

Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016



Polska Grupa Ekspertów HCV

*Waldemar Halota, Robert Flisiak, Anna Boroń-Kaczmarek,
Jacek Juszczyk, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska,
Krzysztof Simon, Krzysztof Tomasiewicz*

WSTĘP

Choroby o etiologii 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. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce dowiodły występowania przeciwciał anti-HCV u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Badania te zgodnie potwierdziły obecność HCV RNA we krwi wskazującą na aktywne zakażenie u 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego rozpoznania i leczenia. Szacunkowa liczba chorych zdiagnozowanych w okresie dostępności terapii zakażeń HCV wynosi około 35 tysięcy, co oznacza wskaźnik rozpoznawalności 17,5% [1, 2, 3]. W Polsce dominuje genotyp (GT) 1 występujący u 80% zakażonych ze zdecydowaną większością (98%) subgenotypu GT1b. Rzadziej występują GT3 (14%) i GT4 (5%), a zakażenia genotypami 2, 5 i 6 mogą być rozpoznawane sporadycznie [4].

Uważa się, że około 20-40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie. Przewlekłe zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach, a u co piątej osoby pojawiają się zaawansowane zmiany w wątrobie, w tym marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię dającą objawy kliniczne w 5-25% przypadków przypadków oraz chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (non-Hodkin Lymphoma, B-NHL) [5].

Leczeniem powinni być objęci wszyscy przewlekłe zakażeni HCV. Im wcześniej zostanie ono podjęte, tym jest skuteczniejsze i mniej kosztowne. W przypadku ograniczeń dostępu do terapii w pierwszej kolejności należy kwalifikować pacjentów, którym w ocenie specjalisty chorób zakaźnych zakażenie HCV w krótkim czasie może doprowadzić do pogorszenia jakości życia lub do śmierci. Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a także ograniczenie ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego oraz przenoszenia infekcji na inne osoby [6, 7].

OSTRE ZAKAŻENIE HCV

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, obecność anti-HCV i/lub HCV RNA) u osoby, u której wcześniej badania w kierunku zakażenia HCV nie wykazały jego obecności, lub u osoby po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV. W innych przypadkach rozpoznanie ostrego wzw typu C może być wątpliwe. Należy pamiętać, że o ile HCV RNA wykrywa się już po 1-3 tyg. od zakażenia, to przeciwciała anti-HCV dopiero po 4-10 tyg. W okresie pojawiania się pierwszych objawów klinicznych, jeżeli takie wystąpią, anti-HCV są obecne tylko u 50-70%, a dopiero po trzech miesiącach u ponad 90%. U części chorych przeciwciała anti-HCV w ogóle nie występują. W tych przypadkach podstawą rozpoznania zakażenia jest obecność HCV RNA we krwi.

Leczenie można rozpocząć jeżeli po 12 tygodniach od rozpoznania zakażenia HCV utrzymuje się obecność HCV RNA. Stosuje się wówczas monoterapię interferonem pegylowanym alfa (PegIFN α) 2a lub 2b przez 12 tygodni. W przypadku współzakażenia HCV/HIV należy wydłużyć czas terapii do 24 tygodni i dołączyć rybawiryne (RBV) [6, 7].

Alternatywą jest terapia bezinterferonowa, w przypadku której leczenie można rozpocząć po 24 tygodniach od rozpoznania zakażenia HCV. Leczenie należy wówczas prowadzić zgodnie z zasadami przewidzianymi dla przewlekłego zakażenia HCV [7].

PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIA HCV

Warunkiem rozpoznania przewlekłych chorób o etiologii HCV jest utrzymywanie się HCV RNA (w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej) przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia. Zakażenie HCV w wątrobie może powodować zmiany opisywane jako przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C oraz marskość

wątroby lub rak wątrobowokomórkowy. W przypadku zakażonych HCV z rozpoznaną marskością wątroby nie jest konieczne zachowanie 6 miesięcznego okresu oczekiwania na rozpoczęcie terapii. W trakcie kwalifikacji do leczenia należy ustalić genotyp wirusa, a w przypadku genotypu 1 oznaczyć subgenotyp (GT1a lub GT1b), a także ocenić stan zaawansowania włóknienia wątrobowego. Monitorowanie leczenia powinno odbywać się z wykorzystaniem oznaczania stężenia HCV RNA technikami wykrywania ≤ 15 IU/mL.

ZALECENIA OGÓLNE

Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego musi uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Pacjent winien otrzymać zrozumiałą informację o czasie trwania terapii i potencjalnych działaniach niepożądanych każdego z leków i znaczeniu przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii.

Rekomendowane leki

W tabeli 1 przedstawiono leki zarejestrowane w jakimkolwiek kraju na świecie, a zwłaszcza przez EMA (European Medicines Agency) lub FDA (Food and Drug Administration), gdyż oznacza to prawdopodobną ich dostępność w Polsce w najbliższym czasie. Dopuszcza się możliwość stosowania innych leków z grupy DAA po uzyskaniu stosownej rejestracji, zgodnie z ich charakterystyką produktu leczniczego.

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 (DAA - Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS3 (proteazy)	Asunaprewir (ASV) Boceprewir (BOC) Grazoprewir (GZR) Parytaprewir (PTV) Symeprewir (SMV) Telaprewir (TVR)	200 mg/dz. w 2 dawkach 2400 mg/dz. w 3 dawkach 100 mg/dz. w 1 dawce* 150 mg/dz. w 1 dawce** 150 mg/dz. w 1 dawce 2250 mg/dz. w 2 dawkach
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Dazabuwir (DSV) Sofosbuwir (SOF)	500 mg/dz. w 2 dawkach 400 mg/dz. w 1 dawce***
	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV) Elbaswir (EBR) Ledipaswir (LDV) Ombitaswir (OBV)	60 mg/dz. w 1 dawce 50 mg/dz. w 1 dawce* 90 mg/dz. w 1 dawce*** 25 mg/dz. w 1 dawce**
Interferony	Interferony pegylowane alfa (PegIFN α)	PegIFN α 2a PegIFN α 2b	180 μ g/tydz. [#] 1,5 μ g/kg/tydz. ^{##}
Inne		Rybawiryna (RBV)	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg ^{###}

* GZR i EBR występują w jednej tabletkie

** PTV i OBV występują w jednej tabletkie wraz z rytonawirem (r)

*** SOF występuje samodzielnie lub w jednej tabletkie z LDV

[#] PegIFN α 2a u dzieci 65-180 μ g/tydz. w zależności od powierzchni ciała zgodnie z ChPL

^{##} PegIFN α 2b u dzieci 65 μ g/m²/tydz.

^{###} RBV u dzieci - 15mg/kg

Ocena włóknienia wątrobowego

Włóknienie powinno być oceniane według 5-stopniowej skali od 0 do 4, przy pomocy elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa (shear wave elastography, transient elastography) 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 zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana). Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające [7, 8]. W przypadkach przeciwwskazania zarówno do biopsji jak i elastografii wątroby pacjent może być kwalifikowany w oparciu o wynik jednego z testów surowiczych, z których najprostszy w wykonaniu jest APRI [9].

Ocena skuteczności leczenia

Leczenie można uznać za skuteczne jeżeli 24 tygodnie po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR24). Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami zapewniającymi poziom detekcji ≤ 15 IU/mL [6, 7].

Oporność na DAA

Ze względu na ryzyko selekcji szczepów opornych (RAV – resistance associated variants) monoterapia z zastosowaniem DAA jest niedopuszczalna. Terapia bezinterferonowa powinna polegać na łączeniu od 2 do 4

inhibitorów NS3, NS5A i NS5B z ewentualnym uzupełnieniem o RBV. Największe znaczenie praktyczne posiadają RAV dla NS5A ze względu na trwałość oporności i rozpowszechnienie. Pacjenci, którzy nie byli nigdy leczeni terapią bezinterferonową nie wymagają testowania w kierunku RAV.

