

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

# Terapia przeciwwirusowa chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby

Dorota Zarębska-Michaluk<sup>1</sup> | Katarzyna Paluch<sup>1</sup> | Wiesław Kryczka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

<sup>2</sup> Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

## Wstęp

Szacuje się, że na przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu C (pwzw C) choruje blisko 2,35% populacji, czyli ponad 160 milionów ludzi na całym świecie; spośród nich około 350 tysięcy umiera rocznie z powodu najcięższych powikłań choroby, czyli marskości i raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma – HCC) [1]. Jednocześnie jest to jedna z niewielu przewlekłych chorób zakaźnych, w przypadku której możliwe jest wyleczenie pacjenta. Celem terapii przyczynowej pwzw C jest uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. sustained virological response – SVR), czyli negatywnego wyniku badania wirusologicznego po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Wieloletnie obserwacje chorych po przeprowadzonej terapii udowodniły, że jest to równoznaczne z eradykacją wirusa [2].

Od ponad 10 lat standardem w leczeniu chorych z pwzw C jest skojarzona terapia pegylowanym interferonem z rybawiryną (PEG-INF+RBV), trwająca 48 tygodni w schemacie podstawowym u chorych zakażonym genotypem 1 HCV (ang. hepatitis C virus, wirusowe zapalenie wątroby typu C – wzv C) i 4 HCV oraz 24 tygodnie w przypadku genotypu 2. i 3. W zależności od odpowiedzi wirusologicznej, możliwe jest skrócenie leczenia u pacjentów szybko odpowiadających (ang. rapid responders) lub jego wydłużenie u wolno odpowiadających (ang. slow responders). Skuteczność takiej terapii sięga około 50% u zakażonych genotypem 1/4 HCV oraz około 80% w przypadku zakażenia genotypem 2/3 HCV. Już w momencie kwalifikacji chorego

do leczenia przeciwwirusowego istnieje możliwość oszacowania szans na uzyskanie SVR w oparciu o analizę parametrów prognostycznych. Do korzystnych czynników predykcyjnych związanych z wirusem należą genotyp nie-1 i niska wyjściowa wiremia HCV (<600 000 IU/ml), a związanych z pacjentem: genotyp IL28B CC u zakażonych genotypem 1., mniejszy stopień zaawansowania włóknienia wątroby, wiek <40. roku życia, waga <75 kg, brak insulinooporności oraz rasa inna niż czarna [3, 4]. Podczas terapii przeciwwirusowej podstawowym parametrem prognozującym skuteczność leczenia jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (ang. rapid virological response – RVR), czyli niewykrywalnego HCV RNA w 4. tygodniu kuracji.

Istnieje grupa chorych z pwzw C, których określa się jako trudnych do leczenia. Są to pacjenci, u których terapia przeciwwirusowa ma statystycznie mniejsze szanse powodzenia i/lub ryzyko działań niepożądanych jest duże. Do tej grupy należą między innymi osoby z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby.

## Zaawansowane włóknienie i marskość wątroby

Postęp włóknienia prowadzący do marskości obserwuje się u około 20% chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Według badań epidemiologicznych, potrzeba średnio dwóch dekad aktywnego zakażenia HCV, aby do tego doszło, aczkolwiek tempo progresji włóknienia jest mocno zróżnicowane i proces ten może trwać od mniej niż dziesięciu do nawet

*Istnieje grupa chorych z pwzw C, których określa się jako trudnych do leczenia. Są to pacjenci, u których terapia przeciwwirusowa ma statystycznie mniejsze szanse powodzenia i/lub ryzyko działań niepożądanych jest duże. Do tej grupy należą między innymi osoby z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby*

kilkudziesięciu lat [5]. Ze względu na możliwość wieloletniego bezobjawowego lub skąpoobjawowego przebiegu pwzw C u części pacjentów, diagnoza stawiana jest już na etapie zaawansowanego włóknienia lub marskości wątroby. Czynnikiem zwiększającym postęp włóknienia są: płeć męska, konsumpcja alkoholu >30 g dziennie, otyłość, insulinooporność i koinfekcja HIV. Za niezależny predyktor uważa się również zakażenie genotypem 3 HCV [6].

