

Polska Grupa Ekspertów HCV:

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

REKOMENDACJE LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU C POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV - 2014

Choroby o etiologii HCV są rzadko rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż powszechnie przebiegają przez wiele lat bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznawanie 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 na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia. Szacunkowa liczba chorych zdiagnozowanych w okresie dostępności terapii zakażeń HCV wynosi około 30 tys, co oznacza wskaźnik rozpoznawalności na poziomie 15% (1, 2, 3).

Uważa się, że około 20-40% ostrych zakażeń ustępuje spontanicznie. Zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekłe jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie, czyli marskości tego narządu, lub rzadziej raka wątrobowokomórkowego. Niekiedy objawia się wykładnikami chorób o lokalizacji pozawątrobowej.

Leczeniem powinni być objęci wszyscy zakażeni HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących. Ma ono na celu przede wszystkim zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a zwłaszcza włóknienia wątroby (4, 5).

Należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii, jednak w przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych:

- z włóknieniem wątroby ($F \geq 1$),
- oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu,
- hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki,
- z pozawątrobowymi objawami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna i inne).

Leki rekomendowane do stosowania w terapii zakażeń HCV

W rekomendacjach uwzględniono wyłącznie leki, które zostały zarejestrowane przez EMA (European Medicines Agency) lub FDA (Food and Drug Administration), gdyż oznacza to prawdopodobieństwo uzyskania refundacji w ramach programów lekowych NFZ.

Ostre zakażenie HCV

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, anti-HCV, 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 rozpoznawanie 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, są one 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.

Terapię można rozważyć, jeżeli w 12 tygodniu po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych lub laboratoryjnych HCV RNA jest nadal wykrywalne. W leczeniu należy stosować monoterapię interferonem pegylowanym alfa (PegIFN α) 2a lub 2b przez 24 tygodnie. W przypadku współzakażenia HCV/HIV należy rozważyć skojarzenie z rybawiryną (RBV) (5).

Przewlekłe zakażenia HCV

Mogą przebiegać jako przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C oraz marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy o etiologii 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 pozawątrobowymi objawami tego

zakażenia. W trakcie kwalifikacji do leczenia należy ustalić przede wszystkim genotyp wirusa i ocenić stan zaawansowania włóknienia wątrobowego. Monitorowanie leczenia powinno odbywać się z wykorzystaniem oznaczania stężenia HCV RNA technikami zapewniającymi poziom detekcji przy ocenie jakościowej poniżej 15 IU/mL, a przy ocenie ilościowej od wartości nie przekraczających 25 IU/ml.

Zalecenia ogólne

- Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego musi uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa i powinna być dokonana po przedstawieniu pacjentowi zrozumiałej informacji o czasie trwania terapii i potencjalnych działaniach niepożądanych charakterystycznych dla każdego z leków i znaczeniu przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii.
- Jeżeli działania niepożądane w czasie terapii trójlewkowej inhibitorami proteazy z interferonem powodują konieczność modyfikacji leczenia, w pierwszym rzędzie redukujemy dawki RBV i/lub PegIFN α . Jeśli próby te są nieskuteczne, należy odstawić DAA.
- Ze względu na ryzyko selekcji szczepów opornych monoterapia z zastosowaniem DAA jest niedopuszczalna.
- Genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych (5).
- Badanie w kierunku mutacji HCV przed rozpoczęciem leczenia jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów zakażonych sporadycznie wykrywanym w Polsce genotypem 1a. W przypadku stwierdzenia u tych pacjentów mutacji Q80K w genomie wirusa nie należy stosować terapii zawierającej SMV.
- Włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii. Biopsja wątroby jest szczególnie polecana w przypadku współistnienia innych schorzeń wątroby (5).
- Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 24 tygodniu po jego zakończeniu nie stwierdza się

obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR). Do czasu uzyskania jednoznacznych wyników badań nad długotrwałą skutecznością terapii z wykorzystaniem DAA (zwłaszcza bez interferonu), wskazane jest monitorowanie ALT i HCV RNA w 48 i 96 tygodniu po zakończeniu leczenia. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami, których dolny limit detekcji wynosi <15 IU/mL.

