v Taliansku, Španielsku a Turecku (10). Podľa WHO je v súčasnosti hepatitídou D nakazených viac ako 10 miliónov obyvateľov planéty (5). Hepatitída D však stále zostáva problémom u intravenózných užívateľov drog ako aj u imigrantov z oblastí endemických pre hepatitídu D, ktorí znova prinášajú hepatitídu D do Európy (6). Stúpajúca prevalencia bola v posledných rokoch zaznamenaná v krajinách, ktoré pôvodne neboli pre HD endemické. Prekvapivo vysoká 8-12% prevalencia bola zaznamenaná v Nemecku, čo sa pripisuje imigrácii z endemických oblastí (8), ale aj v Londýne a Grécku (7). Podľa niektorých autorov výskyt hepatitídy D v skutočnosti nepoklesol, len kvôli prevládajúcemu názoru, že je hepatitída D na ústupe, sa na ňu menej myslí a pacienti sa na HDV nevyšetrujú. To však môže viesť k návratu ochorenia (9,7). Tento názor podporuje aj štúdia z USA, v ktorej sa zistila prekvapivo vysoká prevalencia HD. HDV infekcia bola zistená u 8,4% zo sledovaných HBsAg pozitívnych pacientov. Pritom podľa známych údajov z roku 2003 bola prevalencia HD v USA len 3,6%. Až 56% z koinfikovaných pacientov malo nedetekovateľnú hladinu HBV DNA. (11).

Patogenéza

V patogenéze hepatitídy D sa uplatňujú imunitné reakcie hostiteľského organizmu. HDAg je prezentovaný na povrchu infikovaných buniek, čo vedie ku aktivácii CD4 a CD8 lymfocytov. Niektoré práce predpokladali aj priamy cytopatický efekt vírusu, obzvlášť pri ťažkých akútnych hepatitídach, avšak ďalšie výskumy ho nepotvrdili. HDV ovplyvňuje imunitnú odpoveď tým, že blokuje interferón alfa (IFN α), čím tlmí jeho antivírusovú aktivitu. Tento poznatok objasňuje terapeutický efekt IFN α (7).

Klinický obraz

Keďže HDV je závislý od pomocnej funkcie HBV, hepatitída D môže vzniknúť ako simultánna akútna koinfekcia s HB alebo ako superinfekcia chronickej HBV infekcie. Inkubačná doba je pomerne krátka, udáva sa v rozmedzí 3-7 týždňov (16). Vírus HDV infikuje len hepatocyty, nie je dôkaz o extrahepatickej lokalizácii replikácie vírusu (16). Hepatitída D predstavuje najagresívnejšiu formu vírusovej hepatitídy. Vírus je vysoko patogénny a výrazne zhoršuje prebiehajúcu infekciu vírusom hepatitídy B. Pri akútnej hepatitíde B koinfekcia delta vírusom výrazne zhoršuje priebeh ochorenia, a môže viesť až k fulminantnému zlyhaniu pečene. Môže však prebiehať aj ako benígna akútna hepatitída. Ochorenie má často dvojfázový priebeh, pričom prvý vzostup transamináz koreluje s vrcholom replikácie HBV, a druhý s odstupom niekoľko týždňov zas s replikáciou HDV. Mortalita sa pohybuje od 2% do 20%. U menej ako 5% pacientov s akútnou koinfekciou HBV a HDV ochorenie vedie do chronickej HDV infekcie. Ochorenie však najčastejšie končí spontánnym uzdravením z oboch infekcií - HBV aj HDV. Pri superinfekcii HD dochádza k rozvoju chronickej hepatitídy D až v 90% prípadov. Superinfekcia HDV zvyčajne zhoršuje priebeh chronickej hepatitídy B, vedie k rýchlej progresii do cirhózy a dekompenzácií pečenevého poškodenia. U bezpríznakových nosičov môže viesť k reaktivácii ochorenia. V porovnaní s hepatitídami B a C, pri chronickej hepatitíde D dochádza k rýchlejšej progresii do cirhózy a pečenevému zlyhávaniu (7). Cirhóza sa rozvíja v 60-80% chronickej HD a riziko vzniku HCC je 3x vyššie v porovnaní s HB (16). U malého počtu pacientov superinfekcia HDV viedla k eliminácii HBsAg, čo sa vysvetľuje tým, že superinfekcia pravdepodobne viedla k zvýšeniu imunitnej odpovede a eliminácii infikovaných buniek (15).

Diagnostika

Nevyhnutným predpokladom na infekciu HD je prítomnosť HBsAg. Na hepatitídu D by sme mali myslieť u pacientov s ťažkým fulminantným priebehom akútnej hepatitídy B a podobne aj u chronických nosičov HBsAg, u ktorých dôjde k vzniku akútnej hepatitídy, alebo majú rýchlu progresiu chronickej hepatitídy, až rozvoj cirhózy. Pri diagnostike chronickej HD je potrebné si uvedomiť, že napriek vysokej hladine

HBsAg je HBV DNA zvyčajne nízka až nedetektovateľná, nakoľko vírus HD suprimuje replikáciu HBV (12). U väčšiny pacientov s HD je HBeAg negatívny (18).

Diagnóza hepatitídy môže byť stanovená na základe prítomnosti delta antigénu (HDV antigén) v pečeni alebo nálezom protilátok proti delta antigénu (anti-HDV) v sére. HDV antigén sa detekuje imunofluorescenčnými alebo imunohistochemickými metódami v pečenevnom tkanive. Táto metóda nie je praktická na diagnostiku akútnej hepatitídy, a dnes už ani chronickej hepatitídy, nakoľko vyžaduje, aby pacient podstúpil bioptické vyšetrenie pečene. V sére je HDV antigén prítomný len krátkodobo a nemusí byť zachytený. Na vyšetrenie anti-HDV protilátok sa najčastejšie používa ELISA metóda. Protilátky anti-HDV triedy IgM sú prítomné v akútnej fáze infekcie a niekedy môžu pretrvávajúť aj pri chronickej infekcii. Pokiaľ pretrvávajú, môžu byť použité ako pomocný marker svedčiaci pre replikáciu vírusu. Titer anti-HDV IgM koreluje s replikáciou vírusu, ako aj so závažnosťou ochorenia (14). Protilátky anti-HDV IgG triedy sa objavujú v neskorom štádiu akútnej infekcie a sú prítomné pri chronickej infekcii. Pri vymiznutí vírusu zvyčajne pretrvávajú naďalej, môže ale dôjsť aj k ich poklesu. Pozitivita anti-HDV IgG protilátok svedčí pre expozíciu vírusom HD (12). V posledných rokoch sú dostupné aj molekulárne biologické metódy, ktorými sa stanovuje HDV RNA v sére pacientov. HDV RNA je hlavným markerom svedčiacim pre replikáciu vírusu a v sére sa objavuje už krátko po infekcii HDV. Na jej stanovenie sa používa polymerázová reťazová reakcia (PCR). Kvantitatívne stanovenie HDV RNA je užitočný marker odpovede na liečbu, jeho dostupnosť je však značne limitovaná. Prvý štandardizovaný test na kvantitatívne stanovenie HDV RNA bol na trh uvedený len v auguste 2015. Išlo o kit nemeckej firmy Analytik Jena (13). Pokiaľ nie je dostupné kvantitatívne stanovenie HDV RNA, na monitorovanie úspešnosti liečby môže byť užitočné kvantitatívne stanovenie HBsAg. Pokles titra HBsAg často svedčí pre vymiznutie HDV, aj keď vymiznutie HBsAg je pri liečbe zriedkavé (12).

Liečba

Liečba akútnej hepatitídy D je len podporná, spočíva hlavne v diétnych a režimových opatreniach. Väčšina akútnych koinfekcií končí spontánnym uzdravením. Pri fulminantnom zlyhaní

pečene je indikovaná transplantácia pečene. Lamivudín, ribavirín ani kortikoidy nie sú účinné na liečbu akútnej HD.

