

REKOMENDACJE

REKOMENDACJE LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU C W ROKU 2018 POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV

RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF VIRAL HEPATITIS C IN 2018 BY POLISH GROUP OF EXPERTS FOR HCV

✉ POLSKA GRUPA EKSPERTÓW HCV: WALDEMAR HALOTA¹, ROBERT FLISIAK², JACEK JUSZCZYK³, PIOTR MAŁKOWSKI⁴, MAŁGORZATA PAWŁOWSKA⁵, KRZYSZTOF SIMON⁶, KRZYSZTOF TOMASIEWICZ⁷

1 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu

2 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

3 Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

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

5 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu

6 Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

7 Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



Waldemar Halota
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
Tel.: 52 325 56 05
kikchzak@cm.umk.pl



Polska Grupa Ekspertów HCV

Wpłynęło: 12.06.2018
Zaakceptowano: 06.07.2018
Opublikowano on-line: 19.07.2018

Cytowanie: Halota W, Flisiak R, Juszczyk J i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2018 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. Zakażenia XXI wieku. 2018;1(3):105–113.
doi: 10.31350/zakazenia/2018/3/Z2018019

STRESZCZENIE:

Głównym celem terapii zakażeń HCV jest eliminacja wirerii, co w konsekwencji powoduje zatrzymanie lub regresję zmian chorobowych w wątrobie, blokując progresję do kolejnych następstw historii naturalnej. Redukuje to ponadto ryzyko generowania dalszych zakażeń. Każda osoba zakażona HCV powinna mieć dostęp do terapii lub reterapii lekami przeciwwirusowymi (DAA), co dotyczy również dzieci po 12. roku życia. Rekomendacje przedstawiają zasady diagnozowania i leczenia zakażeń HCV, wyróżniając takie stany kliniczne, jak nefropatia, koinfekcje HBV i HIV, niewydolność wątroby oraz pacjentów w okresie okołoprzeszczepowym. W rekomendacjach tradycyjnie uwzględniono wszystkie zarejestrowane leki anty-HCV, mimo że niektóre z nich ciągle oczekują na wprowadzenie do programów lekowych NFZ. Należy pamiętać o ryzyku interakcji leków DAA z lekami przyjmowanymi wcześniej przez chorego.

SŁOWA KLUCZOWE: diagnostyka, HCV, leczenie, marskość wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby

ABSTRACT:

The goals of treatment is to eliminate HCV infection, stop or reverse histological changes, reduce the risk of hepatocellular carcinoma development and transmission of the infection to other individuals. According to the recommendation all patients with chronic HCV infection should receive treatment. Current recommendations provide guidelines to select optimal medication, assessment of liver fibrosis, treatment efficacy, dealing with resistance to direct acting antivirals, monitoring for hepatocellular carcinoma, management of HBV/HCV coinfection and drug interactions. It contains also advice on treatment of special patients populations such as renal failure, liver transplant and hepatic decompensation, as well as retreatment of patients which failed interferon free therapy. Moreover specific recommendations of management patients infected with different genotypes with currently reimbursed regimens or those expected to become available shortly in Poland are also included.

KEY WORDS: chronic hepatitis, diagnostics, HCV, liver cirrhosis, therapy

WSTĘP

Choroby o etiologii HCV są rzadko rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż zwykle przebiegają przez wiele lat bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznanie jest często poprzedzone przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. W ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Prowadzone tu badania pozwalają na oszacowanie odsetka czynnie zakażonych HCV Polaków na 0,4–0,5% populacji, czyli na występowanie wirusowego zapalenia wątroby typu C u około 150 tysięcy osób. Podstawowym problemem jest identyfikacja osób zakażonych, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz ich potrzeb terapeutycznych [1, 2, 3, 4]. 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 mogą być rozpoznawane sporadycznie [5, 6].

Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach, zazwyczaj na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U około 20% przewlekłe zakażonych tym wirusem wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię mieszaną (w większości przypadków przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (B-NHL) [5, 7, 8].

Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, a także eliminację potencjalnych źródeł nowych zakażeń. Zakażeni HCV powinni być kwalifikowani do leczenia jak najszybciej. Leczenia nie rekomenduje się u chorych z małym potencjałem życiowym [7, 9].

OSTRE ZAKAŻENIE HCV

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wzw C) jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, obecność anty-HCV i/lub HCV RNA) u osoby wcześniej seronegatywnej lub po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV.