- Osoby zakażone HCV, zwłaszcza z marskością wątroby, powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego (HCC). Badanie ultrasonograficzne wątroby oraz ewentualnie dodatkowo oznaczanie alfa fetoproteiny (AFP) należy wykonywać w odstępach 24 tygodniowych również po zakończeniu skutecznej terapii. Ocena stężenia alfa fetoproteiny (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 (7-12).
- Pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia wątroby, a także po jej przeszczepieniu powinni w pierwszej kolejności być kwalifikowani do terapii bez interferonu.
- Terapia zakażenia HCV związanego ze współzakażeniem HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. U chorych, podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe. Ze względu na brak interakcji z lekami antyretrowirusowymi, w przypadku współzakażenia HCV/HIV optymalne wydaje się obecnie stosowanie SOF.
- Zakażenia wszystkimi genotypami HCV u dzieci (po ukończeniu 3 roku życia) leczymy rutynowo terapią dwulekową PegIFN α i RBV

W tabelach na końcu pracy przedstawiono dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach (tabela I), przeciwwskazania do stosowania terapii

Tabela I. Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach

Grupy leków	Klasy	Leki	dawkowanie podstawowe
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA-Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS3 (proteazy)	Boceprewir (BOC), Telaprewir (TVR), Symeprewir (SMV),	2400 mg/dz. w 3 dawkach 2250 mg/dz. w 2 dawkach 150 mg/dz.
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz.
	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)	60 mg/dz.
Interferony	Interferony pegylowane alfa (PegIFN α)	PegIFN α 2a PegIFN α 2b	180 μ g/tydz. 1,5 μ g/kg/tydz.
Inne		Rybawiryra (RBV)	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg

Tabela II. 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 autoimmunologicznej, stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu, pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby, ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną, zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną, depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym, choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH, niedokrwistość, małopłytkowość $<90\ 000/\mu\text{L}$, bezwzględna liczba neutrofilów $<1500/\mu\text{L}$.

Tabela III. Kryteria nietolerancji interferonu

Nietolerancja interferonu ma miejsce w przypadku wystąpienia w trakcie leczenia przynajmniej jednego z poniższych objawów:
<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, nieprawidłowe wartości TSH, stężenie hemoglobiny $<8,5\ \text{mg}\%$, małopłytkowość $<50\ 000/\mu\text{L}$, bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\mu\text{L}$.

interferonem alfa (tabela II), kryteria nietolerancji interferonu (tabela III), opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń poszczególnymi genotypami HCV (tabela IV) i definicje związane z nieskutecznością terapii (tabela V).

Zalecenia szczegółowe

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV.

Genotyp 1

Leczenie chorych dotychczas **nieleczonych i z nawrotem** zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α z RBV powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej:

- jeden z leków z grupy DAA - BOC, TVR, SOF, SMV, DCV, a po uzyskaniu stosownej rejestracji EMA lub FDA inny lek z tej grupy.
- jeden z interferonów pegylogowanych alfa: PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b
- rybawiryne

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych przypadków:

- całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi** na terapię dwulekową PegIFN α z RBV
- nieskuteczności leczenia trójlekowego**
- zaawansowanego włóknienia wątroby** (odpowiadającego czwartemu stopniowi włóknienia),
- przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu**, pacjent powinien otrzymać terapię złożoną z leków z grupy DAA ewentualnie z rybawiryne (bez interferonu) stosowaną w skojarzeniach o potwierdzonej skuteczności.

Terapie trójlekowe

Terapia z boceprewirem

Włączenie BOC poprzedzone jest czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca. Polega ona na podawaniu jednego z PegIFN α w skojarzeniu z RBV. Boceprewir włączamy od 5 tygodnia terapii (13).

Czas leczenia **u chorych dotychczas nieleczonych** powinien wynosić:

- 28 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 24 tyg. trójlekowej) jeżeli w 8 i 24 tygodniu leczenia nie wykrywa się HCV RNA w surowicy.
- 48 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 32 tyg. trójlekowej + 12 tyg. PegIFN α i RBV) jeżeli w 8 tygodniu terapii stężenie HCV RNA jest niewykrywalne w 24 tygodniu.

