

Tomasz Mach

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

Nowe leki w hepatologii dostępne w Polsce

New drugs in hepatology available in Poland

STRESZCZENIE

Największy postęp w farmakoterapii chorób wątroby w ostatnich latach dotyczy nowych leków działających bezpośrednio wewnątrzkomórkowo na wirusa HCV. Leki te stosowane są w zestawach kilku preparatów w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Ich skuteczność, określana jako trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), która oznacza brak obecności wirusa w surowicy oznaczanego 12 tygodni po zakończeniu terapii, sięga 95%. Rekomendowane schematy leków i czas ich podawania (8–24 tyg.) zależą od genotypu HCV (1a, 1b oraz 2–6), ewentualnej wcześniejszej nieskutecznej terapii, obecności włóknienia lub marskości wątroby

ABSTRACT

The main progress in pharmacotherapy of liver diseases in recent years concerns the new class of drugs which directly affect the intracellular HCV replication. These medications are used in multi-drug sets in the treatment of chronic hepatitis type C. The efficacy of therapy with these drugs is called a sustained virological response (SVR), which means a lack of virus in the blood serum assessed 12 weeks after the end of therapy. SVR of these drugs reaches 95%. Recommended drug sets and period of treatment (8–24 weeks) depend on the HCV genotype (1a, 1b and 2–6), possible unsuccessful former therapy, liver fibrosis or cirrhosis and other fac-

i innych czynników. Kwalifikacja chorego do leczenia uwzględnia genotyp wirusa, zaawansowanie włóknienia wątroby, które ocenia się metodami nieinwazyjnymi, obecność pozawątrobowych manifestacji zakażenia, wydolność wątroby i ewentualne interakcje tych leków z innymi preparatami. W Polsce doustne leki przeciwwirusowe dostępne są w ramach programu refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Przedstawiono zasady rozpoznawania przewlekłego zapalenia wątroby typu C i aktualnie zalecane schematy jej leczenia.

Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 2, 64–70

Słowa kluczowe: HCV, zapalenie wątroby, leczenie

tors. Qualification of patients to the treatment includes the viral genotype, the stage of a liver fibrosis assessed by noninvasive methods, presence of extrahepatic manifestations of the HCV infection, liver function, and possible antiviral drugs interactions with other medications. Highly efficient antiviral medications are available in Poland in the therapeutic program which is fully refundable by the National Health Fund. The principle of chronic hepatitis type C diagnosis and current recommended scheme of treatment are presented in this review.

Gastroenterologia Kliniczna 2018, vol. 10, no 2, 64–70

Key words: HCV, hepatitis, treatment

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Mach
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii
Katedra Gastroenterologii,
Hepatologii i Chorób
Zakaźnych UJCM
ul. Śniadeckich 5
31–531 Kraków
tel.: 12 424 73 40
faks: 12 424 73 80
e-mail: tmach@su.krakow.pl

WSTĘP

Największy postęp w farmakoterapii chorób wątroby w ostatnich latach dotyczy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby (PZW-C) wywołanego przez wirusa HCV (*hepatitis C virus*). Zarejestrowane w Polsce leki stosowane w tej chorobie są dostępne

w ramach programu refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) pod nazwą „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

Zakażenie HCV jest rozpoznawane na podstawie obecności przeciwciał przeciw HCV (anty-HCV) i materiału genetycznego

wirusa HCV (HCV-RNA) utrzymujących się w surowicy krwi chorych przez ponad 6 miesięcy [1]. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C występuje u około 2,4% mieszkańców Europy Zachodniej, 2,9% Europy Wschodniej i 0,9–1,9% mieszkańców Polski, w tym u 2,9% polskich seniorów [2, 3]. Określenie częstości zachorowań w Polsce w znacznym stopniu zależy od regionu kraju i metody identyfikacji zakażenia [4]. Obecność aktywnego zakażenia HCV jest określana na podstawie stwierdzenia obecności HCV-RNA w surowicy krwi metodą molekularną (polimerazowa reakcja łańcuchowa [PCR, *polimerase chain reaction*]) i jest wykrywana u około 0,6% populacji polskiej [4]. Wirus HCV jest zróżnicowany genotypowo i fenotypowo. Występuje w sześciu głównych genotypach 1–6 (GT-1, 2, 3, 4, 5, 6) oraz dwóch podtypach GT-1a i GT-1b. Genotyp 1 b (GT-1b) jest najbardziej popularny w Polsce i rozpoznawany u około 80% zakażonych. Potwierdziły to wyniki wielośrodkowych badań przeprowadzonych w różnych rejonach Polski, w tym także wśród chorych województwa małopolskiego [4–6].

