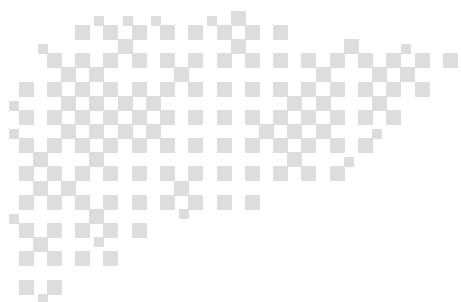


REKOMENDACJE LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU C POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV

2015

POLSKA GRUPA EKSPERTÓW HCV:

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



REKOMENDACJE LECZENIA
WIRUSOWYCH
ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU C
POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV

2015

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 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 tysięcy, 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. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię dającą objawy kliniczne w 5–25% przypadków [4].

Leczeniem powinni być objęci wszyscy zakażeni HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby i zaawansowaniem włóknienia na poziomie $F \geq 1$. Ma ono na celu przede wszystkim zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a zwłaszcza włóknienia wątroby [5]; [6]; [7].

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 ($F \geq 3$),
- oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu,
- hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki,
- z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna, chłoniaki B-NHL i inne),
- z rakiem wątrobowokomórkowym o etiologii HCV,
- współzakażonych HBV.

OSTRE ZAKAŻENIE HCV

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, anti-HCV i/lub HCV RNA) u osoby, u której wcześniej badanie w kierunku zakażenia HCV nie wykazało 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 występują, 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) [6].

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. W wątrobie mogą przebiegać jako przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C oraz marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy. W trakcie kwalifikacji do leczenia należy ustalić 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.

LEKI REKOMENDOWANE DO STOSOWANIA W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAKAŻENIA HCV

W rekomendacjach uwzględniono wyłącznie leki, które zostały zarejestrowane w jakimkolwiek kraju na świecie, a zwłaszcza przez EMA (European Medicines Agency) lub FDA (Food and Drug Administration), gdyż oznacza to prawdopodobną dostępność w Polsce (tabela 1).

Dopuszcza się możliwość stosowania innych leków z grupy DAA po uzyskaniu stosownej rejestracji EMA lub FDA, 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) Parytaprewir (PTV) Symeprewir (SMV) Telaprewir (TVR) | 100 mg/dz. w 2 dawkach 2400 mg/dz. w 3 dawkach 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) Ledipaswir (LDV) Ombitaswir (OBV) | 60 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 | | Rybawiryne (RBV) | 1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg |

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


** SOF może występować w jednej tabletkie z LDV

W praktyce klinicznej przewiduje się następujące schematy terapii:

1. PegIFN α + RBV
2. PegIFN α + RBV + DAA
3. DAA + DAA +/- DAA +/- RBV

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 trójlekowej 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 [6].
- 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, przy pomocy elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa (SWE lub TE) 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), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające. W rzadkich przypadkach przeciwwskazań zarówno do biopsji jak i elastografii wątroby, pacjent powinien być kwalifikowany bez oceny włóknienia do terapii zalecanej dla chorych z włóknieniem F4 [6].
- Leczenie w schemacie z PegIFN α 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). W przypadku terapii bez-interferonowych trwała odpowiedź wirusologiczna jest określana po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12). Jednak 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 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 [8]; [9]; [10]; [11]; [12]; [13].
- 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.
- Zakażenia wszystkimi genotypami HCV u dzieci (po ukończeniu 3. roku życia) leczymy rutynowo terapią dwulekową PegIFN α i RBV.
- W przypadku reterapii chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia opartego o PegIFN α , niezależnie od zaawansowania włóknienia wątrobowego, należy dążyć do zastosowania terapii o przewidywanej znacząco wyższej skuteczności.
- Pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia wątroby, a także po jej przeszczepieniu powinni w pierwszej kolejności być kwalifikowani do terapii bez interferonu zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 4.
- Warunkiem ochrony przeszczepionej wątroby przed zakażeniem HCV jest sprostanie wiremii do poziomów niewykrywalnych na co najmniej miesiąc przed wykonanym zabiegiem, co uzasadnia jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii po zakwali-

fikowaniu 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 pod kątem nawrotu wirerii w celu jak najszybszego włączenia terapii bezinterferonowej.

- Chorzy z przeciwwskazaniami do terapii interferonem alfa (tabela 2) lub jego nietolerancją (tabela 3) winni być rutynowo kwalifikowani do terapii bezinterferonowej.