Liečba chronickej hepatitídy D stále neprináša uspokojivé výsledky. V súčasnej dobe je jediným schváleným liekom na liečbu hepatitídy D interferón alfa, štandardný alebo pegylovaný. Podávanie lamivudínu ani ribavirínu neviedlo k zníženiu replikácie vírusu. V porovnaní s liečbou chronickej hepatitídy B, či C, liečba hepatitídy D pegylovaným interferónom vyžaduje vyššie dávky aj dlhšiu dobu podávania, minimálne 48 týždňov. K eliminácii vírusu dochádza len asi u ¼ liečených pacientov. Častejšie dochádza k biochemickému a histologickému zlepšeniu. V najväčšej randomizovanej štúdii z roku 2011, do ktorej bolo zaradených 90 pacientov s chronickou HD, boli pacienti liečení 48 týždňov buď 1. PEG-IFN alfa-2a v dávke 180 µg alebo 2. PEG-IFN alfa-2a v rovnakej dávke + adefovir, alebo 3. len adefovirom. Trvalá virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby bola pozorovaná u 28% pacientov v 1. skupine aj v 2. skupine a u 0% pacientov v tretej skupine. U pacientov s kombinovanou liečbou došlo však k výraznejšiemu poklesu hladiny HBsAg. (17). Perorálne nukleos(t)idy sú neefektívne na zníženie replikácie HDV, nakoľko vírus využíva na replikáciu enzýmy hostiteľskej bunky a nemá teda cieľové enzýmy. Kombinovaná liečba PEG-IFN alfa s ribavirínom alebo adefovirom nezvyšuje virologickú odpoveď (18). Pridanie účinného nukleos(t)idového analóga k PEG-IFN sa odporúča len u pacientov, u ktorých je vírusová nálož HBV DNA väčšia ako 2000 IU/ml (12). Po skončení liečby často dochádza k relapsom HD, a to aj po 6 mesiacov od ukončenia liečby, preto je nutný dôsledný dlhodobý monitoring pacientov (19). U pacientov, u ktorých dôjde k vymiznutiu HDV RNA, môže neskôr dôjsť aj k reaktivácii HBV. U týchto pacientov sa odporúča ďalšia liečba orálnymi nukleos(t)idmi. (12).

Transplantácia pečene je jedinou liečebnou alternatívou pre pacientov s terminálnym pečňovým zlyhávaním. Pacienti s HD majú nižšie riziko reinfekcie po transplantácii ako monoinfikovaní pacienti (18).

Nakoľko je liečba HD stále neuspokojivá, skúmajú sa nové terapeutické možnosti. Hyperimúnny HB imunoglobulín sa dlho používal na neutralizáciu infekcie väzbou na S-doménu HBsAg. V súčasnosti sa používa na prevenciu

reinfekcie štepú po transplantácii pečene (19). V novších výskumoch sa experimentálne skúša ovplyvnenie životného cyklu vírusu na rôznych úrovniach. Sľubné sa ukazujú látky blokujúce vstup vírusu do bunky. Nedávno sa zistilo, že natrium taurocholat **contransporting** polypeptid (NTCP) pôsobí ako špecifický preS1 receptor pre vstup HBV a HDV do hepatocytu. Myseludex B je syntetický N-acetylovaný preS1 lipopeptid, ktorý kompetitívne blokuje väzbu viriónov na receptor. Jeho efekt na virologickú odpoveď v monoterapii či v kombinovanej liečbe s PEG-IFN sa podľa výsledkov jednej štúdie zdá byť veľmi sľubný, vyžaduje však ďalšie testovanie (20). Inhibičný efekt na NTCP bol dokumentovaný aj u bežne dostupných liekov používaných primárne za iným účelom. Ide o irbesartan, ezetimibe a ritonavir. Bol zistený ich potenciál blokovať vstup vírusu HD do bunky na in vitro modeloch (21). Podobne bolo zistené, že aj cyclosporin A blokuje väzbu HBV a HDV na NTCP (22). Uvedené zistenia pravdepodobne otvárajú novú éru inhibítorov vírusového vstupu.

Ďalšou sľubnou možnosťou sa ukazuje ovplyvnenie posttranslačných procesov na úrovni zmeny proteínov, ktoré sú potrebné pre životný cyklus HDV. Ukázalo sa, že prenylácia – pridanie hydrofóbných molekúl - veľkého delta antigénu (L-HDAg) je dôležitým stupňom pri produkcii HDV. Farmakologická inhibícia prenylácie tzv. inhibítormi prenylácie viedla ku potlačeniu produkcie vírusových častíc. Tento efekt bol závislý od dávky. Inhibítory prenylácie sa ukazujú ako potenciálna trieda nových antivírusových liekov na liečbu hepatitídy D (19). V nedávnej štúdii vo fáze skúšania 2a bol podávaný lonafarnib - inhibítor prenylácie blokujúci farnesyltransferázu, 6 pacientom s HD v dávke 100 mg 2x denne, a 6 pacientom v dávke 200 mg 2x denne. Liečba lonafarnibom viedla k signifikantnej redukcii vírusovej nálože u týchto pacientov. Efekt bol výraznejší v skupine s vyššou dávkou 87% vs 67% (23,24). Terapeutický potenciál týchto liekov je však ešte potrebné overiť v ďalších štúdiách.

Ďalšou otvorenou možnosťou liečby HD do budúcnosti je úplná eliminácia HBsAg.

Prevencia

Špecifická vakcína proti hepatitíde D neexistuje, ale vakcinácia proti hepatitíde B chráni

aj pred hepatitídou D. Vzhľadom na nedostatočnú efektivitu súčasnej liečby hepatitídy D, najslubnejšiu cestu na zníženie výskytu HD predstavuje celoplošná vakcinácia proti hepatitíde B (7).

Výskyt hepatitídy D na Slovensku

Slovensko nepatrí medzi krajiny s endemickým výskytom hepatitídy D. Z dostupných údajov nebol na Slovensku doteraz dokumentovaný žiaden prípad hepatitídy D. Vzhľadom k uvedenému nulovému výskytu je obmedzená aj dostupnosť diagnostických metód. V roku 2007 prebehla na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach štúdia, s cieľom zistiť výskyt HD u pacientov s hepatitídou B v Košiciach. Bolo vyšetrených celkom 100 pacientov: 30 pacientov malo akútnu hepatitídu B, 49 chronic-

kú hepatitídu B a 11 pacienti boli asymptomatickí nosiči HBsAg. U všetkých boli vyšetrené celkové anti-HDV protilátky ELISA metódou. Pozitivita protilátok nebola zistená u žiadneho z nich. Neprítomnosť protilátok v súbore pacientov infikovaných vírusom hepatitídy B v rôznom štádiu tejto infekcie naznačuje, že infekcia vírusom hepatitídy D v našej geografickej oblasti sa buď vôbec nevyskytuje alebo je veľmi zriedkavá (25).

Záver

Hepatitída D je ochorenie, na ktoré by sme nemali zabudnúť. Vyšetrenie na HD by sme mali zvážiť u pacientov s ťažkým priebehom akútnej hepatitídy B, alebo u pacientov s chronickou hepatitídou B s rýchlou progresiou ochorenia, obzvlášť keď je nízka hladina HBV DNA.

Literatúra

1. RIZZETTO, M. - CANESE, MG. - ARICO, S. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (?/anti- ?) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers M., Gut, 1977, 18, p. 997-1003.
2. RIZZETTO, M. - VERME, G. Delta hepatitis - present status. J Hepatol, 1985, 1(2), p.187-193.
3. RIZZETTO, M. Hepatitis D: Thirty Years After. J Hepatol, 2009, 50, p.1043-50.
4. ALVES, C. - BRANCO, C. - CUNHA, C. Hepatitis Delta Virus: A Peculiar Virus. Advances in Virology 2013, ID 560105, 11 pages. doi:10.1155/2013/560105
5. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrncs20011/en/index1.html>
6. RIZZETTO, M. Hepatitis D virus: Introduction and epidemiology. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. Volume 5, Issue 7, 1 July 2015, Pages 1-10.
7. AHN, J. - GISH, RG. Hepatitis D Virus: A Call to Screening. Gastroenterology & Hepatology. 2014,10, 10, p.647-654.
8. WEDEMEYER, H. - HEIDRICH, B. - MANNS, MP. Hepatitis D virus infection-not a vanishing disease in Europe! Hepatology. 2007,45(5),p.1331-1332, author reply p.1332-1333.
9. RIZZETTO, M. - ALAVIAN, SM. Hepatitis delta: the rediscovery. Clin Liver Dis. 2013,17(3), p.475-487.
10. XUE, MM. - GLENN, JS. - LEUNG, DH. Hepatitis D in Children. JPGN 2015,61,p. 271-281.
11. GISH, RG. - YI, DH. - KANE, S. et al. Coinfection with hepatitis B and D: epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California. J Gastroenterol Hepatol. 2013,28(9), p.1521-1525.
12. PRICE, J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. Top Antivir Med. 2014, 21(5), p.157-63.
13. <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43851/title/World-s-First-Hepatitis-D-Virus-Test/>
14. CURRY, MJ. - CHOPRA S. Acute viral hepatitis. In Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E., Dolin R.: Principles and practise of infectious diseases. 7. vydanie, New York, Charchil Livingstone, 2010. p.1577-1592. ISBN: 978-0-4430-6839-3
15. PASTORE, G. - MONNO, L. - SANTANTONIO, T. et al. Hepatitis B virus clearance from serum and liver after acute hepatitis delta virus superinfection in chronic HBsAg carriers. J Med Virol., 1990 Aug;31(4):284-90.
16. KOZIEL, MJ. - THIO, CL. Hepatitis B virus and Hepatitis delta virus. In Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E., Dolin R.: Principles and practise of infectious diseases. 7. vydanie, New York, Charchil Livingstone, 2010. p.1577-1592. ISBN: 978-0-4430-6839-3.
17. WEDEMEYER, H. - YURDAYDIN, C. - DALEKOS, GN. et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med. 2011,364(4),p.322-331.
18. WEDEMEYER, H. - HARDTKE, S. - MANNS, MP. Treatment of Hepatitis Delta. Clinical Liver Disease, 2013,2, (6), p. 237-239.
19. ABBAS, Z. - ABBAS, M. Management of hepatitis delta: Need for novel therapeutic options. World J Gastroenterol 2015,21(32), p. 9461-9465.
20. BOGOMOLOV, P. - VORONKOVA, N. - ALLWEISS, L. et al.. A proof-of-concept Phase 2a clinical trial with HBV/HDV entry inhibitor Myrcludex B. Hepatology 2014; 60 Suppl: 1279A.
21. BLANCHET, M. - SUREAU, C. - LABONTÉ, P. Use of FDA approved therapeutics with hNTCP metabolic inhibitory properties to impair the HDV lifecycle. Antiviral Res 2014, 106, p. 111-115.
22. NKONGOLO, S. - NI, Y. - LEMPP, FA. et al. Cyclosporin A inhibits hepatitis B and hepatitis D virus entry by cyclophilin-independent interference with the NTCP receptor. J Hepatol 2014; 60: 723-731.
23. CANINI, L. - KOH, C. - COTLER, S. et al. Understanding hepatitis delta virus dynamics and antiviral efficacy of the prenylation inhibitor lonafarnib. Hepatology 2014; 60 Suppl: 317A.
24. KOH, C. - YURDAYDIN, C. - COOPER, S. et al. Prenylation inhibition with lonafarnib decreases hepatitis D levels in humans. Hepatology 2014; 60 Suppl: 1092A.
25. SCHRETER, I. - SIEGFRIED, L. - KRISTIAN, P. et al. Je hepatitída D na Slovensku aktuálna? 36. Májové hepatologické dni. Kongres Slovenskej hepatologickej spoločnosti. 23.-24.05.2008. Tále.