Ostre zapalenie wątroby wywołane przez HCV u około 80% chorych przewleka się ponad okres umownych 6 miesięcy i przechodzi w PZW-C [1, 7, 8]. Przebieg PZW-C jest skąpoobjawowy i niecharakterystyczny. Warto podkreślić, że u około 30% chorych aktywność aminotransferaz w surowicy krwi utrzymuje się długotrwale w granicach prawidłowych lub okresowo jest nieznacznie podwyższona, co powoduje, że choroba jest często rozpoznawana dopiero w okresie zaawansowania uszkodzenia wątroby [1, 8, 9]. W dużym odsetku chorych (5–25%) PZW-C prowadzi po 5–20 latach do rozwoju marskości wątroby z jej następstwami, w tym także rakiem wątrobowokomórkowym (HCC, *hepatocellular carcinoma*; roczna częstość zachorowań u 1–4% chorych z marskością) [7, 8]. Marskość wątroby spowodowana długotrwałym zakażeniem HCV jest aktualnie najczęstszym wskazaniem do przeszczepienia wątroby w wielu krajach. W związku z tym wdrożenie leczenia zakażenia HCV jest szczególnie wskazane we wczesnych etapach PZW-C, aby zatrzymać proces postępującego

włóknienia, rozwoju marskości wątroby oraz HCC.

Zakażenie HCV może powodować wiele objawów pozawątrobowych, do których zalicza się najczęściej krioglobulinemię mieszaną, a także błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, liszaj płaski, łuszczycę, zapalenie stawów, chłoniaka nieziarniczego z komórek B, porfirię skórą późną [7, 10]. U tych chorób konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku zakażenia HCV i po potwierdzeniu HCV-RNA we krwi wskazana jest kwalifikacja chorego do terapii przeciwwirusowej niezależnie od zaawansowania PZW-C [7, 10–12].

Wraz z postępem terapii zakażenia HCV i rejestracją nowych leków zmieniła się jej skuteczność w zakresie eliminacji wirusa. W 1991 roku wprowadzono do leczenia PZW-C interferon alfa, który charakteryzował się krótkim okresem działania, koniecznością podawania w trzech iniekcjach podskórnych przez pół roku i niską skutecznością, bowiem tak zwaną trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, *sustained virological response*) osiągało zaledwie około 10% chorych. W 1998 roku dodano do interferonu doustną rybawirynę i, przedłużając czas leczenia do 12 miesięcy, można było uzyskać SVR u ponad 40% chorych. Dużym postępem było leczenie 12-miesięczne pegylowanym interferonem alfa (Peg-IFN-alfa), który posiada dłuższy okres półtrwania (1 iniekcja tygodniowo), wraz z rybawiryną, po którym nieznacznie ponad połowa chorych osiągała SVR. Ta podwójna terapia z interferonem charakteryzowała się licznymi przeciwwskazaniami i wieloma działaniami niepożądanymi. Do wspomnianego leczenia podwójnego w 2011 roku dodano dwa nowe leki: boceprewir lub telaprewir, które należą do nowej klasy doustnych leków [12, 13]. Ich wprowadzenie do terapii HCV stanowiło ogromny postęp w hepatologii. Preparaty te wykazują działanie wewnątrzkomórkowe, bezpośrednio wpływają na proces replikacji HCV, stąd zostały nazwane *direct-acting antivirals* (DAA) [8, 9, 12, 14]. Od około 2013 roku leki DAA zdominowały terapię chorych z PZW-C z uwagi na ich wysoką skuteczność, komfortowe dla pacjenta przyjmowanie

