

Przemysław Wosek, Jolanta Gozdowska, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Analiza zmian w schematach leczenia przewlekłego zapalenia wątroby na tle zakażenia HCV na przestrzeni lat

The analysis of the changes in chronic hepatitis C treatment patterns

ABSTRACT

HCV is a single-stranded RNA virus, which usually spreads by parenteral exposure via blood, but also by sexual contacts and vertical transmission from mother to the newborn. Primarily because of its mostly asymptomatic proliferation within the liver, an infection is often diagnosed at late stage of developing disease, when chronic inflammation already caused irreversible harm to the organ leading to its cirrhosis. In this article we try to present the main treatment patterns avail-

able over the years, focusing especially on the common dual therapy PegIFN/RBV and schemes based on Direct Antiviral Agents, including the most promising interferon-free regimens, regarding their effectiveness, side effects, price and possible interactions with other medications, mainly immunosuppressive drugs.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 3, 178–188

Key words: HCV infection, direct antiviral agents, interferon-free therapy, PegIFN/RBV therapy, liver transplantation, SVR, HCV genotypes, side effects, immunosuppression, cost-effectiveness analysis

WSTĘP

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) jest wirusem otoczkowym wyposażonym w jednoniciowy RNA, będący jego materiałem genetycznym. Zidentyfikowano go dopiero w 1989 roku i wtedy okazało się, że odpowiada za większość zapaleń wątroby nazywanych do tego czasu zakażeniami „nie-A, nie-B” [1]. Wyróżniamy obecnie 6 genotypów tego patogenu (GT1-6); podział ten ma wielkie znaczenie w praktyce klinicznej, genotyp wirusa bowiem decyduje o skuteczności zastosowanego leczenia, ryzyku ewentualnego nawrotu po przeszczepieniu wątroby (LTx), a w odniesieniu do najnowszych leków stosowanych w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C

(WZWC) pozwala wybrać najskuteczniejszą kombinację lekową DAA (*direct antiviral agents*).

Wirus HCV jest przenoszony przede wszystkim drogą krwio pochodną (dzięki powszechnemu obecnie badaniu krwi na obecność wirusa liczba zakażeń tą drogą znacznie się obniżyła), przez igły zanieczyszczone materiałem zakaźnym (dotyczy to głównie narkomanów przyjmujących narkotyki dożylnie, ale także salonów tatuażu, stosujących niesterylne sprzęt), przez kontakt seksualny, drogą wertykalną z matki na płód, a także przez wspólne używanie urządzeń do donosowego bądź do odbytowego podawania narkotyków [1]. Szacuje się, że na całym świecie zakażonych jest około 170 milionów osób [2], w Polsce liczba

Adres do korespondencji:

Przemysław Wosek
Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus
ul. Nowogrodzka 59,
02–006 Warszawa
tel.: 510 715 486
e-mail:
przemek.wosek92@gmail.com

ta sięga około 200 000, co oznacza, że choroba dotyczy 0,6% Polaków [3].

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest ważnym problemem medycznym i dużym wyzwaniem diagnostycznym z powodu jego skąpoobjawowego przebiegu (zaledwie 25% pacjentów zgłasza przemijające bóle mięśni i stawów, zmęczenie, u 10% występuje żółtaczka) oraz poważnych konsekwencji wieloletniego niszczenia wątroby przez patogen. W 70–80% przypadków ostre zapalenie wątroby, w większości bezobjawowe, przechodzi w zapalenie przewlekłe, często manifestujące się jedynie ciągłym znużeniem bądź niewielkim powiększeniem wątroby. Wcześniej rozpoznanie możliwe jest dzięki trafnemu powiązaniu zajęcia tego narządu z występującymi niekiedy zaburzeniami pozawątrobowymi. Zakażenie HCV jest najczęstszą z przyczyn mieszanej krioglobulinemii (MC, *mixed cryoglobulinemia*) [4]. Obrazem MC mogą być zapalenie naczyń, nefropatia krioglobulinowa, zapalenie tarczycy. Niecharakterystyczny, często wręcz niemy przebieg kliniczny, a co za tym idzie — późne rozpoznanie powodują stopniowe niszczenie hepatocytów przez wirusa, prowadząc ostatecznie do marskości, której groźne powikłania, takie jak krwawienia z żyłaków przełyku, niejednokrotnie są pierwszym objawem trwającego się od wielu lat zapalenia. Ocenia się, że proces ten przebiegający w wątrobie własnej zajmuje około 20 lat i dotyczy 20% zakażonych pacjentów [2]. Po przeszczepieniu wątroby (LTx, *liver transplantation*) proces ten przebiega znacznie szybciej — marskość stwierdza się po 5–7 latach u 1/3 poddanych transplantacji, a czynnikami predysponującymi do takiego stanu są: niewłaściwie dobrana immunosupresja, wiek przeszczepionej wątroby (im starszy dawca, tym szybsza progresja włóknienia), powikłania ze strony dróg żółciowych, stopień zwłóknienia w pierwszym roku po LTx (minimalne zajęcie narządu w tym przedziale czasowym znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia marskości) oraz zakażenie genotypem 1 HCV [5, 6]. Co ważne, okres między stwierdzeniem marskości a rozwinięciem czynnościowej niewydolności jest znacznie krótszy w wątrobie przeszczepionej niż organie natywnym [7]. Marskość na tle zapalenia spowodowanego przez HCV cechuje się obecnością zmian wielkoguzkowych [8], których względnie prawidłowa sieć naczyń zatokowych pozwala na utrzymanie wystarczającej funkcji narządu jeszcze przez pewien czas po rozwinięciu zaawansowanego zwłóknienia

