

REKOMENDACJE LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU C W ROKU 2023 POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV - poprawione

POLSKA GRUPA EKSPERTÓW HCV: Krzysztof Tomaszewicz¹, Robert Flisiak², Jerzy Jaroszewicz³, Piotr Małkowski⁴, Małgorzata Pawłowska⁵, Anna Piekarska⁶, Krzysztof Simon⁷, Dorota Zarębska-Michaluk⁸

1 Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

2. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

3. Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

4 Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

5 Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu

6. Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi

7. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

8. Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Zalecenia określają zasady diagnozowania i leczenia zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) zgodnie z najnowszą wiedzą. Głównym celem terapii zakażenia HCV jest wyeliminowanie wirusa z organizmu, co w konsekwencji prowadzi do zatrzymania postępu lub regresji zmian chorobowych w wątrobie. Aktualna wersja zaleceń przyznaje priorytet schematom pangentypowym i zawiera wytyczne dla specjalnych populacji pacjentów, takich jak dzieci, pacjenci z marskością wątroby, zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), pacjenci z niewydolnością nerek, niewydolnością wątroby i brakiem odpowiedzi na wcześniejsze terapie oraz pacjenci w okresie okołoprzeszczepowym.

Słowa kluczowe: HCV, zalecenia, terapia, wirusowe zapalenie wątroby, wątroba.

WSTĘP

Choroba wątroby wywołana zakażeniem HCV rzadko jest rozpoznawana na podstawie obrazu klinicznego, gdyż zwykle przez wiele lat przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W związku z tym identyfikacja zakażenia często jest przypadkowa lub oparta na analizie czynników ryzyka, co prowadzi do wykrycia przeciwciał anti-HCV. Oddzielną grupę chorych stanowią osoby z manifestacjami pozawątrobowymi infekcji HCV, u których choroby innych narządów lub układów stanowiły podstawę wykonania badań serologicznych. W ostatnich latach w Polsce przeciwciała anti-HCV stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców, natomiast obecność kwasu nukleinowego wirusa (HCV-RNA), świadcząca o aktywnym zakażeniu u około 0,4%. Istnieje duża różnorodność występowania obu wykładników infekcji w zależności od grupy badanej. Może to wskazywać, na szacunkową liczbę osób zakażonych HCV w populacji polskiej sięgającą 140 tysięcy osób [1-4].

W związku z napływem w bieżącym roku istotnej liczby uchodźców, zarówno ekonomicznych, jak i przede wszystkim będącym konsekwencją wojny w Ukrainie, całkowita liczba osób zakażonych w Polsce mogła w ostatnim czasie znacząco wzrosnąć. Zdecydowana większość zakażeń wśród obywateli polskich jak i innych narodowości nie została dotychczas zdiagnozowana. Sytuacji nie ułatwia fakt, że strategia badań przesiewowych dla Polski powinna obejmować badania populacyjne, natomiast zdecydowanie mniejsze znaczenie ma wyodrębnianie tzw. grup zwiększonego ryzyka. Przykładem właściwego postępowania noszącego cechy skriningu populacyjnego jest badanie przesiewowe anti-HCV u kobiet w wieku rozrodczym w ramach rutynowych badań ginekologicznych, a nie tylko badanie ciężarnych, jak ma to miejsce obecnie [4,5,6]. Jak wykazały badania realizowane w ramach projektu EpiTer-2 w Polsce dominuje genotyp (GT) 1b (82%), inne genotypy to: GT3 (11,3%), GT4 (3,5%) i GT1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 są rozpoznawane sporadycznie [1]. Rozkład genotypów w populacji polskiej ulega niewielkim zmianom w kolejnych latach i wykazuje pewne zróżnicowanie geograficzne.

Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach, często na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U około 20% przewlekłe zakażonych HCV wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię mieszaną (często przebiegającą bezobjawowo) i chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (szczególnie DLBCL i MZL), jak również cukrzycę typu 2, autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, przewlekłe choroby nerek, depresję, liszaj plaski. Ponadto sprzyja rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych [7,8].

Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, w konsekwencji zatrzymanie się lub cofnięcie zmian histologicznych w wątrobie, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (HCC), a także zapobieganie nowym zakażeniom. Zakażeni HCV powinni być kwalifikowani do leczenia jak najszybciej. Jednak u osób z zaawansowanym, zwłaszcza rozsiałym procesem nowotworowym, decyzja o leczeniu zakażenia HCV powinna być podejmowana z uwzględnieniem potencjału życiowego.