Po niepowodzeniu terapii złożonej z dwóch DAA u zakażonych GT1b można rozpocząć reterapię złożoną z więcej niż dwóch DAA o różnych mechanizmach działania, bez badania w kierunku RAV.

Badanie to jest konieczne przed planowaną reterapią u zakażonych:

- GT1b po niepowodzeniu terapii złożonej z więcej niż dwóch różnych DAA,
- GT innymi niż 1b po niepowodzeniu terapii zawierającej inhibitor NS5A.

Badanie w kierunku RAV powinno być wykonywane poprzez sekwencjonowanie populacyjne o czułości wykrywania opornych szczepów >15%. Głębokie sekwencjonowanie (o czułości >1%) w świetle aktualnej wiedzy nie jest przydatne dla optymalizacji terapii [10].

Monitorowanie w kierunku raka wątrobowokomórkowego.

Osoby zakażone HCV, zwłaszcza z marskością wątroby, powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego (HCC) poprzez badanie ultrasonograficzne wątroby oraz ewentualnie dodatkowo oznaczanie alfa fetoproteiny (AFP). Badania te należy wykonywać w odstępach 24 tygodniowych również po zakończeniu skutecznej terapii. Ocena stężenia AFP nie powinna być stosowana samodzielnie w celu wczesnej diagnostyki HCC, ale może być przydatna w ustalaniu rokowania już rozpoznanego raka oraz w monitorowaniu jego terapii. Przy podejrzeniu zmiany nowotworowej rekomenduje się czterofazowe badanie kontrastowe CT lub rezonans magnetyczny z kontrastem. Badanie ultrasonograficzne z kontrastem nie jest zalecane do rutynowego rozpoznawania HCC [6, 7, 11]. Zarówno badania USG jak i tomografia komputerowa lub/i rezonans magnetyczny powinny być wykonywane przez specjalistów posiadających doświadczenie w obrazowaniu wątroby [7,11]

Współzakażenia HBV i HIV

Terapia zakażenia HCV związanego ze współzakażeniem HBV lub HIV jest identyczna jak monoinfekcji HCV. Podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, w przypadku stosowania terapii antyretrowirusowej należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe.

Niewydolność nerek

Chorzy z $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV. U chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) zwłaszcza hemodializowanych, przy wyborze optymalnej terapii należy preferować terapię bezinterferonową. W tej grupie chorych należy unikać stosowania RBV oraz monitorować funkcję nerek szczególnie podczas stosowania sofosbuwiru.

Przeszczepienie wątroby

Warunkiem ochrony przeszczepionej wątroby przed nawrotem zakażenia HCV jest uzyskanie niewykrywalności wirerii na co najmniej miesiąc przed wykonanym zabiegiem. Uzasadnia to jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii po zakwalifikowaniu do przeszczepienia wątroby. Jeżeli jednak przewidywany czas do zabiegu jest na tyle krótki, że nie gwarantuje uzyskania skutecznej supresji wirusa, leczenia anty-HCV nie należy rozpoczynać, a pacjent powinien być ściśle monitorowany w celu wykrycia nawrotu wirerii w przeszczepionej wątrobie. Jeżeli to nastąpi, należy w ciągu miesiąca od wykrycia HCV RNA rozpocząć terapię bezinterferonową. Pacjenci, u których przeszczepienie nastąpiło w trakcie terapii anty-HCV powinni kontynuować leczenie przez 12 tygodni po zabiegu. Przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem DAA należy sprawdzić potencjalne interakcje lekowe w celu ewentualnej modyfikacji dawkowania leków immunosupresyjnych [12, 13].

