

Beata Lorenc<sup>1</sup>, Katarzyna Sikorska<sup>2, 3</sup>, Lukáš Páleníček<sup>4</sup>, Marcin Renke<sup>4</sup><sup>1</sup>Specjalistyczny Szpital Zakaźny w Gdańsku<sup>2</sup>Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii, Katedra Medycyny Tropikalnej i Parazytologii, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny<sup>3</sup>Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni<sup>4</sup>Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

# Nowe możliwości leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C

## New treatment options for hepatitis C

### ABSTRACT

Chronic hepatitis C (CHC) is the leading causes of chronic liver disease and its irreversible consequences: liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. According to the estimates of the World Health Organization, about 1.5% (~71 million) of the global population exhibits the active infection of hepatitis C virus (HCV), and the number of deaths associated with its complications reaches 500,000 per year. Clinically, the disease may be insidious for many years, with mild and non characteristic symptoms. Diagnosis can be established only at the stage of advanced liver disease. Not rarely, serious extra-

hepatic pathology develops following chronic HCV infection. Until 2014 the most commonly used antiviral therapy consisted of combination of pegylated interferon and ribavirin. Its efficacy did not exceed 50%, and serious side effects were a significant obstacle to its use. Since 2015 new oral directly acting antiviral drugs (DAA) have been available in the treatment of CHC. They are characterized by a very favorable safety profile and high efficacy, making it possible to cure HCV infection in 90–95% of cases.

**Forum Nefrol 2018, vol 11, no 2, 127–133**

**Key words: chronic kidney disease, chronic hepatitis C, treatment**

### WSTĘP

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) został zidentyfikowany w 1989 roku, rok później rozpoczęto wprowadzanie do użycia pierwszych testów serologicznych, wykrywających przeciwciała anty-HCV, które umożliwiły rozpoznawanie zakażeń HCV [1, 2]. Wirus ten, należący do rodziny *Flaviviridae*, posiada jako genom jednoniciowy RNA, wywołuje chorobę wątroby jedynie u ludzi i szympanсів [3]. Do zakażenia HCV dochodzi poprzez przerwanie ciągłości tkanek osoby podatnej na zakażenie i kontakt z krwią lub zanieczyszczonymi nią płynami ustrojowymi osoby zakażonej. Do możliwych dróg transmisji należą wertykalna/odmatczyna

oraz droga kontaktów seksualnych. Ze względu na intensywne tempo replikacji, niewolnej od błędów, charakterystyczna dla HCV jest znaczna zmienność genomu, z której wynika wyodrębnienie 6 genotypów wirusa. Dominującymi są genotyp 1, najczęściej wykrywany w skali całego globu, i genotyp 3, szczególnie często występujący w Azji [4]. Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu C rzadko jest rozpoznawane w ostrej fazie zakażenia, jednocześnie u 75–85% zakażonych osób rozwija się przewlekłe WZW o różnej aktywności i zróżnicowanym tempie progresji włóknienia. U 5–20% chorych po upływie 20–30 lat dochodzi do marskości wątroby, a wraz z nią istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. med. Marcin Renke,  
prof. nadzw. GUMed  
Klinika Chorób Zawodowych,  
Metabolicznych i Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Powstania Styczniowego 9b,  
81–519 Gdynia  
tel.: +48 58 699 85 91  
faks: +48 58 699 84 02  
e-mail: mrenke@gumed.edu.pl

▶▶Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW C) może przybierać postać choroby o wieloletnim, skąpoobjawowym przebiegu klinicznym, rozpoznawanej nierzadko przypadkowo lub dopiero na etapie późnych, zagrażających życiu powikłań◀◀

▶▶Niekiedy objawy chorobowe ze strony innych niż wątroba narządów (np. nerki, skóra, układ kostno-stawowy, układ nerwowy), będące pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, są powodem wykonania badań przesiewowych w tym kierunku◀◀