Tabela 1. Nazewnictwo leków bezpośrednio działających na wirusa HCV stosowanych w leczeniu zakażenia HCV zależnie od mechanizmu działania

Klasa inhibitora	Przyrostek	Przykład
Wpływ na hamowanie przemian białek HCV		
NS3/4A proteaza	PREWIR	glekaprewir, grazoprewir, paritaprewir, simeprewir, woksilaprewir
Wpływ na replikację RNA HCV		
NS5B polimeraza	BUWIR	nukleoz(t)yd: sofosbuwir nienukleoz(t)yd: dasabuwir
NS5A	ASWIR	daklataswir, elbaswir, ledipaswir, ombitaswir, pibrentaswir, welpataswir

1–2 tabletek dziennie, stosunkowo niewiele przeciwwskazań i dobrą tolerancją. Współczesne leczenie zakażenia HCV opiera się zatem na tych lekach, które w wielu krajach wyeliminowały mało skuteczną i obciążoną wieloma działaniami niepożądanymi terapię interferonową [12, 14].

Podstawowy mechanizm działania leków z grupy DAA polega na hamowaniu tworzenia białek wchodzących w skład wirusa, do których należą inhibitory proteazy NS3 i NS4A lub na hamowaniu replikacji RNA wirusowego, do których zalicza się inhibitory polimerazy NS5A i NS5B [9, 12, 14]. Nazewnictwo tych leków przedstawiono w tabeli 1.

Celem leczenia PZW-C jest trwała eliminacja HCV z zahamowaniem postępu choroby, zapobieganiem rozwojowi włóknienia i marskości wątroby oraz HCC. Jako kryterium wyleczenia przyjęto brak w surowicy chorego HCV-RNA oznaczanego wysoce czułymi metodami po 12 tygodniach od zakończenia przyjmowania leków z grupy DAA lub po 24 tygodniach od zakończenia terapii interferonowej [11, 12, 14]. Skuteczne wyleczenie z zakażenia określa się trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR12, *sustained virological response*). Najczęściej stosowany w oznaczaniu wirerii HCV jest test ilościowy PCR, który zapewnia wykrycie stężenia HCV-RNA w surowicy na poziomie poniżej 15 IU/ml [9, 11, 12].

Obecnie leczenie zakażenia HCV jest prowadzone za pomocą doustnych leków DAA, charakteryzujących się wysoką skutecznością, to znaczy wysokim odsetkiem SVR12 sięgającym 95% i dobrą tolerancją u większości chorych [11, 13, 14]. Do leczenia PZW-C w Polsce według programu NFZ kwalifikowani są chorzy dorośli z PZW-C,

z obecnym anty-HCV w surowicy lub HCV w tkance wątrobowej, potwierdzoną wiracją HCV-RNA testem PCR. Wymagana jest też ocena obecności i zaawansowania włóknienia wątroby metodą nieinwazyjną [8]. Do tej terapii kwalifikuje się także chorych z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest oznaczenie genotypu HCV, gdyż od rodzaju genotypu zależy sposób leczenia chorego, zarówno pod względem wyboru leków, jak także okresu ich podawania. Niezwykle ważne jest uwzględnienie u pacjenta towarzyszących chorób, z uwagi na możliwe ograniczenia farmakoterapii i potencjalne interakcje leków [11, 15]. Pomaga w tym program HEP Drug Interactions dostępny na stronie: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

Szczególnie pilne wskazania do rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej istnieją u chorych, u których przebieg PZW-C może prowadzić do szybkiego postępu choroby. Do tej grupy chorych należą pacjenci z szybką progresją włóknienia wątroby, marskością wątroby, pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV, przewlekłą chorobą nerek, a także oczekujący na przeszczepienie narządu lub po tym zabiegu [10–12, 15].