Interakcje lekowe DAA

Przed rozpoczęciem terapii zakażenia HCV konieczne jest sprawdzenie potencjalnych interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego mogącymi mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub bezpieczeństwo terapii. W przypadku występowania interakcji należy zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub rozważyć inny schemat terapii zakażenia HCV. Dotyczy to również chorób współistniejących takich jak np. niewydolność nerek, w których terapia z zastosowaniem sofosbuwiru może być przeciwwskazana. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić korzystając ze strony internetowej www.hep-druginteractions.org [13].

Chorzy z niewyrównaną marskością wątroby

U chorych z wywiadem incydentów encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza, kwalifikowanych do klasy B i C wg. Child-Pugh, a także chorych po przeszczepieniu wątroby terapia powinna być prowadzona pod szczególnym nadzorem w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu chorych z niewyrównaną marskością wątroby, możliwością natychmiastowej hospitalizacji i przeprowadzenia ewentualnej kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Niektórych terapii nie należy stosować u chorych w klasie C wg. Child-Pugh – informacje na ten temat zawarto w Części Szczegółowej.

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV (tabela 2).

Tabela 2

Zalecane terapie i czas ich trwania w zależności od genotypu wirusa u dorosłych. Szczegółowe informacje oraz postępowanie zalecane u dzieci znajdują się w tekście. Podkreślone zostały opcje rekomendowane jako terapie pierwszego rzutu.

	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
OBV/PTV/r+DSV+RBV	<u>12-24 tyg.</u>						
OBV/PTV/r+DSV		<u>12 tyg.</u>					
OBV/PTV/r+RBV					<u>12-24 tyg.</u>		
ASV+DCV		24 tyg.					
SOF/LDV±RBV	<u>12-24 tyg.</u>	12-24 tyg.		24 tyg.	<u>12-24 tyg.</u>	<u>12-24 tyg.</u>	<u>12-24 tyg.</u>
SOF+PegIFNα+RBV				<u>12 tyg.</u>	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF+RBV			<u>12-24 tyg.</u>	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.
SOF+DCV+RBV			24 tyg.	24 tyg.			
GZR/EBR	12-16 tyg.	12 tyg.		12 tyg.*	12-16 tyg.		
PegIFNα+RBV	48 tyg.**	48 tyg.**	24 tyg.***	24 tyg.***	48 tyg.**		

* w skojarzeniu z SOF,

** rekomendowane wyłącznie u dzieci,

*** rekomendowane u dzieci, do rozważenia u dorosłych,

„+” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako oddzielne preparaty,

„/” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony,

„±” dołączenie RBV zależne od zaleceń; szczegóły w tekście.

Zakażenia genotypem 1 HCV

Optymalna terapia zakażeń GT1 u chorych dotychczas nie leczonych, a także z niepowodzeniem terapii PegIFNα+RBV lub terapii trójlekowych z BOC lub TVR obejmuje stosowanie OBV/PTV/r+DSV lub SOF/LDV wymagających w niektórych przypadkach skojarzenia z RBV. U dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych GT1b można rozważyć zastosowanie ASV+DCV. Stosowanie terapii z interferonem u zakażonych GT1 nie jest zalecane ze względu na gorszy profil skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z terapią bezinterferonową.

Ombitaswir/Parytaprewir/Ritonawir + Dazabuwir. W przypadku zakażenia subgenotypem 1b HCV niezależnie od wcześniejszego leczenia (również po nieskutecznej terapii interferonowej trójlekowej) i zaawansowania włóknienia (również w marskości wątroby), OBV/PTV/r+DSV stosujemy przez 12 tygodni bez konieczności podawania RBV. U zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje uzupełniony o RBV, a w marskości wątroby o tej etiologii dodatkowo czas terapii jest wydłużony do 24 tygodni. U chorych z zakażeniem wirusem o nieznanym lub niejednoznacznym podtypie GT1 lub z zakażeniem mieszanym GT1a/1b należy postępować tak, jak w przypadku zakażenia genotypem 1a. Po przeszczepieniu wątroby niezależnie od podtypu HCV stosuje się 24 tygodniową terapię OBV/PTV/r+DSV+RBV. Nie należy stosować OBV/PTVr+DSV u chorych w klasie C wg. Child-Pugh [14, 15, 16].