całego organu pod warunkiem braku dodatkowego obciążenia na przykład przez infekcje lub inwazyjne procedury medyczne [9]. Jest to wtedy tzw. marskość skompensowana. Ucisk zmienionej guzkowato wątroby na naczynia zatokowe skutkuje rozwojem nadciśnienia wrotnego, mogącego prowadzić między innymi do krwawień z żyłaków przełyku. Aktywny stan zapalny przyczynia się jednak do postępującej destrukcji prawidłowego mięszu, w wyniku tego ostatecznie rozwija się czynnościowa niewydolność narządu, manifestująca się między innymi zaburzeniami krzepnięcia, encefalopatią, nasilonym i nieustępującym, mimo prób leczenia, wodobrzuszem. Marskość wątroby prowadzi ostatecznie do zgonu w trzech głównych mechanizmach: nadciśnienia wrotnego z aktywnymi krwawieniami przede wszystkim z żyłaków przełyku, niewydolności wątroby bądź rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) powstającego najczęściej w wyniku marskości. Wszystkie te trzy stany są wskazaniem do przeszczepienia narządu i jako takie rozpatrywane są w oparciu na skali MELD i skali Childa-Pugha. Samo LTx nie jest jednak skutecznym sposobem leczenia zakażenia HCV, dlatego też przeszczepienie bez właściwej i skutecznej terapii przeciwvirusowej skutkuje nawrotem wirerii u 100% pacjentów poddanych operacji [6]. Jak już wspomniano, rozwój włóknienia po LTx jest znacznie szybszy niż w wątrobie własnej, w związku z czym bez wdrożenia skutecznego leczenia część pacjentów ostatecznie wymaga ponownej transplantacji z powodu marskości przeszczepu. Udowodniono, że pacjenci po przeszczepieniu z powodu zakażenia HCV w dłuższej perspektywie mają mniejsze szanse przeżycia niż pacjenci po transplantacji wątroby z innych wskazań [6]. W czasach stosowania terapii interferonowej ponowne LTx u zakażonych HCV było kontrowersyjne. Byli to bowiem pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie, prawdopodobieństwo ponownej wirerii wynosiło u nich praktycznie 100%, a dynamika włóknienia po kolejnym LTx nie była wolniejsza niż po pierwszym przeszczepieniu [7]. Jednocześnie należy pamiętać o ciągłym deficycie organów do przeszczepienia, zaawansowanym wieku chorych poddawanych następnemu przeszczepieniu i o związanych z tym poważnych, często śmiertelnych powikłaniach pooperacyjnych, a także o prawdopodobieństwie wystąpienia cholestatycznego włókniejącego zapalenia wątroby (FCH, *fibrosing cholestatic hepatitis*), będącego przy-

▶▶ W 70–80% przypadków ostre zapalenie wątroby, w większości bezobjawowe, przechodzi w zapalenie przewlekłe, często manifestujące się jedynie ciągłym znużeniem bądź niewielkim powiększeniem wątroby ◀◀

▶▶ Marskość wątroby prowadzi ostatecznie do zgonu w trzech głównych mechanizmach: nadciśnienia wrotnego z aktywnymi krwawieniami przede wszystkim z żyłaków przełyku, niewydolności wątroby bądź rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC) ◀◀

▶▶ Sam zabieg przeszczepienia wątroby bez właściwego i skutecznego leczenia przeciwwirusowego skutkuje nawrotem wiremii u 100% biorców◀◀

kładem szybko postępującej niewydolności wątroby na tle dynamicznego wzrostu wiremii i zapalenia u pacjentów na leczeniu immunosupresyjnym [7]. Cholestatyczne włókniejące zapalenie wątroby nie występuje tak często jak w przypadku zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), ale ponowny LTx jest procedurą szczególnie predysponującą do wystąpienia tego zespołu u pacjentów z HCV [10]. Badania prowadzone w czasach leczenia interferonem wskazują na znaczną śmiertelność z wymienionych powodów u pacjentów po drugiej transplantacji [7]. Jest to wciąż poważny problem medycynologiczny, ponieważ ponowne transplantacje stanowią około 10% wszystkich przeszczepień, z czego 40% dotyczą chorych HCV(+) [6].

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE WZWC

Tematem przewodnim tej pracy jest omówienie aktualnie dostępnych metod farmakologicznego leczenia pacjentów z zachowaną stabilną funkcją wątroby objętej przewlekłym zapaleniem, jak również chorych w okresie przed LTx i po przeszczepie. Obecnie stosowane środki można podzielić na dwie duże grupy: nowe leki w bezpośredni sposób blokujące kluczowe białka enzymatyczne wirusa, tzw. DAA, oraz starszą, rzadziej już wybieraną kombinację pegylowanego interferonu alfa (PegINF) z rybawiryną (RBV), stosowaną przez wiele lat u pacjentów z WZWC. PegINF za pomocą pobudzenia układu immunologicznego osoby zakażonej umożliwia zmniejszenie wiremii lub całkowitą eradykację wirusa, prowadząc w ten sposób do zahamowania rozwoju zapalenia w narządzie. W tym celu łącznie z nim stosuje się analog nukleozydowy — rybawirynę — której mechanizm działania nie jest do końca poznany. Dodanie reszty cukrowej do interferonu w procesie pegylacji poprawia jego biodostępność, wydłuża okres półtrwania, co przekłada się na rzadsze iniekcje leku, a także większą skuteczność przeciwwirusową [11]. Obecnie dostępne są dwa rodzaje tego związku: PegINF-alfa 2a i PegINF-alfa 2b; niektóre badania wskazują na lepszy profil farmakologiczny pierwszego wariantu [12]. Do czasu wprowadzenia DAA była stosowana terapia dwulekowa PegINF/RBV przy zakażeniu którymkolwiek genotypem wirusa HCV, przez 16 do nawet 72 tygodni, w zależności między innymi od zaawansowania zwłóknienia czy wcześniejszego leczenia [13].

Podstawowym wyznacznikiem efektywności wdrożonego leczenia jest trwała odpowiedź

wirusologiczna (SVR, *sustained virologic response*) — SVR12 lub SVR24 — oznaczająca nieobecność materiału genetycznego wirusa we krwi odpowiednio w 12. i 24. tygodniu po ukończeniu terapii. Na jej podstawie z bardzo dużym prawdopodobieństwem można wnioskować o ostatecznej eradykacji HCV. W przypadku omawianego schematu dwulekowego SVR zależy od genotypu wirusa, czasu trwania terapii, zaawansowania zniszczenia wątroby w momencie podjęcia leczenia, wstępnego obciążenia wirusologicznego oraz od skuteczności stosowanej wcześniej kuracji. Po 48 tygodniach podawania PegINF/RBV SVR można osiągnąć u 50% pacjentów z genotypem 1 (GT1) i nawet u 80% chorych z genotypem 2 lub 3 (GT2/3); dane te dotyczą pacjentów ze stabilną czynnością wątroby przy niewielkim udziale w populacji osób z marskością [13]. Dobrym czynnikiem prognostycznym jest poziom wiremii w 12 tygodniu podawania PegINF/RBV. Chorzy, którzy na tym etapie kuracji nie osiągnęli wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR, *early virologic response*), z 95-procentowym prawdopodobieństwem nie uzyskają SVR. W przypadku zakażonych GT1 równie dobrym predyktorem powodzenia terapii jest osiągnięcie szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, *rapid virologic response*). U pacjentów z tym genotypem oraz RVR w 90% przypadków stwierdza się SVR po zakończeniu leczenia [13]. Poza wymienionymi czynnikami mającymi wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u danego pacjenta w przypadku omawianego schematu dwulekowego duże znaczenie przypisuje się polimorfizmowi genu kodującego interleukinę IL-28B. Pod wpływem podanego z zewnątrz PegINF-alfa interleukina ta (IL-28B) stymuluje produkcję endogenego interferonu lambda, mającego duże znaczenie w przeciwwirusowej odpowiedzi ustroju. Niekorzystna kombinacja alleli genu kodującego IL-28B wiąże się z większym nasileniem aktywnego zapalenia w wątrobie oraz ze słabszą odpowiedzią na kombinację PegINF/RBV i w związku z tym — ze zmniejszeniem szans na osiągnięcie SVR; w okresie przed wprowadzeniem DAA miała więc ona wielkie znaczenie dla przeżycia pacjentów z WZWC [14]. Wpływ odmienności IL-28B na efekty leczenia kombinacją interferonową jest na tyle znaczący, że polskie wytyczne dotyczące włączenia terapii trójlekowej złożonej z pierwszych dostępnych DAA, boceprewiru i telaprewiru (odpowiednio BOC/PegINF/RBV i TLV/PegINF/RBV) wskazywały na za-

sadność zbadania polimorfizmu interleukiny [15]. W przypadku korzystnego układu alleli wybrano tańszą, równie efektywną i obciążoną mniejszymi powikłaniami opcję PegINF/RBV (udowodniono porównywalną skuteczność schematu dwulekowego i trójlekowego) [16].