LIEČBA CHRONICKEJ HEPATITÍDY C V ŠTÁDIU KOMPENZOVANEJ CIRHÓZY PEČENE

Rác Marek^{1, 2}

¹Interná klinika a oddelenie klinickej farmakológie, Fakultná nemocnica Nitra,

²Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

Súhrn:

Chronická hepatitída C so svojimi dôsledkami naďalej predstavuje celosvetový zdravotnícky problém. Infekcia HCV je priamo zodpovedná za približne 350 000 úmrtí ročne. Úspešné dosiahnutie trvalej virologickej odpovede sa spája s poklesom rizika rozvoja komplikácií choroby a poklesom mortality. Počet pacientov s pokročilou chronickou chorobou pečene má však rastúcu tendenciu. Dosiahnutý úspech spočíva v zlepšení možností liečby. Po desaťročiach malých krokov na poli liečby hepatitídy C sa za posledné roky udial revolučný skok a došlo k významnému rozšíreniu terapeutického armamentária. Dnes žijeme éru bezinterferónových režimov. Od roku 2014 schválila FDA (US Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) nové liečivá a ich kombinácie v liečbe chronickej hepatitídy C. Ide o nové liečivá s vysokou efektivitou a dobrou toleranciou. Tieto dva atribúty naberajú na dôležitosti práve u pacientov s cirhózou pečene, ktorí boli v ére interferónu označovaní ako obtiažne liečiteľní práve pre suboptimálnu účinnosť liečby a jej časté a závažné nežiaduce účinky. Aktuálne dostupné priamo účinkujúce protivírusové liečivá (DAA) významne zlepšujú vyhliadky pacientov v štádiu pokročilej choroby pečene a šancu na vyliečenie. Nové liečivá demonštrovali excelentnú klinickú účinnosť, lepšiu tolerabilitu a bezpečnosť ako interferónové režimy. Pacienti s pokročilou chorobou pečene sú prioritnou skupinou pacientov z pohľadu potreby vyliečenia - eradikácie vírusu. Ponúkame stručný prehľad aktuálne dostupných modalít liečby pre pacientov v štádiu kompenzovanej cirhózy.

Kľúčové slová: chronická hepatitída C – cirhóza pečene – bezinterferónová liečba

THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C IN THE STAGE OF COMPENSATED CIRRHOSIS

Rác Marek^{1, 2}

¹Clinic for internal medicine and department of clinical pharmacology, University hospital, Nitra

²St. Elizabeth College of Health and Social Work, Bratislava

Abstract:

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection still represents a major public health problem. HCV infection is responsible for more than 350,000 deaths yearly. Successful eradication of the virus has been associated with improved clinical outcome and reduced mortality. Rapid progress and the availability of new treatment regimens has dramatically changed therapeutic strategies and management of patients with hepatitis C. The development and availability of new direct acting antivirals (DAAs) has been a revolution in the treatment of chronic hepatitis C. The scope of antiviral therapy has evolved from pegylated interferon plus ribavirin to interferon-based strategies with DAAs and finally to interferon-free regimens with combination of DAAs. New treatment regimens have become shorter, safer, and even more effective with high levels of sustained virological response (SVR). Patients with advanced liver disease are in most need of HCV eradication. In our focus are currently available IFN-free treatment options for patients with cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis C – liver cirrhosis – interferon free therapy

Prirodzený priebeh infekcie HCV

Chronická HCV infekcia môže obyčajne cestou perzistujúcej hepatitídy cez pomalú progresívnu pečeňovú fibrózu doviesť pacienta až do štádia cirhózy pečene. Ak sa už cirhóza u pacienta rozvinie, tak sa stáva rizikovým z pohľa-

du vzniku komplikácií ako sú ascites, hepatálna encefalopatia, varikózne krvácanie, či hepatocelulárny karcinóm. Napriek tomu, že incidencia HCV infekcie v západnom svete má trend klesajúci, predpokladá sa, že počet pacientov s cirhózou na etiologickom podklade chronickej

hepatitídy C (CHC) bude narastať minimálne do roku 2030.

Ak sa dnes pacient opýta, čo pre neho znamená hepatitída C a čo sa s ním stane, po správnej mu treba vysvetliť, aký je prirodzený priebeh hepatitídy C. Že zo 100 infikovaných ľudí sa vyvinie chronická infekcia asi u 75-85% pacientov. Z nich 60-70% bude mať chronickú progresívnu zápalovú chorobu pečene. U 10-20% z nich vznikne cirhóza v priebehu 20-30 rokov hoci aj pri nerozpoznannej infekcii. A až 6-7% z nich zomrie na následky cirhózy pečene - jej komplikácie, vrátane hepatocelulárneho karcinómu. Treba však v zápätí dodať, že v dnešnej dobe infekcia HCV a liečba chronickej hepatitídy C nemusia predstavovať dlhú, strastiplnú cestu s neistým výsledkom a nezriedka letálnym koncom. Pokroky v liečbe hepatitídy C sú nádejou a príslubom aj pre obtiažne liečiteľných pacientov a pre tých, u ktorých by snáď bolo v minulosti na začatie liečby príliš neskoro.

Asi 180 miliónov pacientov je celosvetovo infikovaných vírusom hepatitídy C (HCV)¹. Chronická hepatitída C predstavuje majoritnú príčinu chronických chorôb pečene a v globále najčastejší dôvod k transplantácii pečene².