Stwierdzenie u chorego włóknienia wątroby jest istotnym dowodem na zaawansowanie przewlekłej choroby wątroby. Można go określić metodami inwazyjnymi (biopsja wątroby), lecz zdecydowanie częściej zaleca się metody nieinwazyjne, oceniające sztywność wątroby, lub testy oparte na wybranych parametrach biochemicznych krwi (APRI [*AspAT-to-Platelet Ratio Index*], ELF [*enhanced liver fibrosis*] i inne) [8, 9, 11]. W PZW-C rekomendowane jest badanie

Tabela 2. Leki przeciwwirusowe stosowane w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C i rok ich rejestracji w Stanach Zjednoczonych przez *Food Drug Administration* (FDA) i Europie przez *European Medicines Agency* (EMA)

Rejestracja FDA		Rejestracja EMA	
Rok	Nazwa leku	Rok	Lek (nazwa handlowa), producent
2013	Sofosbuwir	2014	Sovaldi, Gilead
2013	Simeprewir	2014	Olysio, Janssen-Cilag
2014	Daklataswir	2014	Daklinza, BMS
2014	Ombitaswir + paritaprewir + ritonawir + dasabuwir	2015	Viekirax, AbbVie Exviera, AbbVie
2014	Ledipaswir + sofosbuwir	2014	Harvoni, Gilead
2016	Elbaswir + grazoprewir	2016	Zepatier, MSD
2016	Sofosbuwir + welpataswir	2016	Epclusa, Gilead
2017	Sofosbuwir + welpataswir + woksilaprewir	2017	Vosevi, Gilead
2017	Glecaprewir + pibrentaswir	2017	Maviret, AbbVie

włóknienia wątroby techniką elastografii dynamicznej (TE, *transient elastography*; na przykład aparatem FibroScan), która umożliwia ilościowy pomiar sztywności wątroby w kilopaskalach (kPa) [2, 7]. Pomiary te są także przeprowadzane za pomocą elastografii falą poprzeczną (SWE, *shear wave elastography*) lub metodą ARFI (*acoustic radiation force impulse*) [9, 11]. Ilościowy wynik pomiaru podawany w kPa jest odnoszony do pięciostopniowej (0–4) skali zaawansowania włóknienia wątroby w badaniu histologicznym metodą METAVIR [9, 11, 12]. Według tej skali wynik wynoszący 0 oznacza brak włóknienia, natomiast wartość 4 przemawia za marskością wątroby. Kwalifikacja chorych do leczenia nie wymaga potwierdzenia włóknienia u chorych z pozawątrobową manifestacją HCV oraz u chorych, którzy mają przeciwwskazania do stale jeszcze stosowanej terapii interferonem, jak zaawansowana marskość wątroby, choroby autoimmunologiczne, po przeszczepieniu narządu, ciężka choroba serca, cukrzyca, depresja, choroby tarczycy, niedokrwistość, małopłytkowość lub neutropenię [11, 15]. Należy dodać, że do przed rozpoczęciem leczenia według programu NFZ niezbędne jest wykonanie dodatkowych badań, jak: wiremia HCV-RNA, USG jamy brzusznej, próba ciążowa u kobiet, morfologia krwi, aktywność ALT, AST i fosfatazy zasadowej, stężenie w surowicy bilirubiny, albuminy, kreatyniny, kwasu moczowego, wskaźnik protrombinowy (INR, *international normalized ratio*),

oznaczenie HBsAg, anty-HBs, anty-HBc total i anty-HIV.

Program NFZ leczenia PZW-C jest w Polsce realizowany tylko przez placówki zajmujące się chorobami zakaźnymi i transplantacjami narządów, natomiast gastroenterolodzy, w przeciwieństwie do innych krajów europejskich, nie należą do specjalistów, z którymi NFZ może zakontraktować terapie; fakt ten z pewnością ogranicza dostępność chorych z PZW-C do leczenia HCV.

Leczenie PZW-C preparatami doustnymi prowadzi się według ustalonych schematów i jest ono skuteczne, gdy po 12 tygodniach od jej zakończenia HCV-RNA nie jest wykrywany w surowicy, a osiągnięcie SVR12 przez pacjenta oznacza całkowite wyeliminowanie HCV [11, 12]. W ostatnich kilkunastu latach prowadzone były wielośrodkowe randomizowane badania kliniczne nad nowymi substancjami, które mogłyby skutecznie zahamować replikację HCV z wysokim odsetkiem SVR12 i posiadały niewielkie działania niepożądane [13, 15–18]. W efekcie tego zarejestrowano kilkanaście leków [14]. W tabeli 2 przedstawiono leki stosowane w zakażeniu HCV z podaniem roku ich rejestracji w Stanach Zjednoczonych przez *Food Drug Administration* (FDA) i w Europie przez *European Medicines Agency* (EMA) [11, 14]. Kilka z tych leków zostało zarejestrowanych w Polsce.