▶▶Do 2016 roku fatalne i nieodwracalne następstwa pWZW C, niewyrównana marskość wątroby i HCC, stanowiły najczęstsze wskazanie do przeszczepienia wątroby w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Szacowano, że 700 000 chorych umierało rocznie w wyniku komplikacji związanych z infekcją tym wirusem◀◀

ma) [5]. Ze względu na duży potencjał wzniesienia reakcji autoimmunologicznych HCV jest czynnikiem sprawczym różnych, często poważnych, objawów pozawątrobowych i zespołów chorobowych, w tym zapalenia błony naczyń, kłębuszkowego zapalenia nerek, zapalenia tarczycy, polineuropatii, chorób układu kostno-stawowego, chorób limfoproliferacyjnych, liszaja płaskiego. Liczbę chorych zakażonych na świecie szacuje się, w zależności od częstości wykrywania HCV-RNA lub przeciwciał anti-HCV, na 70–180 mln [6]. W Polsce, w ostatnio przeprowadzanych badaniach przesiewowych, przeciwciała anti-HCV stwierdzono u 0,9–1,9% osób, w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Na podstawie analiz molekularnych potwierdzono obecność HCV-RNA we krwi u 0,6% badanych, co oznacza, że co najmniej u około 200 tysięcy dorosłych mieszkańców Polski występuje aktywne zakażenie, wymagające rozpoznania i rozważenia leczenia przeciwwirusowego [7–9]. Podstawowym celem leczenia zakażeń HCV jest uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, *sustained virologic response*). Termin ten oznacza brak detekcji HCV-RNA w osoczu krwi, przy użyciu komercyjnych zestawów do analizy molekularnej, po 12–24 tygodniach od zakończenia leczenia przeciwwirusowego, co jest kojarzone z wyleczeniem wirusologicznym [10]. W obserwacji chorych, którzy osiągnęli SVR po stosowanym przed 2015 rokiem standardowym leczeniu interferonem i rybawiryną, wykazano normalizację badań czynności wątroby, ustępowanie zmian zapalnych i regresję włóknienia w wątrobie oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC. Trwała odpowiedź wirusologiczna wiąże się także z korzystnym ze względów epidemiologicznych ograniczeniem transmisji wirusa [11].

### OSTRE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C

Ostre WZW może być rozpoznane u chorego, u którego stwierdzono wykładniki laboratoryjne ostrego uszkodzenia mięszowego wątroby (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*), obecność przeciwciał anti-HCV i HCV-RNA, negatywne wyniki wcześniejszych badań (sprzed potencjalnej, udokumentowanej ekspozycji) w kierunku zakażenia HCV i przesłanki epidemiologiczne przemawiające za zakażeniem. U niewielkiej części chorych przeciwciała anti-HCV nie wy-

stępują, wówczas jedynie obecność HCV-RNA warunkuje rozpoznanie zakażenia HCV. Ostre zakażenie w około 20–40% przypadków ustępuje samoistnie, z normalizacją badań czynności wątroby w ciągu 6 miesięcy i eliminacją HCV-RNA. Mając na celu uniknięcie zbędnej terapii, zaleca się odłożenie rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej po 24 tygodniach od rozpoznania ostrego WZW typu C [10]. Obecnie w Polsce Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) nie refunduje leczenia pacjentów w fazie ostrej zakażenia HCV.

### PRZEWLEKŁE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW C) może przybierać postać choroby o wieloletnim, skąpoobjawowym przebiegu klinicznym, rozpoznawanej nierzadko przypadkowo lub dopiero na etapie późnych, zagrażających życiu powikłań. Niekiedy objawy chorobowe ze strony innych niż wątroba narządów (np. nerki, skóra, układ kostno-stawowy, układ nerwowy), będące pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, są powodem wykonania badań przesiewowych w tym kierunku. Niepomyślny postęp włóknienia wątroby może trwać w ciągu wielu lat niezdiagnozowanego zakażenia, mimo pozornie niedużych nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby. Rozpoznanie patologii wątroby na etapie dokonanej marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego istotnie utrudnia, a nawet uniemożliwia przeprowadzenie bezpiecznej i skutecznej terapii przeciwwirusowej. Warto pamiętać, że do 2016 roku fatalne i nieodwracalne następstwa pWZW C, niewyrównana marskość wątroby i HCC, stanowiły najczęstsze wskazanie do przeszczepienia wątroby w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Szacowano, że 700 000 chorych umierało rocznie w wyniku komplikacji związanych z infekcją tym wirusem [12, 13]. Rozpoznanie pWZW C wiąże się w każdym przypadku z oceną wskazań i możliwości leczenia przeciwwirusowego [7, 10, 14]. Według rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL, *European Association for the Study of the Liver*) i Polskiej Grupy Ekspertów (PGE) do leczenia pilnego mogą być kwalifikowani chorzy z czynną replikacją HCV, po oznaczeniu genotypu HCV i ocenie włóknienia wątroby, z marskością wątroby, a niezależnie od zaawansowania włóknienia wątroby chorzy [10, 14]:

- z manifestacją pozawątrobową;
- z szybką progresją włóknienia;
- przed i po zabiegu przeszczepienia narządów;
- przewlekłą chorobą nerek (PChN).