Približne štvrtina pacientov s chronickou hepatitídou C (CHC) má rozvinutú cirhózu pečene. Predpoklady hovoria o tom, že proporcia pacientov s CHC v štádiu cirhózy pečene sa bude dramaticky zvyšovať³. Odhady hovoria o viac ako tretine pacientov. V USA cca. 37% pacientov v roku 2020 bude mať hepatitídu C v štádiu cirhózy pečene⁴. Eradikácia HCV špecifickou antivírusovou liečbou predstavuje zníženie rizika vzniku cirhózy, jej komplikácií v zmysle dekompenzácie, hepatocelulárneho karcinómu (HCC), zníženie rizika úmrtia z pečenej príčiny a zníženie celkovej mortality.^{5,6,7}

Šanca na vyliečenie chronickej hepatitídy C s dosiahnutím trvalej virologickej odpovede (SVR) u pacientov v štádiu cirhózy po predošlom zlyhaní liečby pegylovaným interferónom a ribavirínom bola pri opakovanej liečbe v režime 2K (pegylovaný interferón + ribavirín) len 14%.^{8,9} Akoby už tento údaj nepôsobil dosť frustrujúco, bola liečba HCV infekcie v interferónovom reži-

me zvlášť u pacientov s cirhózou spojená s vysokou incidenciou nežiaducich účinkov. Peginterferón-ribavirín v kombinácii s telaprevirom a boceprevirom sa preto neodporúčali pre pacientov s cirhózou, ktorí mali hypoalbuminémiu s hodnotou albumínu nižšou ako 35 g/l a trombocytopéniou s počtom trombocytov pod 100⁹/l. Nakoľko bolo riziko vzniku závažných komplikácií vrátane rizika úmrtia neúnosné.¹⁰

Hodnotenie liečebnej odpovede

Cieľom liečby infekcie HCV je dosiahnutie trvalej virologickej odpovede (SVR). Tento terminus technicus je vyjadrením vyliečenia a znamená nedetekovateľnú HCV RNA v sére pacienta 12 (alebo presnejšie 24) týždňov po skončení liečby. Dosiahnutie trvalej virologickej odpovede (SVR) znamená eradikáciu vírusu. Eradikácia - vyliečenie HCV infekcie pomôže pacientom zlepšiť prežívanie, zabráni rozvoju komplikácií a umožní regresiu fibrózy aj v štádiu pokročilej choroby pečene.¹¹

Stanovenie pokročilosti pečenej choroby

Pred začatím protívirusovej liečby by malo byť známe štádium choroby, t.j. stupeň pokročilosti pečenej choroby vyjadrený stupňom fibrózy. Pokročilosť choroby sa doposiaľ v ére interferónovej liečby považovala za významný a kľúčový prediktívny faktor odpovede na liečbu. Pokročilé štádia choroby sa spájali so suboptimálnou terapeutickou odpoveďou a zvýšeným rizikom zlyhania liečby. Veľký význam má identifikácia pacientov s premošujúcou fibrózou a cirhózou pečene. Dnes ani nie tak z dôvodu predikcie úspechu liečby, ale z dôvodu, že ich dlhodobá prognóza závisí od stupňa pokročilosti pečenej fibrózy. Aj vyliečení pacienti patria do dispenzárnej starostlivosti a sú indikovaní k periodickým kontrolám s posúdením známok klinicky významnej portálnej hypertenzie a ku surveillance hepatocelulárneho karcinómu.

Dlhé roky sme za referenčnú metódu stanovenia štádia chronickej hepatitídy C považovali biopsiu pečene. Dnes však možno považovať neinvazívne metodiky stanovenia štádia fibrózy za rovnocennú alternatívu. Najširšie uplatnenie dosiahli všetky dostupné metodiky merania elasticity/tuhosti parenchýmu pečene (TELP, ARFI, SWE, MR elastografia). Krvné biomarkery

možno taktiež použiť, ich prínos spočíva hlavne v zmysle vylúčenia či potvrdenia cirrhózy (Kollero index).^{12,13}

Pokroky v antivírusovej liečbe

Liečba pacientov s chronickou hepatitídou C sa za posledné dve dekády významne zmenila. Objavenie priamo účinkujúcich protivírusových liečiv (DAA) a ich zavedenie do praxe znamenalo prevrat a dramatickú zmenu stratégie liečby pacientov s hepatitídou C. Nové liečivá a ich kombinácie dokázali významne zlepšiť virologickú odpoveď na liečbu. Zvýšili šancu na vyliečenie aj u takých pacientov, ktorí boli považovaní za obtiažne liečiteľných či neliečiteľných. Zmeny znamenajú nielen zvýšenie účinnosti, ale aj komfortu liečby. Od podávania interferónu sa postupne prešlo k jeho kombinácii s ribavirínom. Pegylácia interferónu viedla k zvýšeniu účinnosti liečby a podávaniu interferónu raz týždenne. Pokroky na úrovni poznávania HCV infekcie, štruktúry vírusu a jeho životného cyklu umožnili objavenie a následný rýchly vývoj nových molekúl. Označujeme ich pojmom priamo účinkujúce protivírusové liečivá (DAA). Zavedenie liečebných režimov 3K (trojkombinácia) s použitím priamo účinkujúcich protivírusových látok znamenalo revolúciu v liečbe so zvýšením šance na dosiahnutie vyliečenia - trvalej virologickej odpovede (SVR). Nové lieky a ich kombinácie umožnili dosiahnuť trvalú vysokú virologickú odpoveď aj u pacientov, ktorí by pri konvenčnej liečbe kombináciou ribavirínu a pegylovaného interferónu (2K) takúto šancu nemali. Jedná sa o špecifické a rôznorodé skupiny pacientov s cirhózou pečene, vysokou náložou vírusu, infekciou genotypu 1a, nevýhodným genotypom interleukínu 28B (IL28B) a po zlyhaní predošlej liečby.¹⁴ Určovanie genotypu IL28B prakticky stráca význam pri dnešných možnostiach liečby vysoko účinnými perorálnymi režimami.

Dnešná dostupnosť nových a vysoko efektívnych režimov liečby bez nutnosti použitia interferónu by mala nastoliť otázku identifikácie všetkých infikovaných pacientov. Otázka šírky skriningových vyšetrení a ich všeobecná aplikácia bude kľúčom k praktickej eradikácii infekcie HCV. Na strane druhej, veľká finančná záťaž vyplývajúca z nových možností liečby vyvoláva otázky ohľadne prioritizácie liečby. Má byť

liečba obmedzená pre pacientov potenciálne vysoko rizikových z pohľadu pokročilosti, či progresie choroby? Ako zodpovedne a spoľahlivo týchto pacientov identifikovať? Alebo treba začať uvažovať jednoducho o paušálnej, bezodkladnej liečbe všetkých pacientov?

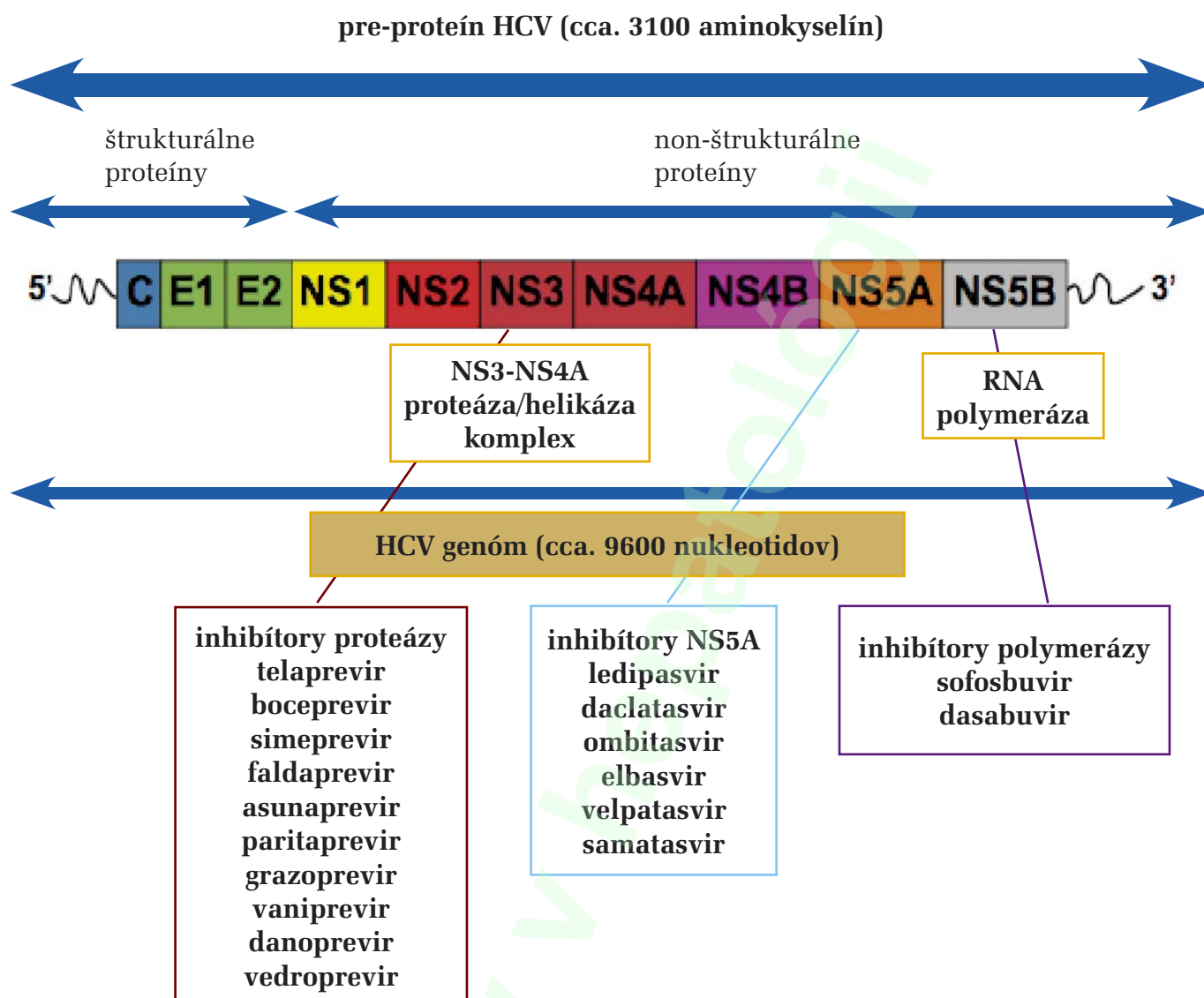
Všetci pacienti s chronickou hepatitídou doposiaľ neliečení, neúspešne liečení (bez dosiahnutia SVR), bez kontraindikácie k liečbe sú kandidátmi k liečbe. Je potrebné prioritizovať a uprednostniť pacientov v štádiu pokročilej fibrózy (F3-F4 METAVIR) a s extrahepatálnou manifestáciou choroby. Pacienti v štádiu pečenej cirrhózy majú zníženú šancu na vyliečenie interferónovým režimom a taktiež pomerne vysoké riziko vzniku nežiaducich účinkov liečby, hlavne v režimoch liečby 3K. Pri tejto skupine možno s úspechom využiť kombináciu perorálnych virostatík s vysokou mierou efektivity a dobrým profilom bezpečnosti.