Należy pamiętać, że o ile HCV RNA wykrywa się już po 1–3 tygodniach od zakażenia, o tyle 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, stąd o zakażeniu przesądza niekiedy wyłącznie obecność HCV RNA w surowicy krwi.

Jak wspomniano, odsetek osób spontanicznie eliminujących zakażenie sięga 40%, co uzasadnia wstrzymanie się z leczeniem pacjentów w ostrym okresie choroby. Dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii po co najmniej 24-tygodniowym okresie obserwacji po pierwszym wykryciu przeciwciał. Jednak leczenie rozpoczynamy bez takiej zwłoki w przypadku wznowy zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby. Wysoka skuteczność 8-tygodniowej terapii bezinterferonowej u chorych z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby zachęca do jej rozważenia w przypadku ciężkiego przebiegu choroby lub gdy może ona wpłynąć niekorzystnie na współistniejące schorzenia (niedobory odporności, marskość wątroby itp.) [7, 10].

PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIA HCV

Manifestacją kliniczną tych zakażeń mogą być przewlekłe zapalenie wątroby, marskość oraz rak wątrobowokomórkowy, jak też wspomniane wcześniej pozawątrobowe manifestacje zakażenia HCV. Obecność HCV RNA w surowicy krwi przez co najmniej 6 miesięcy pozwala na rozpoznanie przewlekłego zakażenia tym wirusem. Dodatkowym warunkiem kwalifikacji chorego do terapii z powodu zakażenia HCV jest oznaczenie genotypu wirusa, a u zakażonych genotypem 1 HCV także subgenotypów oraz ocena zaawansowania włóknienia wątrobowego. W przypadku rozpoznania marskości wątroby nie jest konieczne zachowanie 6-miesięcznego okresu oczekiwania na rozpoczęcie terapii.

Monitorowanie przebiegu zakażenia i terapii powinno odbywać się z wykorzystaniem oznaczeń HCV RNA metodami o poziomie wykrywalności ≤ 15 IU/mL.

ZALECENIA OGÓLNE

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

REKOMENDOWANE LEKI

W tabeli 1 przedstawiono leki uwzględnione w niniejszych rekomendacjach, które jednocześnie zostały zarejestrowane przez EMA (European Medicines Agency). Dopuszcza się możliwość stosowania leków nieuwzględnionych w tabeli 1 po uzyskaniu stosownej rejestracji, zgodnie z ich charakterystyką produktu leczniczego [7].

Tab. 1. Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach (leki w grupach wymienione w kolejności alfabetycznej).

Grupy leków	Klasy	Leki	Dawka dobową
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA – Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS3 (proteazy)	Glekaprewir (GLE)	300 mg/dzień w 1 dawce
		Grazoprewir (GZR)	100 mg/dzień w 1 dawce
		Parytaprewir (PTV)	150 mg/dzień w 1 dawce
		Woksylaprewir (VOX)	100 mg/dzień w 1 dawce
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Dazabuwir (DSV)	500 mg/dzień w 2 dawkach
		Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dzień w 1 dawce
	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)	60 mg/dzień w 1 dawce
		Elbaswir (EBR)	50 mg/dzień w 1 dawce
		Ledipaswir (LDV)	90 mg/dzień w 1 dawce
		Ombitaswir (OBV)	25 mg/dzień w 1 dawce
Pibrentaswir (PIB)		120 mg/dzień w 1 dawce	
Welpataswir (VEL)		100 mg/dzień w 1 dawce	
Inne		Rybawiryne (RBV)	1000 mg przy masie ciała <75 kg 1200 mg przy masie ciała >75 kg

Większość leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA – Direct Acting Antivirals) wymienionych w tabeli 1 jest stosowana w skojarzeniach jednotabletkowych.

Należą do nich:

- Glekaprewir, Pibrentaswir,
- Sofosbuwir, Welpataswir, Woksylaprewir,
- Sofosbuwir, Welpataswir,
- Sofosbuwir, Ledipaswir,
- Elbaswir, Grazoprewir,
- Ombitaswir, Parytaprewir, Rytonawir.