Pomimo powszechnego wprowadzenia do diagnostyki włóknienia wątroby metod nieinwazyjnych, złotym standardem pozostaje nadal badanie histopatologiczne. Ocena włóknienia w biopunkcie wątroby ma charakter półilościowy i jest przedstawiana w skali numerycznej (ang.) staging. Najczęściej stosowanymi skalami są: klasyfikacja morfologiczna w modyfikacji Scheuera, skala METAVIR (w obydwu nasilenie włóknienia podawane jest od 0 do 4 punktów) oraz klasyfikacja według Ishaka i wsp. (od 0 do 6 punktów) [7]. Badanie histopatologiczne jest procedurą referencyjną, ale – zgodnie z rekomendacjami EASL (ang. European Association for the Study of the Liver) – może być zastąpione przez alterna-

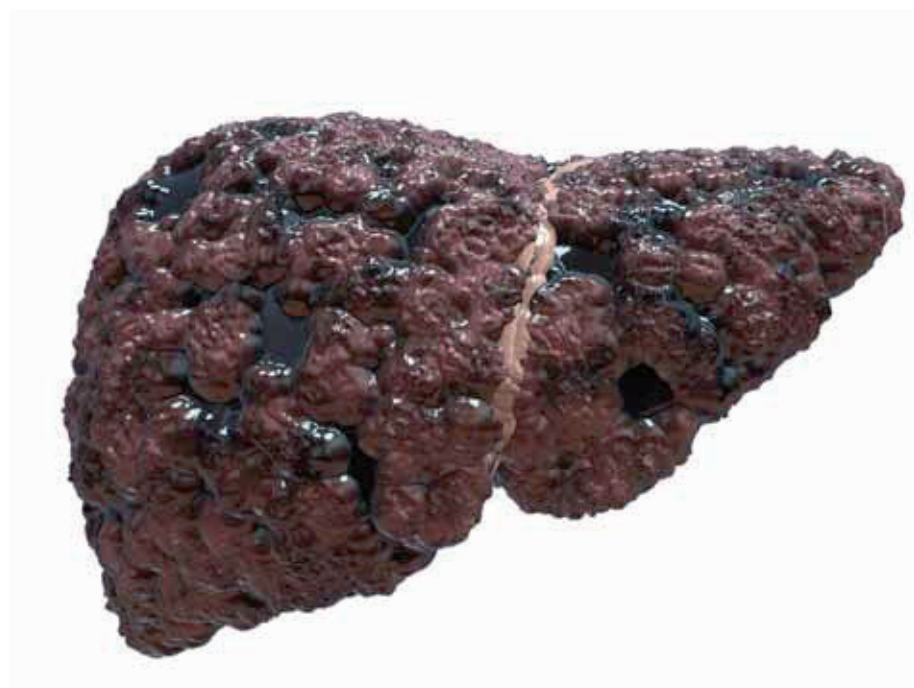
! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

tywne metody nieinwazyjne (elastografia, serologiczne biomarkery włóknienia), które mają ponadto szerokie zastosowanie w diagnozowaniu stopnia uszkodzenia wątroby w przypadku przeciwwskazań do biopsji lub do monitorowania zmian włóknienia, zarówno u chorych leczonych, jak i nieleczonych. Ocena stopnia włóknienia nie jest wymagana u pacjentów z klinicznymi objawami marskości [8].