Štruktúra HCV, životný cyklus vírusu a mechanizmus účinku nových liečiv

Životný cyklus HCV začína väzbou na špecifický receptor. Po preniknutí do bunky dochádza k uvoľneniu genetickej informácie vírusu ako matrice pre jeho replikáciu. Vírusová mRNA následne slúži k produkcii vírusových častíc. Dochádza k translácii a vzniku polyproteínu, ktorý je za pôsobenia proteáz rozštiepený a opracovaný. Po poskladaní vírusu dochádza k jeho uvoľneniu z bunky. Poznanie jednotlivých krokov cyklu a vírusových štruktúr dovolilo dizajnovanie inhibítorov HCV proteázy a HCV polymerázy. Všetky enzýmy HCV (NS2-3, NS3-4A proteázy, NS3 helikáza NS5A a NS5B) sú potrebné na replikáciu vírusu. Sú preto potenciálnym cieľom pre vývoj nových liečiv.

Na základe miesta účinku rozoznávame 4 základné triedy priamo účinkujúcich antivírusových liečiv:

1. inhibítory proteáz NS3/4A (boceprevir, telaprevir, simeprevir, paritaprevir a grazoprevir),
2. nukleozidové inhibítory RNA polymerázy NS5B (sofosbuvir),
3. nenukleozidové inhibítory NS5B (dasabuvir, beclabuvir),
4. inhibítory NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir)



Obr. 1: Schéma genómu HCV a rozdelenie nových liečiv podľa miesta účinku.

Vývoj a dostupnosť priamo účinkujúcich protívirusových liečiv (DAA) znamenali v roku 2011 revolúciu v liečbe. Prvé dve molekuly boceprevir a telaprevir aj napriek závažným nežiaducim účinkom priniesli nádej a vyliečenie mnohým pacientom, ktorí by neboli dosiahli trvalú virologickú odpoveď pri 2K liečbe (pegylovaný interferón + ribavirín). Telaprevir a boceprevir patria do skupiny proteázových inhibítorov NS3/4A. Ich použitie bolo pre riziko vzniku rezistencie viazané na kombináciu s pegylovaným interferónom a ribavirínom. Ich zavedením do liečby došlo k navýšeniu trvalej virologickej odpovede (SVR) na cca. 75% pri genotype 1 u naivných pacientov.^{15,16}

Prísľubom a prínosom boli však hlavne v liečbe v minulosti neúspešne liečených pacientov (PLP).^{17,8} Ich hlavným negatívom bola nutnosť požitia v interferónovom režime, pomerne zlá tolerancia, taktiež pomerne časté a významné nežiaduce účinky. Závažným a častým nežiaducim účinkom bol výskyt anémie, nezriedkavé boli kožné a infekčné komplikácie liečby. Vyprofilovala sa skupina pacientov, pre ktorú by uvedená trojkombinačná liečba (3K) predstavovala neúnosnú bezpečnostnú hrozbu s vysokým rizikom úmrtia za cenu nízkej šance na trvalú virologickú odpoveď (SVR).

V roku 2014 bolo registrované nové liečivo zo skupiny priamo účinkujúcich protívirusových

liečiv (DAA) simeprevir. Patrí do druhej vlny prvogeneračných DAA. Jeho zavedením do liečby neprišlo k masívnemu navýšeniu SVR. Hlavný prínos tohto protázového inhibítora je v jednoduchosti dávkovania (1xdenne) a v redukcii nežiaducich účinkov.

Dnes stojíme na prahu dramatických udalostí, ktoré budú mať zrejme univerzálny dopad na celosvetovú chorobnosť z pečňových dôvodov. Z pôvodnej schémy liečby chronickej hepatitídy C genotypu 1 dvoj kombináciou (pegylovaný interferón+ribavirín) sme sa presunuli cez liečebné režimy 3K (pegylovaný interferón+ribavirín+DAA) až k liečbe bez nutnosti použitia interferónu. Dnes sú dostupné veľmi vysoko účinné orálne režimy liečby chronickej hepatitídy C. Pokroky v liečbe znamenajú viac ako 90% SVR pri dobrej tolerancii a bezpečnosti liečby. Tieto nové molekuly sú kolosálnym úspechom dlhých snažení a mohutného výskumu na poli hepatitídy C. Veľká skupina zo 180 miliónov infikovaných sú dnes potenciálne vyliečiteľní už povolenými a registrovanými perorálnymi režimami liečby. Problémom naďalej zostáva ich reálna dostupnosť v celosvetovom meradle.

Inhibítory proteáz

Proteázová aktivita je atraktívnym cieľom molekúl, ktorých potenciálom je blokáda replikácie vírusu. Inhibítory protázy NS3/4A majú vysokú efektivitu no aj svoje limitácie. Proteázové inhibítory sú vysoko špecifické s rozdielnou účinnosťou na rôzne genotypy HCV. Medzi inhibítory proteáz patria napríklad telaprevir, boceprevir, simeprevir, faldaprevir, asunaprevir a paritaprevir. Simeprevir je špecifický inhibítor vírusovej NS3/4A serínovej proteázy. Patrí do skupiny druhej vlny prvogeneračných DAA. Je metabolizovaný cytochrómom CYP3A4, preto má vysoký interakčný potenciál.

Paritaprevir je inhibítorom NS3/4 vírusovej proteázy. Oba sú metabolizované zložkou cytochrómom CYP3A.

Inhibítory polymeráz

Polymerázové inhibítory interferujú s replikáciou vírusu. Viazu sa na NS5B RNA dependentnú RNA polymerázu. Inhibítory polymerázy NS5B možno rozdeliť na dve skupiny: nukleozidové inhibítory a nenukleozidové inhibítory. Analógy nukleozidov mimikujú prirodzený

substrát polymerázy a sú ňou inkorporované do RNA, pričom dôjde k jej priamemu ukončeniu. Nenukleozidové inhibítory sa viažu na RNA polymerázu tak, že dôjde k zmene konformácie pred vznikom elengačného komplexu. Zástupcom v uvedenej skupine je sofosbuvir a dasabuvir.

Sofosbuvir je syntetický nukleotidový inhibítor vírusovej RNA dependentnej RNA polymerázy. Je to prodrug, na jeho aktívnu formu sa mení fosforyláciou. Jeho účinkom dochádza k terminácii reťazca, nakoľko inkorporáciou sofosbuviru prichádza k prerušeniu tvorby dcérskej vírusovej DNA. Sofosbuvir nie je metabolizovaný cytochrómom enzymatickým systémom, preto je jeho interakčný potenciál mierny. Sofosbuvir je substrátom transportéru P-gp.

Dasabuvir je nenukleozidivým inhibítorom NS5B. Je metabolizovaný cytochrómom, predovšetkým CYP2C8 a CYP 3A. Preto treba pri jeho indikácii zvažovať riziko liekových interakcií.

Inhibítory NS5A

5SA je membránový proteín, ktorý zabezpečuje produkciu viriónu. Má mnohoraké funkcie v rôznej časti vírusového cyklu. Medzi jeho inhibítory patria napríklad daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir.

Ledipasvir je transportovaný cestou P-gp transportéru. Vylučuje sa v nezmenenej podobe žľou, len 1% sa vylučuje močom. Preto u pacientov s redukciou renálnych funkcií je potrebné uvažovať nad redukciou dávky v prípade závažnej renálnej insuficiencie.