Literatura dostarcza także ciekawe dane na temat dystrybucji poszczególnych genotypów w społeczeństwie. Badania przeprowadzone wśród mieszkańców Krakowa wykazały, że w populacji osób zdrowych (niechorujących na WZWC) częstość występowania korzystnego i niekorzystnego genotypu jest porównywalna. Z kolei wśród chorujących na WZWC wyraźnie dominują rokowniczo niekorzystne kombinacje alleli [17]. Obecność pożądanego polimorfizmu IL-28B umożliwia w niektórych przypadkach samoistną eliminację wirusa przez zainfekowany organizm, a pozostałym chorym pozwala na skuteczniejsze leczenie schematem dwulekowym, dlatego też występuje on rzadziej w populacji pacjentów przewlekle zakażonych [16]. Efektywność dwulekowego schematu PegINF/RBV zmniejsza się o 15% w przypadku stosowania u pacjentów z marskością wątroby [18]. Podobnie sytuacja przedstawia się u chorych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia wątroby. Według niektórych danych tylko u 13% pacjentów z GT1 oraz 56% z GT2/3 można się spodziewać braku nawrotu zapalenia po przeszczepieniu w przypadku wdrożenia leczenia przed LTx [6]. Według autorów innej publikacji u około 20% chorych uzyskujących odpowiedź wirusologiczną po przeszczepieniu (pTVR, *post transplant virologic response*), definiowaną jako nieobecność wirusa we krwi w 12. tygodniu po przeszczepie [18]. Należy przy tym zwrócić uwagę, że nie każdy pacjent uzyskujący SVR12 bezpośrednio przed alokacją narządu osiągnie także pTVR; współwystępowanie obu tych parametrów u chorego określa się jako łączną odpowiedź wirusologiczną (CVR, *combined virologic response*). O braku nawrotu wiremii po LTx decyduje przede wszystkim długość terapii PegINF/RBV przed transplantacją wątroby. Według danych z piśmiennictwa 50% chorych otrzymujących leczenie skutkujące uzyskaniem SVR przez co najmniej 16 tygodni przed operacją nie miało nawrotu zakażenia po przeszczepieniu; z kolei żaden chory, leczony przez maksymalnie 8 tygodni w okresie przedtransplantacyjnym, nie osiągnął pTVR [18]. Innym czynnikiem mającym wpływ na pTVR był czas potrzebny na eliminację wirusa HCV z krwi od momentu rozpoczęcia leczenia; wszyscy

pacjenci, u których w cytowanym badaniu odnotowano brak materiału genetycznego wirusa (zgodnie z przyjętą w nim metodologią) do 16 tygodnia leczenia, uzyskali pTVR [18]. Co ważne, leczenie wdrożone przed LTx nie miało wpływu na wystąpienie ewentualnych działań niepożądanych z nim związanych już po zabiegu (tab. 1). Liczne powikłania występowały jednak w trakcie stosowania PegINF/RBV. Należy szczególnie podkreślić, że opisywana terapia dwulekowa w okresie okołotransplantacyjnym zarezerwowana jest dla dosyć wąskiego grona pacjentów. Niewyrównana marskość wątroby czy niewydolność serca to tylko niektóre z przeciwwskazań do stosowania tego schematu lekowego [13]. Ciężkie powikłania (neutropenia, niedokrwistość, zaburzenia psychiatryczne) często skutkują wcześniejszym przerwaniem terapii, co zgodnie z przytoczonymi danymi niekorzystnie rzutuje na końcowe efekty leczenia. Co więcej, moment przeszczepienia uwarunkowany jest obecnością właściwego organu, z tego też powodu ostateczny czas leczenia, mający tutaj kluczową rolę, nie może być dokładnie przewidziany. Równie trudna sytuacja zachodzi w przypadku pacjentów leczonych tym schematem już po LTx w przypadku stwierdzenia nawrotu, który u osób poddanych zabiegowi w okresie wiremii jest w zasadzie pewny. Dane wskazują na około 30-procentową skuteczność, określaną przez stwierdzenie SVR24 [19]. Osiągnięcie tego parametru zależy w dużej mierze od stanu przeszczepu: stopnia ewentualnego wyjściowego zwłóknienia, wieku dawcy, a poza tym także od genotypu wirusa (SVR jest bardziej prawdopodobne u osób zakażonych genotypem innym niż GT1). Ważną kwestią jest także stan czynnościowy przeszczepionej wątroby: wyjściowo podwyższone stężenie bilirubiny i transaminaz przed rozpoczęciem leczenia może oznaczać wyższe ryzyko jej dekomensacji w wyniku wdrożenia schematu PegINF/RBV [19]. Istotnym powikłaniem stosowania interferonu z rybawiryną po LTx jest sporadycznie występujące przewlekle odrzucanie narządu; dodatkowo specyfiką okresu potransplantacyjnego jest stosowanie immunosupresji, pozwalającej na szybszy wzrost wiremii, a co za tym idzie — wpływającej na słabszy efekt stosowanej farmakoterapii oraz na ryzyko rozwoju opisanego wcześniej FCH [20]. Cyklosporyna czy takrolimus, często stosowane u osób po LTx, z racji swojego szlaku metabolicznego wchodzi w interakcje z obecnie stosowanymi DAA, co zostało dokładnie przeanalizowane

Tabela 1. Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach (leki w grupach wymienione w kolejności alfabetycznej) [3]