Do badań kwalifikujących do leczenia przeciwwirusowego należą między innymi: określenie genotypu wirusa, badanie ilościowe HCV-RNA oraz ocena stopnia zaawansowania włóknienia wątroby. Przy planowaniu leczenia pWZW C konieczne jest także wykonanie badań w kierunku zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*). W Polsce dominuje genotyp 1b (82%), kolejnym co do częstości występowania jest genotyp 3 (11,3%), rzadko wykrywane są natomiast genotypy: 4, 1a, a sporadycznie genotypy 2, 5 oraz 6 [15]. Włóknienie wątroby ocenia się w badaniu histopatologicznym wycinka wątroby pobranego drogą biopsji gruboigłowej (np. wg 5-stopniowej skali Scheuera, Metavir i innych). Alternatywą dla tego postępowania jest obecnie coraz częściej stosowana metoda pomiaru sztywności tkanki wątrobowej za pomocą nieinwazyjnej elastografii dynamicznej (TE, *transient elastography*; SWE, *shear wave elastography*; ARFI, *acoustic radiation force impulse*). Wynik pomiaru jest odnoszony do stopnia włóknienia określanego w badaniu histopatologicznym w skali Metavir (0–4 pkt). W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie istnieją do niej przeciwwskazania), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające [14].

### LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

W ciągu ostatnich 3 lat dokonały się bardzo istotne zmiany w leczeniu pWZW C, związane z wprowadzeniem do powszechnego użycia terapii bezinterferonowych, polegających na podawaniu leków o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej, oddziałujących na swoiste białka HCV (DAA, *direct-acting antivirals*). Leczenie pWZW C z zastosowaniem DAA jest obecnie rekomendowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [7]. Leki te, w porównaniu ze stosowaną wcześniej dwulekową terapią interferonem i rybawiryną, charakteryzują się

wysoką skutecznością, pozwalającą na osiągnięcie SVR u 90–95% leczonych. Ponadto nowe terapie, polegające na podawaniu w skojarzeniu co najmniej dwóch preparatów o różnym mechanizmie działania w cyklu życiowym wirusa HCV, są bezpieczniejsze, dobrze tolerowane i krótkie (zwykle 12 tyg.). Korzystny profil bezpieczeństwa DAA pozwala na kwalifikację do leczenia chorych z grup wcześniej definiowanych jako tak zwane trudne do leczenia ze względu na istotne zaawansowanie choroby wątroby, współwystępowanie PChN czy koinfekcję HIV, bądź takich pacjentów, u których nie można było zastosować interferonu z rybawiryną z powodu przeciwwskazań. Przeciwwskazania te zostały zdefiniowane jako [16]:

- nadwrażliwość na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- niewyrównana marskość wątroby;
- zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej;
- stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu;
- kwalifikacja do przeszczepienia wątroby;
- ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną;
- zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną;
- depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym;
- choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami stężeń tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*);
- niedokrwistość;
- małopłytkowość ( $< 90\ 000/\mu\text{l}$ );
- bezwzględna liczba neutrofilów poniżej  $1500/\mu\text{l}$ ;
- przewlekła niewydolność oddechowa;
- uogólniona miażdżycza;
- ciąża.

Mimo istotnego zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, skrócenia i uproszczenia jego schematów wyzwaniem pozostaje terapia chorych:

- z rozpoznaniem marskości wątroby;
- wcześniej leczonych nieskutecznie oraz
- ze współistniejącymi chorobami wymagającymi przewlekłej złożonej farmakoterapii.

Chorzy z rozpoznaniem marskości wątroby wymagają oceny wydolności narządu, gdyż

▶▶ W ciągu ostatnich 3 lat dokonały się bardzo istotne zmiany w leczeniu pWZW C, związane z wprowadzeniem do powszechnego użycia terapii bezinterferonowych, polegających na podawaniu leków o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej, oddziałujących na swoiste białka HCV (DAA, *direct-acting antivirals*)◀◀

