

PRACA SPECJALNA

Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV dotyczące leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2018

Recommendations by Polish Group of Experts for HCV for the treatment of viral hepatitis C in 2018

Waldemar Halota, Robert Flisiak, Jacek Juszczyk,
Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska,
Krzysztof Simon, Krzysztof Tomaszewicz

Polska Grupa Ekspertów HCV

ADRES DO KORESPONDENCJI: Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz,
e-mail: kikczak@cm.umk.pl

STRESZCZENIE

Głównym celem terapii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest eliminacja wirerii, co powoduje zatrzymanie lub regresję zmian chorobowych w wątrobie, blokując progresję do kolejnych następstw historii naturalnej. Redukuje to ponadto ryzyko generowania dalszych zakażeń. Każda osoba zakażona HCV powinna mieć dostęp do terapii lub ponownej terapii lekami przeciwwirusowymi (DAA), dotyczy to również dzieci po 12. roku życia. Rekomendacje przedstawiają zasady diagnozowania i leczenia zakażeń HCV, wyróżniając takie stany kliniczne, jak nefropatia, koinfekcje HBV i HIV, niewydolność wątroby oraz pacjentów w okresie okołoprzeszczepowym. W rekomendacjach tradycyjnie uwzględniono wszystkie zarejestrowane leki anty-HCV, mimo że niektóre z nich ciągle oczekują na wprowadzenie do programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia. Należy pamiętać o ryzyku interakcji leków DAA z lekami przyjmowanymi wcześniej przez chorego.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu C, diagnostyka, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby, leczenie.

ABSTRACT

The goals of treatment is to eliminate hepatitis C virus (HCV) infection, stop or reverse histological changes, reduce the risk of hepatocellular carcinoma development and transmission of the infection to other individuals. According to the recommendation all patients with chronic HCV infection should receive treatment. Current recommendations provide guidelines to select optimal medication, assessment of liver fibrosis, treatment efficacy, dealing with resistance to direct acting antivirals, monitoring for hepatocellular carcinoma, management of HBV/HCV coinfection and drug interactions. It contains also advice on treatment of special patients populations such as renal failure, liver transplant and hepatic decompensation, as well as retreatment of patients which failed interferon free therapy. Moreover specific recommendations of management patients infected with different genotypes with currently reimbursed regimens or those expected to become available shortly in Poland are also included.

KEY WORDS: hepatitis C virus, diagnostics, chronic hepatitis, liver cirrhosis, therapy.

WSTĘP

Choroby, których czynnikiem etiologicznym jest wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), są rzadko rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż zwykle przebiegają przez wiele lat bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznanie jest często poprzedzone przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. W ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV

stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Prowadzone badania pozwalają na oszacowanie odsetka Polaków czynnie zakażonych HCV na 0,4–0,5%, co oznacza występowanie wirusowego zapalenia wątroby typu C u ok. 150 tysięcy osób. Podstawowym problemem jest identyfikacja osób zakażonych, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz potrzeb terapeutycznych [1–4]. W Polsce przeważa genotyp 1b

(82%), a inne genotypy to: genotyp 3 (11,3%), 4 (3,5%) i 1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 mogą być rozpoznawane sporadycznie [5, 6].

Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV pojawia się po wielu latach, zazwyczaj na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U ok. 20% przewlekłe zakażonych tym wirusem wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy (HCC). Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krieglobulinemię mieszaną (w większości przypadków przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (B-NHL) [5, 7, 8].

Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i HCC, a także eliminację potencjalnych źródeł nowych zakażeń. Zakażeni HCV powinni być kwalifikowani do leczenia jak najszybciej. Leczenia nie rekomenduje się u chorych z małym potencjałem życiowym [7, 9].

OSTRE ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW typu C) jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, obecność anty-HCV i/lub HCV-RNA) u osoby wcześniej seronegatywnej lub po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV.

Należy pamiętać, że jeśli HCV-RNA wykrywa się już po 1–3 tygodniach od zakażenia, to przeciwciała anty-HCV dopiero po 4–10 tygodniach. W okresie pojawienia się pierwszych objawów klinicznych anty-HCV są obecne tylko u 50–70% chorych. U części z nich przeciwciała anty-HCV w ogóle nie występują, stąd o zakażeniu przesądza niekiedy wyłącznie obecność HCV-RNA w surowicy.