PRZEBIEG ZAKAŻENIA HCV

OSTRE ZAKAŻENIE HCV

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest wykazanie obecności anty-HCV i/lub HCV RNA u osoby wcześniej seronegatywnej po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV. Dodatkowo za ostrym zapaleniem wątroby typu C może przemawiać towarzysząca w takim przypadku wysoka aktywność aminotransferazy alaninowej. Należy pamiętać, że HCV RNA wykrywa się już po 1–3 tygodniach od zakażenia, natomiast przeciwciała anty-HCV dopiero po 4–10 tygodniach. W okresie pojawienia się pierwszych objawów klinicznych anty-HCV są obecne tylko u 50–70% chorych. U części z nich przeciwciała anty-HCV w ogóle nie występują, toteż niekiedy o zakażeniu przesądza wyłącznie obecność HCV RNA w surowicy krwi [8,9].

Pacjenci z ostrym zakażeniem HCV powinni być leczeni po wstępnej diagnozie bez oczekiwania na ewentualną samoistną eliminację zakażenia. Wyniki badań wskazują na wysoką skuteczność terapii bezinterferonowych, dlatego chorzy z rozpoznanym ostrym WZW-C powinni być niezwłocznie kwalifikowani do leczenia przeciwwirusowego zgodnie z opisanymi poniżej zasadami [10,11].

PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIA HCV

U około 20-40% osób z ostrym zakażeniem HCV dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa, a u pozostałych zakażenie przybiera formę przewlekłą. Może ono prowadzić do przewlekłego zapalenia wątroby, którego konsekwencją u części pacjentów jest marskość i rak wątrobowokomórkowy, jak też wspomniane wcześniej manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV [11].

ZALECENIA OGÓLNE

Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego musi uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa leków przeciwwirusowych. Pacjent powinien być poinformowany o czasie trwania terapii, potencjalnych działaniach niepożądanych każdego leku, możliwych interakcjach z innymi stosowanymi przez niego lekami oraz o znaczeniu przestrzegania zalecanego schematu leczenia, a także o zasadach kontynuowania i przerywania terapii.

WYKRYWANIE ZAKAŻEŃ HCV

Realizując cele wyznaczone przez Światową Organizację Zdrowia w zakresie eliminacji wirusowych zapaleń wątroby jako zagrożenia zdrowia publicznego, należy dążyć do maksymalnego upowszechnienia badań przesiewowych wykrywających przeciwciała anty-HCV, z późniejszym potwierdzeniem aktywności zakażenia poprzez wykrywanie HCV RNA w ramach kwalifikacji do leczenia [13]. Badania przesiewowe w kierunku anty-HCV powinny być realizowane z wykorzystaniem zarówno klasycznych metod laboratoryjnych i jak i szybkich testów kasetkowych, które mają już powszechnie uznaną wartość diagnostyczną.

Badania przesiewowe powinny być realizowane przede wszystkim w:

- podstawowej opiece zdrowotnej, ze względu na dostępność dla pacjentów;
- szpitalnych oddziałach ratunkowych (izbach przyjęć), ze względu na wysoki odsetek osób które w przeszłości mogły być eksponowane na zakażenie (wielokrotne hospitalizacje);
- zakładach karnych, ze względu na szczególnie wysoką częstość zakażeń HCV.

OCENA ZAAWANSOWANIA CHOROBY WĄTROBY

Wraz z pojawieniem się leków pangenotypowych, których dawkowanie nie zależy od zaawansowania włóknienia, co miało miejsce w przeszłości, jego ocena straciła na znaczeniu. Wydaje się, że przy kwalifikacji do leczenia wskazane jest co najwyżej ustalenie czy mamy do czynienia z marskością wątroby. Natomiast szczegółowa ocena zaawansowania choroby wątroby nie powinna być kryterium bezwzględnie wymaganym przy kwalifikacji do leczenia zakażeń HCV. Może ona być jednak nadal przydatna w monitorowaniu pacjenta po zakończeniu leczenia pod kątem ryzyka rozwoju marskości i raka wątrobowokomórkowego oraz zagrożenia niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym.

Zaawansowanie choroby wątroby powinno być oceniane za pomocą metod nieinwazyjnych pozwalających rozpoznać chorych z wysokim prawdopodobieństwem marskości wątroby. Najskuteczniejsza jest elastografia dynamiczna umożliwiającą pomiar sztywności tkanki wątrobowej, wyrażony w kPa (SWE – shear wave elastography, TE – transient elastography, ARFI – acoustic radiation force impulse) [14]. Należy jednak pamiętać że mierzona w ten sposób sztywność tkanki wątrobowej nie jest zależna wyłącznie od włóknienia ale także od zmian zapalnych, ukrwienia i stłuszczenia, a także ewentualnej otyłości czy przyjmowanych posiłków.