Spośród wielu leków z grupy DAA (*direct acting antivirals*) Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby (AASLD,

Tabela 3. Leki przeciwwirusowe zalecane we wszystkich genotypach (GT 1–6) wirusa HCV

Grupa chorych	Wskazania dla genotypów 1–6 (GT-1–6)	
	Sofosbuwir + welpataswir (Epclusa)	Glekaprewir + pibrentaswir (Maviret)
Nieleczeni	GT1–6 Bez marskości lub marskość wyrównana: 12 tyg.	GT1–6 Bez marskości: 8 tyg. Marskość wyrównana: 12 tyg.
Leczeni IFN + RIBA (w tym leczeni IFN + RIBA z innymi DAA)	GT1–6 Bez marskości lub marskość wyrównana: 12 tyg.	GT1, 2, 4, 5, 6 Bez marskości: 8 tyg. Marskość wyrównana: 12 tyg. GT3 Bez marskości lub marskość wyrównana: 16 tyg.

Tabela 4. Leki przeciwwirusowe stosowane w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C, zarejestrowane w Polsce i zalecenia w poszczególnych rodzajach genotypu HCV u chorych z marskością wątroby i bez marskości wątroby według charakterystyk produktu leczniczego

Lek	Genotyp	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby	
			Wyrównana (wg C-P-T)*	Niewyrównana (wg C-P-T)*
Harvoni —1 tabl./d. (sofosbuwir + ledipaswir) **	1, 4, 5, 6	8 tyg. — dotąd nieleczeni 24 tyg. leczeni nieskutecznie	Harvoni ± RIBA***: 12 tyg. Harvoni: 24 tyg.	Przed i po przeszczepieniu: Harvoni + RIBA: 12 tyg. Gdy przeciwwskazana RIBA: Harvoni 24 tyg.
Viekirax 2 tabl./d. (ombitaswir + parytaprewir + rytonawir)****	1a	Viekirax + dazapuwir + RIBA: 12 tyg.	Viekirax + dazapuwir + RIBA: 24 tyg.	Niezalecany
	1b	Viekirax + dazapuwir: 8 tyg (nieleczeni, włóknienie F 0–2)	Viekirax + dazapuwir: 12 tyg.	Niezalecany
	4	Viekirax + RIBA: 12 tyg.		Niezalecany
Exviera 2 × 1 tabl. (dazapuwir)		Tylko z innymi lekami		Niezalecany
Zepatier 1 tabl./d. (grazoprewir + elbaswir)	1a	12 tyg. Zepatier + RIBA: wybrani chorzy (wysokie stężenie HCV-RNA, polimorfizm NS5A): 16 tyg.	Zepatier (1 tabl./d.) (grazoprewir + elbaswir)	Niezalecany
	1b	12 tyg.		Niezalecany
	4	12 tyg. 16 tyg. wybrani chorzy — jak w genotyp 1a		Niezalecany

* marskość wątroby według klasyfikacji Childa Pugh-Turcotte'a (C-P-T); ** można stosować w niewydolności nerek; *** RIBA — rybawiryna; **** Viekirax + dazapuwir + RBA — po przeszczepieniu wątroby 24 tyg.

American Association for the Study of Liver Diseases) rekomenduje od 2017 roku terapię chorych zakażonych wszystkimi genotypami HCV (tzw. leki pangenotypowe) za pomocą dwóch: sofosbuwir + welpataswir (Epclusa) oraz glekaprewir + pibrentaswir (Maviret). Schemat terapii PZW-C tymi lekami według zaleceń AASLD został przedstawiony w tabeli 3.