Jak wspomniano, odsetek osób spontanicznie eliminujących zakażenie sięga 40%, co uzasadnia wstrzymanie się z leczeniem pacjentów w ostrym okresie choroby. Dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii po co najmniej 24-tygodniowym okresie obserwacji po pierwszym wykryciu przeciwciał. Leczenie rozpoczynamy jednak bez takiej zwłoki w przypadku wznowy zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby. Wysoka skuteczność 8-tygodniowej terapii bezinterferonowej u chorych z ostrym WZW zachęca do jej rozważenia w przypadku ciężkiego przebiegu choroby lub gdy może ona wpłynąć niekorzystnie na współistniejące schorzenia, np. niedobory odporności, marskość wątroby [7, 10].

PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Manifestacją kliniczną tych zakażeń mogą być przewlekłe zapalenie wątroby, marskość oraz HCC, a także wspomniane wcześniej pozawątrobowe manifestacje zakażenia HCV. Obecność HCV-RNA w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy pozwala na rozpoznanie przewlekłego zakażenia tym wirusem. Dodatkowym warunkiem kwalifikacji chorego do terapii z powodu zakażenia HCV jest oznaczenie genotypu wirusa, a u zakażonych HCV genotypem 1 – także subgenotypów oraz ocena zaawansowania włókienia wątrobowego. W przypadku rozpoznania marskości wątroby nie jest konieczne zachowanie 6-miesięcznego okresu oczekiwania na rozpoczęcie terapii.

Monitorowanie przebiegu zakażenia i terapii powinno odbywać się z wykorzystaniem oznaczeń HCV-RNA metodami o poziomie wykrywalności ≤ 15 IU/ml.

ZALECENIA OGÓLNE

Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego musi uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Pacjent powinien być poinformowany o czasie trwania terapii, potencjalnych działaniach niepożądanych każdego z leków, możliwych interakcjach z innymi stosowanymi przez niego lekami i znaczeniu przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii.

Rekomendowane leki

W tabeli 1 przedstawiono leki uwzględnione w niniejszych rekomendacjach, które jednocześnie zostały zarejestrowane przez EMA (*European Medicines Agency*). Dopuszcza się możliwość stosowania leków nieuwzględnionych w tabeli 1 po uzyskaniu stosownej rejestracji, zgodnie z ich charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [7].

Większość leków o bezpośrednim działaniu przeciwvirusowym (*direct acting antivirals* – DAA) wymienionych w tabeli 1 jest stosowana w skojarzeniach jednotabletkowych. Należą do nich:

- glekaprewir (GLE), pibrentaswir (PIB),
- sofosbuwir (SOF), welpataswir (VEL), woksylaprewir (VOX),
- SOF, VEL,
- SOF, ledipaswir (LDV),
- elbaswir (EBR), grazoprewir (GZR),
- ombitaswir (OBV), parytaprewir (PTV), rytonawir.

TABELA 1. Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach (leki w grupach wymienione w kolejności alfabetycznej)

Grupy leków	Klasy	Leki	Dawka dobową
leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>direct acting antivirals</i> – DAA)	inhibitory NS3 (proteazy)	glekaprewir (GLE) grazoprewir (GZR) parytaprewir (PTV) woksylaprewir (VOX)	300 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce 150 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce
	inhibitory NS5B (polimerazy)	dazabuwir (DSV) sofosbuwir (SOF)	500 mg/dobę w 2 dawkach 400 mg/dobę w 1 dawce
	inhibitory NS5A	daklataswir (DCV) elbaswir (EBR) ledipaswir (LDV) ombitaswir (OBV) pibrentaswir (PIB) welpataswir (VEL)	60 mg/dobę w 1 dawce 50 mg/dobę w 1 dawce 90 mg/dobę w 1 dawce 25 mg/dobę w 1 dawce 120 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce
inne	rybawiryna	rybawiryna (RBV)	1000 mg przy masie ciała < 75 kg 1200 mg przy masie ciała > 75 kg

Ocena włóknienia wątrobowego

Włóknienie powinno być oceniane wg 5-stopniowej skali od 0 do 4, za pomocą elastografii dynamicznej wykonanej techniką umożliwiającą pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa (*shear wave elastography* – SWE, *transient elastography* – TE, *acoustic radiation force impulse* – ARFI) lub biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zaleca się wykonanie biopsji wątroby (jeśli nie jest ona przeciwwskazana). Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

W przypadkach przeciwwskazania zarówno do biopsji, jak i elastografii wątroby lub gdy wynik badania jest niemożliwy do oceny, pacjent może być kwalifikowany do leczenia na podstawie wyniku jednego z testów surowiczych. Najbardziej dostępnym z nich jest APRI (*aspartate aminotransferase/platelet ratio index*), którego wartości poniżej 1,0 pozwalają na wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zaawansowanego włóknienia wątrobowego, a przez to umożliwiają skrócenie czasu terapii [11].