Grupy leków	Klasy/leki	Dawka dobową	Najczęstsze działania niepożądane
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, <i>direct acting antivirals</i>)	Inhibitory NS3 (proteazy) Asunaprewir (ASV) Boceprewir (BOC) Parytaprewir (PTV) Symeprewir (SMV) Telaprewir (TVR)	100 mg/d. w 2 dawkach 2400 mg/d. w 3 dawkach 150 mg/d. w 1 dawce* 150 mg/d. w 1 dawce 2250 mg/d. w 2 dawkach	Zmęczenie, świąd, ból głowy, wysypka, nudności, niedokrwistość, bezsenność, biegunka, astenia
	Inhibitory NS5B (polimerazy) Dazabuwir (DSV) Sofosbuwir (SOF)	500 mg/d. w 2 dawkach 400 mg/d. w 1 dawce**	Zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenności, astenia
	Inhibitory NS5A Daklataswir (DCV) Ledipaswir (LDV) Ombitaswir (OBV)	60 mg/d. w 1 dawce 90 mg/d. w 1 dawce** 25 mg/d. w 1 dawce*	Zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenność
	Interferony pegylowane alfa (PegIFNα) PegIFN α 2a PegIFN α 2b	180 μ g/tydzień 1,5 μ g/kg/tydzień	Anoreksja, depresja, bezsenność, biegunka, łysienie, niedokrwistość, neutropenia, zakażenia wirusowe, tachykardia, duszność, bóle mięśni, bóle stawów, zapalenie skóry, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie popędu płciowego
Inne	Rybawiryra (RBV)	1000 lub 1200 mg przy masie ciała 75 kg	Niedokrwistość, neutropenia, zakażenia wirusowe, niedoczynność tarczycy, anoreksja, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, bóle głowy, tachykardia, duszność, biegunka, wymioty

*PTV i OBV występują w jednej tabletkie wraz z rytonawirem (PTV/OBV/r); **SOF występuje w jednej tabletkie z LDV (SOF/LDV)

w dalszej części pracy. Należy pamiętać, że nawet do 20% pacjentów rezygnuje z wdrożonej po przeszczepieniu terapii dwulekowej z powodu jej działań niepożądanych. Odsetek ten jest mniejszy w przypadku stosowania filgastrymu i erytropoetyny, czynników pozwalających na względną normalizację parametrów morfotycznych, których drastyczny spadek jest główną przyczyną przerwania przyjmowania leków, co siłą rzeczy niekorzystnie wpływa na możliwość uzyskania SVR [20]. Małą skuteczność PegINF/RBV po przeszczepieniu można tłumaczyć tym, że w tej grupie pacjentów większość nie odpowiedziała na wcześniejsze próby z tą kombinacją, co wyraźnie wpływa na pooperacyjne wyniki farmakoterapii [20]. Inną kwestią jest moment rozpoczęcia podawania tych leków. Niektóre badania wskazują na wyższość włączenia PegINF/RBV około roku po przeszczepieniu, kiedy obecne są już histopatologiczne dowody objęcia wątroby przewlekłym zapaleniem, ryzyko odrzucenia przeszczepu jest znacznie mniejsze, a dawki leków immunosupresyjnych odpowiednio ograniczone [20]. Inne badania wskazują na nieznaczną przewagę leczenia *preemptive*, czyli zaraz po LTx, dotyczą one jednak połączenia rybawiryry z natywnym interferonem, a nie PegINFalfa [20]. Podsumowując, dwulekowa terapia PegINF/RBV przynosi wyraźną ko-

rzyć terapeutyczną jedynie u części chorych, a liczne i poważne działania niepożądane oraz przeciwwskazania dodatkowo zawężają grupę objętą leczeniem. Dlatego też zaproponowanie nowych środków, cechujących się wysoką skutecznością oraz bezpieczeństwem, było długo oczekiwaną koniecznością.

Terapia celowana, będąca najnowszym trendem wszystkich gałęzi medycyny, pozwoliła na bezprecedensowy postęp także w zakresie leczenia przewlekłych zapaleń wątroby na tle zakażenia wirusowego. Efektem tego rozwoju są nowe leki bezpośrednio blokujące funkcje kluczowych dla aparatu replikacyjnego wirusa białek, które uniemożliwiają w ten sposób jego namnażanie, a co za tym idzie — powodują hamowanie procesu niszczenia mięszu wątroby. Metodę tę wcześniej, z równie spektakularnym skutkiem, zastosowano w terapii zakażenia wirusem HIV, co skłoniło badaczy do wdrożenia analogicznych rozwiązań u pacjentów zakażonych wirusem HCV. Co ciekawe, od momentu upowszechnienia terapii HAART (*highly active antiretroviral therapy*) to HCV był główną przyczyną zgonów z powodu zakażeń wirusowych [1]. Wprowadzenie nowych leków, wyraźnie poprawiających wartości SVR, także u pacjentów uznawanych w czasach terapii PegINF/RBV jako *difficult to treat* (np. pacjentów z marskością wątroby i po LTx), wymagało

jednak dokładnego zbadania cyklu życiowego patogenu. Umożliwiło ono poznanie trzech enzymów bezpośrednio zaangażowanych w proliferację HCV w komórce gospodarza. Są to: proteaza NS3/4A, odpowiedzialna za prawidłowe rozszczepienie poliproteiny powstałej w wyniku translacji na matrycy wirusowego RNA; NS5A — enzym mający pomocniczą funkcję w procesie polimeryzacji materiału genetycznego patogenu, niemniej jednak jego dokładne znaczenie wciąż nie jest precyzyjnie określone; NS5B — białko będące właściwą polimerazą wirusa [1].

W czasach gdy jedynym dostępnym leczeniem były PegINF/RBV, problem braku odpowiedzi i niskiej skuteczności leczenia dotyczył przede wszystkim pacjentów zakażonych genotypem pierwszym; co ważne jest on w skali światowej także najczęstszym stwierdzanym szczepem tego patogenu [21, 22]. Dlatego też pierwsze leki opracowane według opisanej strategii były przeznaczone dla pacjentów właśnie z tą trudną do leczenia odmianą. W 2011 roku na rynek wprowadzono boceprewir (BOC) i telaprewir (TLV) [1]. Te dwa inhibitory proteazy NS3/4A (obecnie rzadko stosowane ze względu na liczne działania niepożądane i mniejszą skuteczność w porównaniu z nowszymi DAA) w potrójnej terapii z PegINF i RBV znacznie zwiększyły szanse wyleczenia osób zakażonych HCV bez marskości wątroby, co zaowocowało wzrostem SVR do nawet 83% w tej grupie chorych [23, 24]. Niemniej jednak zastosowanie tego schematu u osób, które nie odpowiedziały na wcześniejsze klasyczne leczenie dwulekowe wiązało się ze znacznie mniejszą skutecznością terapeutyczną. Podobny problem dotyczył osób z niekorzystnym polimorfizmem interleukiny IL-28. W tych grupach chorych SVR spadał nawet do 50% [25]. Zależności te, charakterystyczne dla klasycznej terapii dwulekowej, wynikały właśnie ze wspólnego zastosowania nowych leków z dawniej używanym interferonem i rybawiryną. Innym poważnym problemem skojarzonym z wdrożeniem nowej metody leczenia zakażenia HCV była konieczność przyjmowania dużej liczby tabletek, a także poważne działania niepożądane inhibitorów proteazy, takie jak zmiany dermatologiczne, znaczny spadek stężenia hemoglobiny, wymagający niekiedy transfuzji krwi, czy niewydolność nerek (tab. 1) [25, 26]. Mimo wysokiej skuteczności przeciwwirusowej odsetek nawrotów zakażenia po leczeniu pierwszą terapią trójlekową, zwłaszcza w porównaniu z nowszymi schematami zawierają-

cymi inne DAA, był nadal wysoki. Związane to było ze stosunkowo łatwym i szybkim rozwojem oporności wirusa HCV na działanie inhibitora NS3/4A [27].