w przypadku jej niewyrównania przeciwwskazane jest użycie inhibitorów proteazy, których profil farmakologiczny wiąże się z ryzykiem wystąpienia niewydolności wątroby [10, 14, 16]. Przewlekła choroba nerek, szczególnie na etapie schyłkowej niewydolności narządu, stanowiła względne przeciwwskazanie do skojarzonego leczenia interferonem i rybawiryną ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i niezadowalającą skuteczność [17, 18]. Ponadto przed wprowadzeniem w Polsce do leczenia zakażenia HCV lekami DAA (w programie terapeutycznym refundowanym przez NFZ w drugiej połowie 2015 r.) chorzy w schyłkowej fazie niewydolności nerek, dializowani, mogli być kwalifikowani jedynie do monoterapii interferonem. Do DAA zarejestrowanych na świecie należą leki hamujące aktywność białek HCV kluczowych dla cyklu życiowego wirusa: polimerazy NS5B (replikacja HCV-RNA), proteazy NS3/4 (proteolityczne cięcie wirusowej poliproteiny) oraz niestrukturalnego białka NS5A (stabilizacja kompleksu replikacyjnego, składanie wirionów). Terapia polega na łączeniu od 2 do 4 inhibitorów, do których w zależności od rodzaju genotypu, stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, poziomu wirēmii HCV oraz historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego należy dodać rybawirynę. Standardowy czas trwania terapii DAA wynosi od 12 do 24 tygodni. Trwała odpowiedź wirusologiczna określana jest jako brak jedynie HCV-RNA w surowicy (przeciwciała anti-HCV w surowicy nie zanikają) stwierdzany przy użyciu standardowych testów diagnostycznych o dolnym limicie detekcji < 15 IU/ml [14]. Leki oddziałujące na swoiste białka HCV są stosowane w leczeniu osób powyżej 18. roku życia, u dzieci nadal standardem pozostaje terapia interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną. Wobec wysokiej skuteczności leczenia zakażenia HCV, możliwości skracania terapii w pewnych przypadkach, systematycznego obniżania się kosztów pojedynczych kuracji oraz wzrostu funduszy przeznaczanych przez NFZ na terapie bezinterferonowe WZW typu C przewidywana jest znaczna redukcja zakażeń HCV w Polsce. Skuteczne leczenie pWZW C nie gwarantuje jednak trwałej odporności pochorobowej. Udokumentowano przypadki reinfekcji HCV w grupach wysokiego ryzyka nabycia zakażeń (ryzykowne kontakty seksualne, narkomani stosujący dożylnie środki odurzające). Dyskutowana jest możliwość reaktywacji zakażenia,

choć zjawiska te wydają się mieć charakter marginalny. Brak możliwości zastosowania swoistego czynnego i biernego uodpornienia stanowią ograniczenie w prewencji nowych zakażeń i reinfekcji po skutecznym leczeniu, szczególnie w postępowaniu po ekspozycji na materiał zakaźny. W tabeli 1 przedstawiono leki stosowane w leczeniu pWZW C, zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) lub amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

W tabeli 2 przedstawiono zalecane terapie (nie wszystkie są dostępne w ramach programu terapeutycznego w Polsce) i czas ich trwania w zależności od genotypu wirusa HCV [10].

### Genotyp 1 HCV

Optymalna terapia refundowana przez NFZ u chorych dotychczas nieleczonych, a także u wcześniej leczonych z niepowodzeniem PegIFN $\alpha$  i RBV oraz terapiami trójlekowymi z użyciem inhibitorów proteazy I generacji, obecnie nieużywanych (PegIFN $\alpha$  + RBV + boceprewir, PegIFN $\alpha$  + RBV + telaprewir), obejmuje stosowanie: OBV/PTV/r + DSV lub SOF/LDV, lub GZR/EBR, wymagających w niektórych przypadkach skojarzenia z RBV lub ewentualnie ASV + DCV.

### Genotypy 3, 5, 6 HCV

Terapia najskuteczniejsza i refundowana to SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV stosowana przez 12 tygodni, natomiast jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania interferonu, mniej skuteczna i dłuższa: SOF + RBV przez 24 tygodnie. Obecnie zakażenie genotypem 3 jest najtrudniejsze do leczenia w programach refundowanych przez NFZ, gdyż terapia w tym przypadku ma najmniejszą skuteczność i wiąże się najczęściej z zastosowaniem interferonu. W najbliższym czasie spodziewane są zmiany w programie leczenia refundowanym przez NFZ polegające na wprowadzeniu bezinterferonowego leczenia preparatem SOF/VEL, co oznacza, że także chorzy zakażeni genotypem 3 będą mogli skorzystać z optymalnej, bardzo skutecznej i bezpiecznej kombinacji inhibitora polimerazy HCV NS5B i inhibitora niestrukturalnego białka HCV NS5A. Jej ograniczeniem jest jednak profil nerkowego wydalania sofosbuviru i wynikająca z tego możliwość użycia zgodnie z ChPL u pacjentów z eGFR przekraczającym lub równym