Ocena skuteczności leczenia

W celu oceny skuteczności leczenia niezbędne jest oznaczenie obecności HCV-RNA lub HCVcAg po upływie przynajmniej 12 tygodni od zakończenia leczenia. Ewentualna ocena odpowiedzi na terapię w trakcie jej trwania może być przydatna w ocenie adherencji pacjenta, ale ze względu na krótki czas trwania terapii bezinterferonowych w praktyce nie jest przydatna. Z kolei badanie na zakończenie leczenia nie informuje o jego skuteczności, gdyż nawet w przypad-

kach wyników dodatnich obserwuje się eliminację zakażenia HCV po 12-tygodniowej obserwacji.

Terapię można uznać za skuteczną, jeżeli 12 tygodni po jej zakończeniu nie stwierdza się obecności wirusowego RNA (HCV-RNA) lub antygenu rdzeniowego (HCVcAg) we krwi, co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi. Powtórzenie tych badań po 24 tygodniach od zakończenia leczenia jest uzasadnione w przypadkach wyników wątpliwych po 12 tygodniach. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami zapewniającymi poziom detekcji HCV-RNA ≤ 15 IU/ml lub HCVcAg $\leq 3,0$ fmol/l [7, 12].

Oporność na leki przeciwwirusowe

Ze względu na ryzyko selekcji substytucji warunkujących oporność (*resistance associated substitution* – RAS) monoterapia z zastosowaniem DAA jest niedopuszczalna, dlatego terapia bezinterferonowa powinna polegać na łączeniu od 2 do 3 inhibitorów NS3, NS5A i NS5B z ewentualnym uzupełnieniem o RBV. Największe znaczenie praktyczne mają RAS dla NS5A ze względu na trwałość oporności. Dotychczas nie ustalono optymalnych ponownych terapii w przypadku ich pojawienia się po nieskutecznym leczeniu. Przypuszczalnie w takich sytuacjach oznaczenie mutacji lekoopornych może pomóc w wyborze optymalnej terapii.

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dzieci

Dzieci matek zakażonych HCV powinny być rutynowo badane w kierunku zakażenia tym wirusem. Rekomenduje się leczenie zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz z wcześniejszym niepowodzeniem terapii anty-HCV. Ocena histopatologiczna

wątroby nie jest obligatoryjnym kryterium kwalifikacji do leczenia. Podstawowym schematem terapeutycznym w tym przypadku są terapie bezinterferonowe, jednak brakuje obiektywnych badań klinicznych w grupie od 3. do 12. roku życia. Do czasu jednoznacznych rozstrzygnięć należy rozważyć możliwość odroczenia terapii i wdrożenia jej po ukończeniu 12. roku życia.

Decyzja o rozpoczęciu terapii u dzieci < 12. roku życia powinna być indywidualizowana na podstawie genotypu HCV, zaawansowania choroby wątroby (oceniającego na podstawie biopsji wątroby), potencjalnych działań niepożądanych, historii wcześniejszego leczenia i obecności chorób towarzyszących. Dzieci te powinny być kierowane do ośrodków doświadczonych w leczeniu dzieci z PZW typu C w celu rozważenia terapii bezinterferonowych (*off-label*).

Terapie bezinterferonowe są najlepszą opcją terapeutyczną u dzieci powyżej 12. roku życia (> 35 kg), niezależnie od zaawansowania choroby wątroby (tab. 2) [13, 14].

Marskość i rak wątrobowokomórkowy

Osoby zakażone HCV, zwłaszcza z marskością wątroby, powinny być systematycznie monitorowane w kierunku HCC z zastosowaniem badania ultrasonograficznego wątroby oraz ewentualnie dodatkowo oznaczania α -fetoproteiny (AFP). Badania ultrasonograficzne wątroby wykonuje się obowiązkowo przed rozpoczęciem terapii oraz nie później niż po 12 tygodniach od jej zakończenia, a następnie w odstępach 24-tygodniowych przez okres nie krótszy niż 4 lata po zakończeniu leczenia, a u pacjentów z marskością wątroby lub wywiadem HCC – przez czas nieokreślony [15, 16]. Dodatkowo chorzy z marskością wątroby powinni mieć regularnie wykonywane badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badanie stężenia AFP nie powinno być stosowane w celu wczesnej diagnostyki HCC, ale może być przydatne w ustalaniu rokowania już rozpoznanego raka oraz w monitorowaniu skuteczności podjętej terapii.