Sofosbuwir/Ledipaswir. U pacjentów bez marskości wątroby, którzy nie byli dotychczas leczeni, terapia SOF/LDV powinna trwać 12 tygodni. Skracanie terapii do 8 tygodni nie wydaje się obecnie w pełni potwierdzone praktyką kliniczną. Chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (również

interferonowej trójlekowej), z marskością wątroby (również zdekompensowaną), a także po przeszczepieniu wątroby należy leczyć SOF/LDV+RBV przez 12 tygodni, a w przypadku niemożności zastosowania RBV terapia SOF/LDV powinna zostać wydłużona do 24 tygodni [17].

Asunaprewir + Daklataswir. Terapia ASV+DCV może być rozważana u dotychczas nie leczonych pacjentów zakażonych genotypem 1b. Czas terapii wynosi 24 tygodnie [18, 19, 20].

Grazoprewir + Elbaswir. U zakażonych GT1 terapia GZR/EBR powinna trwać 12 tygodni. W przypadku chorych po niepowodzeniu terapii interferonowej trójlekowej należy dołączyć RBV. Czas terapii GZR/EBR+RBV należy wydłużyć do 16 tygodni u zakażonych GT1a, jeżeli stwierdzono obecność RAV dla NS5A [21].

Pegylowany interferon α + Rybawiryna. Stosowanie tej terapii przez 48 tygodni jest rekomendowane u dzieci, które ukończyły 3 rok życia [22, 23].

Niepowodzenie terapii bezinterferonowej.

Po niepowodzeniu terapii zawierającej dwa DAA (SOF/LDV, ASV+DCV lub GZR/EBR) u zakażonych GT1a należy przeprowadzić testowanie w kierunku RAV przed zaplanowaniem reterapii. Nie jest to konieczne u zakażonych GT1b, gdzie można rozważyć reterapię OBV/PTVr+DSV±RBV bez testowania w kierunku RAV. W przypadku niepowodzenia OBV/PTVr+DSV±RBV należy wykonać testowanie w kierunku RAV w celu ewentualnego zaplanowania przyszłej reterapii lekami o wyższej barierze genetycznej od demonstrowanej przez aktualnie dostępne (zwłaszcza inhibitory NS5A) [7, 10, 15, 16, 17].

Zakażenie genotypem 2 HCV

Skojarzenie SOF+RBV stosuje się przez 12 tyg. u chorych dotychczas nie leczonych. Terapię należy wydłużyć do 24 tygodni u chorych z marskością wątroby, po przeszczepieniu wątroby, z wysoką wyjściową wiremią oraz wcześniejszym niepowodzeniem terapii PegIFN α +RBV [24].

U chorych z włóknieniem F3/4 oraz po przeszczepieniu wątroby w przypadku nieskuteczności SOF+RBV można rozważyć zastosowanie SOF+DCV+RBV przez 24 tygodnie pamiętając, że nie jest to postępowanie aktualnie refundowane w Polsce [7].

U dzieci, które ukończyły 3 rok życia rekomendowane jest stosowanie PegIFN α +RBV przez 24 tygodnie. Terapię tę można również rozważyć u dotychczas nieleczonych dorosłych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia wątroby [22, 23].

Zakażenie genotypem 3 HCV

Terapia trójlekowa SOF+PegIFN α +RBV stosowana przez 12 tyg. zapewnia najwyższą skuteczność terapii zakażeń genotypem 3. U chorych z przeciwwskazaniami (tabela 3), nietolerancją interferonu (tabela 4), lub po przeszczepieniu wątroby należy zastosować SOF+RBV przez 24 tygodnie. Jeżeli podczas terapii SOF+PegIFN α +RBV wystąpi nietolerancja PegIFN α , należy podjąć próbę redukcji dawki PegIFN α , a jeżeli nie przynosi to efektu odstawić interferon kontynuując terapię SOF+RBV do 24 tygodnia [24].