Czas leczenia **u chorych z nawrotem zakażenia** po terapii dwulekowej PegIFN α i RBV powinien wynosić

- 48 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 32 tyg. trójlekowej + 12 tyg. PegIFN α i RBV) jeżeli w 8 tygodniu terapii stężenie HCV RNA jest niewykrywalne w 24 tygodniu.

Leczenie trójlekowe z BOC przerywamy jeżeli:

- w 8 tygodniu terapii HCV RNA wynosi $\geq 1000\ \text{IU}/\text{mL}$
- w 12 tygodniu terapii HCV RNA wynosi $\geq 100\ \text{IU}/\text{mL}$
- w 24 tygodniu terapii HCV RNA jest wykrywalne (zalecany poziom wykrywalności $\geq 25\ \text{IU}/\text{mL}$).

Terapia z telaprewirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem TVR jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN α z RBV przez 12 tygodni, po czym pacjent u którego w 4 i 12 tygodniu terapii w 8 tygodniu jest niewykrywalna, przez kolejne 12 tygodni otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Terapię trójlekową z TVR należy przerwać, gdy stężenie HCV RNA przekracza $1000\ \text{IU}/\text{mL}$ w 4 lub 12 tygodniu. U pozostałych pacjentów leczenie dwulekowe kontynuujemy do 48 tygodnia. Jeżeli w 24 lub 36 tygodniu w 8 tygodniu jest wykrywalna, leczenie przerywamy (14).

Tabela IV. Opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń poszczególnymi genotypami HCV

Genotyp	Populacja	Leki	Czas terapii
1	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN α +RBV	BOC+PegIFN α +RBV	28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC)
		TVR+PegIFN α +RBV	24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR)
		SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
2	Nieleczeni	SMV+PegIFN α +RBV	24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV)
		DCV+PegIFN α +RBV	24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)
		SOF+SMV+/-RBV	12 tyg.
3	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFNα+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, • Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, • Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN 	SOF+DCV+/-RBV	24 tyg.
		SOF+RBV	24 tyg.
		SOF+RBV	24 tyg.
4	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.
		SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
		SOF+RBV	12 tyg.
5 i 6	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN	SOF+RBV	12 tyg.
		PegIFN α +RBV	16-24 tyg.
		SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
1,2,3,4,5,6	<ul style="list-style-type: none"> • Nieskuteczność PegIFNα+RBV • Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby 	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
		SOF+RBV	24 tyg.
		SOF+DCV+/-RBV	24 tyg.
1,3,4,5,6	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
		SMV+PegIFN α +RBV	24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV)
		DCV+PegIFN α +RBV	24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)
2	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFNα+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, • Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, • Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN 	SOF+SMV+/-RBV	12 tyg.
		SOF+DCV+/-RBV	24 tyg.
		SOF+RBV	24 tyg.
1,4	Nieleczeni oraz z nieskuteczną uprzednią terapią	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
		SOF+RBV	24 tyg.
		SOF+RBV	24 tyg.
1,2,3,4,5,6	Zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby	SOF+RBV	do momentu wykonania przeszczepienia, maksymalnie 24 tyg.
		SOF+DCV+/-RBV	12-24 tyg.
		SOF+RBV	12-24 tyg.
1,3,4,5,6	Po przeszczepieniu wątroby	SOF+RBV	12-24 tyg.
		SOF+RBV	12-24 tyg.
		SOF+SMV+/-RBV	1-24 tyg.

Tabela V. Definicje związane z nieskutecznością terapii

Charakter braku odpowiedzi na leczenie	Definicja
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej:	stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie).
Częściowa odpowiedź wirusologiczna:	stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas terapii było wykrywalne.
Nawrót:	HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu.
Przełom wirusologiczny:	HCV RNA wykrywalne w trakcie leczenia u pacjenta, u którego wcześniej było ono niewykrywalne.