Kombinácie DAA v liečbe pacientov s cirhózou pečene - stručný prehľad klinických štúdií

Simeprevir plus sofosbuvir

Registrácia pre kombináciu simepreviru so sofosbuvírom sa opiera hlavne o dáta zo štúdie COSMOS. Jedná sa o štúdiu 2 fázy, pri ktorej boli liečení pacienti s chronickou hepatitídou C genotypu 1. Zaradovaní boli pacienti v minulosti liečení pegylovaným interferónom a ribavirínom (PLP) a pacienti naivní. Odpoveď na liečbu v oboch ramenách štúdie bola výborná. V kohorte pacientov s nonresponse bola SVR12 90% a v kohorte pacientov s pokročilou fibrózou

v štádiu Metavir F3-4 (naivní a nonresponderi) bola 94%. Extenzia liečby z 12 na 24 týždňov nezlepšila významne hodnotu SVR, vynímajúc skupinu pacientov s relapsom a pokročilou fibrózou.¹⁸

Sofosbuvir plus ledipasvir

Sofosbuvir (SOF) je nukleozidový inhibítor RNA polymerázy NS5B. Suprimuje replikáciu všetkých genotypov HCV, má pangenotypový účinok. Preto ho možno indikovať na liečbu všetkých genotypov HCV. Ledipasvir ako inhibítor NS5A v kombinácii so sofosbuvikom predstavujú vysoko účinnú a bezpečnú liečbu pre pacientov s hepatitídou C genotypu 1 a 4. Obvyklé trvanie liečby je 12 týždňov.

Ledipasvir (LDV) bol na Slovensku prvým schváleným inhibítorom NS5A na liečbu HCV infekcie genotypu 1 v kombinácii so sofosbuvikom. Vysoká efektivita liečby pri naivných počas 12 týždňovej liečby vrátane 16% cirhotických pacientov je pozoruhodná. Trvalú virologickú odpoveď (SVR) dosiahlo 97 a 99% pacientov po 12 týždňovej liečbe. Predĺženie liečby na 24 týždňov a ani pridanie ribavirínu do liečby neprinieslo zásadný rozdiel v miere SVR (trvalej virologickej odpovede).¹⁹ Rovnako vynikajúce výsledky sa dosiahli aj v liečbe pacientov po zlyhaní liečby v minulosti u tzv. nulových responderov (neodpovedačov na predošlú liečbu). Trvalú virologickú odpoveď dosiahlo 94% pacientov liečených SOF/LDV počas 12 týždňov, po predĺžení liečby na 24 týždňov došlo k navýšeniu miery SVR na 99%.²⁰ Post hoc analýza siedmich klinických štúdií (513 pacientov HCV GT1 s kompenzovanou cirhózou) hodnotiaca liečbu SOF/LDV s dĺžkou trvania 12 a 24 týždňov preukázala 96% mieru trvalej virologickej odpovede (SVR).²¹ Podobne vynikajúce výsledky mala liečba pacientov s cirhózou po

predošlom zlyhaní liečby proteázovým inhibítorom v režime 3K. 12 týždňov liečby SOF/LDV plus ribavirín sa spája s vysokou mierou trvalej virologickej odpovede (SVR12) 96%.²²

Nová liečba je v porovnaní s interferónovým režimom kratšia a lepšie tolerovaná pre výrazne menšiu mieru nežiaducich účinkov. Bežné nežiaduce účinky modernej liečby zahŕňajú nechutenstvo, nauzeu, bolesti hlavy, fotosenzitivitu, nespavosť. K opatrnosti nás zavádzajú zistenia, že u pacientov užívajúcich amiodaron liečba sofosbuvikom viedla ku vzniku bradykardie. Pre uvedené riziko významnej interakcie sa sofosbuvir neodporúča podávať pacientom liečených antiarytmikom amiodaronom.²³

Režim na báze paritapreviru

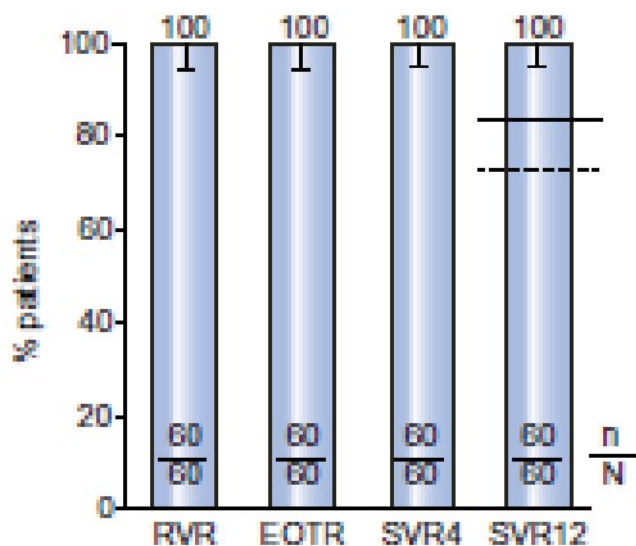
Excelentné výsledky klinických štúdií III. etapy (fázy) preukázali vynikajúcu účinnosť kombinovaného režimu multitargetovanej liečby. Kombinácia NS3/4A PI paritapreviru, inhibítora NS5A ombitasviru a nukleozidového inhibítora polymerázy dasabuviru sa osvedčila pri liečbe naivných pacientov infikovaných HCV genotypom 1 v štúdií SAPPHERE-I. Trvalá virologická odpoveď bola excelentná a dosiahla 96%.²⁴ Pri naivných pacientoch bez cirhózy zaradených v štúdiách PEARL-III a PEARL-IV dosahovala SVR 99% aj bez pridania ribavirínu.²⁵ Populácia štúdie III fázy s názvom Turquoise predstavovala pacientov naivných aj predtým liečených pacientov (PLP) s kompenzovanou cirhózou pečene. Pacienti boli randomizovaní do ramien s dĺžkou trvania liečby 12 versus 24 týždňov. Hodnoty SVR boli 92% versus 96%.²⁶ Pacienti bez rozvinutej cirhózy pečene s genotypom 1 majú byť liečení počas 12 týždňov. Pre pacientov s genotypom 1b v štádiu kompenzovanej cirhózy infikovaných genotypom 1b je dostatočná liečba 3D kombináciou (ombitasvir/paritapre-

Tab. 1: Stručný prehľad klinických štúdií (SOF/LDV) a ich výsledkov.

Liečba	dĺžka trvania	kl. štúdie	populácia pac.	SVR
SOF/LDV	12	ION-1,-2,-3, SIRIUS	ION-1=TN (16% Ci), ION-2=TE; ION 3=TN+NC; SIRIUS=TE+C	ION-1=97%; ION-2=94%; ION-3=94%; SIRIUS=96% (+RBV)

vysvetlivky: TN - naivný=doteraz neliečení pacienti, TE - PLP pacienti predtým liečení, po zlyhaní predošlej liečby, C - cirhóza

vir, ritonavir/dasabuvir) bez nutnosti pridania ribavirínu (RBV) taktiež v trvaní 12 týždňov.²⁷ Len pacienti infikovaní subtypom 1a s cirhózou by mali byť liečení počas 24 týždňov kombináciou ombitasvir (12.5 mg), paritaprevir (75 mg) a ritonavir (50 mg) v jednej tabletke (dve tablety jedenkrát denne) + dasabuvir (250 mg) 1 tableta dva krát denne v kombinácii s ribavirínom.



Obr. 1: TURQUOISE-III (pacienti s HCV genotypom 1b a cirhózou), odpoveď na liečbu 3D.

Grazoprevir plus elbasvir

Grazoprevir predstavuje liek z druhej generácie inhibítorov proteáz. Má vysokú účinnosť, nízke riziko vzniku rezistencií a rozšírené spektrum účinku naprieč genotypmi oproti prvogeneračným PI. Podáva sa v kombinácii s elbasvirom. Ten patrí do skupiny inhibítorov NS5A. Sľubné výsledky z klinických štúdií dokazujú výbornú účinnosť a bezpečnosť kombinácie. V klinickom skúšaní druhej fázy C-SALVAGE boli zaradených 43% pacientov infikovaných genotypom 1 s cirhózou, ktorí zlyhali na liečbe 3K (pegylovaný interferón+ribavirín+PI boceprevir/telaprevir/simeprevir). Liečba trvala 12 týždňov, miera SVR bola 96%, a to aj napriek vysokej miere RAV. Viac ako 40% pacientov malo pri vstupe do štúdie NS3 - rezistenciou asociovanú substitúciu (RAV).²⁸ V štúdií C-EDGE TN boli zaradení naivní pacienti s genotypom 1, 4 a 6. Liečení boli počas 12 týždňov. Miera dosiahnutia SVR bola 95%, porovnateľná bola SVR u pacientov v štádiu cirhózy (97%).²⁹

Odporúčania pre liečbu pacientov s pokročilou chorobou pečene v štádiu kompenzovanej cirhózy pečene

Pacienti s kompenzovanou cirhózou pečene predstavujú rizikovú kohortu z pohľadu vzniku komplikácií. Preto je potrebné iniciovať protivirusovú liečbu čo najskôr. Komplikácie cirhózy sa môžu v uvedenej skupine pacientov objaviť v pomerne krátkom časovom horizonte aj v závislosti od veku pacienta. Zníženie rizika dekompenzácie, vzniku hepatocelulárneho karcinómu po dosiahnutí SVR bolo preukázané na veľkých súboroch pacientov početnými metaanalýzami. Liečba pacienta v pokročilom štádiu CHC má svoje špecifiká. Aj v ére modernej liečby DAA sa spája z nižšou mierou dosiahnutia SVR. U pacientov s pokročilou chorobou pečene treba pamätať na farmakologické špecifiká, jedná sa hlavne o riziko vzniku nežiaducich účinkov a riziko vzniku liekových interakcií. Obyčajne platí, že pacienti v štádiu cirhózy sú starší, polymorbídni s polyfarmakologickou liečbou pridružených ochorení. Preto preferovanou možnosťou liečby by u tejto skupiny pacientov mal byť bezinterferónový režim.