Rozpoczynając terapię przeciwwirusową u chorego z PZW-C niezbędne jest, jak podano powyżej, określenie genotypu HCV, wykluczenie przeciwwskazań, ustalenie

stopnia włóknienia wątroby [11, 12, 15]. U chorego z rozpoznaniem marskości wątroby konieczne jest określenie jej zaawansowania, pomocna w tym jest skala Childa-Pugh-Turcotte'a [11, 12]. Ponadto, niezwykle ważny jest fakt, czy pacjent kwalifikowany do terapii już wcześniej był leczony nieskutecznie (bez osiągnięcia SVR12), na przykład terapią Peg-IFN-alfa z rybawiryną lub innymi preparatami [8, 11, 12]. Leczenie tymi preparatami trwa najczęściej 12 tygodni, w wyjątkowych sytuacjach klinicznych, zwłaszcza u chorych z marskością wątroby,

Tabela 5. Leki przeciwwirusowe stosowane w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C, zarejestrowane w Polsce i zalecenia w poszczególnych rodzajach genotypu HCV u chorych z marskością wątroby i bez marskości wątroby według charakterystyk produktu leczniczego

Lek	Genotyp	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby	
			Wyrównana (wg C-P-T)	Niewyrównana (wg C-P-T)
Sovaldi 1 tabl./d. (sofosbuwir)	1, 3–6	Sovaldi + RIBA + PegIFN- α : 12 tyg. Gdy nietolerancja IFN: 24 tyg.		
	2	Sovaldi + RIBA: 12 tyg.	Genotypy 1–6: Sovaldi + RIBA: do przeszczepienia	
Epclusa 1 tabl./d. (sofosbuwir + welpataswir)	1–6	12 tyg.	Genotyp 3: Epclusa + RIBA: 12 tyg.	Epclusa + RIBA: 12 tyg.
Daklinaza 1 tabl./d. (daklataswir) tylko z innymi lekami	1, 4	Daklinaza + sofosbuwir 12 tyg.	Daklinaza + sofosbuwir + RIBA 12 tyg.	Daklinaza + sofosbuwir \pm RIBA 24 tyg.

Objaśnienia jak w tabeli 4; PegIFN- α — pegylowany interferon alfa

Tabela 6. Leki przeciwwirusowe stosowane w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C, zarejestrowane w Polsce i zalecenia w poszczególnych rodzajach genotypu HCV u chorych z marskością wątroby i bez marskości wątroby według charakterystyk produktu leczniczego

Lek	Genotyp	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby	
			Wyrównana (wg C-P-T)	Niewyrównana (wg C-P-T)
Maviret 1 tabl./d. (glekaprewir + pibrentaswir)*	1–6	8 tyg.	12 tyg.	
	1, 2, 4–6	Uprzednio leczenia: 8 tyg.	12 tyg.	
	3	16 tyg.	16 tyg.	
Vosevi 1 tabl./d. (sofosbuwir + welpataswir + woksylaprewir)	1–6	8 tyg. Uprzednio leczenia: 12 tyg.	12 tyg. Uprzednio leczenia: 12 tyg.	

Objaśnienia jak w tabeli 4; * Maviret — można stosować w niewydolności nerek

Tabela 7. Leki stosowane w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C i strony internetowe z charakterystykami produktu leczniczego

Lek	Charakterystyka produktu leczniczego — strona internetowa
Harvoni	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
Viekirax	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf
Exviera	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf
Zepatier	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf
Sovaldi	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
Epclusa	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf
Vosevi	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf
Maviret	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf
Daklinaza	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf

jest wydłużane do 24 tygodni. Schematy leczenia PZW-C w zależności od rodzaju genotypu HCV, z uwzględnieniem wydolności wątroby, historii przebytego i nieskutecznego leczenia HCV, opracowane na podstawie obowiązujących charakterystyk produktu leczniczego zostały podane w tabelach 4–6, zaś adresy internetowe poszczególnych preparatów z dostępnymi szczegółowymi opisami w tabeli 7.

Uwzględniając postęp w terapii PZW-C, rejestrację najnowszych i wysoce skutecznych leków pangenotypowych, hamujących replikację wszystkich genotypów HCV oraz najbardziej aktualne rekomendacje międzynarodowe, spośród nowych terapii tabletkowych od lipca 2018 roku dostępny został w programie lekowym NFZ lek sofosbuwir z welpataswirem (Epclusa, firmy Gilead) dla chorych zakażonych genotypem HCV 1–6.