W codziennej praktyce i protokołach badań klinicznych za zaawansowane uznaje się włóknienie przesłowe, czyli takie, które odpowiada trzem punktom w skali numerycznej Scheuera i METAVIR oraz 4–5 punktom w skali Ishaka. Definiowana histologicznie marskość wątroby to 4 punkty w skali Scheuera i METAVIR oraz 6 punktów w skali Ishaka. W badaniu Fibroscan® zaawansowanemu włóknieniu w pzw C odpowiada sztywność przekraczająca 9,5–9,6 Kpa, a marskości wątroby – wyższa niż 12,5–14,5 Kpa [9]. Marskość skompensowana to stan, w którym cechom histologicznym przebudowy marskiej nie towarzyszą cechy biochemiczne i kliniczne. Do różnicowania kolejnych stadiów zaawansowania marskości wątroby, oceny rokowania oraz ustalania wskazań do przeszczepienia narządu służą skale oparte o objawy kliniczne i badania laboratoryjne: Child-Pugh i MELD. Skala Child-Pugh uwzględnia trzy parametry laboratoryjne (osoczowe stężenie albumin, bilirubiny, INR) oraz dwa objawy kliniczne (encefalopatię i wodobrzusze), wynik poniżej 7 punktów świadczy o skompensowanej marskości wątroby (Tabela 1) [10]. Skala MELD uwzględnia trzy parametry biochemiczne: stężenie bilirubiny, kreatyniny oraz INR; maksymalna liczba punktów wynosi 40, a wynik powyżej 25 jest wskazaniem do pilnego przeszczepienia narządu (skala MELD:  $3,78 [\text{Ln bilirubina w osoczu (mg/dL)}] + 11,2 [\text{Ln INR}] + 9,57 [\text{Ln kreatynina w osoczu (mg/dL)}] + 6,43$ ) [11].

### Terapia chorych z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby

W przypadku chorego z zaawansowanym włóknieniem oraz skompensowaną marskością wątroby – poza leczeniem objawowym – powinno rozważyć się możliwość wdrożenia terapii przeciwwirusowej. W tej



grupie pacjentów trwały klirens wirusa HCV ma szczególne znaczenie. Oznacza bowiem nie tylko eradykację zakażenia, lecz także wiąże się z redukcją ryzyka progresji do marskości wątroby u osób z zaawansowanym włóknieniem lub dekomensacji czynności wątroby u pacjentów ze skompensowaną marskością, a także znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Osiągnięcie SVR jest dla tych chorych pierwszym krokiem na drodze terapeutycznej prowadzącej do: normalizacji biochemicznej, poprawy histologicznej, zmniejszenia ryzyka powikłań marskości wątroby oraz rozwoju HCC. Taka pozytywna modyfikacja naturalnego przebiegu choroby w perspektywie długofalowej oznacza dla pacjenta wydłużenie życia i poprawę jego komfortu [12–14].

Schematy terapii przeciwwirusowej pzw C ewoluowały od czasu wprowadzenia pierwszych preparatów interferonu w latach 90. XX wieku. Początkowo chorzy otrzymywali rekombinowany interferon alfa (IFN $\alpha$ ) w monoterapii, następnie w skojarzeniu z syntetycznym analogiem guanozyny – rybawiryną. Od 2000 roku do leczenia wprowadzono interferon pegylowany (PEG-IFN) i do 2011 roku u chorych zakażonych genotypem 1 HCV terapią standardową było PEG-IFN $\alpha$ +RBV. Po 2011 roku rekomendowanym schematem leczenia tych pacjentów stał się schemat trójlekowy, składający

się z pegylowanego interferonu, rybawiryny i inhibitora proteazy (ang. protease inhibitor – PI) I generacji: telaprewiru (TVR) lub boceprewiru (BOC). W przypadku chorych zakażonych pozostałymi genotypami HCV nadal stosuje się terapię dwulekową [8].

Dotychczasowe dane z badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwwirusowej w grupie chorych z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby, są ograniczone ze względu na niewielki odsetek takich pacjentów uczestniczących w badaniach. Wynika to z ograniczeń związanych z kryteriami włączenia i wyłączenia, przede wszystkim natury hematologicznej, takich jak zbyt niska liczba płytek krwi lub neutrocytów. W badaniach klinicznych biorą udział pacjenci z zaawansowanym włóknieniem wątroby w stadium przedobjawowym marskości, oceniani na stopień A w skali Child-Pugh.