Tabela 2 Przeciwwskazania do stosowania terapii interferonem alfa

INTERFERONY ALFA NIE POWINNY BYĆ STOSOWANE W NASTĘPUJĄCYCH SYTUACJACH:

- 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,
- ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną,
- 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 $<90\ 000/\mu\text{L}$,
- bezwzględna liczba neutrofilów $<1500/\mu\text{L}$.

Tabela 3 Kryteria nietolerancji interferonu

KRYTERIA NIETOLERANCJI INTERFERONU:

- 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 $<8,5\ \text{mg}\%$
- małopłytkowość $<50\ 000/\mu\text{L}$,
- bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\mu\text{L}$.

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV oraz zaawansowanie włóknienia wątrobowego.

ZAKAŻENIA GENOTYPEM 1 HCV

LECZENIE CHORYCH Z MAŁYM NASILENIEM WŁÓKNIENIA WĄTROBY (F1–F2)

Leczenie trójlekowe oparte na PegIFN α +RBV i DAA może być rozważane u pacjentów dotychczas nieleczonych lub z nawrotem zakażenia po klasycznej dwulekowej terapii. W przypadku reterapii u chorych z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oparte o PegIFN α należy stosować terapię bezinterferonową niezależnie od zaawansowania włóknienia wątrobowego.

TERAPIA Z BOCEPREWIREM

Leczenie trójlekowe z BOC może być rozważane u pacjentów dotychczas nieleczonych lub z nawrotem zakażenia po nieskutecznej terapii PegIFN α +RBV. Leczenie poprzedzone jest czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca. Polega ona na podawaniu jednego z PegIFN α w skojarzeniu z RBV. Boceprewir dołączamy od 5 tygodnia terapii [14].

Czas leczenia u chorych dotychczas nieleczonych:

- 28 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 24 tyg. trójlekowej), jeżeli w 8 i 24 tygodniu leczenia nie wykrywa się HCV RNA w surowicy krwi,
- 48 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 32 tyg. trójlekowej + 12 tyg. PegIFN α i RBV), jeżeli wiremia stwierdzana w 8 tygodniu terapii staje się niewykrywalna w 24 tygodniu.

Czas leczenia u chorych z nawrotem zakażenia:

- 48 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 32 tyg. trójlekowej + 12 tyg. PegIFN α i RBV)

Leczenie trójlekowe z BOC przerywamy, jeżeli:

- w 8 tygodniu terapii HCV RNA wynosi ≥ 1000 IU/mL,
- w 12 tygodniu terapii HCV RNA wynosi ≥ 100 IU/mL,
- w 24 tygodniu terapii HCV RNA jest wykrywalne (zalecany poziom wykrywalności ≥ 25 IU/mL).

TERAPIA Z DAKLATASWIREM

Lek powinien być stosowany w terapii bez interferonu, w skojarzeniu z sofosbuwirem (DCV + SOF) przez 12 tygodni, przy czym u chorych wcześniej leczonych inhibitorem proteazy należy terapię przedłużyć do 24 tygodni i rozważyć dodanie RBV [15].

Możliwe jest również kojarzenie DCV z asunapwirem (DCV+ASV) po jego dopuszczeniu do obrotu w Polsce [16]; [17].

TERAPIA Z PARYTAPREWIREM/R/OMBITASWIREM I DAZABUWIREM

W przypadku zakażenia subgenotypem 1b HCV stosujemy PTV/r/OBV + DSV przez 12 tygodni. U zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje wzbogacony o RBV. U chorych z zakażeniem wirusem o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym podtypem G1 HCV należy postępować tak, jak w przypadku zakażenia genotypem 1a [18]; [19].

TERAPIA Z TELAPREWIREM

Leczenie trójlekowe z TVR może być rozważane u pacjentów dotychczas nieleczonych lub z nawrotem zakażenia po nieskutecznej terapii PegIFN α +RBV. Leczenie 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 wiremia jest niewykrywalna przez kolejne 12 tygodni otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Terapię trójlekową z TVR należy przerwać, gdy stężenie HCV RNA przekracza 1000 IU/mL w 4. lub 12. tygodniu. U pozostałych pacjentów leczenie dwulekowe kontynuujemy do 48 tygodnia. Jeżeli w 24 lub 36 tygodniu wiremia jest wykrywalna leczenie przerywamy [20].

TERAPIA Z SOFOSBUWIREM

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SOF jest prowadzone w skojarzeniu z PegIFN α i RBV przez 12 tygodni [21].

W przypadku skojarzenia sofosbuwiru z ledipaswirem zalecana długość terapii

powinna wynosić 12 tygodni u chorych wcześniej nie leczonych oraz 24 tygodnie u pozostałych [22].

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 w 4. lub 12. tygodniu [23].