W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych celowe jest wykonanie biopsji wątroby. Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

Jeśli są przeciwwskazania zarówno do elastografii jak i do biopsji wątroby, albo jeśli nie jest możliwa ocena wyniku badania, to możliwe jest wykorzystanie testów surowiczych, na podstawie których pacjent może być kwalifikowany do leczenia. Najbardziej dostępnym z nich jest APRI (aspartate aminotransferase/platelet ratio index), którego wartości poniżej 1,0 umożliwiają wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zaawansowanego włóknienia wątrobowego. Kolejnym testem jest FIB-4, którego wynik <1.3 pozwala na wykluczenie zaawansowanego włóknienia, podczas gdy wartość >2.67 z dużym prawdopodobieństwem przemawia za zaawansowanym włóknieniem [15].

REKOMENDOWANE LEKI

W tabeli 1 przedstawiono rekomendowane skojarzone terapie o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA – Direct Acting Antivirals), które zostały zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA). Należą do nich preparaty złożone zawierające w tabletkach następujące substancje czynne:

- glekaprewir, pibrentaswir
- sofosbuwir, welpataswir
- sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir
- sofosbuwir, ledipaswir
- elbaswir, grazoprewir

Tabela 1. Aktualnie rekomendowane leki w terapii zakażenia HCV z podziałem na klasy

Klasy	Leki	Dawkowanie
Inhibitory NS3 (proteazy)	Glekaprewir (GLE) Woksylaprewir (VOX) Grazoprewir (GZR)	300 mg/dz. w 1 dawce 100 mg/dz. w 1 dawce 100mg/dz. w 1 dawce
Inhibitor NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz. w 1 dawce
Inhibitory NS5A	Pibrentaswir (PIB)	120 mg/dz. w 1 dawce

	Welpataswir (VEL)	100 mg/dz. w 1 dawce
	Elbaswir (EBR)	50 mg/dz. w 1 dawce
	Ledipaswir (LDV)	90 mg/dz. w 1 dawce

Spośród wymienionych powyżej glekaprewir/pibrentaswir, sofosbuwir/welpataswir, a także sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir są lekami pangenotypowymi. Natomiast sofosbuwir/ledipaswir oraz elbaswir/grazoprewir są lekami genotypowo swoistymi, których stosowanie powinno być ograniczone do szczególnych sytuacji, w których podanie leków pangenotypowych jest niemożliwe. Ze względu na przeciwwskazania dotyczące inhibitorów proteazy sofosbuwir/ledipaswir może znaleźć zastosowanie u chorych z niewyrównaną marskością wątroby zakażonych wszystkimi genotypami za wyjątkiem GT3. Z kolei elbaswir/grazoprewir jest lekiem z wyboru u zakażonych genotypem 1 lub 4 chorych z niewydolnością nerek, zwłaszcza jeśli z racji interakcji lekowych przeciwwskazany jest glekaprewir/pibrentaswir [12].

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

Aby ocenić skuteczność leczenia, niezbędne jest oznaczenie obecności HCV RNA po upływie przynajmniej 12 tygodni od zakończenia leczenia. Ewentualna ocena odpowiedzi na leczenie w trakcie jej trwania może być przydatna do oceny adherencji pacjenta, ale z racji krótkiego czasu trwania terapii bezinterferonowych w praktyce nie jest przydatna. Nie zaleca się także badania w momencie zakończenia terapii, gdyż nawet w przypadkach wyników dodatnich są obserwowane eliminacje zakażenia HCV po 12-tygodniowej obserwacji.

Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli 12 tygodni po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności wirusowego RNA (HCV RNA) we krwi, co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). W przypadkach uzyskania po 12 tygodniach wyników wątpliwych lub nisko dodatnich w badaniu ilościowym zaleca się powtórzenie badania. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami zapewniającymi poziom detekcji HCV RNA ≤ 15 IU/mL [12]. Możliwość alternatywnego do HCV RNA wykorzystywania antygenu rdzeniowego (HCVcAg) została ograniczona przez małe rozpowszechnienie specjalistycznego sprzętu oraz zwiększającą się dostępność urządzeń do szybkiego wykonywania badań w kierunku HCV RNA techniką PCR. Tym niemniej wykrywanie HCVcAg może być w pewnych sytuacjach stosowane zamiast badania RNA HCV zarówno w celach kwalifikacji do leczenia, jak również oceny jego skuteczności [16,17]. Strategia taka może mieć zastosowanie w przypadkach utrudnionego dostępu do testów PCR oraz w populacjach o spodziewanej mniejszej adherencji do leczenia (zakłady penitencjarne, instytucje leczenia uzależnień, zakłady opieki długoterminowej itd).