Natomiast dwa kolejne leki pangenotypowe dopuszczone do terapii przez EMA w ubiegłym roku: glekaprewir + pibrentaswir (Maviret, AbbVie) i sofosbuwir + welpataswir + woksylaprewir (Vosevi, Gilead), być może również będą dostępne w Polsce.

Piśmiennictwo:

1. Fralick M, Feld JJ. Hepatitis C virus infection. *CMAJ*. 2015; 187(15): 1159, doi: [10.1503/cmaj.140290](https://doi.org/10.1503/cmaj.140290), indexed in Pubmed: [26303246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303246/).
2. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*. 2014; 46 Suppl 5: S158–S164, doi: [10.1016/j.dld.2014.09.023](https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.023), indexed in Pubmed: [25453870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453870/).
3. Hartleb M, Gutkowski K, Zejda JE, et al. Serological prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in the elderly population: Polish nationwide survey — PolSenior. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24(11): 1288–1295, doi: [10.1097/MEG.0b013e328357632a](https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328357632a), indexed in Pubmed: [22864260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22864260/).
4. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, et al. Efficacy of HCV treatment in Poland at the turn of the interferon era — the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol*. 2016; 2(4): 138–143, doi: [10.5114/ceh.2016.63870](https://doi.org/10.5114/ceh.2016.63870), indexed in Pubmed: [28856278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856278/).
5. Mach TH, Cieśla A, Warunek W, et al. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(12): 434–439, indexed in Pubmed: [22157768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157768/).
6. Mach T, Cieśla A, Sanak M, et al. Znaczenie polimorfizmu IL28B w odpowiedzi na leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego genotypem 1b HCV. *Przegl Gastroenterol*. 2012; 7: 38–42.
7. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014; 61(1 Suppl): S58–S68, doi: [10.1016/j.jhep.2014.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012), indexed in Pubmed: [25443346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443346/).
8. Wong T, Lee SS. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ*. 2006; 174(5): 649–659, doi: [10.1503/cmaj.1030034](https://doi.org/10.1503/cmaj.1030034), indexed in Pubmed: [16505462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505462/).
9. Hartleb M, Milkiewicz P, Mach T, et al. Zakażenie HCV — epidemiologia, wyzwania diagnostyczne i szanse stworzone przez nowe terapie. *Gastroenterologia Kliniczna*. 2016; 8: 75–84.
10. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015; 149(6): 1345–1360, doi: [10.1053/j.gastro.2015.08.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.035), indexed in Pubmed: [26319013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319013/).
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66(1): 153–194, doi: [10.1016/j.jhep.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001), indexed in Pubmed: [27667367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667367/).
12. Myers R, Ramji A, Bilodeau M, et al. An update on the management of chronic hepatitis C: consensus guidelines from the canadian association for the study of the liver. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012; 26(6): 359–375, doi: [10.1155/2012/947676](https://doi.org/10.1155/2012/947676).
13. Karaoui LR, Mansour H, Chahine EB. Elbasvir-grazoprevir: A new direct-acting antiviral combination for hepatitis C. *Am J Health Syst Pharm*. 2017; 74(19): 1533–1540, doi: [10.2146/ajhp160558](https://doi.org/10.2146/ajhp160558), indexed in Pubmed: [28947524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947524/).
14. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9: CD012143, doi: [10.1002/14651858.CD012143.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub3), indexed in Pubmed: [28922704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922704/).
15. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, et al. Polish Group of Experts for HCV. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol*. 2017; 3(2): 47–55, doi: [10.5114/ceh.2017.67782](https://doi.org/10.5114/ceh.2017.67782), indexed in Pubmed: [28856290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856290/).
16. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(27): 2599–2607, doi: [10.1056/NEJMoa1512610](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512610), indexed in Pubmed: [26571066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26571066/).
17. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. ASTRAL-2 Investigators, ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(27): 2608–2617, doi: [10.1056/NEJMoa1512612](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512612), indexed in Pubmed: [26575258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26575258/).
18. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(3): 211–221, doi: [10.1056/NEJMoa1306218](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306218), indexed in Pubmed: [24428467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428467/).