**Tabela 1.** Leki stosowane w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) lub amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*)

Grupy leków	Klasy	Leki
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)	Inhibitory NS3/4 (-„prewir”)	Asunaprewir (ASV) Glecaprewir (GLE) Grazoprewir (GZR) Parytaprewir (PTV) Symeprewir (SMV) Woksylaprewir (VOX)
	Inhibitory NS5B (-„buwir”)	Dasabuwir (DSV) Sofosbuwir (SOF)
	Inhibitory NS5A (-„aswir”)	Daklataswir (DCV) Elbaswir (EBR) Ledipaswir (LDV) Ombitaswir (OBV) Pibretanswir (PIB) Welpataswir (VEL)
Interferony	Interferony pegylowane alfa u dzieci i dorosłych	PegIFN $\alpha$ -2a
		PegIFN $\alpha$ -2b
Inne	Rybawiryna u dzieci i dorosłych	Rybawiryna (RBV)

**Tabela 2.** Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C i czas jego trwania w zależności od genotypu wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*)

Leki	Genotyp HCV						
	1a	1b	2	3	4	5	6
OBV/PTV/r + DSV + RBV	12–24 tyg.						
OBV/PTV/r + DSV		8–12 tyg.					
OBV/PTV/r $\pm$ RBV					12 tyg.		
ASV + DCV		24 tyg.					
SOF/LDV $\pm$ RBV	8–24 tyg.	8–24 tyg.			12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.
SOF + PegIFN $\alpha$ + RBV				12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF + RBV			12–24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.
SOF + DCV + RBV			24 tyg.	24 tyg.			
SOF/VEL $\pm$ RBV	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
GZR/EBR $\pm$ RBV	12–16 tyg.	12 tyg.			12–16 tyg.		
PegIFN $\alpha$ + RBV*	48 tyg.	48 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	48 tyg.		

\*Schemat rekomendowany wyłącznie u dzieci. Objasnienia skrótów nazw leków — patrz tab. 1

30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Oczekiwane jest wprowadzenie kombinacji GLE/PIB, leków o aktywności pangenotypowej i braku ograniczeń stosowania u chorych dializowanych.

#### Genotyp 4 HCV

Dla chorych dotychczas nieleczonych lub po nieskutecznej terapii PegIFN $\alpha$  + RBV refundowana jest w Polsce terapia: OBV/PTV/r + RBV oraz GZR/EBR  $\pm$  RBV.

#### Genotyp 2 HCV

Refundowana jest terapia SOF + RBV stosowana przez 12 tygodni.

Według rekomendacji PGE HCV dotyczących leczenia WZW typu C z 2017 roku chorzy z eGFR powyżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV. U chorych zakażonych genotypem 1 lub genotypem 4 z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zwłaszcza hemodializowanych, optymalną terapią są kombinacje GZR/EBR lub OBV/PTV/r + DSV. Obecnie brakuje optymalnej metody leczenia zakażeń genotypem 3 u chorych z niewydolnością nerek znacznego stopnia. Należy unikać stosowania rybawiryny ze względu na ryzyko kumulacji w dysfunkcji nerek i spotęgowania obja-

▶▶W dobie nowoczesnych terapii DAA można skutecznie leczyć pacjentów z rozpoznaniem pWZW C i z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (w tym dializowanych) oraz chorych po przeszczepieniu nerki◀◀

wów toksycznych związanych z indukcją hemolizy. Funkcja nerek wymaga systematycznego monitorowania, szczególnie podczas leczenia sofosbuwirem. Trudną do leczenia jest też grupa pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek i towarzyszącą niewyrównaną marskością wątroby (klasa B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) zakażonych genotypem 1 HCV, gdyż w tej grupie nie można zastosować GZR/EBR oraz OBV/PTV/r + DSV.