ZAKAŻENIA HCV U DZIECI

Szacuje się, że liczba dzieci zakażonych HCV na świecie wynosi około 3,5 miliona. Główną drogą transmisji tych zakażeń u najmłodszych dzieci jest droga wertykalna z częstością 3-5%, a u nastolatków przyjmowanie środków psychoaktywnych drogą dożylną. Wszystkie dzieci urodzone przez matki zakażone HCV powinny być rutynowo badane w kierunku tego zakażenia. Ponieważ przeciwciała anty-HCV przechodzą przez łożysko i mogą utrzymywać się we krwi dziecka do 18-tego miesiąca życia rozpoznanie wertykalnego zakażenia HCV w pierwszym roku życia wymaga diagnostyki metodą PCR. Zaleca się wykonanie pierwszego badania HCV RNA między drugim a trzecim miesiącem życia dziecka [18,19].

Rekomenduje się leczenie zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz z wcześniejszym niepowodzeniem terapii. Ocena histologiczna wątroby nie jest obowiązkowym kryterium kwalifikacji do leczenia. Terapia powinna być prowadzona w ośrodkach doświadczonych w leczeniu dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Podstawowym schematem terapeutycznym są terapie bezinterferonowe możliwe do zastosowania u dzieci powyżej 3 roku życia, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby [12,20].

W leczeniu dzieci zakażonych HCV bez marskości lub z marskością skompensowaną (Child-Pugh A) rekomenduje się terapie pangenotypowe: sofosbuwir/welpataswir (SOF/VEL) lub glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB). U nastolatków powyżej 12 roku życia terapie te są stosowane w dawkach jak u dorosłym SOF/VEL -

400mg/100mg, a GLE/PIB - 300mg/120mg. Natomiast u dzieci w wieku 3-11 lat w dawkach zależnych od masy ciała, jak to przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Leki stosowane w terapii zakażenia HCV u dzieci

wiek	SOF/VEL tabletki 200mg/50mg, granulki 50mg/12,5mg		GLE/PIB saszetki 50mg/20mg, podawane z przekąską	
	masa ciała	dawka	masa ciała	dawka
dzieci 3-11 lat	<17 kg	150mg/37,5mg (3 porcje granulek)	12-19 kg	150mg/60mg (3 saszetki)
	>17 kg	200mg/50mg (tabletki lub 4 porcje granulek)	20-29 kg	200mg/80mg (4 saszetki)
			30-44 kg	250mg/100mg (5 saszetek)
nastolatki 12-17 lat		400mg/100mg		300mg/120mg

MARSKOŚĆ I RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Zakażenie HCV stwarza poważne zagrożenie rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC) również u chorych skutecznie leczonych. W zakażeniach HCV wystąpienie HCC prawie zawsze dotyczy pacjentów z marskością wątroby [21]. W związku z tym powinni oni systematycznie być poddawani badaniom ultrasonograficznym wątroby oraz ewentualnie dodatkowo stężeń alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy krwi. Badania ultrasonograficzne powinny być wykonane obowiązkowo przed rozpoczęciem terapii oraz nie później niż po 12 tygodniach od jej zakończenia. U chorych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia (F0–F2) można rozważyć powtarzanie badania w przypadku podejrzenia towarzyszących innych chorób wątroby, zwłaszcza choroby tłuszczowej wątroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, a zwłaszcza z marskością badanie ultrasonograficzne powinno być wykonane co 24 tygodnie. Podobne zasady obowiązują u chorych z wywiadem HCC.

Chorzy z marskością wątroby powinni mieć też regularnie wykonywane badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badanie stężenia AFP w momencie wykrycia zmiany ogniskowej w USG może być przydatne w ustaleniu rokowania już rozpoznanego raka oraz w monitorowaniu skuteczności podjętej terapii. W przypadku podejrzenia zmiany nowotworowej rekomenduje się czterofazowe badanie kontrastowe CT lub rezonans magnetyczny z kontrastem. Badanie ultrasonograficzne z kontrastem nie jest zalecane do rutynowego rozpoznawania HCC. Zarówno badania USG, jak i tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny powinny być wykonywane przez specjalistów mających doświadczenie w obrazowaniu wątroby [12,22,23].

Pomimo początkowych doniesień sugerujących zwiększone ryzyko HCC po terapii DAA badania przeprowadzone na dużych populacjach leczonych wykluczyły taką możliwość u zakażonych HCV bez wcześniejszego wywiadu HCC [24,25].

WSPÓŁZAKAŻENIA HCV z HBV I/LUB HIV

Terapia zakażenia HCV związanego z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV, aczkolwiek leki antyretrowirusowe wymagają szczególnej analizy ryzyka interakcji lekowych. Odnotowane początkowo głównie w Azji zagrożenia życia wynikające z reaktywacji HBV u współzakażonych HCV wynikały z niedostatecznego monitorowania zakażenia HBV. Współczesne badania sugerują, że pomimo stosunkowo dużej częstości wcześniejszej ekspozycji na HBV i utajonego zapalenia wątroby typu B u zakażonych HCV w Polsce ryzyko reaktywacji HBV podczas terapii DAA u pacjentów HBsAg(+) jest stosunkowo niskie, a u pacjentów HBsAg(-)/anty-HBc(+) reaktywacja HBV wydaje się ograniczać do osób z niedoborem odporności [26].