Przy podejrzeniu zmiany nowotworowej rekomenduje się czterofazowe badanie kontrastowe tomografii komputerowej (CT) lub rezonans magnetyczny (NMR) z kontrastem. Badanie ultrasonograficzne (USG) z kontrastem nie jest zalecane do rutynowego rozpoznawania HCC. Zarówno USG, jak i CT oraz NMR powinny być wykonywane przez specjalistów z doświadczeniem w obrazowaniu wątroby [17].

Pomimo początkowych doniesień dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia HCC po terapii DAA, badania przeprowadzone w dużych grupach leczonych wykluczyły taką możliwość u osób zakażonych HCV bez wcześniejszego wywiadu HCC [18–22]. Sytuacja jest odmienna u chorych leczonych wcześniej z powodu HCC, u których włączenie terapii DAA może generować ryzyko nawrotu nowotworu o dużej dynamice [23, 24]. Zaleca się, aby u takich chorych w trakcie co najmniej 6-miesięcznej obserwacji wykluczyć wznowę choroby (CT, NMR, AFP) i dopiero po tym czasie podejmować terapię anty-HCV. Dobrym kryterium monitorowania tych skutków są stężenia AFP.

Współzakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i HIV

Terapia zakażenia HCV związanego z koinfekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV, jednak leki antyretrowirusowe wymagają szczególnej analizy ryzyka interakcji lekowych.

Jak wynika z publikacji kazuistycznych, leczenie DAA u współzakażonych HCV i HBV może wywoływać zagrażającą życiu reaktywację zakażenia HBV. Pierwsze przypadki odnotowano głównie w Azji i wiązały się przeważnie z niedostatecznym monitorowaniem zakażenia HBV [25, 26].

Uzasadnia to konieczność wykonania badania HBsAg, a w przypadku chorych z zaburzeniami odporności (np. immunosupresja, terapia biologiczna, zakażenie HIV) dodatkowo badania obecności anty-HBc-*total*, u każdego kwalifikowanego do terapii DAA. Na podstawie aktualnie dostępnych danych osoby im-

TABELA 2. Leczenie dzieci powyżej 12. roku życia i o masie ciała powyżej 35 kg

Rekomendacje	Czas [tygodnie]
GT1 – LDV/SOF – nieleczeni bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością, a także ponowna terapia chorych bez marskości	12
GT1 – LDV/SOF – ponowna terapia chorych z marskością wątroby	24
GT2 – SOF + RBV – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	12
GT3 – SOF + RBV – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	24
GT4–6 – LDV/SOF – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	12

GT – genotyp.

munokompetentne z obecnymi przeciwciałami anty-HBc-total, ale bez stwierdzonego HBsAg nie wymagają specjalnego monitorowania przed terapią i w trakcie terapii zakażenia HCV [27–29]. U wszystkich chorych z obecnością HBsAg, a także u chorych z zaburzeniami odporności, u których stwierdza się izolowaną obecność anty-HBc-total, przed rozpoczęciem terapii HCV konieczne jest oznaczenie HBV-DNA. Ponadto wskazane jest w trakcie terapii monitorowanie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w odstępach 2–4-tygodniowych wg następujących zasad:

- a) jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV-DNA, a aktywność ALT jest prawidłowa, to w przypadku wzrostu aktywności ALT w trakcie terapii DAA powyżej górnej granicy normy należy natychmiast zlecić badanie HBV-DNA i nie czekając na jego wynik, włączyć równolegle do terapii DAA leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir);
- b) jeśli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV-DNA, a aktywność ALT przekracza górną granicę normy i nie zmniejsza się w pierwszych 4 tygodniach stosowania DAA, powinno się powtórnie wykonać badanie HBV-DNA i powtarzać je do końca terapii; w przypadku pojawienia się wirerii HBV należy włączyć równolegle do terapii DAA leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir);
- c) jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV jest wykrywane HBV-DNA, to miesiąc przed włączeniem DAA powinno się rozpocząć terapię analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir);
- d) jeśli pacjent przed włączeniem DAA był leczony z powodu zakażenia HBV, leczenie należy kontynuować równolegle z terapią DAA.