OCENA WŁÓKNIENIA WĄTROBOWEGO

Włóknienie powinno być oceniane według 5-stopniowej skali od 0 do 4, za pomocą elastografii dynamicznej wykonanej techniką umożliwiającą pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa (SWE – shear wave elastography, TE – transient elastography, ARFI – acoustic radiation force impulse) lub biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (jeśli nie jest ona przeciwwskazana). Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

W przypadkach przeciwwskazania zarówno do biopsji, jak i elastografii wątroby, lub gdy wynik badania jest niemożliwy do oceny, pacjent może być kwalifikowany do leczenia na podstawie wyniku jednego z testów surowiczych. Najbardziej dostępnym z nich jest APRI (aspartate amino-transferase/ platelet ratio index), którego wartości poniżej 1,0 pozwalają na wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zaawansowanego włóknienia wątrobowego, a przez to umożliwiają skrócenie czasu terapii [11].

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

W celu oceny skuteczności leczenia niezbędne jest oznaczenie obecności HCV RNA lub HCVcAg po upływie

przynajmniej 12 tygodni od zakończenia leczenia. Ewentualna ocena odpowiedzi na leczenie w trakcie jej trwania może być przydatna w ocenie adherencji pacjenta, ale z racji krótkiego czasu trwania terapii bezinterferonowych w praktyce nie jest przydatna. Natomiast badanie na zakończenie terapii nie informuje o jej skuteczności, gdyż nawet w przypadkach wyników dodatnich obserwowane są 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) lub antygenu rdzeniowego (HCVcAg) we krwi, co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi. Powtórzenie tych badań po 24 tygodniach od zakończenia leczenia jest uzasadnione w przypadkach wyników wątpliwych po 12 tygodniach. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami zapewniającymi poziom detekcji HCV RNA ≤ 15 IU/mL lub HCVcAg $\leq 3,0$ fmol/L [7, 12].

OPORNOŚĆ NA DAA

Ze względu na ryzyko selekcji substytucji warunkujących oporność (RAS – resistance associated substitution) monoterapia z zastosowaniem DAA jest niedopuszczalna, stąd terapia bezinterferonowa powinna polegać na łączeniu od 2 do 3 inhibitorów NS3, NS5A i NS5B z ewentualnym uzupełnieniem o RBV. Największe znaczenie praktyczne mają RAS dla NS5A ze względu na trwałość oporności. Dotychczas nie ustalono optymalnych reterapii w przypadku ich ujawnienia się po nieskutecznym leczeniu. Być może w takich przypadkach oznaczanie mutacji lekoopornych mogłoby pomóc w wyborze optymalnej terapii.

ZAKAŻENIA HCV U DZIECI

Dzieci matek zakażonych HCV powinny być rutynowo badane w kierunku zakażenia HCV.

Rekomenduje się leczenie zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz z wcześniejszym niepowodzeniem

terapii anty-HCV. Ocena histopatologiczna wątroby nie jest obligatoryjnym kryterium kwalifikacji do leczenia. Podstawowym schematem terapeutycznym w tym przypadku są terapie bezinterferonowe, chociaż brakuje obiektywnych badań klinicznych w grupie od 3. do 12. roku życia. Do czasu jednoznacznych rozstrzygnięć należy rozważyć możliwość odroczenia terapii i wdrożenia jej po ukończeniu 12. roku życia.

Decyzja o rozpoczęciu terapii u dzieci <12. roku życia powinna być indywidualizowana na podstawie genotypu HCV, zaawansowania choroby wątroby (oceniwane na podstawie biopsji wątroby), potencjalnych działań niepożądanych, historii wcześniejszego leczenia, obecności chorób towarzyszących. Dzieci te powinny być kierowane do ośrodków doświadczonych w leczeniu dzieci z pzw C, celem rozważenia terapii bezinterferonowych (off-label).

Terapie bezinterferonowe są najlepszą opcją terapeutyczną do leczenia dzieci powyżej 12. roku życia (> 35 kg), niezależnie od zaawansowania choroby wątroby (tabela 2) [13, 14].

MARSKOŚĆ I RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Osoby zakażone HCV, zwłaszcza z marskością wątroby, powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego (HCC) z zastosowaniem badania ultrasonograficznego wątroby oraz ewentualnie dodatkowo oznaczaniem alfa fetoproteiny (AFP). Badania ultrasonograficzne wątroby wykonujemy obowiązkowo przed rozpoczęciem terapii oraz nie później niż po 12 tygodniach od jej zakończenia, a następnie w odstępach 24-tygodniowych przez okres nie krótszy niż 4 lata po zakończeniu leczenia, a u pacjentów z marskością wątroby lub wywiadem HCC przez czas nieokreślony [15, 16]. Dodatkowo chorzy z marskością wątroby powinni mieć regularnie wykonywane badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badanie stężenia AFP nie powinno być stosowane w celu wczesnej diagnostyki HCC, ale może być przydatne

Tab. 2. Leczenie dzieci powyżej 12. roku życia i o masie ciała powyżej 35 kg.