Reaktywacja HBV powinna być zdefiniowana jako nagły, co najmniej 100-krotny wzrost poziomu HBV-DNA u pacjentów z wcześniej wykrywalnym HBVDNA lub wykrycie wcześniej niewykrywalnego HBsAg lub HBV-DNA u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anty-HBc. Aby uniknąć ryzyka reaktywacji HBV podczas leczenia zakażenia HBV, należy uwzględnić następujące działania [27]:

1. Ze względu na szczególnie częste przypadki reaktywacji HBV podczas leczenia lamiwudyną, należy unikać stosowania tego leku u pacjentów zaplanowanych do terapii DAA.
2. Pacjenci zakwalifikowani do terapii zakażenia HCV, którzy już mają zdiagnozowane zakażenie HBV, ale nie otrzymują analogów nukleotydowych lub nukleozydowych (NUC) powinni otrzymywać entekawir (ETV), dizoproksyl tenofoviru (TDF) lub alafenamid tenofoviru (TAF) przez co najmniej 4 tygodnie poprzedzające terapię DAA, ale optymalnym momentem włączenia DAA powinna być niewykrywalność HBV-DNA. Po zakończeniu leczenia zakażenia HCV pacjent powinien kontynuować terapię NUC zgodnie z wytycznymi leczenia zakażeń HBV.
3. Pacjenci już leczeni z powodu zakażenia HBV którzy nie są w stanie osiągnąć supresji wirusa za pomocą obecnego schematu powinni mieć zmienione leczenie na alternatywne, silne NUC (ETV, TDF lub TAF) lub jeśli nie jest to możliwe powinni podlegać dokładniejszemu monitorowaniu pod kątem pogorszenia czynności wątroby podczas terapii DAA i przez co najmniej 24 tygodnie po zakończeniu leczenia HCV. Po zakończeniu terapii DAA powinni kontynuować leczenie zakażenia HBV.
4. Pacjenci z powodzeniem leczeni NUC, którzy osiągnęli supresję wirusa przed rozpoczęciem terapii HCV powinni kontynuować ten schemat równoległe do DAA.
5. Wszyscy pacjenci nie diagnozowani dotychczas w kierunku zakażenia HBV z rozpoznaniem zakażeniem HCV i zaplanowanym jego leczeniem DAA powinni być testowani w kierunku HBsAg. Dodatkowe testy anty-HBc powinny być wykonywane u pacjentów deficytami odporności wynikającymi z ewentualnej choroby towarzyszącej lub terapii immunosupresyjnej. Osoby z wykrywalnym HBsAg lub HBsAg ujemne/anty-HBc dodatnie z deficytem odporności powinny mieć wykonane badanie w kierunku HBV DNA przed rozpoczęciem leczenia DAA, a następnie podczas terapii powinni mieć monitorowane aktywności ALT według następujących scenariuszy:
 - a. U pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA i prawidłowymi aktywnościami ALT przed leczeniem HCV, w przypadku jakiegokolwiek wzrostu aktywności ALT w trakcie terapii DAA i 12 tygodni po jej zakończeniu, powinno być wykonane badanie w kierunku HBV DNA z jednoczesnym podaniem silnego NUC (ETV, TDF lub TAF) równoległe do DAA, nie czekając na wynik badania HBV DNA.
 - b. U pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA, ale z podwyższonymi aktywnościami ALT, które nie obniżają się w trakcie pierwszych 4 tygodni kuracji DAA, test HBV DNA należy powtarzać w trakcie terapii DAA i po 12 tygodni po jej zakończeniu; wykrycie HBV-DNA powinno spowodować podawanie silnego NUC (ETV, TDF lub TAF).
 - c. Pacjenci z wykrywalnym HBV DNA powinni być obowiązkowo leczeni NUC, jeśli mają zaawansowaną chorobę wątroby.

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Chorzy z eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV. Optymalną terapią w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²), zwłaszcza hemodializowanych, jest GLE/PIB. W indywidualnych przypadkach, zwłaszcza wynikających z interakcji lekowych można również stosować terapię GZR/EBR, przy czym ta opcja dotyczy wyłącznie zakażonych GT1 lub GT4 [12]. W uzasadnionych przypadkach wynikających z interakcji lekowych, a przede wszystkim u chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby można rozważyć zastosowanie SOF/VEL, ze względu na potwierdzone bezpieczeństwo tego tej terapii.