Niewydolność nerek

Chorzy z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV. Optymalnym leczeniem w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), zwłaszcza hemodializowanych, jest GLE/PIB, a u zakażonych genotypem 1 lub 4 można również stosować terapię GZR/EBR lub OBV/PTV/r + dazabuwir (DSV).

Przeszczepienie wątroby

Warunkiem ochrony przeszczepionej wątroby przed nawrotem zakażenia HCV jest uzyskanie niewykrywalności wirerii co najmniej miesiąc przed zabiegiem. Uzasadnia to jak najwcześniejsze rozpo-

zcięcie terapii po zakwalifikowaniu do przeszczepienia wątroby. Wczesne rozpoczęcie leczenia stwarza szansę uniknięcia zabiegu przeszczepienia wątroby u pacjentów z MELD ≤ 20 .

Terapia przeciwwirusowa chorego z zaawansowaną niewydolnością wątroby (MELD > 20) powinna być poprzedzona zabiegiem przeszczepienia tego narządu. Dotyczy to również pacjentów, gdy przewidywany czas do zabiegu jest na tyle krótki, że nie gwarantuje uzyskania skutecznej supresji wirerii HCV. W tych przypadkach po przeszczepieniu wątroby pacjent powinien być ściśle monitorowany w celu wczesnego wykrycia ewentualnego nawrotu wirerii, a jeżeli to nastąpi, należy rozpocząć terapię bezinterferonową najpóźniej w ciągu miesiąca od wykrycia HCV-RNA.

Pacjenci, u których przeszczepienie nastąpiło w trakcie terapii zakażenia HCV, powinni kontynuować leczenie przez 12 tygodni po zabiegu. Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić potencjalne interakcje lekowe pomiędzy DAA a pozostałymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta (zwłaszcza immunosupresyjnymi) w celu ewentualnej ich zmiany lub modyfikacji dawkowania [30, 31].

Optymalnymi opcjami terapeutycznymi w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych po przeszczepieniu wątroby są GLE/PIB lub SOF/VEL. Alternatywą u osób zakażonych HCV genotypem 1 i 4 może być SOF/LDV + RBV lub OBV/PTV/r \pm DSV \pm RBV, u zakażonych genotypem 2 SOF + RBV, a u zakażonych genotypem 3 SOF + daklataswir (DCV) \pm RBV [7, 32–39].

Chorzy z niewyrównaną marskością wątroby

U chorych z wywiadem incydentów encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza, kwalifikowanych do klasy B i C wg skali Childa-Pugha (CP), a także u chorych po przeszczepieniu wątroby terapia powinna być prowadzona pod szczególnym nadzorem w ośrodkach z doświadczeniem w leczeniu chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Powinny one mieć możliwość natychmiastowej hospitalizacji i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Chorzy z marskością wątroby w klasie C wg skali CP powinni przede wszystkim być kwalifikowani do przeszczepienia wątroby.

Obecnie brakuje przekonujących danych dotyczących wyboru schematu terapeutycznego w tych przypadkach; leki GLE/PIB oraz PTV/OBV/r zgodnie z ChPL nie są zalecane w niewydolności wątroby klasy B oraz przeciwwskazane w klasie C, natomiast GZR i EBR są przeciwwskazane zarówno w klasie B, jak i w klasie C. Z publikacji klinicznych wynika, że ryzyko upośledzenia funkcji wątroby w przebiegu terapii DAA z zastosowaniem OBV/PTV/r + DSV \pm RBV jest podobne jak w schemacie SOF/LDV [40–43].

Interakcje lekowe leków przeciwwirusowych

Przed rozpoczęciem terapii zakażenia HCV konieczne jest sprawdzenie potencjalnych interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego, które mogą mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub bezpieczeństwo terapii. W przypadku stwierdzenia ryzyka poważnych interakcji należy zmienić planowany schemat terapii zakażenia HCV, a jeżeli nie jest to możliwe, zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie. Szczególnej uwagi wymagają leki immunosupresyjne i antyretrowirusowe. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić, korzystając ze strony internetowej www.hep-druginteractions.org [31].

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne było dotychczas badanie genotypu HCV, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz ewentualne wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne. Pojawienie się leków pangenotypowych powoduje, że ocena genotypu wirusa traci na znaczeniu, jednak nadal obowiązuje w praktyce klinicznej. Decyduje o tym szeroki dostęp do terapii genotypowo swoistych.

Leki pangenotypowe

W tabeli 3 przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne dla osób dorosłych wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie.

Glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB)

Jedna tabletkę leku zawiera 100 mg GLE i 40 mg PIB. Stosuje się jednorazowo trzy tabletki dziennie wraz z jedzeniem. Czas terapii wynosi 8 tygodni w przypadku pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie PEG-IFN- α + RBV \pm SOF lub SOF + RBV. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby powinni otrzymywać GLE/PIB przez 12 ty-

godni, a zakażeni HCV genotypem 3 po nieskutecznej wcześniejszej terapii przez 16 tygodni. Lek nie jest zalecany chorym z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali CP), zwłaszcza w przypadkach niewyrównanej marskości wątroby [33].

Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (SOF/VEL/VOX)

Jedna tabletkę leku zawiera 400 mg SOF, 100 mg VEL i 100 mg VOX. Stosuje się jedną tabletkę dziennie wraz z jedzeniem. Niezależnie od genotypu zakażającego u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych czas terapii wynosi 8 tygodni. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby, podobnie jak poddawani ponownej terapii po niepowodzeniach DAA, powinni otrzymywać SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni. Lek nie jest zalecany chorym z niewyrównaną marskością wątroby (klasa B i C wg skali CP) [44].

Sofosbuwir/welpataswir (SOF/VEL)

Jedną tabletkę leku zawierającą 400 mg SOF i 100 mg VEL podaje się 1 raz dziennie przez 12 tygodni, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. U pacjentów zakażonych genotypem 3 z wyrównaną marskością wątroby należy rozważyć dołączenie RBV. W przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od genotypu HCV, konieczne jest włączenie RBV, której dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie. U chorych z wcześniejszym niepowodzeniem terapii zawierającej inhibitory NS5A leczenie skojarzone z RBV powinno zostać wydłużone do 24 tygodni [34].

Terapie genotypowo swoiste

W tabeli 4 przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne dla dorosłych wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie, których stosowanie powinno być ograniczone do zakażeń określonymi genotypami HCV. Dodatkowo SOF z LDV można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia.

TABELA 3. Zalecane terapie pangenotypowe i czas ich trwania

Terapia	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
GLE/PIB	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–16 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF/VEL/VOX	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF/VEL \pm RBV	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni

„/” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony, „ \pm ” dołączenie RBV zależne od zaleceń.

TABELA 4. Zalecane terapie i czas ich trwania w zależności od genotypu wirusa

Terapia	GT1a	GT1b	GT3	GT4	GT5	GT6
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	12–24 tygodni	8–12 tygodni				
OBV/PTV/r + RBV				12 tygodni		
SOF + DCV ± RBV			12–24 tygodni			
SOF/LDV ± RBV*	12–24 tygodni	8–24 tygodni		12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni
GZR/EBR ± RBV	12–16 tygodni	12 tygodni		12–16 tygodni		

„+” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako oddzielne preparaty, „/” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony, „±” dołączenie leku w zależności od zaleceń, „*” zalecane również u dzieci powyżej 12. roku życia.

Zakażenia HCV genotypem 1

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir (OBV/PTV/r + DSV)

Jedna tabletkę leku zawiera 12,5 mg OBV, 75 mg PTV, 50 mg r, a druga 250 mg DSV. Dwie tabletki OBV/PTV/r powinny być podawane 1 raz dziennie wraz z jedzeniem, a tabletkę DSV 2 razy dziennie. W przypadku zakażenia HCV subgenotypem 1b lek stosuje się przez 12 tygodni u chorych nieleczonych bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością tego narządu. Okres ten można skrócić do 8 tygodni u chorych z minimalnym do umiarkowanego włóknienia wątroby ($\leq F 2$). U pacjentów zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje uzupełniony o RBV, przy czym u chorych z marskością wątroby czas terapii wydłuża się do 24 tygodni. U chorych z zakażeniem wirusem o nieznanym lub niejednoznacznym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1a/1b należy postępować tak jak w przypadku zakażenia genotypem 1a. Po przeszczepieniu wątroby stosuje się 24-tygodniową terapię w skojarzeniu z RBV. OBV/PTV/r + DSV jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby stopnia (klasa C wg skali CP) [32, 35, 36, 40, 41].

Sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV)

Jedna tabletkę leku zawierająca 90 mg LDV i 400 mg SOF podawana jest 1 raz dziennie niezależnie od jedzenia. U pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby terapia powinna trwać 12 tygodni, przy czym może być ona skrócona do 8 tygodni, gdy u zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włóknienia wątroby nie przekracza F 2. Pacjenci z marskością oraz po przeszczepieniu wątroby powinni być leczeni SOF/LDV w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni, a w przypadku braku możliwości stosowania RBV terapia powinna być wydłużona do 24 tygodni. SOF/LDV można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia [37, 42].