LECZENIE CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM WŁÓKNIENIEM WĄTROBY (F3–F4) ORAZ PRZECIWWSKAZANIAMI LUB NIETOLERANCJĄ INTERFERONU

Rekomenduje się następujące schematy terapeutyczne:

- PTV/r/OBV+DSV – 12 tygodni u zakażonych G1b, z włóknieniem F3,
- PTV/r/OBV+DSV+RBV – 12 tygodni u zakażonych G1b, z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby,
- PTV/r/OBV+DSV+RBV – 12 tygodni u zakażonych G1a (także przy nieokreślonym zakażeniu subgenotypem 1, lub mieszanym genotypem 1), z włóknieniem F3,
- PTV/r/OBV+DSV+RBV – 24 tygodnie u zakażonych G1a (także przy nieokreślonym zakażeniu subgenotypem 1, lub mieszanym genotypem 1), z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby,
- SOF+DCV – 12 tygodni u chorych z F3,
- SOF+DCV+RBV – 24 tygodnie u chorych z F4,
- SOF/LDV – 12 tygodni, w przypadku włóknienia F3,
- SOF/LDV – 24 tygodnie, z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby,
- SOF/LDV+RBV – 24 tygodnie u chorych z F4 i niewyrównaną funkcją wątroby,
- SOF+SMV+/-RBV – 12 tygodni,
- SOF+RBV – 24 tygodnie, przy braku możliwości zastosowania skojarzenia SOF z DCV lub SMV.

Możliwe jest również kojarzenie DCV z asunaprewirem (DCV+ASV) po jego dopuszczeniu do obrotu w Polsce [16]; [17].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 2 HCV

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 BEZ INTERFERONU

Skojarzenie SOF z RBV powinno być stosowane przez 12 tyg. wyłącznie w poniższych przypadkach:

- przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu (patrz tabele),
- nieskuteczności wcześniejszego leczenia PegIFN α +RBV (nawrót, całkowity lub częściowy brak odpowiedzi) u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby (F3–F4),
- niewyrównanej funkcji wątroby.

U chorych z marskością wątroby (F4) czas leczenia może być przedłużony do 24 tyg.

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 3 HCV

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 tygodni u chorych nieskutecznie leczonych dwulekowo PegIFN α +RBV (nawrót, całkowity lub częściowy brak odpowiedzi) z małym zaawansowaniem włóknienia wątroby (F1–F2).

TERAPIA BEZ INTERFERONU

W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu, a także u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby powinna być stosowana terapia SOF+RBV przez 24 tygodnie.

U chorych z nieskuteczną terapią trójlekową lub SOF+RBV lub w przypadku zaawansowanego włóknienia (F3–F4), należy zastosować 24-tygodniową terapię opartą na skojarzeniu SOF+RBV z LDV lub DCV.

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 4 HCV

LECZENIE CHORYCH Z MAŁYM NASILENIEM WŁÓKNIENIA WĄTROBY (F1–F2)

TERAPIA Z DAKLATASWIREM

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem DCV w skojarzeniu PegIFN α z RBV prowadzimy przez 24 tygodnie, jeżeli w 4 lub 12 tygodniu terapii HCV RNA jest niewykrywalne (zalecany poziom detekcji <15 IU/mL). Jeśli w jednym z tych badań HCV RNA będzie wykrywalne, kontynuujemy leczenie wyłącznie PegIFN α i RBV przez kolejne 24 tygodnie.

W terapii bez interferonu można zastosować połączenie DCV+SOF przez 12 tygodni, przy czym u chorych wcześniej leczonych inhibitorem proteazy należy je przedłużyć do 24 tygodni.

TERAPIA Z PARYTAPREWIREM/R/OMBITASWIREM

Leczenie PTV/r/OBV w skojarzeniu z RBV powinno trwać 12 tygodni.

TERAPIA Z SOFOSBUWIREM

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SOF jest prowadzone w skojarzeniu PegIFN α z RBV przez 12 tygodni. Terapia bez interferonu oparta na skojarzeniu SOF/LDV powinna trwać 12 tygodni u pacjentów wcześniej nie leczonych, a 24 tygodnie w przypadku wcześniejszego niepowodzenia terapii.

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 a pacjent przez kolejne 12 tygodni otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Terapię trójlekową z SMV należy przerwać w przypadku wykrywalnego HCV RNA w 4. lub 12. tygodniu.