Terapia z sofosbuwirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SOF jest prowadzone w skojarzeniu z PegIFN α z RBV przez 12 tygodni zarówno u chorych dotychczas nieleczonych, jak i z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α i RBV (15).

Terapia z symeprewirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SMV jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN α z RBV przez 12 tygodni, po czym odstawiony zostaje SMV i pacjent przez kolejne 12 tygodni otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Terapię trójlekową z SMV należy przerwać w przypadku wykrywalnego HCV RNA (zalecany poziom wykrywalności ≥ 25 IU/mL) w 4 lub 12 tygodniu (16).

Terapia z daklataswirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem DCV jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN α z RBV przez 12 tygodni. Jeżeli w 4 tygodniu terapii HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalne (zalecany poziom detekcji <15 IU/mL) w 10 tygodniu, to przez kolejne 12 tygodni pacjent otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Jeżeli w 4 tygodniu HCV RNA \geq 25 IU/mL, a w 10 tygodniu nadal jest wykrywalne (>15 IU/mL), to terapia trójlekowa powinna być kontynuowana do 24 tygodnia (5).

Terapie bez interferonu

Terapia bez interferonu jest zalecana w każdym z poniższych przypadków:

- całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na powyższe leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową PegIFN α i RBV,
 - zaawansowane włóknienie wątroby (F4), lub obecność w wywiadzie niewyrównanej funkcji wątroby,
 - przeciwwskazania lub nietolerancja interferonu.
- Potwierdzoną skuteczność posiadają skojarzenia:
- SOF + SMV +/- RBV przez 12 tygodni,
 - SOF + DCV +/- RBV przez 24 tygodnie,
 - SOF + RBV przez 24 tygodnie w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z powyższych dwóch skojarzeń.

Genotyp 2

Terapia dwulekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α z RBV powinno być stosowane u chorych dotychczas nieleczonych. Czas leczenia wynosi 24 tygodnie, ale może być skrócony do 16 tyg. u chorych z niską wyjściową wiremią (<400 000 IU/mL), która jest niewykrywana po 4 tygodniach terapii. Leczenie należy przerwać jako bezcelowe, jeżeli po 12 tygodniach terapii wiremia w surowicy krwi nie zmniejszyła się o co najmniej dwie wartości logarytmiczne (tj. 100-krotnie).

Terapia trójlekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α , RBV i SOF powinno być stosowane przez 12 tyg. w poniższych przypadkach:

- nieskuteczność wcześniejszego leczenia dwulekowego PegIFN α i RBV (nawrót, całkowity lub częściowy brak odpowiedzi),
- zaawansowane włóknienie wątroby (F4).

Terapia dwulekowa bez interferonu

Skojarzenie SOF z RBV powinno być stosowane przez 12 tyg. wyłącznie w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu. U chorych z marskością wątroby czas leczenia może być przedłużony do 20 tyg.

Genotyp 3

Terapia dwulekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α z RBV powinno być stosowane u chorych dotychczas nieleczonych. Czas leczenia wynosi 24 tygodnie, ale może być skrócony do 16 tyg. u chorych z niską wyjściową wiremią (<400 000 IU/mL), która jest niewykrywana po 4 tygodniach terapii. Leczenie należy przerwać jako bezcelowe, jeżeli po 12 tygodniach terapii wiremia w surowicy krwi nie zmniejszyła się o co najmniej dwie wartości logarytmiczne (tj. 100-krotnie).

Terapia trójlekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α , RBV i SOF powinno być stosowane przez 12 tyg. w poniższych przypadkach:

- nieskuteczność wcześniejszego leczenia dwulekowego PegIFN α i RBV (nawrót, całkowity lub częściowy brak odpowiedzi),
- zaawansowane włóknienie wątroby (F4).

Terapia dwulekowa bez interferonu

Powinna być stosowana przez 24 tyg. wyłącznie w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu. Potwierdzoną skuteczność posiadają skojarzenia:

- SOF + RBV - u chorych dotychczas nieleczonych,
- SOF + DCV +/- RBV - u chorych z nieskuteczną uprzednią terapią trójlekową lub SOF+RBV.