Liczne wady pierwszych związków bezpośrednio hamujących replikację wirusa HCV zmusiły naukowców do poszukiwań kolejnych, bardziej skutecznych i mniej toksycznych substancji. Odpowiednim działaniem okazało się wprowadzenie na rynek drugiej generacji inhibitorów proteazy NS3/4A. Pierwszym z nich był simeprewir (SMV). Dopuszczony do leczenia chorych z genotypem 1 w skojarzeniu z interferonem i rybawiryną, charakteryzował się podobną skutecznością do wcześniejszych terapii trójlekowych, jednak był związany z mniej nasilonymi działaniami niepożądanymi, choć pod względem spektrum były one dość podobne [25]. Jedną z pierwszych terapii bezinterferonowych, stanowiącą ogromny przełom w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby u chorych z genotypem pierwszym HCV, było skojarzenie simeprewiru z sofosbuwirem. Połączenie to jest z powodzeniem stosowane w leczeniu pacjentów zarówno przed LTx, jak i po przeszczepie, co umożliwia osiągnięcie SVR u 77–92% leczonych, w zależności od zaawansowania uszkodzenia narządu [28]. Charakterystyczną cechą simeprewiru jest występująca niekiedy w trakcie jego przyjmowania hiperbilirubinaemia, niezwiązana z uszkodzeniem wątroby; SMV jest bowiem inhibitorem transportera OATP1, odpowiedzialnego za transfer pośredniej bilirubiny z krwi do wnętrza hepatocytu, dlatego też jej wzrostowi nie towarzyszy podwyższenie stężenia transaminaz [25, 29]. Inną kwestią dotyczącą tego leku jest problem wirusowej oporności. Okazuje się, że nosiciele mutacji w genie Q80K znacznie słabiej odpowiadają na schemat SMV/PegINF/RBV, co wyraźnie zmniejsza ich szanse na osiągnięcie SVR przy tej terapii przeciwwirusowej. W związku z tym, że nawet do 25% pacjentów spośród populacji zakażonej HCV może być nosicielami opisanej mutacji, przed zastosowaniem tej trójlekowej kombinacji wskazane jest jej wykluczenie [1]. Niemniej jednak opisana zmiana w sekwencji nukleotydowej Q80K w żaden sposób nie wpływa na efektywność dwulekowej terapii SMV/SOF [1]. Innym przedstawicielem drugiej generacji inhibitorów proteazy NS3/4A jest perytaprewir, który w skojarzeniu z innymi DAA (ombitaswirem, dazabuwirem) oraz inhibitorem cytochromu CYP3A4 (rytonawirem) stosuje się w leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 wirusa, przy czym

chorzy z genotypem 4 otrzymują kombinację niezawierającą dazabuwiru [30]. W grupie chorych bez marskości wątroby kombinacja ta, w skojarzeniu z rybawiryną dodatkowo wzmacniająca działanie przeciwwirusowe, pozwala na uzyskanie SVR u ponad 90% osób poddanych tej terapii [31, 32]. Co więcej, typowe działania niepożądane dla tego schematu to zmęczenie, nudności czy biegunka, a poważniejsze działania w postaci zmniejszenia stężenia hemoglobiny są związane z zastosowaniem u części pacjentów wspomnianej RBV [31]. Okazuje się jednak, że pacjenci z korzystniejszym w przypadku tego schematu podtypem genotypu 1 (1b) uzyskują równie wysokie wartości SVR, przyjmując skojarzenie niezawierające rybawiryny [32].

W 2013 roku prawdziwym przełomem w rozwoju nowoczesnych sposobów leczenia zakażenia HCV było wprowadzenie na rynek sofosbuwiru (SOF) [33]. Związek ten, będący niekompetycyjnym inhibitorem polimerazy NS5B, z racji miejsca i sposobu działania może być stosowany w leczeniu pacjentów z każdym genotypem wirusa. Sofosbuwir hamuje bowiem krytyczny moment proliferacji patogenu; przez przyłączenie się do centrum aktywnego polimerazy hamuje funkcjonowanie fragmentu tej cząsteczki, która w każdej jednostce wirusowej jest praktycznie niezmienna, a zarazem niezbędna do prawidłowego namnażania. Dlatego też jakakolwiek zmiana struktury tego elementu polimerazy, mimo oczywistego rozwoju oporności na SOF, wiąże się ze znacznym spadkiem potencjału replikacyjnego HCV, w związku z czym zmutowany szczep przestaje mieć jakiegokolwiek znaczenie w rozwoju zapalenia wątroby u osoby zakażonej [34]. W badaniach *in vitro* scharakteryzowana została mutacja w obrębie genu S282T, jednakże u osób z nawrotem zakażenia po kuracji z zastosowaniem SOF, co zdarza się niezwykle rzadko, dotychczas jedynie u jednej osoby wyizolowano szczep zawierający tę mutację [34]. Pierwszym schematem zawierającym SOF, zatwierdzonym do leczenia pacjentów z genotypem 2 i 3, było jego skojarzenie z rybawiryną, które pacjentom bez marskości wątroby gwarantuje SVR w zakresie od 56% do ponad 90%, w zależności od genotypu i czasu trwania leczenia [34, 35], przy słabo nasilonych działaniach niepożądanych, takich jak zmęczenie czy bóle głowy, wynikających także z dołączenia RBV (tab. 1) [34]. W przypadku chorych z genotypem 1 i 4 początkowym schematem zawierającym nukleotydowy inhibitor NS5B było

jego skojarzenie z PegINF/RBV: wyniki takiej terapii zależały od wymienionych wcześniej czynników mających wpływ na skuteczność klasycznej terapii dwulekowej [35]. Podstawą obecnej farmakoterapii wirusowego zapalenia wątroby opartej na SOF są przede wszystkim dwulekowe połączenia bezinterferonowe, takie jak wcześniej wspomniane SMV/SOF czy skojarzenie lepidaswiru (inhibitora NS5A) z sofosbuwirem [34]; kombinacje te spowodowały znaczną poprawę jakości leczenia okołotransplantacyjnego chorych zakażonych HCV, także tych ze zdekompenowaną funkcją narządu [27].