LECZENIE CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM WŁÓKNIENIEM WĄTROBY (F3–F4) ORAZ PRZECIWWSKAZANIAMI LUB NIETOLERANCJĄ INTERFERONU

Rekomenduje się następujące schematy terapeutyczne:

- PTV/r/OBV+RBV – 12 tygodni, w przypadku włóknienia F3,
- PTV/r/OBV+RBV – 24 tygodnie, z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby,
- SOF+DCV – 12 tygodni u chorych z F3,
- SOF+DCV+RBV – 24 tygodnie u chorych z F4,
- SOF/LDV – 12 tygodni u chorych z F3,
- SOF/LDV – 24 tygodnie u chorych z F4 i wyrównaną funkcją wątroby,
- SOF/LDV+RBV – 24 tygodnie u chorych z F4 i niewyrównaną funkcją wątroby,
- SOF+SMV+/-RBV – 12 tygodni.

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 5 I 6 HCV

TERAPIA TRÓJLEKOWA Z INTERFERONEM

Skojarzenie PegIFN α , RBV i SOF powinno być stosowane jako terapia podstawowa przez 12 tyg. u wszystkich chorych zarówno nieleczonych, jak i z nieskuteczną uprzednio terapią.

TERAPIA DWULEKOWA BEZ INTERFERONU

Skojarzenie SOF i RBV powinno być stosowane przez 24 tyg. w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu oraz zaawansowania włóknienia wątroby (F3–F4), a też niewyrównania funkcji wątroby.

Tabela 4 Opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń poszczególnymi genotypami HCV

| Genotyp | Populacja | Leki | Czas terapii |
|---------|---|---|--|
| 1 | Włóknienie na poziomie F1–F2 | BOC+PegIFN α +RBV DCV+ASV PTV/r/OBV+DSV PTV/r/OBV+DSV+RBV SOF+DCV SOF/LDV TVR+PegIFN α +RBV SMV+PegIFN α +RBV SOF+PegIFN α +RBV | 28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24 tyg. 12 tyg. u zakażonych G1b 12 tyg. u zakażonych G1a* 12 tyg. 12 tyg. 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 12 tyg. |
| | Zaawansowane włóknienie (F3–F4), Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3) | DCV+ASV PTV/r/OBV+DSV PTV/r/OBV+DSV PTV/r/OBV+DSV+RBV PTV/r/OBV+DSV+RBV SOF+DCV SOF+DCV+RBV SOF/LDV SOF+RBV SOF+SMV+/-RBV | 24 tyg. 12 tyg. w F3 u zakażonych G1b 12 tyg. w F4 u zakażonych G1b 12 tyg. w F3 u zakażonych G1a 24 tyg. w F4 u zakażonych G1a* 12 tyg. w F3 24 tyg. w F4 12 tyg. w F3; 24 tyg. w F4 24 tyg. 12 tyg. |
| | Niewyrównana funkcja wątroby | SOF/LDV+RBV | 24 tyg. |

* U chorych zakażonych wirusem o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 należy postępować tak, jak w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1a.

| Genotyp | Populacja | Leki | Czas terapii |
|---------|---|---|---|
| 2 | Nieleczeni | PegIFN α +RBV | 16-24 tyg. |
| | Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN, Nieskuteczność PegIFN α +RBV u chorych z zaawansowanym włóknieniem (F3–F4), Niewyrównana funkcja wątroby | SOF+RBV | 12 tyg. (24 tyg. w F4) |
| 3 | Nieleczeni | PegIFN α +RBV | 16-24 tyg. |
| | Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN, Niewyrównana funkcja wątroby | SOF+RBV | 24 tyg. |
| | Nieskuteczność PegIFN α +RBV u chorych z włóknieniem (F1–F2) | SOF+PegIFN α +RBV | 12 tyg. |
| | Nieskuteczność terapii trójlekowej lub SOF+RBV lub włóknienie (F3–F4) | SOF+DCV+RBV SOF/LDV+RBV | 24 tyg. 24 tyg. |
| 4 | Włóknienie na poziomie (F1–F2) | DCV+PegIFN α +RBV PTV/r/OBV+RBV SMV+PegIFN α +RBV SOF+DCV SOF/LDV SOF+PegIFN α +RBV | 24 tyg. 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 12 tyg. 12 tyg. 12 tyg. |
| | Zaawansowane włóknienie (F3–F4), Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN | PTV/r/OBV+RBV SOF+DCV SOF+DCV+RBV SOF/LDV SOF+SMV+/-RBV | 12 tyg. w F3; 24 tyg. w F4 12 tyg. w F3 24 tyg. w F4 12 tyg. w F3; 24 tyg. w F4 12 tyg. |
| | Niewyrównana funkcja wątroby | SOF/LDV+RBV | 24 tyg. |
| 5 i 6 | Nieleczeni oraz z nieskuteczną poprzednią terapią | SOF+PegIFN α +RBV | 12 tyg. |
| | Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN, Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby | SOF+RBV | 24 tyg. |

* U chorych zakażonych wirusem o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 należy postępować tak, jak w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1a.