W przypadku nieskuteczności przedstawionych opcji terapeutycznych u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby można rozważyć zastosowanie SOF/LDV+RBV przez 24 tygodnie, SOF+DCV+RBV przez 24 tygodnie lub GZR/EBR+SOF przez 12 tygodni [7, 25].

U dzieci, które ukończyły 3 rok życia rekomendowane jest stosowanie PegIFN α +RBV przez 24 tygodnie. Terapię tę można również rozważyć u dotychczas nieleczonych dorosłych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia wątroby [22, 23].

Zakażenie genotypem 4 HCV

Optymalna u zakażonych genotypem 4 zarówno dotychczas nieleczonych jak i z niepowodzeniem PegIFN α +RBV jest terapia OBV/PTVr+RBV lub SOF/LDV±RBV, a w przypadku braku możliwości jej stosowania należy rozważyć SOF+PegIFN α +RBV lub SOF+RBV. W przypadku niepowodzenia pacjenci powinni czekać na nowe opcje terapeutyczne.

Ombitaswir/Parytaprewir/Ritonawir. Leczenie OBV/PTV/r powinno być prowadzone w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni, a w przypadku marskości wydłużone do 24 tygodni. Terapia OBV/PTVr+RBV nie powinna być stosowana u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby z klasy C wg Child-Pugh. U pacjentów z wywiadem incydentów encefalopatii wątrobowej lub wodobrzusza w przeszłości, a także u chorych w klasie B wg Child-Pugh leczenie może być rozważone pod wzmożonym nadzorem w ośrodkach z doświadczeniem terapii chorych z niewyrównaną marskością wątroby. U chorych po przeszczepieniu wątroby OBV/PTVr+RBV powinno być stosowane przez 24 tygodnie [14, 15, 16].

Sofosbuwir/Ledipaswir. U pacjentów bez marskości wątroby, którzy nie byli dotychczas leczeni, terapia SOF/LDV powinna trwać 12 tygodni. Skracanie terapii do 8 tygodni nie wydaje się

obecnie w pełni potwierdzone praktyką kliniczną. Chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (również interferonowej trójlekowej), z marskością wątroby (również zdekompensowaną), a także po przeszczepieniu wątroby należy leczyć SOF/LDV+RBV przez 12 tygodni, a w przypadku niemożności zastosowania RBV terapia SOF/LDV powinna zostać wydłużona do 24 tygodni [17].

Grazoprewir + Elbaswir. U zakażonych GT4 terapia GZR/EBR powinna trwać 12 tygodni.. Jednak u chorych z uprzednim nieskutecznym leczeniem interferonowym należy stosować GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni [21].

Pegylowany interferon α + Rybawiryna przez 48 tygodni są rekomendowane u dzieci, które ukończyły 3 rok życia [22, 23].

Inne opcje terapeutyczne.

SOF+PegIFN α +RBV stosuje się przez 12 tygodni niezależnie od zaawansowania włóknienia. U chorych z przeciwwskazaniami (tabela 3), nietolerancją interferonu (tabela 4), lub po przeszczepieniu wątroby należy zastosować SOF+RBV przez 24 tygodnie. Jeżeli podczas terapii SOF+PegIFN α +RBV wystąpi nietolerancja PegIFN α , należy podjąć próbę redukcji dawki PegIFN α , a jeżeli nie przynosi to efektu odstawić interferon kontynuując terapię SOF+RBV do 24 tygodnia [24].