Rekomendacje	czas
GT1 – LDV/SOF – nieleczeni bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością, a także reterapia chorych bez marskości	12 tyg.
GT1 – LDV/SOF – reterapia chorych z marskością wątroby	24 tyg.
GT2 – SOF+RBV – nieleczeni lub reterapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	12 tyg.
GT3 – SOF+RBV – nieleczeni lub reterapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	24 tyg.
GT4,5,6 – LDV/SOF – nieleczeni lub reterapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	12 tyg.

w ustalaniu rokowania już rozpoznanego raka oraz w monitorowaniu skuteczności podjętej terapii.

Przy podejrzeniu zmiany nowotworowej rekomenduje się 4-fazowe 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 posiadających doświadczenie w obrazowaniu wątroby [17].

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 [18, 19, 20, 21, 22]. Sytuacja jest odmienna wśród chorych leczonych wcześniej z powodu raka wątrobowokomórkowego, u których włączenie terapii DAA może generować ryzyko nawrotu nowotworu o dużej dynamice [23, 24]. Zaleca się, aby u takich chorych w trakcie co najmniej 6-miesięcznej obserwacji wykluczyć wznowę choroby (CT, NMR, AFP) i dopiero po tym okresie podejmować terapię anty-HCV. Dobrym kryterium monitorowania tych następstw są wyniki badań stężenia AFP.

WSPÓŁZAKAŻENIA HBV I HIV

Terapia zakażenia HCV związanego z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV, choć leki antyretrowirusowe wymagają szczególnej analizy ryzyka interakcji lekowych.

Jak wynika z publikacji kazuistycznych, leczenie DAA u współzakażonych HCV i HBV może wywoływać zagrażającą życiu reaktywację zakażenia HBV. Pierwsze przypadki odnotowano głównie w Azji i wiązały się przeważnie z niedostatecznym monitorowaniem zakażenia HBV [25, 26].

Uzasadnia to konieczność wykonania badania HBsAg, a w przypadku chorych z zaburzeniami odporności (immunosupresja, terapia biologiczna, zakażenie HIV itd.) dodatkowo badania obecności anty-HBc-total, u każdego kwalifikowanego do terapii DAA. W świetle aktualnie dostępnych danych osoby immunokompetentne z obecnymi przeciwciałami anty-HBc-total, ale bez stwierdzonego HBsAg nie wymagają specjalnego monitorowania przed terapią i w trakcie terapii zakażenia HCV [27, 28, 29]. Natomiast u wszystkich chorych z obecnością HBsAg, a także u chorych z zaburzeniami odporności, u których stwierdza się izolowaną obecność anty-HBc-total, przed rozpoczęciem terapii HCV konieczne jest oznaczenie HBV DNA, a w trakcie terapii monitorowanie aktywności ALT w odstępach 2–4-tygodniowych według następujących zasad:

- jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV DNA, a aktywność ALT jest prawidłowa,

to w przypadku wzrostu aktywności ALT w trakcie terapii DAA powyżej górnej granicy normy należy natychmiast zlecić badanie HBV DNA i nie czekając na jego wynik, włączyć równolegle do terapii DAA leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofovir);

- jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV DNA, a aktywność ALT przekracza górną granicę normy i nie obniża się w pierwszych 4 tygodniach stosowania DAA, należy powtórnie wykonać badanie HBV DNA i powtarzać je do końca terapii. W przypadku pojawienia się wirerii HBV należy włączyć równolegle do terapii DAA leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofovir);
- jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV jest wykrywane HBV DNA, to na miesiąc przed włączeniem terapii DAA należy rozpocząć leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofovir);
- jeżeli pacjent przed włączeniem DAA był leczony z powodu zakażenia HBV, leczenie należy kontynuować równolegle z terapią DAA.

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Chorzy z $eGFR \geq 30$ 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, a u zakażonych GT1 lub GT4 można również stosować terapię GZR/EBR lub OBV/PTV/r+DSV.

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Warunkiem ochrony przeszczepionej wątroby przed nawrotem zakażenia HCV jest uzyskanie niewykrywalności wirerii na co najmniej miesiąc przed wykonanym zabiegiem. Uzasadnia to jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii po zakwalifikowaniu do przeszczepienia wątroby. Wczesne rozpoczęcie terapii stwarza szansę uniknięcia zabiegu przeszczepienia wątroby u pacjentów z MELD <20.