PACJENCI Z UZALEŻNIENIAMI

Obecność aktywnego uzależnienia od alkoholu lub substancji odurzających nie stanowi przeciwwskazania do leczenia zakażenia HCV. Wynika to z faktu potwierdzenia wysokiej skuteczności DAA w

kohortach osób uzależnionych w licznych badaniach typu RWE. Leczenie przeciwwirusowe powinno być prowadzone równoległe z terapią uzależnień [28].

ZAKAŻENI W ZAKŁADACH KARNYCH

Badania przesiewowe w kierunku anty-HCV powinny być oferowane wszystkim osadzonym, najlepiej na samym początku odbywania kary. Uwzględniając liczne doświadczenia z innych krajów, oraz doskonale znaną charakterystykę stosowanych leków, w celu zwiększenia dostępności terapii, podczas kwalifikacji do leczenia pangentypowego dopuszczalne jest odstępianie od genotypowania HCV, oraz oceny zaawansowania choroby, gdyż nie zmieniają one sposobu postępowania [29]. Ponadto, za wyjątkiem chorych z niewyrównaną marskością wątroby, niewydolnością nerek i po przeszczepieniach narządów, dopuszczalne jest odstępianie od wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych i ultrasonograficznych w trakcie leczenia i po jego zakończeniu.

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Skuteczne leczenie przeciwwirusowe z uzyskaniem trwałej odpowiedzi przeciwwirusowej jest najoptymalniejszą formą zabezpieczenia przeszczepionej wątroby przed reaktywacją HCV. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i MELD $\leq 18-20$ powinni rozpocząć leczenie przeciwwirusowe przed zabiegiem transplantacji. Stabilizacja kliniczna, utrzymanie wydolności wątroby, a także możliwa częściowa regresja włóknienia, po uzyskaniu SVR, w wybranych przypadkach umożliwia stałe lub czasowe odroczenie decyzji o zabiegu przeszczepienia [30].

Terapia przeciwwirusowa chorego z zaawansowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B i C), szczególnie w przypadku towarzyszącej zaawansowanej niewydolności nerek (GFR < 30 ml/min), powinna być poprzedzona przeszczepieniem wątroby. Skuteczność i bezpieczeństwo DAA u biorców wątroby umożliwia rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej we wczesnym okresie po transplantacji, po potwierdzeniu obecności wirerii HCV, optymalnie w ciągu miesiąca po zabiegu przeszczepienia. Jeśli zabieg transplantacji wykonano w trakcie terapii przeciwwirusowej, decyzję o przerwaniu lub kontynuacji terapii należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta. Wybór schematu przeciwwirusowego, poza ogólnymi zasadami, jest dyktowany potencjalnymi interakcjami lekowymi, w tym z lekami immunosupresyjnymi. U chorych po przeszczepieniu wątroby optymalnymi opcjami terapeutycznymi, są GLE/PIB lub SOF/VEL. W trakcie i po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego należy pamiętać o konieczności monitorowania stężeń inhibitorów kalcyneuryny [31].

CHORZY Z NIEWYRÓWNANĄ MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

U chorych z wywiadem incydentów encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza, kwalifikowanych do klasy B i C wg Child-Pugh (CP), a także chorych po przeszczepieniu wątroby terapia powinna być prowadzona pod szczególnym nadzorem w ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Winny one dysponować możliwością natychmiastowej hospitalizacji i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Chorzy z marskością wątroby w klasie C wg Child-Pugh powinni przede wszystkim być kwalifikowani do przeszczepienia wątroby [32]. Obecnie brakuje przekonujących danych dotyczących wyboru schematu terapeutycznego w tych przypadkach, przy czym leki zawierające inhibitor proteazy (GLE/PIB oraz SOF/VEL/VOX) nie są zalecane w niewydolności wątroby klasy B oraz są przeciwwskazane dla chorych z niewydolnością wątroby klasy C. Wynika to z potencjalnej toksyczności inhibitorów proteazy u chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Zaleca się w tych przypadkach schematy oparte na SOF oraz inhibitorze NSSA (SOF/VEL lub SOF/LDV) [33].