Grazoprewir + elbaswir (GZR/EBR)

Jedna tabletkę leku zawierająca 50 mg EBR i 100 mg GZR, podawana jest 1 raz dziennie niezależnie od jedzenia. U zakażonych genotypem 1, niezależnie od subgenotypu i zaawansowania choroby, terapia powinna trwać 12 tygodni. U zakażonych genotypem 1a z wyjściową wiremią $> 800\,000$ IU/ml oraz w przypadku występowania RASs swoistych dla NS5A czas leczenia należy wydłużyć do 16 tygodni, stosując dodatkowo RBV. W przypadku chorych po niepowodzeniu stosowania trójlekowej terapii interferonowej (z inhibitorem proteazy) należy dołączyć RBV. GZR/EBR jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby klasy B lub C wg skali CP [45].

Zakażenie HCV genotypem 2

W leczeniu zakażeń HCV genotypem 2 na plan pierwszy wysuwa się kombinacja SOV/VEL lub GLE/PIB przez 12 tygodni, jednak oba te leki są niedostępne w polskich programach lekowych [33, 34]. Do czasu uzyskania dostępu do refundowanych terapii pangenotypowych można rozważyć stosowanie w tych przypadkach SOF + RBV przez 12 tygodni [39, 46].

Zakażenie HCV genotypem 3

Sofosbuwir + daklataswir (SOF + DCV)

Sofosbuwir + daklataswir (SOF + DCV) powinien być stosowany przez 12 tygodni, przy czym w przypadku ponownej terapii chorych bez marskości wątroby leczenie powinno być uzupełnione o RBV. Chorzy z marskością wątroby lub wznową zakażenia po przeszczepieniu tego narządu powinni być leczeni przez 24 tygodnie [7, 38]. Ze względu na brak refundacji tej opcji terapeutycznej do czasu uzyskania dostępności terapii pangenotypowych u chorych zakażonych genotypem 3 można rozważyć stosowanie przez 12 tygodni SOF + RBV w skojarzeniu z interferonem pegylo-

nym α (PEG-INF- α) zgodnie z rekomendacjami PGE HCV z 2017 r. [46]. Terapia ta zapewnia wysoką skuteczność u chorych zakażonych genotypem 3, ale jest obciążona typowymi dla interferonu α działaniami niepożądanymi [47, 48]. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu wymagających natychmiastowej terapii można rozważyć SOF + RBV przez 24 tygodnie.

Zakażenie HCV genotypem 4

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna (OBV/PTV/r + RBV)

Leczenie powinno być prowadzone w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni u chorych z przewlekłym zapaleniem lub wyrównaną marskością wątroby [35, 40].

Sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV)

Terapia tymi lekami trwa 12 tygodni, przy czym u pacjentów z marskością wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub po przeszczepieniu wątroby dodaje się do schematu RBV. W przypadku przeciwwskazań do tego leku czas leczenia wydłuża się do 24 tygodni [37, 41].

Grazoprewir + elbaswir (GZR/EBR)

Terapia trwa 12 tygodni, ale u chorych po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu lub gdy wiremia przekracza 800 000 IU/ml czas leczenia należy wydłużyć do 16 tygodni, dodając jednocześnie RBV [45].

Zakażenie HCV genotypem 5 i 6

Sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV)

Chorych wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby należy leczyć przez 12 tygodni. Pacjenci kwalifikowani do ponownej terapii oraz z marskością wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu powinni dodatkowo otrzymywać RBV. W tych przypadkach leczenie wydłuża się do 24 tygodni [37].

Ponowna terapia zakażeń HCV

Chorzy po nieskutecznej terapii zawierającej interferon α (w tym terapii trójlekowej) powinni zostać jak najszybciej poddani ponownej terapii bezinterferonowej na zasadach obowiązujących chorych dotychczas nieleczonych. Chorzy zakażeni genotypem 3 po nieskutecznej terapii SOF + RBV lub SOF + PEG-IFN + RBV powinni włączyć ponownie terapię GLE/PIB, SOF/VEL lub SOF/VEL/VOX.