Terapia przeciwwirusowa chorego z zaawansowaną niewydolnością wątroby (MELD >20) powinna być poprzedzona zabiegiem przeszczepienia tego narządu. Dotyczy to również pacjentów w sytuacji, gdy przewidywany czas do zabiegu jest na tyle krótki, że nie gwarantuje uzyskania skutecznej supresji wirerii HCV. W tych przypadkach po dokonanym przeszczepieniu wątroby pacjent powinien być ściśle monitorowany w celu wczesnego wykrycia ewentualnego nawrotu wirerii, a jeżeli to nastąpi, należy rozpocząć terapię bezinterferonową najpóźniej w ciągu miesiąca od wykrycia HCV RNA.

Pacjenci, u których przeszczepienie nastąpiło w trakcie terapii zakażenia HCV, powinni kontynuować leczenie przez 12 tygodni po zabiegu. Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić potencjalne interakcje lekowe pomiędzy DAA a pozostałymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta (zwłaszcza immunosupresyjnymi) w celu ewentualnej ich zmiany lub modyfikacji dawkowania [30, 31].

Optymalnymi opcjami terapeutycznymi w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych po przeszczepieniu wątroby są GLE/PIB lub SOF/VEL. Alternatywą u zakażonych genotypem 1 i 4 HCV może być SOF/LDV+RBV lub OBV/PTV/r+DSV+RBV, u zakażonych genotypem 2 SOF+RBV, a u zakażonych genotypem 3 SOF+DCV+RBV [7, 32–39].

CHORZY Z NIEWYRÓWNIANĄ 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 posiadających doświadczenie w leczeniu chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Powinny 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.

Obecnie brakuje przekonujących danych dotyczących wyboru schematu terapeutycznego w tych przypadkach; leki GLE/PIB oraz PTV/OBV/r zgodnie z ChPL nie są zalecane w niewydolności wątroby klasy B oraz przeciwwskazane w klasie C, natomiast GZR i EBR są przeciwwskazane zarówno w klasie B, jak i C. Z publikacji klinicznych wynika, że ryzyko upośledzenia funkcji wątroby w przebiegu terapii DAA z zastosowaniem OBV/PTV/r+DSV+RBV jest podobne jak w schemacie SOF/LDV [40–43].

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, zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie. Szczególnej uwagi wymagają leki immunosupresyjne i antyretrowirusowe. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić, korzystając ze strony internetowej www.hep-druginteractions.org [31].

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne było dotychczas badanie genotypu HCV, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz ewentualne wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne. Pojawienie się leków pangenotypowych powoduje, iż ocena genotypu wirusa traci na znaczeniu, chociaż nadal obowiązuje w praktyce klinicznej. Decyduje o tym szeroki dostęp do terapii genotypowo swoistych.

LEKI PANGENOTYPOWE

W tabeli 3 przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne dla osób dorosłych wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie.

GLEKAPREWIR/PIBRENTASWIR (GLE/PIB)

Jedna tabletkę leku zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru. Stosujemy jednorazowo trzy tabletki dziennie wraz z jedzeniem. Czas terapii wynosi 8 tygodni w przypadku pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby powinni otrzymywać GLE/PIB przez 12 tygodni, a zakażeni genotypem 3 HCV po nieskutecznej wcześniejszej terapii przez 16 tygodni. Lek nie jest zalecany u chorych z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg CP), zwłaszcza w przypadkach niewyrównanej marskości wątroby [33].

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

Jedna tabletkę leku zawiera 400 mg sofosbuwiru, 100 mg welpataswiru, 100 mg woksylaprewiru. Stosujemy jedną tabletkę dziennie wraz z jedzeniem. Niezależnie od genotypu zakażającego 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. Lek nie jest zalecany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (klasa B i C wg CP) [44].

SOFOSBUWIR/WELPATASWIR (SOF/VEL)

Jedną tabletkę leku zawierającą 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru podajemy raz dziennie przez 12 tygodni, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. U zakażonych genotypem 3 z wyrównaną marskością wątroby należy rozważyć dołączenie RBV. W przypadku pacjentów

z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od genotypu HCV konieczne jest dołączenie RBV, której dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie. U chorych z wcześniejszym niepowodzeniem terapii zawierającej inhibitory NS5A leczenie skojarzone z rybawiryną powinno zostać wydłużone do 24 tygodni [34].