INTERAKCJE LEKOWE DAA

Przed rozpoczęciem terapii zakażenia HCV konieczne jest sprawdzenie potencjalnych interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego, mogącymi mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub

bezpieczeństwo terapii. W przypadku stwierdzenia ryzyka poważnych interakcji należy zmienić planowany schemat terapii zakażenia HCV, a jeżeli nie jest to możliwe, należy zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić, korzystając ze strony internetowej www.hep-druginteractions.org

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne było dotychczas badanie genotypu HCV, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz ewentualne wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne. Pojawienie się leków pangentypowych powoduje, iż ocena genotypu wirusa traci na znaczeniu, więc nie powinno być wymagane bezwzględnie przy kwalifikacji do leczenia. Badanie takie może być zasadne jedynie w przypadku konieczności skorzystania z leku genotypowo swoistego w związku z obecnością czynników uniemożliwiających lub utrudniających zastosowanie leku pangentypowego (interakcje lekowe, niewydolność nerek lub niewydolność wątroby, potencjalnie profil oporności HCV). Jego wykonanie może być również rozważane w przypadku nieskuteczności leczenia, w ramach poszukiwania przyczyn niepowodzenia.

LEKI PANGENTYPOWE

GLEKAPREWIR/PIBRENTASWIR (GLE/PIB)

Jedna tabletkę leku zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru. Zaleca się podanie jednorazowo trzech tabletek dziennie wraz z posiłkiem. Czas terapii wynosi 8 tygodni u wszystkich wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu PegIFNa+RBV±SOF lub SOF+RBV o ile nie mają marskości i są zakażeni genotypami innymi niż 3. U chorych po wspomnianym niepowodzeniu terapii z wyrównaną marskością wątroby czas leczenia należy wydłużyć do 12 tygodni, a jeśli są zakażeni genotypem 3 do 16 tygodni zarówno u chorych bez jak i z marskością. Po przeszczepieniach wątroby lub nerek terapia GLE/PIB powinna trwać 12 tygodni, a jeśli była poprzedzona niepowodzeniem PegIFNa+RBV±SOF lub SOF+RBV należy ją wydłużyć do 16 tygodni. Lek nie jest zalecany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh klasa B lub C). GLE/PIB w formie tabletek można podawać powyżej 12 roku życia, a u dzieci między 3 a 12 rokiem życia należy stosować granulaty w saszetkach [34].

SOFOSBUWIR/WELPATASWIR (SOF/VEL)

Jedną tabletkę leku zawierającą 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru podaje się raz dziennie przez 12 tygodni, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. Chorych z wcześniejszym niepowodzeniem terapii zawierającej inhibitory NS5A, a także chorych z niewyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh klasa B lub C) lub wyrównaną (Child-Pugh klasa A), ale z wcześniejszymi epizodami dekomensacji należy leczyć przez 24 tygodnie [35]. SOF/VEL w formie tabletek można stosować u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, a u dzieci o mniejszej masie ciała i wieku przynajmniej 3 lat zalecany jest w formie granulatu.

SOFOSBUWIR/WELPATASWIR/WOKSYLAPREWIR (SOF/VEL/VOX)

Jedna tabletkę leku zawiera 400 mg sofosbuwiru, 100 mg welpataswiru, 100 mg woksylaprewiru. Stosuje się jedną tabletkę dziennie wraz z jedzeniem. U pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych czas terapii wynosi 8 tygodni. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby, podobnie jak poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA, powinni otrzymywać SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni. Stosowanie leku nie jest zalecane u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh klasa B lub C) [36].

TERAPIE GENOTYPOWO SWOISTE

SOFOSBUWIR/LEDIPASWIR (SOF/LDV)

Jedna tabletkę leku, zawierająca 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru, jest podawana raz dziennie niezależnie od pokarmu. U pacjentów zakażonych genotypami 1, 4, 5, lub 6, wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby terapia powinna trwać 12 tygodni, przy czym może być skrócona do 8 tygodni, jeśli u

zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włóknienia wątroby nie przekracza F2. Pacjenci z marskością oraz po przeszczepieniu wątroby powinni być leczeni SOF/LDV przez 24 tygodnie [37].

GRAZOPREWIR + ELBASWIR (GZR/EBR)

Jedna tabletkę leku, zawierająca 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru, jest podawana raz dziennie niezależnie od jedzenia. U zakażonych GT1b, niezależnie od zaawansowania choroby, terapia powinna trwać 12 tygodni. GZR/EBR jest niewskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby klasy B lub C wg CP [38].

RETERAPIA ZAKAŻEŃ HCV

Chorzy po nieskutecznej terapii zawierającej interferon alfa (w tym terapii trójlekowej) powinni zostać jak najszybciej poddani reterapii bezinterferonowej na zasadach obowiązujących chorych dotychczas nieleczonych. Zakażeni po nieskutecznej terapii bezinterferonowej mogą być leczeni ze skutecznością przekraczającą 90% alternatywną terapią bezinterferonową co potwierdzono zarówno w odniesieniu do terapii genotypowo swoistych jak i pangenotypowych. Jednak optymalną opcją terapeutyczną po niepowodzeniu terapii bezinterferonowej jest SOF/VEL/VOX [39, 40].