LECZENIE CHORYCH ZAKWALIFIKOWANYCH DO PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY LUB ZE WZNOWĄ ZAKAŻENIA PO JEJ PRZESZCZEPIENIU

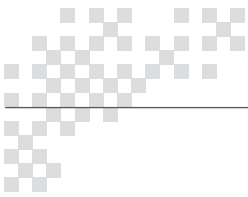
W grupie pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby lub ze wznową zakażenia po jej przeszczepieniu, zaleca się używanie wyłącznie schematów bez-interferonowych przedstawionych w tabeli 5.

Tabela 5 Opcje terapeutyczne dla chorych przed i po przeszczepieniu wątroby

| Genotyp | Populacja | Leki | Czas terapii |
|-------------|--|--|--|
| 1,2,3,4,5,6 | Zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby | SOF+RBV | do momentu wykonania przeszczepienia, maksymalnie 24 tyg. |
| 1,4 | | PTV/OBV/r+DSV+RBV (G1) PTV/OBV/r+RBV (G4) SOF/LDV+RBV | 12 tyg. w G1b (jeżeli Child-Pugh A; 24 tyg. u zakażonych G1a lub G4) 24 tyg. |
| 1,3,4,5,6 | Po przeszczepieniu wątroby | SOF+DCV+/-RBV | 12-24 tyg. |
| 2 | | SOF+RBV | 12-24 tyg. |
| 1,4 | | PTV/OBV/r+DSV+RBV (G1) PTV/OBV/r+RBV (G4) SOF/LDV+RBV SOF+SMV+/-RBV | 24 tyg. 24 tyg. 24 tyg. 12-24 tyg. |

PIŚMIENNICTWO:

1. Cornberg M., Razavi H.A., Alberti A. i wsp., *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 wsp., *Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland*, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; 23 (12): 1213-7.
3. Panasiuk A., Flisiak R., Mozer-Lisewska I. i wsp., *Distribution of HCV genotypes in Poland*, *Przeg. Epidemiol. (Epidemiol. Rev.)*, 2013; 67, 1: 11-16.
4. Westbrook R.H., Dusheiko G., *Natural history of hepatitis C*, *J. Hepatol.*, 2014; 61: 58-68.
5. Halota W., Flisiak R., Boroń-Kaczmarek A. i wsp., *Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014*, *Przeg. Epidemiol.*, 2014; 68: 571-576.
6. Pawlotsky J.M., Aghemo A., Dusheiko G. i wsp., *EASL recommendations on treatment of hepatitis C – 2014*, <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>.
7. Michaluk-Zarębska D., Flisiak R., Janczewska E. i wsp., *J. Hepatol.*, 2014; 60 (suppl. 1): 474 (p1169).
8. Backus L., Boothroyd D.B., Phillips B.R., Mole L.A., *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): 428A.
9. Bruix J., Sherman M., *Management of hepatocellular carcinoma: An Update*, *Hepatology*, 2011; 53: 1020-1022.
10. Clavien P.A., Lesurtel M., Bossuyt P.M. i wsp., *OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report*, *Lancet Oncol.*, 2012; 13: e11-22.
11. Singal A.G., Volk M.L., Jensen D. i wsp., *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.

- 
12. van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J. i wsp., *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.
 13. Wasiak D., Małkowski P., *Wytyczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC)*. Med. Sci. Mon. Rev. Hepatology, 2013; 13, 112-115.
 14. *Victrelis. Charakterystyka Produktu Leczniczego.*
 15. *Daklinza. Charakterystyka Produktu Leczniczego.*
 16. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K. i wsp., *Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b Infection*, Hepatology, 2014; 59: 2083-2091.
 17. Manns M., Pol S., Jacobson I.M. i wsp., *All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study*, Published online 2014, doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61059-X.
 18. *Viekirax. Charakterystyka Produktu Leczniczego.*
 19. *Exviera. Charakterystyka Produktu Leczniczego.*
 20. *Incivo. Charakterystyka Produktu Leczniczego.*
 21. *Sovaldi. Charakterystyka Produktu Leczniczego.*
 22. *Harvoni. Charakterystyka Produktu Leczniczego.*
 23. *Olysio. Charakterystyka Produktu Leczniczego.*

POLSKA GRUPA EKSPERTÓW HCV:

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

Publikację wydano dzięki wsparciu Gilead Sciences Poland

HAR/PL/15-05/PM/1458