Genotyp 4

Terapie trójlekowe z interferonem

Stosowanie tych terapii jest zalecane wyłącznie u chorych uprzednio nieleczonych lub u chorych z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α i RBV (niewykrywalne HCV RNA w surowicy w chwili zakończenia leczenia dwulekowego PegIFN α z RBV i pojawienie się wiremii w późniejszym okresie).

Terapia z sofosbuwirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SOF jest prowadzone w skojarzeniu PegIFN α z RBV przez 12 tygodni zarówno u chorych dotychczas nieleczonych, jak i z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α i RBV.

Terapia z symeprewirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SMV jest prowadzone od początku w skojarzeniu PegIFN α z RBV przez 12 tygodni, po czym odstawiony zostaje SMV i pacjent przez kolejne 12 tygodni otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Terapię trójlekową z SMV należy przerwać w przypadku wykrywalnego HCV RNA (zalecany poziom wykrywalności \geq 25 IU/mL) w 4 lub 12 tygodniu.

Terapia z daklataswirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem DCV jest prowadzone od początku w skojarzeniu PegIFN α z RBV przez 12 tygodni. Jeżeli w 4 tygodniu terapii HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalne (zalecany poziom detekcji <15 IU/mL) w 10 tygodniu, to przez kolejne 12 tygodni pacjent otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Jeżeli w 4 tygodniu HCV RNA \geq 25 IU/mL, a w 12 tygodniu nadal wykrywalne (>15 IU/mL), to terapia trójlekowa powinna być kontynuowana do 24 tygodnia.

Terapie bez interferonu

Terapia bez interferonu jest zalecana w poniższych przypadkach:

- częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową PegIFN α z RBV,
- zaawansowane włóknienie wątroby (F4), lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby,
- obecność przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu.

Potwierdzoną skuteczność posiadają skojarzenia:

- SOF + SMV +/- RBV przez 12 tygodni,
- SOF + DCV +/- RBV przez 24 tygodnie,
- SOF + RBV przez 24 tygodnie, w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z powyższych dwóch skojarzeń.

Genotyp 5 lub 6

Terapia trójlekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α , RBV i SOF powinno być stosowane przez 12 tyg. u wszystkich chorych jako terapia podstawowa.

Terapia dwulekowa bez interferonu

Skojarzenie SOF i RBV powinno być stosowane przez 24 tyg. wyłącznie w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu.

3. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przeg Epidemiol (Epidemiol Rev)* 2013;67,1:11-16.
4. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. *Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2011. Zakażenia* 2011;6:79-83.
5. Pawlotsky JM, Aghemo A, Dusheiko G, i in. EASL recommendations on treatment of hepatitis C - 2014. <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>.
6. Michaluk-Zarebska D, Flisiak R, Janczewska E, i in. Effect of pegylated interferon or ribavirin dose reduction during telaprevir based therapy on SVR12 in null-responders and relapsers with advanced liver fibrosis (advex study). *J Hepatol* 2014;60 (suppl.1):s 474(p1169).
7. Backus L, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Impact of sustained virologic response to pegylated interferon/ribavirin on all-cause mortality by HCV genotype in a large real-world cohort: the US Department of Veteran Affairs' Experience. *Proceedings of the American Association for the Study of Liver Disease 2010; Boston MA. Hepatology* 2010;52(Suppl 4):S428A.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An Update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
9. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, i in. OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-22.
10. Singal AG, Volk ML, Jensen D, i in. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-8.288,e281.
11. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, i in. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308(24):2584-93.
12. Wasiak D, Małkowski P. Wytyczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Scie Mon Reviev Hepatology* 2013;13:112-115.
13. Victrelis, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
14. Incivo, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
15. Sovaldi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
16. Olysio, Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Otrzymano: 2.07.2014 r.

Zaakceptowano do publikacji:

Adres do korespondencji:

Prof.dr hab.med. Waldemar Halota
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
ul. św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
tel. 52 325-56-05
e-mail: kikczak@cm.umk.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, i in. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;suppl. 2,31: 30-60.
2. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1213-7.