Na základe klinických štúdií a aj údajov z praxe sa dá konštatovať, že dostupné perorálne bezinterferónové režimy majú podobne vysokú účinnosť a excelentnú bezpečnosť. Aktuálne sú registrované a dostupné schémy s použitím sofosbuviru/simepreviru, sofosbuviru/ledipasviru a ombitasviru/paritapreviru/dasabuviru. Hlavnou výhodou sa javí efektívnosť v miere vysokej SVR pri krátkom trvaní liečby. Platí to aj pre skupiny pacientov, ktoré sme v minulosti považovali za tzv. obtiažne liečiteľných (pacienti s cirhózou, relabujúci po predchozej liečbe, neodpovedači na predchádzajúcu liečbu a podobne).

HCV genotyp 1

V našom prostredí je najprevalentnejšia infekcia genotypom 1, prevyšuje 50%. Preto sa iniciálne snahy o vývoj nových DAA fokusovali na genotyp 1. Aj keď sa dnes považuje liečba v režime bez interferónu za preferovanú možnosť, je pri infekcii genotypom 1 možno uvažovať nad použitím interferónu. S pomerne dobrou účinnosťou možno použiť kombináciu druho-generačného inhibítora proteáz NS3/4A, inhibí-

tora NS5A alebo NS5B inhibítora v kombinácii s pegylovaným interferónom a ribavirínom v trvaní 12-48 týždňov.^{30,31,20,32}

Ak sa však pozrieme na režimy schopné poskytnúť vysokú mieru SVR (nad 90%), tak platí že optimálny režim pozostáva z dvoch tried DAA, s alebo bez pridania ribavirínu. Kombinácia inhibítora NS5B a NS3/4A inhibítora proteáz je dostačujúca z pohľadu vysokej bariéry vzniku rezistencie. Pri pacientoch s cirhózou sa pri niektorých režimoch môžeme pohybovať v pásme suboptimálnom pre dosiahnutie trvalej virologickej odpovede (SVR), avšak tento nedostatok sa dá odstrániť pridaním ribavirínu do kombinácie alebo predĺžením antivírusovej liečby z 12 na 24 týždňov. S vývojom nových DAA druhej generácie kombinácia inhibítora NS5A a proteázového inhibítora NS3/4A ukazuje svoju excelentnú účinnosť aj u pacientov s cirhózou pečene. Pridanie NS5B inhibítora sa ukazuje ako

nepotrebné.²⁹ Odlišnosti v odpovedi na liečby sa týkajú aj subtupov genotypu 1. Preto pred začatím liečby je potrebné subtypizovať HCV genotyp 1. Nižšia miera odpovede na liečbu pri 1a subtype sa však zdá byť problémom len ak je v liečbe NS3/4A proteázový inhibítor.^{33,19,26} Tento nedostatok však možno prekonať pridaním ribavirínu do liečby aj za cenu možných nežiaducich účinkov.

HCV genotyp 2

Všeobecne platí, že pacienti infikovaní HCV genotypom 2 sú považovaní za najľahšie liečiteľných. Platí to aj pre pacientov s rozvinutou cirhózou. Na úspešnú eradikáciu vírusu je postačujúca kombinácia pozostávajúca s inhibítora NS5B a ribavirínu.^{34,35} Ak pacient netoleruje ribavirín, tak ako alternatíva vychádza režim pozostávajúci z kombinácie NS5B a NS5A inhibítora.³⁶

Tab. 2: Miera dosiahnutej SVR - pacienti s CHC genotyp 1 s kompenzovanou cirhózou.

Režim	Trvanie liečby	Pacienti	SVR	KŠ
LDV – SOF ± RBV	12–24 týždňov	naivní	97–100%	ION-1
LDV – SOF ± RBV	12–24 týždňov	PLP	82–100%	ION-2
LDV – SOF	24 týždňov	PLP	97%	SIRIUS
LDV – SOF - RBV	12 týždňov	PLP	96%	
SIM – SOF	12 týždňov	naivní	88%	OPTIMIST-2
		PLP	79%	
SIM – SOF ± RBV	12 týždňov	naivní	75%	Trio Network
		PLP	73–88%	
SIM – SOF ± RBV	12 týždňov	naivní	87–93%	HCV-Target
		PLP	80–82%	
SIM – SOF	12 týždňov	naivní	95%	Pearlman et al.
		PLP	92%	
SIM – SOF	12 týždňov	naivní	83%	Aqel et al.
		PLP		
SIM – SOF ± RBV	12 týždňov	naivní	91–94%	Saxena et al.
		PLP	88–95%	
SIM – SOF	12 týždňov	naivní + PLP	87%	Shiffman et al.
		PLP	90–97%	
OMB – PAR/r – DSV	12 týždňov	PLP	100%	TURQUOSE-III
GPV ELB	12 týždňov	naivní	97%	C-EDGE
DCV – ASV – BCV ± RBV	12 týždňov	naivní + PLP	87–98%	Unity-2
VPV SOF	12 týždňov	naivní + PLP	99%	ASTRAL-1

ASV, asunaprevir; BCV, beclabuvir; DCV, daclatasvir; DSV, dasabuvir; ELB, elbasvir; GPV, grazoprevir; LDV, ledipasvir; OMB, ombitasvir; PAR/r, paritaprevir/ritonavir; RBV, ribavirín; SIM, simeprevir; SOF, sofosbuvir; VPV, velpatasvir

HCV genotyp 3

Pacienti s HCV genotypom 2 a 3 sa považujú za relatívne senzitívnych na interferón. Vyžadujú kratšie trvajúcu liečbu a nižšie dávky ribavirínu, napriek tomu sú miery dosahovanej SVR nepomerne vyššie v porovnaní s genotypom 1. Genotyp 3 sa pri interferónovom režime považuje v porovnaní s genotypom 2 za obtiažnejšie liečiteľný a horšie odpovedajúci na liečbu dvoj kombináciou. Toto tvrdenie platí zvlášť pre pacientov v štádiu cirhózy pečene. V dnešnej ére moderných DAA genotyp 3 nahradil genotyp 1 na mieste najproblémovšieho genotypu. Jedným z dôvodov je jeho progresívne chovanie. V kontraste vysokej efektivity pri pacientoch bez cirhózy ponúka kombinácia NS5B a ribavirínu práve u pacientov s cirhózou subop-

timálnu účinnosť a vysokú mieru virologických relapsov.^{34,35} Pridanie inhibítora NS5A k tomuto režimu môže pozitívne ovplyvniť mieru dosiahnutia virologickej odpovede, ale účinnosť tohto režimu zostáva limitovaná.³⁷ Žiadne z doposiaľ registrovaných a používaných DAA neposkytujú optimálnu antivírusovú aktivitu voči genotypu 3. Preto aj aktuálne odporúčenia preferujú 24 týždňovú liečbu v režime inhibítora NS5B a NS5A s/bez ribavirínu. Preto u pacientov, ktorí sú schopní tolerovať liečbu v interferónovom režime by sme ju mali zvážiť.³⁸ Sľubne sa ukazuje pangenotypicky účinkujúci režim v trvaní 12 týždňov pozostávajúci z kombinácie inhibítora NS5A a NS4A s vysokou účinnosťou na genotyp 3 u pacientov po zlyhaní predošlej liečby a u pacientov s cirhózou.³⁹

Tab. 3: Miera dosiahnutej SVR - pacienti s CHC genotyp 1 s kompenzovanou cirhózou.