Rozwój nowoczesnych form leczenia zakażenia HCV można najlepiej prześledzić, biorąc pod uwagę różne stadia uszkodzenia wątroby oraz odmienne sytuacje kliniczne, związane przede wszystkim z leczeniem zarówno przed przeszczepieniem tego narządu, jak i po nim. Należy mieć przy tym na uwadze dynamiczny postęp tego obszaru medycyny i ciągle wprowadzanie kolejnych, coraz skuteczniejszych substancji i schematów leczenia, które siłą rzeczy nie mogły zostać ujęte w niniejszej pracy poglądowej. Opisano tu tylko niektóre sposoby leczenia, w celu poznania kompletnej listy stosowanych leków zaleca się zapoznanie z aktualnymi wytycznymi. Wcześniej przedstawione wartości liczbowe dotyczą głównie chorych bez marskości wątroby. Znaczne zaawansowanie zwłóknienia organu, nieprowadzące jeszcze do jego czynnościowej dekompensacji, okazuje się czynnikiem zmniejszającym skuteczność przynajmniej części schematów leczenia zawierających DAA. Dobrze to widać na przykładzie pierwszych terapii z użyciem telaprewiru i boceprewiru. Trójlekowy schemat TLV/PegINF/RBV czy BOC/PegINF/RBV zastosowany u pacjentów z rozpozną marskością wątroby pozwalał na osiągnięcie SVR nieprzekraczającego 50%, wiążąc się jednocześnie z częstszymi działaniami niepożądanymi niż u osób bez znacznego zwłóknienia narządu [36]. Problem mniejszej skuteczności nie ominął też kombinacji SOF/RBV, szczególnie w przypadku pacjentów z genotypem 3 wirusa HCV. W tej konkretnej grupie chorych, głównie wśród wcześniej leczonych, wartości SVR nie różnią się już tak znacznie od wyników osiąganych przy użyciu klasycznej terapii dwulekowej PegINF/RBV jak w przypadku leczenia zakażeń innymi genotypami [1, 27, 34]. Niemniej jednak nowoczesne schematy zawierające DAA w ogromnej większości stanowią przełom w terapii przeciwwirusowej pacjen-

►► Nowoczesne schematy leczenia (DAA) stanowią przełom w terapii przeciwwirusowej pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby — prowadzą do osiągnięcia SVR u 80–90% leczonych ◀◀

tów ze skompensowaną marskością wątroby — prowadzą do osiągnięcia SVR u 80–90% leczonych [27]. Problem efektywności i zasadności leczenia zakażenia HCV jest znacznie bardziej złożony w przypadku chorych z symptomami dekompensacji funkcji narządu. Postępująca marskość prowadzi bowiem do utworzenia przetok naczyńniowych omijających wątrobowe sinusoidy, w których dochodzi do właściwej wymiany substancji między płynącą krwią a hepatocytom. W wyniku tego zmniejsza się procent wchłoniętej dawki leku dostającej się do docelowego miejsca działania, czyli wątroby [27]. Innym czynnikiem oddziałującym na farmakokinetykę związków bezpośrednio wpływających na replikację wirusa HCV jest zbyt mała ilość czynnego miąższu wątroby, zdolnego do właściwego metabolizmu zażywanych leków. Z przedstawionych wcześniej zależności wynikają dwa kluczowe dla farmakoterapii zakażenia HCV fakty: wyraźne obniżenie wartości SVR w porównaniu z wynikami osiąganymi przy mniej zaawansowanym zwłóknieniu narządu oraz większa toksyczność stosowanego schematu leczenia [27]. Ostatnia zmienna zależy jednakże od tego, w jakim stopniu dany związek jest metabolizowany i wydalany przez wątrobę. Za przykład może posłużyć SMV, którego metabolizm odbywa się właśnie w hepatocytach, dlatego też u osób z marskością wątroby istnieje wyraźne ryzyko jego akumulacji [1]. Szczególną uwagę należy zwrócić także na pacjentów stosujących skojarzoną terapię perytaprawirem, ombitaswirem i dazabuwirem pod kątem ewentualnego nasilenia działań niepożądanych wynikających z podobnej drogi eliminacji podanych związków [33]. Z kolei SOF, usuwany głównie pod postacią nieaktywnych metabolitów wraz z moczem, może być podawany pacjentom bez względu na stan wydolności wątroby [34]. Zaawansowane zwłóknienie i marskość u części pacjentów współistnieją jednak ze znacznym zmniejszeniem szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), prowadzącym do nagromadzenia w organizmie pochodnych SOF. Dlatego też odstawienie SOF musi nastąpić w momencie spadku filtracji kłębuszkowej poniżej 30 ml/min [29]. W ostatnim czasie pojawiają się głosy proponujące zmniejszenie dawki inhibitora polimerazy NS5B u pacjentów z tak znacznie upośledzonym klirensiem nerkowym. Zasadność takiego założenia jest aktualnie badana [29]. Kolejnym problemem, któremu sprostać musi klinicysta decydujący się na leczenie za

pomocą DAA pacjentów z zaawansowaną marskością, są interakcje między stosowanymi środkami. Okazuje się, że pacjenci z marską wątrobą przyjmują średnio dwukrotnie więcej leków (przeciętnie 4, lecz zakres waha się od 1 do nawet 14) niż chorzy o mniejszym nasileniu zwłóknienia narządu [37]. Bardzo ważnym aspektem dotyczącym włączania nowych schematów leczenia przeciwwirusowego jest kwestia ich rzeczywistej skuteczności w perspektywie długofalowej opieki nad zakażonym pacjentem. W każdej sytuacji klinicznej innej niż dekompensacja wątroby, osiągnięcie SVR w udowodniony sposób koreluje ze zmniejszoną śmiertelnością oraz z wyraźną poprawą jakości życia. Składa się na to zmniejszone ryzyko rozwoju lub progresji chorób w bezpośredni sposób związanych z niewydolnością wątroby, na przykład cukrzycy, czy tych występujących pod wpływem przewlekłego zakażenia HCV — chłoniaków [27]. W przypadku pacjentów ze zdekompensowaną marskością zależność ta nie jest już tak oczywista. Leczenie tej grupy osób, w zdecydowanej większości oczekujących na transplantację, ma na celu osiągnięcie jednego z dwóch kluczowych punktów końcowych: wyeliminowanie wirusa i w konsekwencji poprawę czynności wątroby na tyle, aby czasowo bądź całkowicie odroczyć w czasie przeszczepienie, lub eliminację patogenu przed zaplanowanym LTx [23]. Opisane wcześniej zmiany patofizjologiczne, wpływające na zaburzoną farmakokinetykę stosowanych leków, decydują o występowaniu nietypowych dla danych schematów leczenia działań niepożądanych. I tak, terapie trójlekowe zawierające inhibitory proteazy pierwszej generacji, podobnie jak czterolekowe kombinacje z perytaprawirem, mogą nasilać epizody dekompensacji, natomiast schemat SOF/RBV może prowadzić do kwasicy mleczanowej [27]. W związku z tym tylko niektóre schematy leczenia dopuszczono do stosowania w tak ciężkiej sytuacji klinicznej. Są to głównie terapie oparte na SOF, pierwsza z nich to 48-tygodniowa kuracja SOF/RBV [1]. Obecnie najbardziej skutecznym połączeniem wydaje się bezinterferonowe skojarzenie SOF/LDV, cechujące się wysokim odsetkiem SVR, wynoszącym nawet 90%, przy względnie słabo nasilonych działaniach niepożądanych jak na tak zaawansowane zmiany destrukcyjne narządu [28]. Niemniej jednak dane te pochodzą z nielicznych badań przeprowadzonych na wąskiej i specyficznej grupie pacjentów, ponieważ kwestia zasadności terapii chorych oczekujących na przeszczepienie jest wciąż nierozwią-