Zakażeni innymi genotypami po nieskutecznej terapii SOF/LDV, OBV/PRV/r \pm DSV, GZR/EBV lub innej terapii bezinterferonowej powinni otrzymać ponowną terapię z zastosowaniem trzech DAA o różnych mechanizmach działania w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie. Optymalną opcją jest SOF/VEL/VOX + RBV, ale możliwe jest też zastosowanie GLE/PIB + SOF + RBV. W przypadku niedostępności tych terapii można zastosować inny niż wcześniejszy schemat terapeutyczny, z uwzględnieniem RBV przez 24 tygodnie [49].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide – filling the gaps. *J Viral Hepatitis* 2015; 22 (Suppl 1): 1-5.
- Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1213-7.
- Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, et al. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 70-6.
- Walewska-Zielecka B, Religioni U, Juszczak G, et al. Anti-hepatitis C virus seroprevalence in the working age population in Poland, 2004 to 2014. *Eurosurveill* 2017; 22: 30441.
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61 (1 Suppl): S58-68.
- Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era—the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat* 2018 in press. doi: 10.1111/jvh.12861.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-94.
- Juszczak J. Hepatitis C, patogenez i terapia. Termedia, Poznań 2016.
- Jaroszewicz J, Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn D, Flisiak R. Current drugs in early development for treating hepatitis C virus-related hepatic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 1229-39.
- Basu P, Niraj JS, Nimy J, et al. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the management of acute hepatitis C: a randomized open label prospective clinical pilot study. SLAM C study. Interim data. *AASLD Nov 15, 2015; 110318, ID: 1074.*
- www.hepatitic.uw.edu/page/clinical-calculators/apri.
- Łucejko M, Flisiak R. Quantitative measurement of HCV core antigen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients. *Antivir Ther* 2018; 23: 149-56.
- Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. a position paper by the hepatology committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 505-15.
- HCV in Children. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. www.hcvguidelines.org/last update 2017, September 21.
- Gheorghie L, et al. Alpha fetoprotein – a useful for follow-up of interferon-free treated cirrhotic patients with de novo hepa-

- tocellular carcinoma after SVR. EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017. PI2.09.
16. Castano A, et al. Alpha fetoprotein (AFP) levels before and after sustained virological response with direct-acting antivirals (DAAs) in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV). EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017. PI3.04-YI.
 17. Wasiał D, Małkowski P. Wytyczne leczenie raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Sci Mon Rev Hepatol* 2013; 13: 112-5.
 18. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-26.
 19. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017; 89: 476-83.
 20. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016; 65: 734-40.
 21. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: controversy after revolution. *J Hepatol* 2016; 65: 741-7.
 22. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65: 727-33.
 23. Cavaletto L, et al. Comparison between de-novo occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after direct-acting antivirals (DAAs) in cirrhotic patients with hepatitis C: a real-life cohort study. EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017. PIO.05.
 24. Kolly P, et al. Hepatocellular carcinoma after direct antiviral agent treatment: a European multicenter study. EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017. PII.09-YI.
 25. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017; 166: 792-8.
 26. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 164.
 27. Yanny BT, Latt NL, Saab S, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2018; in press, doi: 10.1097/MCG.0000000000000986.
 28. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; pii: S2468-1253(18)30002-5.
 29. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1202-4.
 30. Badri P, Dutta S, Coakley E. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant* 2015; 15: 1313-22.
 31. www.hep-druginteractions.org.
 32. Tronina O, Durlak M, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± ribavirin (OBV/PTV/r/+DSV±RBV) therapy in recurrent hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection post-liver transplant: AMBER-CEE Study. *Ann Transplant* 2017; 22: 199-207.
 33. Maviret, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 34. Epclusa, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 35. Viekirax, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 36. Exviera, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 37. Harvoni, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 38. Daklinza, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 39. Sovaldi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 40. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 946-956.
 41. Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Ombitasvir and paritaprevir boosted with ritonavir and combined with dasabuvir for chronic hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 559-67.
 42. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, et al. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: the real-world HARVEST study. *Adv Med Sci* 2017; 62: 387-92.
 43. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017; 66: 1138-48.
 44. Vosevi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 45. Zepatier, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
 46. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, et al. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol* 2017; 3: 47-55.
 47. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J, et al. Is interferon-based treatment of viral hepatitis C genotype 3 infection still of value in the era of direct-acting antivirals? *J Interferon Cytokine Res* 2018; 38: 93-100.
 48. Cornberg M, Petersen J, Schober A, et al. Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 688-700.
 49. Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of hepatitis C infection in patients who failed Glecaprevir/Pibrentasvir (Maggellan-3). CROI 2018.