TERAPIE GENOTYPOWO SWOISTE

W tabeli 4 przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne dla dorosłych wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie, których stosowanie powinno być ograniczone do zakażeń określonymi genotypami HCV. Dodatkowo sofosbuwir z ledipaswirem można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia.

ZAKAŻENIA GENOTYPEM 1 HCV

OMBITASWIR/PARYTAPREWIR/Rytonawir + DAZABUWIR (OBV/PTV/R+DSV)

Jedna tabletkę leku zawiera 12,5 mg ombitaswiru, 75 mg parytaprewiru, 50 mg rytonawiru, druga 250 mg dazabuwiru. Dwie tabletki OBV/PTV/r powinny być podawane raz dziennie wraz z jedzeniem, a tabletkę DSV dwa razy dziennie. W przypadku zakażenia subgenotypem 1b HCV lek stosujemy przez 12 tygodni u chorych nieleczonych bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. Okres ten można skrócić do 8 tyg. u chorych z minimalnym do umiarkowanego włóknienia wątroby (<F2). U zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje uzupełniony o RBV, przy czym u chorych z marskością wątroby czas terapii wydłuża się do 24 tygodni. U chorych z zakażeniem wirusem o nieznanym lub niejednoznacznym podtypie GT1 lub z zakażeniem mieszanym GT1a/1b należy postępować tak jak w przypadku zakażenia genotypem 1a. Po przeszczepieniu wątroby stosuje się 24-tygodniową terapię w skojarzeniu z RBV. OBV/PTV/r+DSV jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (klasa C wg CP) [32, 35, 36, 40, 41].

SOFOSBUWIR/LEDIPASWIR (SOF/LDV)

Jedna tabletkę leku zawierająca 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru podawana jest raz dziennie niezależnie od jedzenia. U pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby, terapia powinna trwać 12 tygodni, przy czym może być ona skrócona do 8 tygodni, gdy u zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włóknienia wątroby nie przekracza F2. Pacjenci z marskością oraz po przeszczepieniu wątroby powinni być leczeni SOF/LDV w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni, a w przypadku braku możliwości

Tab. 3. Zalecane terapie pangenotypowe i czas ich trwania.

	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
GLE/PIB	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–16 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.
SOF/VEL/VOX	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.
SOF/VEL±RBV	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.

/ wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony
± dołączenie RBV zależne od zaleceń

Tab. 4. Zalecane terapie i czas ich trwania w zależności od genotypu wirusa.

	GT1a	GT1b	GT3	GT4	GT5	GT6
OBV/PTV/r+DSV±RBV	12–24 tyg.	8–12 tyg.	–	–	–	–
OBV/PTV/r+RBV	–	–	–	12 tyg.	–	–
SOF+DCV±RBV	–	–	12–24 tyg.	–	–	–
SOF/LDV±RBV *	12–24 tyg.	8–24 tyg.	–	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.
GZR/EBR±RBV	12–16 tyg.	12 tyg.	–	12–16 tyg.	–	–

+ wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako oddzielne preparaty
/ wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony
± dołączenie leku zależne od zaleceń
* zalecane również u dzieci powyżej 12. roku życia

stosowania RBV terapia powinna być wydłużona do 24 tygodni. SOF/LDV można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia [37, 42].

GRAZOPREWIR + ELBASWIR (GZR/EBR)

Jedna tabletkę leku zawierająca 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru podawana jest raz dziennie niezależnie od jedzenia. U zakażonych GT1, niezależnie od subgenotypu i zaawansowania choroby, terapia powinna trwać 12 tygodni. U zakażonych genotypem 1a z wyjściową wiramią >800 000 IU/ml oraz w przypadku występowania RASs swoistych dla NS5A czas leczenia należy wydłużyć do 16 tygodni, stosując dodatkowo RBV. W przypadku chorych po niepowodzeniu trójlekowej terapii interferonowej (z inhibitorem proteazy) należy dołączyć RBV. GZR/EBR jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby klasy B lub C wg CP [45].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 2 HCV

W leczeniu zakażeń genotypem 2 HCV na plan pierwszy wysuwa się kombinacja SOV/VEL lub GLE/PIB przez 12 tygodni, aczkolwiek oba te leki są niedostępne w polskich programach lekowych [33, 34]. Do czasu uzyskania dostępności do refundowanych terapii pangenotypowych można rozważyć stosowanie w tych przypadkach SOF+RBV przez 12 tygodni [39, 46].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 3 HCV