PIŚMIENNICTWO:

1. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era - the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat* 2018; 25: 661–666.
2. Razavi H, Sanchez Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int* 2020; 40: 522-529.
3. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study The Polaris Observatory HCV Collaborators *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 396–415
4. Zakrzewska, K, Stępień, M, Rosińska, M. Hepatitis C in Poland in 2018. *Przegl Epidemiol* 2020; 74: 209-222
5. Havens PL, Anderson JR. Updated CDC Recommendations for Universal Hepatitis C Virus Screening Among Adults and Pregnant Women: Implications for Clinical Practice. *JAMA* 2020; 323: 2258–2259.
6. Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, et al. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 70–77.
7. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016; 10: 415-423.
8. Flisiak R, Małkowski P. Recepta na HCV: przewodnik lekarza, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2019.
9. Juszczak J. Hepatitis C, patogeneza i terapia. Termedia, Poznań, 2016.
10. Martinello M, Orkin C, Cooke G, et al. Short-duration pangenotypic therapy with glecaprevir/pibrentasvir for 6 weeks among people with recent hepatitis C viral infection. *Hepatology* 2020; 72: 7-18.
11. Naggie S, Fierer DS, Hughes MD, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks to treat acute hepatitis C virus infections in men with human immunodeficiency virus infections: sofosbuvir-containing regimens without interferon for treatment of acute HCV in HIV-1 infected individuals. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 514-522.
12. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series *Journal of Hepatology* 2020 ;73: 1170–1218.
13. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>
14. Knop V, Hoppe D, Vermehren J, et al. Non-invasive assessment of fibrosis regression and portal hypertension in patients with advanced chronic hepatitis C virus (HCV)-associated liver disease and sustained virologic response (SVR): 3 years follow-up of a prospective longitudinal study. *J Viral Hepat* 2021; 28: 1604-1613.
15. Catanzaro C, Aleo A, Sciuto M, et al. FIB-4 and APRI scores for predicting severe liver fibrosis in chronic hepatitis HCV patients: a monocentric retrospective study. *Clin Exp Hepatol* 2021; 7, 1: 111-116.
16. Łucejko M, Flisiak R. Quantitative measurement of HCV core anti-gen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients. *Antivir Ther* 2018; 23: 149-156.
17. Łucejko M, Tomasiewicz K, Olczak A, et al. Hepatitis C virus core antigen as a possible alternative for evaluation of treatment effectiveness after treatment with direct-acting antivirals. *Br J Biomed Sci* 2019; 76: 190-194.

18. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatol* 2021; 74: 734–741.
19. Pawłowska M, Sobolewska-Pilarczyk M. Recommendations for the management of prevention of vertical HBV and HCV infection. *Przegl Epidemiol* 2016; 70: 33-34, 119-120.
20. AASLD and IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. HCV in children. <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children>, updated 3.02.2023.
21. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Five-Year Follow-Up of Cured HCV Patients under Real-World Interferon-Free Therapy. *Cancers (Basel)* 2021 ;13: 3694.
22. Castano A, et al. Alpha fetoprotein (AFP) levels before and after sustained virological response with direct-acting antivirals (DAAs) in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV). *EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017*. P13.04-YI.
23. Wasiak D, Małkowski P. Wytuczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Sci Mon Rev Hepatology* 2013; 13,112-115.
24. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol*. 2016; 65: 734-740.
25. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after revolution. *J Hepatol* 2016; 65:741–747.
26. Jaroszewicz J, Pawłowska M, Simon K, et al. Low risk of HBV reactivation in a large European cohort of HCV/HBV coinfecting patients treated with DAA. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18: 1045-1054.
27. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18: 1033-1044.
28. Grebely J, Hajarizadeh B, Dore GJ. Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:641-651.
29. Fiore V, De Matteis G, Pontali E, et al. Quick diagnosis, staging, and treatment of HCV infection among people living in prison: Opinion expert panel. *Front Public Health* 2022; 10: 926414.
30. Gadiparthi C, Cholankeril G, Perumpail BJ, et al.. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 315–322.
31. Badri P, Dutta S, Coakley E. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant* 2015; 15: 1313–1322.
32. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 946–956.
33. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017; 66: 1138–1148.
34. Maviret, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret>
35. Epclusa, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa>
36. Vosevi, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vosevi>
37. Harvoni, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/harvoni>
38. Zepatier, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zepatier>
39. Zarębska-Michaluk D, Buczyńska I, Simon K, et al. Real World Experience of Chronic Hepatitis C Retreatment with Genotype Specific Regimens in Nonresponders to Previous Interferon-Free Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 4029541.
40. Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Janocha-Litwin J, et al. Effectiveness of pangenotypic retreatment of chronic hepatitis C after prior failure of pangenotypic therapies. *Pol Arch Intern Med* 2023: 16400.