Genotyp	Režim	Trvanie liečby	skupina pacientov	SVR	KŠ
HCV genotyp 3	DCV – SOF	12 týždňov	naivní a PLP	58–97%	ALLY-3
HCV genotyp 2	SOF + RBV	12 týždňov	naivní	91%	FISSION
HCV genotyp 3		12 týždňov		34%	
HCV genotyp 2	SOF + RBV	12 týždňov	naivní	94%	POSITRON
HCV genotyp 3		12 týždňov		21%	
HCV genotyp 3	SOF + RBV	24 týždňov	naivní	92%	VALENCE
HCV genotyp 2		12 týždňov	PLP	78%	
HCV genotyp 3		24 týždňov	PLP	62%	
HCV genotyp 2	SOF + RBV	16 týždňov	PLP	87%	BOSON STUDY
		24 týždňov		100%	
HCV genotyp 3		16 týždňov	naivní	57%	
		24 týždňov		82%	
HCV genotyp 3		16 týždňov	PLP	47%	
		24 týždňov		76%	
HCV genotyp 2	SOF + RBV	12 týždňov	naivní	60%	FUSION
		16 týždňov		78%	
HCV genotyp 3	SOF + RBV	12 týždňov	PLP	19%	
		16 týždňov		61%	
HCV genotyp non-1	SOF – VPV	12 týždňov	naivní a PLP	100%	ASTRAL-1
HCV genotyp 2	SOF – VPV	12 týždňov	naivní a PLP	100%	ASTRAL-2
HCV genotyp 3	SOF – VPV	12 týždňov	naivní a PLP	91%	ASTRAL-3
HCV genotyp 3	DCV – SOF + RBV	12 týždňov	naivní a PLP	83%	ALLY-3+
		16 týždňov		89%	

DCV, daclatasvir; RBV, ribavirín; simeprevir; SOF, sofosbuvir; VPV, velpatasvir

Genotyp 4

Počas obdobia interferónových režimov, boli pacienti s genotypom 4 zaradovaní do spoločnej skupiny s genotypom 1. Aj v ére bezinterferónových režimov možno povedať, že pacienti s genotypom 4 odpovedajú na novú liečbu minimálne rovnako dobre až lepšie ako infikovaní HCV genotypu 1. Pacientov v štúdiách s genotypom 4 bolo pomerne málo, vzhľadom na nízku prevalenciu genotypu 4 v západnom svete. Kombinácia NS5B a ribavirínu (RBV) zostáva ako prvá voľba. Taktiež kombinácia dvoch DAA z rozdielnych tried (inhibítor NS5B, NS4A, NS3/4A proteázový inhibítor druhej generácie) možno použiť s vysokou šancou na eradikáciu HCV genotypu 4.

Záver

Zavedenie bezinterferónových režimov rozšírilo možnosti liečby a podarilo dramaticky zúžiť skupinu obtiažne liečiteľných pacientov. S takmer perfektnou mierou trvalej virologickej odpovede ide ruka v ruke aj zjednoduše-

nie režimov, zlepšenie tolerancie a bezpečnosti liečby, menovite pri pacientoch s cirhózou pečene. Eradikácia HCV infekcie u pacientov s pokročilou chorobou pečene je život zachraňujúci výkon z krátkodobého pohľadu perspektívy rozvoja komplikácií. V dnešnej dobe však situácia ani z ďaleka nie je ideálna a do budúcnosti treba prekonať neľahké prekážky, aby sa mohlo tvrdiť, že sa podarilo odľahčiť bremeno tejto infekcie. Zlepšenie dostupnosti modernej liečby prichádza s poklesom ceny liečby. Bude však treba vyvinúť úsilie na odhalenie infikovaných pacientov, aby mohol byť boj s CHC úspešný aj z pohľadu globálneho. Vývoj nových režimov s pangentypovou účinnosťou bude môcť ešte ďalej zjednodušiť antivírusovú liečbu. Do tohto času selektovanie pacientov na správnu liečbu je nevyhnutné a prioritizácia potrebná na udržanie dopadov na verejné financie. Preto aj liečba CHC u pacienta s pokročilou chorobou pečene v štádiu kompenzovanej cirhózy zostáva napriek odôvodnenému optimizmu vzdialená od ideálu a výzvou pre lekára.

Tab. 4: aktuálne dostupné režimy liečby CHC u pacientov s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A), naivných pacientov a po zlyhaní predošlej liečby. (podľa Gastroent Hepatol 2015, 69(5): 455-471).

	PEG-IFN + RBV + +SOF Trvanie liečby (týždeň)	PEG-IFN + RBV + +SMV	SOF + RBV	SOF+LDV	OMB + PAR/r + DSV	SOF + SMV
GT 1a	12	12 týždňov 3K + 12 ev 36 týždňov 2K	nie	12 + RBV 24 - RBV 24 + RBV (ak negat. prediktívne faktory)	24 + RBV	12 + RBV 24 - RBV
GT 1b	12	12 týždňov 3K + 12 ev 36 týždňov 2K	nie	12 + RBV 24 - RBV 24 + RBV (ak negat. prediktívne faktory)	12 - RBV	12 + RBV 24 - RBV
GT 2	12	nie	16-20	nie	nie	nie
GT 3	12	nie	nie	nie	nie	nie
GT 4	12	12 týždňov 3K + 12 ev 36 týždňov 2K	nie	12 + RBV 24 - RBV 24 + RBV (ak negat. prediktívne faktory)	nie	12 + RBV 24 - RBV
GT 5 a GT 6	12	nie	nie	12 + RBV 24 - RBV 24 + RBV (ak negat. prediktívne faktory)	nie	nie

Literatúra

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57(4):1333-42. doi:10.1002/hep.26141.
2. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10(9):553-62. doi:10.1038/nrgastro.2013.107.
3. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138(2):513-21, 521.e1-6. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.067.
4. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology* 2013;57(6):2164-70. doi:10.1002/hep.26218.
5. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9(6):509-516.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.03.004.
6. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann. Intern. Med.* 2013;158(5 Pt 1):329-37. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005.
7. Bruno S, Crosignani A, Facciottio C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51(6):2069-76. doi:10.1002/hep.23528.
8. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1207-17. doi:10.1056/NEJMoa1009482.
9. Bourliere M, Khaloun A, Wartelle-Bladou C, et al. Future treatment of patients with HCV cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32 Suppl 1:113-9. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02702.x.
10. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J. Hepatol.* 2013;59(3):434-41. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.035.
11. 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):521-31. doi:10.1111/apt.13085.
12. Koller T, Kollerova J, Huorka M, Meciariova I, Payer J. Noninvasive scoring algorithm to identify significant liver fibrosis among treatment-naive chronic hepatitis C patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;26(10):1108-15. doi:10.1097/MEG.000000000000182.
13. Koller T, Rác M. Neinvazívne, semiinvazívne a invazívne diagnostické modalitý v diagnostike portálnej hypertenzie a cirhózy na Slovensku - amedi.sk. doi:Gastroenterol. prax 2015; 14 (1): 18-22.
14. Conjeevaram H. Continued progress against hepatitis C infection. *JAMA* 2015;313(17):1716-7. doi:10.1001/jama.2015.4368.
15. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-206. doi:10.1056/NEJMoa1010494.
16. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(25):2405-16. doi:10.1056/NEJMoa1012912.
17. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(25):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa1013086.
18. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Articles Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients?: the COSMOS randomised study. 2014;6736(14):1-10.
19. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(20):1889-98. doi:10.1056/NEJMoa1402454.
20. Kowdley K V, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2013;381(9883):2100-7. doi:10.1016/S0140-6736(13)60247-0.
21. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62(1):79-86. doi:10.1002/hep.27826.
22. Bourliere M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet. Infect. Dis.* 2015;15(4):397-404. doi:10.1016/S1473-3099(15)70050-2.
23. Research C for DE and. Drug Safety and Availability

- FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Dir. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>. Accessed March 26, 2016.
24. Ascha MS, Hanouneh I a, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):1972-8. doi:10.1002/hep.23527.
25. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(21):1983-92. doi:10.1056/NEJMoa1402338.
26. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(21):1973-82. doi:10.1056/NEJMoa1402869.
27. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J. Hepatol.* 2016;64(2):301-7. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.005.
28. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J. Hepatol.* 2015;63(3):564-72. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.009.
29. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2015;163(1):1-13. doi:10.7326/M15-0785.
30. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384(9941):403-13. doi:10.1016/S0140-6736(14)60494-3.
31. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9941):414-26. doi:10.1016/S0140-6736(14)60538-9.
32. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2015;64(6):948-56. doi:10.1136/gutjnl-2014-307498.
33. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(16):1483-93. doi:10.1056/NEJMoa1316366.
34. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(20):1867-77. doi:10.1056/NEJMoa1214854.
35. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(21):1993-2001. doi:10.1056/NEJMoa1316145.
36. Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. *J. Hepatol.* 2014;61(2):435-8. doi:10.1016/j.jhep.2014.04.042.
37. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61(4):1127-35. doi:10.1002/hep.27726.
38. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology* 2015;149(6):1462-70. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.043.
39. 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):2599-607. doi:10.1056/NEJMoa1512610.

Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836