zana. Leczenie u większości chorych wiąże się jedynie z nieznaczną poprawą czynności wątroby, niezmieniającą obrazu ogólnej dekompenсации narządu, co znajduje swoje przełożenie w punktacji skal *Model of End Stage Liver Disease* (MELD) i *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) oraz przesunięciach na liście oczekujących na LTx. Warunkuje to dłuższe oczekiwanie pacjenta na przeszczepienie, które mimo skutecznego leczenia, definiowanego jako osiągnięcie SVR, może być nadal tak samo pilne [27, 28]. Mając na uwadze świetne wyniki leczenia przeciwwirusowego nowymi schematami już po transplantacji oraz duże ryzyko rozwinięcia śmiertelnego epizodu dekompenсации u pacjenta oczekującego na liście, decyzję o momencie rozpoczęcia farmakoterapii należy podejmować z wielkim wyczuciem.

Wyznacznikiem przełomu, jaki dokonał się w ostatnich latach w wyniku wprowadzenia do praktyki klinicznej nowych terapii przeciw wirusowi HCV, jest wyraźna poprawa skuteczności leczenia zakażonych pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Z racji stosowanej immunosupresji grupa ta jest szczególnie narażona na powikłania związane z interakcjami ze stosowanymi u nich lekami immunosupresyjnymi. Takrolimus i cyklosporyna są metabolizowane głównie przez enzymy zawarte w cytochromie CYP3A4, dlatego też jakkolwiek wpływ na aktywność tych enzymów zwiększa istotnie ryzyko powikłań. Problem ten po raz pierwszy zauważono w trakcie podawania pacjentom po LTx kombinacji TLV/PegINF/RBV oraz BOC/PegINF/RBV [23]. Mimo wysokiej skuteczności, wahającej się według różnych badań między 20–71% [38], inhibicja CYP3A4 przez inhibitory proteazy NS3/4A znacznie zwiększała ryzyko ciężkich działań niepożądanych z powodu podwyższonego stężenia we krwi inhibitorów kalcineuryny [37]. Podobny problem kliniczny dotyczy pacjentów przyjmujących czterolekową kombinację zawierającą rytonawir, związek silnie hamujący aktywność enzymatyczną cytochromu [13]. W tej grupie standardowym postępowaniem jest zmniejszenie dawek immunosupresantów. Pozwala to na utrzymanie ich właściwego stężenia i jednocześnie zapewnia skuteczną eradykację wirusa u ponad 90% pacjentów bez marskości przeszczepu [38]. Pozostałe schematy nie wymagają tak rygorystycznego modyfikowania dawek leków immunosupresyjnych, a ich efekt jest porównywalny do osiąganego u pacjentów, którzy nie wymagali przeszczepienia. Wyjątkiem pozostaje simeprewir, którego nie

można stosować jednocześnie z cyklosporyną [28]. Nowe schematy bezinterferonowe stanowią ogromną szansę dla pacjentów z FCH oraz dekompenacją czynności przeszczepu na tle marskości. Leczenie kombinacją SOF/RBV w ramach tak zwanego *compassionate treatment* pacjentów z tak zaawansowanymi zmianami, dającymi nikłe szanse wyleczenia klasyczną terapią dwulekową, pozwoliło na osiągnięcie SVR u około 60% badanych [28]. Istotną i wciąż nierozwiązaną kwestią dotyczącą osób po przeszczepieniu, u których w próbkach krwi w momencie LTx wciąż występował materiał genetyczny wirusa, pozostaje problem momentu rozpoczęcia leczenia. W przypadku aktualnie stosowanych schematów, również tych bezinterferonowych, wymagane jest potwierdzenie nawrotu choroby między innymi na podstawie biopłatów wątroby. Z powodu korzystniejszego profilu bezpieczeństwa nowych sposobów leczenia w porównaniu z klasyczną terapią dwulekową kwestia rozpoczynania terapii *preemptive* pozostaje otwarta i wymaga dalszych analiz [23].

Przy wszystkich zaletach nowych leków stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby istotną wadą jest ich wysoka cena. Dzienna kuracja kombinacją SOF/LDV kosztuje około 1200 USD [34], co w porównaniu z 48-tygodniową klasyczną terapią opiewającą na 28 000 USD [6], mimo odmiennego dawkowania, jest niebagatelną różnicą. Mimo to istnieją analizy typu *cost-effectiveness* wskazujące na wyższość nowych schematów terapeutycznych, także w aspekcie ekonomicznym [21]. Z powodu większej skuteczności, mniejszej liczby nawrotów i powikłań, a co za tym idzie — mniejszej liczby hospitalizacji, związanych chociażby z koniecznością retransplantacji, ostateczna cena leczenia opartego na DAA może się okazać niższa. Nadal jednak koszt pełnej kuracji bezinterferonowej, często oscylujący w granicach 100 000 USD [26], pozostaje poza zasięgiem jednostek zdrowotnych w wielu krajach. Ważną niewiadomą są także odległe, potencjalne powikłania związane ze stosowaniem DAA. Pierwsze tego typu leki wprowadzono do praktyki klinicznej w 2011 roku, dlatego też w celu uzyskania szerszych informacji na temat pełnego profilu działań niepożądanych pacjenci powinni być obserwowani także po zakończeniu cyklu leczenia. Podstawowym problemem, jedynie częściowo rozwiązany przez wprowadzenie DAA, jest skuteczność leczenia zaawansowanej marskości i dekompenсации czynności wątroby. Po raz

►► Z powodu większej skuteczności leczenia, mniejszej liczby nawrotów i powikłań, a co za tym idzie — mniejszej liczby hospitalizacji, związanych chociażby z koniecznością retransplantacji, ostateczna cena leczenia opartego na DAA może okazać się niższa◀◀

kolejny potwierdza to niepodważalną tezę, że żaden lek nie przewyższy swoją skutecznością rozpoznania choroby we wstępnym okresie jej rozwoju, a farmakoterapia zawsze powinna iść w parze z dokładną diagnostyką. W przypadku przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby jest to szczególnie trudne z powodu mało charakterystycznego przebiegu choroby.

Dlatego też powiązanie przewlekłego zmęczenia, trombocytopenii, białkomoczu, niedoczynności tarczycy ze zmianami w wątrobie może nakierować na rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby, a w obliczu dostępnych, szczegółowo opisanych schematów leczenia może zakończyć się szybkim sukcesem terapeutycznym.