Sofosbuwir + Daklataswir (SOF+DCV) powinien być stosowany przez 12 tygodni, przy czym w przypadku reterapii

chorych bez marskości wątroby terapia powinna być uzupełniona o rybawirynę. Chorzy z marskością wątroby lub wznową zakażenia po przeszczepieniu tego narządu powinni być leczeni przez 24 tygodnie [7, 38]. Ze względu na brak refundacji tej opcji terapeutycznej, do czasu uzyskania dostępności terapii pangenotypowych, u zakażonych genotypem 3 można rozważyć stosowanie przez 12 tygodni SOF+RBV w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa zgodnie z rekomendacjami PGE HCV z 2017 roku [46]. Terapia ta zapewnia wysoką skuteczność u zakażonych genotypem 3, ale jest obciążona typowymi dla interferonu alfa działaniami niepożądanymi [47, 48]. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu, wymagających natychmiastowej terapii, można rozważyć SOF+RBV przez 24 tygodnie.

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 4 HCV

OMBITASWIR/PARYTAPREWIR/RYTONAWIR + RYBAWIRYNA (OBV/PTV/R+RBV)

Leczenie powinno być prowadzone w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni u chorych z przewlekłym zapaleniem lub wyrównaną marskością wątroby [35, 40].

SOFOSBUWIR/LEDIPASWIR (SOF/LDV)

Terapia tymi lekami trwa 12 tygodni, przy czym u pacjentów z marskością wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub po przeszczepieniu wątroby, dodajemy do schematu RBV. W przypadku przeciwwskazań do rybawiryny czas leczenia wydłużamy do 24 tygodni [37, 41].

GRAZOPREWIR + ELBASWIR (GZR/EBR)

Terapia trwa 12 tygodni, ale u chorych po uprzednim nieskutecznym leczeniu lub gdy wiremia przekracza 800 000 IU/ml, czas terapii należy wydłużyć do 16 tygodni, dodając jednocześnie RBV [45].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 5 I 6 HCV

SOFOSBUWIR/LEDIPASWIR (SOF/LDV)

Chorzy wcześniej nieleczeni bez marskości wątroby powinni być leczeni przez 12 tygodni. Pacjenci kwalifikowani do reterapii oraz z marskością wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu powinni dodatkowo otrzymywać rybawirynę. W tych przypadkach leczenie wydłużamy do 24 tygodni [37].

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 genotypem 3 po nieskutecznej terapii SOF+RBV lub SOF+PegIFN+RBV powinni zostać poddani reterapii GLE/PIB, SOF/VEL lub SOF/VEL/VOX.

Zakażeni innymi genotypami po nieskutecznej terapii SOF/LDV, OBV/PRV/r±DSV, GZR/EBV lub innej bezinterferonowej powinni otrzymać reterapię z zastosowaniem trzech DAA o różnych mechanizmach działania w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie. Optymalną opcją jest SOF/VEL/VOX+RBV, ale możliwe jest też zastosowanie GLE/PIB+SOF+RBV. W przypadku niedostępności tych terapii można zastosować inny niż wcześniejszy schemat terapeutyczny, z uwzględnieniem rybawiryny i 24 tyg. czasu reterapii [49].

PIŚMIENICTWO:

- Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide – filling the gaps. *J Viral Hepatitis* 2015;22(Suppl 1):1–5 [doi: 10.1111/jvh.12371].
- Flisiak R, Halota W, Horban A i wsp. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1213–1217 [doi: 10.1097/MEG.0b013e32834d173c].
- Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K i wsp. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(1):70–76 [doi: 10.1097/MEG.0000000000000237].
- Walewska-Zielecka B, Religioni U, Juszczyk G i wsp. Anti-hepatitis C virus seroprevalence in the working age population in Poland, 2004 to 2014. *Eurosurveill* 2017;22(2):30441 [doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30441].
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(Suppl 1):S58–S68 [doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012].
- Flisiak R, Zarębska-Michalak D, Janczewska E i wsp. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era—the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat* 2018;25(6):661–669 [doi: 10.1111/jvh.12861].
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66(1):153–194 [doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001].
- Juszczyk J. Hepatitis C, patogenez i terapia. Termedia, Poznań 2016.
- Jaroszewicz J, Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn D, Flisiak R. Current drugs in early development for treating hepatitis C virus-related hepatic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24(9):1229–1239 [doi: 10.1517/13543784.2015.1057568].
- Basu P, Niraj JS, Nimy J, i wsp. Sofosbuvir and Ledipasvir versus Sofosbuvir and Simeprevir combination therapy in the management of acute hepatitis C: A randomized open label prospective clinical pilot study. SLAM C study. Interim data. AASLD Nov 15, 2015;110318, ID: 1074.
- www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri.
- Łucejko M, Flisiak R. Quantitative measurement of HCV core antigen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients. *Antivir Ther* 2018;23:149–156 [doi: 10.3851/IMP3190].
- Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A i wsp. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. a position paper by the hepatology committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(3):505–515 [doi: 10.1097/MPG.0000000000001872].
- HCV in Children. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. www.hcvguidelines.org/last update 2017, September 21.
- Gheorghe L i wsp. Alpha fetoprotein- a useful for follow-up of interferon-free treated cirrhotic patients with de novo hepatocellular carcinoma after SVR. EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017. PI2.09,
- Castano A i wsp. 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. PI3.04-Y1.
- Wasiak D, Małkowski P. Wytyczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Sci Mon Rev Hepatology* 2013;13,112–115.
- Reig M, Mariño Z, Perelló C i wsp. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65(4):719–726 [10.1016/j.jhep.2016.04.008].
- Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S i wsp. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017;89(3):476–483 [10.1002/jmv.24663].
- Pol S i wsp. 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(4):734–740 [10.1016/j.jhep.2016.05.045].
- Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after revolution. *J Hepatol* 2016;65(4):741–747 [https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.004].
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A i wsp. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65(4):727–733 [10.1016/j.jhep.2016.06.015].
- Cavaletto L i wsp. Comparison between de-novo occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after direct-acting antivirals (DAAs) in cirrhotic patients with hepatitis C: A real-life cohort study. EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017. PI0.05,
- Kolly P i wsp. Hepatocellular carcinoma after direct antiviral agent treatment: A European Multicenter study. EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017. PI1.09-Y1.
- Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M i wsp. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017;166(11):792–798 [doi: 10.7326/M17-0377].
- Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:164 [doi: 10.1186/s13256-015-0630-8].

27. Yanny BT, Latt NL, Saab S i wsp. Risk of hepatitis B virus reactivation among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2018; in press [doi: 10.1097/MCG.0000000000000986].
28. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT i wsp. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(3):172–180 [doi: 10.1016/S2468-1253(18)30002-5].
29. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, i wsp. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016;63(9):1202–1204 [doi: 10.1093/cid/ciw507].
30. 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(5):1313–1322 [doi: 10.1111/ajt.13111].
31. www.hep-druginteractions.org.
32. Tronina O, Durlik M, Wawrzynowicz-Syczewska M i wsp. Real-World safety and efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+/Dasabuvir±Ribavirin (OBV/PTV/r+/DSV±RBV) therapy in recurrent hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection post-liver transplant: AMBER-CEE Study. *Ann Transplant* 2017;22:199–207.
33. Maviret, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
34. Epclusa, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
35. Viekirax, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
36. Exviera, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
37. Harvoni, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
38. Daklinza, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
39. Sovaldi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
40. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M. i wsp. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(9):946–956 [doi: 10.1111/apt.13790].
41. Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Ombitasvir and paritaprevir boosted with ritonavir and combined with dasabuvir for chronic hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(6):559–567 [doi: 10.1080/17474124.2017.1309284].
42. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W i wsp. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Adv Med Sci* 2017;62(2):387–392 [doi: 10.1016/j.advms.2017.04.004].
43. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, i wsp. 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(6):1138–1148 [doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.028].
44. Vosevi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
45. Zepatier, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
46. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol* 2017;3(2):47–55 [doi: 10.5114/ceh.2017.67782].
47. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J i wsp. Is interferon-based treatment of viral hepatitis C genotype 3 infection still of value in the era of direct-acting antivirals? *J Interferon Cytokine Res* 2018;38(2):93–100 [doi: 10.1089/jir.2017.0113].
48. Cornberg M., Petersen J, Schober A i wsp. Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(5):688–700 [doi: 10.1111/apt.13925].
49. Wyles D, Weiland O, Yao B i wsp. Retreatment of hepatitis C infection in patients who failed Glecaprevir/Pibrentasvir (Magellan-3). CROI 2018, March 4–7, 2018, Boston, USA. Abstract number: 127.