Tabela 3. Przeciwwskazania do stosowania terapii interferonem alfa

Interferony alfa nie powinny być stosowane w następujących sytuacjach:
<ul style="list-style-type: none"> • wywiad nadwrażliwości na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • niewyrównana marskość wątroby, • zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunizacyjnej, • stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu, • pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby, • ciąża • ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, • uogólniona miażdżycza, • przewlekła niewydolność oddechowa, • zespół metaboliczny, a także trudna do leczenia cukrzyca, konsultowane endokrynologicznie, • depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym, • choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH, • niedokrwistość, • małopłytkowość <90 000 /μL, • bezwzględna liczba neutrofilów <1500 /μL,

Tabela 4. Kryteria nietolerancji interferonu

<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • schorzenie autoimmunologiczne, • zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej, • obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%, • depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze, • zaburzenia czynności tarczycy, • stężenie hemoglobiny <8,5 mg% • małopłytkowość <50 000 /μL, • bezwzględna liczba neutrofilów <500 /μL,
--

Zakażenie genotypem 5 i 6 HCV

Sofosbuwir/Ledipaswir. U pacjentów bez marskości wątroby, którzy nie byli dotychczas leczeni, terapia SOF/LDV powinna trwać 12 tygodni. Skracanie terapii do 8 tygodni nie wydaje się obecnie w pełni potwierdzone praktyką kliniczną. Chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (również interferonowej trójlekowej), z marskością wątroby (również zdekompensowaną), a także po przeszczepieniu wątroby należy leczyć SOF/LDV+RBV przez 12 tygodni, a w przypadku niemożności zastosowania RBV terapia SOF/LDV powinna zostać wydłużona do 24 tygodni [17].

Alternatywą jest zastosowanie SOF+PegIFN α +RBV przez 12 tygodni niezależnie od zaawansowania włóknienia. U chorych z przeciwwskazaniami (tabela 3), nietolerancją interferonu (tabela 4), lub po przeszczepieniu wątroby należy zastosować SOF+RBV przez 24 tygodnie. Jeżeli podczas terapii SOF+PegIFN α +RBV wystąpi nietolerancja PegIFN α , należy podjąć próbę redukcji dawki PegIFN α , a jeżeli nie przynosi to efektu odstawić interferon kontynuując terapię SOF+RBV do 24 tygodnia [22].

Piśmiennictwo:

1. Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide – filling the gaps. *J Viral Hepatitis* 2015; 22(Suppl 1): 1-5
2. Flisiak R, Halota W, Horban A, i wsp. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1213-1217.
3. Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, Kostrzevska K, Razavi HA, Gower EE. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 70-76.
4. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i wsp. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przeg Epidemiol (Epidemiol Rev)* 2013; 67: 11-16.
5. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61: S58-68.
6. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K, Tomasiewicz K, Małkowski P; Polish Group of HCV Experts. Recommendations for the treatment of hepatitis C Polish Group of HCV Experts-2015. *Clin Exp Hepatol* 2015; 3: 97-104.
7. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatology* 2015; 63: 199-236.
8. 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: 1229-1239.
9. www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri
10. Lontok E, Harrington P, Howe A, Kieffer T, Lennerstrand J, Lenz O, McPhee F, Mo H, Parkin N, Pilot-Matias T, Miller V. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary. *Hepatology*. 2015; 62: 1623-1632.
11. Wasiak D, Małkowski P. Wytyczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Sci Mon Rev Hepatology* 2013; 13, 112-115.
12. 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: 1313-1322.
13. www.hep-druginteractions.org.
14. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Efficacy and safety of paritaprevir/r/ombitasvir/dasabuvir +/- ribavirin in genotype 1 HCV infected patients treated in real life settings (AMBER study). *J Viral Hepatitis* 2015; 22 (Suppl 3): 4
15. Viekirax, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
16. Exviera, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
17. Harvoni, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
18. Daklinza, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
19. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K i wsp. Daclatasvir plus Asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-2091.
20. Manns M., Pol S, Jacobson IM i wsp. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014; 384: 1597-605.
21. Zepatier - FDA prescribing information
22. Pegasis - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
23. Pegintron - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
24. Sovaldi - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
25. Zepatier - Product monograph including patient medication information, Canada