STRESZCZENIE

Wirus HCV jest jednoniciowym RNA wirusem, który szerzy się przede wszystkim drogą krwiopochodną, ale także przez kontakty seksualne oraz zakażenie wertykalne. Z powodu często bezobjawowego namnażania patogenu w wątrobie infekcja z reguły jest rozpoznawana na późnym etapie, kiedy przewlekłe zapalenie doprowadziło już do nieodwracalnego uszkodzenia narządu, prowadząc do jego marskości. W pracy przedstawiono główne schematy leczenia zakażenia HCV dostępne na przestrzeni lat, ze szczególnym zwróceniem uwagi na klasyczną

terapię dwulekową PegINF/RBV oraz nowe kombinacje oparte na DAA (*direct antiviral agents*), wśród których należy wyróżnić skojarzenia bezinterferonowe. W analizie uwzględniono: skuteczność, działania niepożądane, koszt oraz możliwe interakcje z innymi związkami, a przede wszystkim z lekami immunosupresyjnymi.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 3, 178–188

Słowa kluczowe: zakażenie HCV, terapia bezinterferonowa, klasyczna terapia dwulekowa, przeszczepienie wątroby, SVR, genotypy HCV, działania niepożądane, immunosupresja, analiza koszt–efektywność

1. Gogela N.A., Lin M.V., Wisocky J.L., Chung R.T. Enhancing our understanding of current therapies for Hepatitis C virus (HCV). *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2015; 12: 68–78.
2. Wang C.S., Ko H.H., Yoshida E.M., Marra C.A., Richardson K. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C Virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am. J. Transpl.* 2006; 6: 1586–1599.
3. Halota W., Flisiak F., Boroń-Kaczmarek A. i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV — 2015. <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PZW-C-PGE-2015.pdf>.
4. Clodoveo Ferri V., Mascia M.T. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18: 54–63.
5. Vinaixa C., Rubin A., Aguilera V., Berenguer M. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Ann. Gastroenterol.* 2013; 26: 304–313.
6. Neumann U.P., Berg T., Bahra M. i wsp. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J. Hepatol.* 2004; 41: 830–836.
7. Berenguer M., Prieto M., Palau A. i wsp. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003; 9: 228–235.
8. Cieślak B., Dudek K., Giercuszkiewicz D. Chirurgia dróg żółciowych i wątroby. T. 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013.
9. Kruś S., Skrzypek-Fakhoury E. Patomorfologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
10. Xiao S.Y., Lu L., Wang H.L. Fibrosing cholestatic hepatitis: clinicopathologic spectrum, diagnosis and pathogenesis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2008; 1: 396–402.
11. Luxon B.A., Grace M., Brassard D., Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1363–1383.
12. Hadziyannis S.J., Sette H. Jr, Morgan T.R. i wsp.; PEGASYS International Study Group. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 346–355.
13. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
14. Eurich D., Boas-Knoop S., Ruehl M. i wsp. Relationship between the interleukin-28b gene polymorphism and the histological severity of hepatitis C virus-induced graft inflammation and the response to antiviral therapy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17: 289–298.
15. http://www.prometeusze.pl/galeria/NFZ/2012-12-21_program-lekowy-18-2.pdf.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 60: 392–420.
17. Kaczor M.P., Seczyńska M., Szczeklik W., Sanak M. IL28B polymorphism (rs12979860) associated with clearance of HCV infection in Poland: systematic review of its prevalence in chronic hepatitis C patients and general population frequency. *Pharmacol. Rep.* 2015; 67: 260–266.
18. Everson G.T., Terrault N.A., Lok A.S. i wsp.; Adult-to-adult living donor liver, transplantation cohort study. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2013; 57: 1752–1762.

Piśmiennictwo

19. Berenguer M., Palaud A., Aguilera V. i wsp. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 679–687.
20. Xirouchakis E., Triantos C., Manousou P. i wsp. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J. Viral Hepat.* 2008; 15: 699–709.
21. Vitale A., Spolverato G., Burra P. i wsp.; Liver Transplantation NITp working group. Cost-effectiveness of pretransplant sofosbuvir for preventing recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Transplant. Int.* 2015; 28: 1055–1065.
22. Paul Y., Kwo P.Y., Badshah M.B. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2015; 20: 235–241.
23. Roche B., Coilly A., Roque-Afonso A.M., Samuel D. Interferon-free hepatitis C treatment before and after liver transplantation: the role of HCV drug resistance. *Viruses* 2015; 7: 5155–5168.
24. Nakayama M., Kobayashi H., Fukushima K. i wsp. Predictive factors for 24 weeks sustained virologic response (SVR24) and viral relapse in patients treated with simeprevir plus peginterferon and ribavirin. *Hepatol. Int.* 2016; 10: 158–168.
25. Ogawa E., Furusyo N., Kajiwara E. i wsp. Comparative effectiveness and safety study of triple therapy with simeprevir or telaprevir for non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30: 1759–1767.
26. Suwanthawornkul T., Anothaisintawee T., Sobhonslidsuk A. i wsp. Efficacy of second generation direct-acting antiviral agents for treatment naïve hepatitis C genotype 1: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 31: 10.
27. Maan R., van der Meer A.J. Recent advances in managing chronic HCV infection: focus on therapy in patients with severe liver disease. *F1000Res.* 2016; 17: 5.
28. Cholongitas E., Pipili C., Papatheodoridis G. Interferon-free regimens for the treatment of hepatitis C virus in liver transplant candidates or recipients. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 9526–9533.
29. Hill L. Hepatitis C virus direct-acting antiviral drug interactions and use in renal and hepatic impairment. *Top. Antivir. Med.* 2015; 23: 92–96.
30. http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150115130406/anx_130406_pl.pdf.
31. Feld J.J., Kris V., Kowdley K.V. i wsp. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1594–1603.
32. Andreone P., Colombo M.G., Enejesa J.V. i wsp. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359–365.
33. Lisa A., Raedler L. Viekira Pak (Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir Tablets; Dasabuvir Tablets): all-oral fixed combination approved for genotype 1 chronic hepatitis C infection. *Am. Health Drug Benefits* 2015; 8: 142–147.
34. Noell B.C., Besur S.V., deLemos A.S. Changing the face of hepatitis C management — the design and development of sofosbuvir. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 24: 2367–2374.
35. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. i wsp. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1878–1887.
36. Boccaccio V., Bruno S. Management of HCV patients with cirrhosis with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2014; 34: 38–45.
37. Honer Z., Siederdisen C.H., Maasoumy B. i wsp. Drug-drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62: 561–567.
38. Kwo P.Y., Mantry P.S., Coakley E. i wsp. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 2375–2382.
39. Dore G.J., Conway B., Luo Y. i wsp. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: the MALACHITE-I/II trials. *J. Hepatol.* 2016; 64: 19–28.