Z kolei u pacjentów po przeszczepieniu nerki, z genotypem 1 (z eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), najkorzystniej zastosować SOF/LDV ze względu na najmniejsze interakcje pomiędzy DAA oraz lekami immunosupresyjnymi. Podczas równoczesnego przyjmowania cyklosporyny lub takrolimusu z SOF/LDV nie jest konieczne dostosowanie dawek tych leków [19]. Natomiast rozpoczynając terapię z OBV/PTV/r ± DSV należy podawać raz na dobę 1/5 całkowitej dawki cyklosporyny, a w przypadku stosowania takrolimusu — zredukować jego dawkę do 0,5 mg raz w tygodniu i koniecznie monitorować stężenie leku, by w razie potrzeby dostosować dawkę i (lub) częstość podawania [20]. W przypadku stosowa-

nia GZR/EBR zaleca się częste kontrolowanie stężeń takrolimusu w pełnej krwi, zmian funkcji nerek oraz działań niepożądanych związanych z podawaniem takrolimusu. Jednoczesne stosowanie GZR/EBR z cyklosporyną jest przeciwwskazane [21]. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić, korzystając z ChPL danego leku DAA HCV oraz ze strony internetowej [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org).

## WNIOSKI

W dobie nowoczesnych terapii DAA można skutecznie leczyć pacjentów z rozpoznaniem pWZW C i z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (w tym dializowanych) oraz chorych po przeszczepieniu nerki. Przy podjęciu leczenia pWZW C u chorego po przeszczepieniu nerki konieczna jest ścisła współpraca lekarza chorób zakaźnych i nefrologa, by zapobiec między innymi hepatotoksycznemu działaniu leków immunosupresyjnych w przypadku ich zawyżonych stężeń we krwi lub narażeniu chorego na utratę przeszczepionej nerki w przypadku zbyt niskich dawek leków immunosupresyjnych.

## STRESZCZENIE

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW C) jest jednym z głównych czynników sprawczych przewlekłej choroby wątroby i jej nieodwracalnych następstw: marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (HCC). Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) u około 1,5% (~71 mln) światowej populacji występują cechy czynnego zakażenia wirusem C zapalenia wątroby (HCV), a liczba zgonów związana z jego powikłaniami dochodzi do 500 000 rocznie. Klinicznie choroba przez wiele lat może przebiegać podstępnie, z mało charakterystycznymi i słabo nasilonymi objawami. Rozpoznanie bywa ustalane dopiero na etapie zaawansowanej choroby wątroby. Nierzadko

w następstwie przewlekłego zakażenia HCV dochodzi do rozwoju poważnej patologii pozawątrobowej. Do 2014 roku standardowym leczeniem pWZW C była złożona dwulekowa terapia interferonem pegylowanym i rybawiryną, której skuteczność nie przekraczała 50%, a istotną przeszkodę w jej stosowaniu stanowiły poważne działania niepożądane. Od 2015 roku w leczeniu pWZW C dostępne są nowe, doustne leki o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej, charakteryzujące się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wysoką skutecznością, stwarzające możliwość wyleczenia zakażenia HCV w 90–95% przypadków.

**Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 2, 127–133**

**Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, wirusowe zapalenie wątroby typu C, leczenie**

## Piśmiennictwo

1. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. i wsp. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–362.
2. Juszczak J. *Hepatitis C*. AK ZO Organon-Teknika. Warszawa 1994, wyd. II.
3. Dubuisson J., Cosset F.L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J. Hepatol.* 2014; 61 (supl. 1): S3–S13.
4. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009; (supl. 1): 74–81.
5. Westbrook R.H., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J. Hepatol.* 2014; 61 (supl. 1): S58–S68.
6. Global Health Sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. WHO 2016.
7. New recommendations in the updated WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Policy brief. World Health Organization 2016.
8. 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: 70–76.

9. Flisiak R., Halota W., Horban A. i wsp. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23: 1213–1217.
10. Polish Group of Experts for HCV; Halota W., Flisiak R., Juszczyk J. i wsp. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 3: 47–55.
11. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–1374.
12. Adam R., McMaster P., O'Grady J.G. i wsp. Evolution of liver transplantation in Europe. Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplantation* 2003; 9: 1231–1243.
13. Wiesner R.H., Sorrell M., Villamil F. i wsp. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transplantation* 2003; 9: S1–S9.
14. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.* 2017; 66: 153–194.
15. Flisiak R., Pogorzelska J., Berak H. i wsp. Prevalence of HCV genotypes in Poland — the EpiTer study. *Clin. Exp. Hepatol.* 2016; 2: 144–148.
16. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV — 2016. <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-2016>.
17. Fabrizi F., Dulai G., Dixit V. i wsp. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18: 1071–1081.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copegus.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Harvoni (04.2016).
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Viekirax, Exviera (02.2017).
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zepatier (07.2016).