### Skuteczność oraz bezpieczeństwo standardowej terapii pierwotnej i reterapii

Dostępne analizy wyników badań klinicznych wskazują, że wraz ze zmianą schematów terapeutycznych rośnie skuteczność leczenia przeciwwirusowego chorych

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

z pzw C, również w grupie pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i skompensowaną marskością wątroby. Stosowanie IFNa w monoterapii w dawce 3x3 MU tygodniowo przez 24 lub 48 tygodni pozwoliło uzyskać SVR na poziomie 5–15%, w zależności od genotypu HCV i czasu trwania terapii [15–17]. Dołączenie RBV do interferonu alfa zwiększyło skuteczność leczenia, mierzoną odsetkiem trwałej odpowiedzi wirusologicznej, do 31–38% [17]. Wprowadzenie do terapii pegylowanej formy IFNa w skojarzeniu z rybawiryną pozwoliło na uzyskanie SVR w granicach 40–44% u chorych z zaawansowanym włóknieniem lub skompensowaną marskością wątroby dotychczas nieleczonych; około dwukrotnie niższą skuteczność uzyskano u osób z objawami nadciśnienia wrotnego. Niższy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej uzyskali pacjenci zakażeni genotypem 1/4 HCV w porównaniu do genotypu 2/3 HCV ( $p < 0,0001$ ) [18–23].

Wartość przytoczonych danych literaturowych jest jednak ograniczona niewielką liczbą chorych z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby w analizowanych kohortach (3–6% całej grupy). W latach 1997–1999 prowadzone było wieloośrodkowe badanie Pegasys International Study Group, dedykowane wyłącznie pacjentom z zaawansowanym włóknieniem i skompensowaną marskością wątroby [12]. Terapię prowadzono u 271 osób z wyjściową liczbą płytek krwi  $> 75\ 000/\mu\text{l}$  i neutrocytów  $> 1500/\mu\text{l}$ ; kryterium wykluczającym były jakiegokolwiek objawy dekompensacji czynności wątroby w wywiadzie. W badaniu oceniano skuteczność leczenia w trzech ramionach terapeutycznych: 48-tygodniowa monoterapia IFNa-2a rekombinowanym (3x3 MU tygodniowo) albo PEG-IFNa-2a w dawce 90  $\mu\text{g}$  lub 180  $\mu\text{g}$  tygodniowo. SVR uzyskało odpowiednio 8%, 15% i 30% pacjentów w poszczególnych grupach. Najniższy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej odnotowano u chorych zakażonych genotypem 1. z wysoką wiremią wyjściową – 0% w terapii IFNa-2a rekombinowanym i PEG-IFNa 90  $\mu\text{g}$  oraz 10% w grupie pacjentów otrzymujących PEG-IFNa w dawce 180  $\mu\text{g}$  tygodniowo. Oceniana w badaniu skuteczność histologiczna terapii, której miarą była poprawa o co najmniej dwa punkty HAI w kontrolnej biopsji wątroby po 6 miesiącach od zakończenia leczenia, stała się udziałem odpowiednio 80%, 100% i 88%

chorych w grupie SVR oraz 26%, 33% i 35% w grupie bez SVR, zatem nawet u osób bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej osiągnięto wymierną korzyść z terapii przeciw-wirusowej. Te dane, dotyczące skuteczności leczenia w zakresie poprawy histologicznej w grupie chorych z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby, u których nie uzyskano SVR, zostały potwierdzone również przez innych autorów [17, 24].

*W przypadku chorego z zaawansowanym włóknieniem oraz skompensowaną marskością wątroby – poza leczeniem objawowym – powinno rozważyć się możliwość wdrożenia terapii przeciwwirusowej. W tej grupie pacjentów trwały klirens wirusa HCV ma szczególne znaczenie. Oznacza bowiem nie tylko eradykację zakażenia, lecz także wiąże się z redukcją ryzyka progresji do marskości wątroby u osób z zaawansowanym włóknieniem lub dekompensacji czynności wątroby u pacjentów ze skompensowaną marskością, a także znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju raka wątrobowokomórkowego*

W reterapii odsetek SVR był w głównej mierze determinowany odpowiedzią na wcześniejszą terapię przeciwwirusową. W schemacie IFNa+RBV u chorych uprzednio leczonych, u których po monoterapii IFNa wystąpił nawrót wiremii, odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej sięgał 46%; na prawdopodobieństwo jego osiągnięcia wpływał rodzaj genotypu HCV oraz długość kuracji [24, 25]. Znacznie gorsze wyniki uzyskano w powtórnej terapii IFNa+RBV u chorych nieodpowiadających na IFNa (ang. non-responders); metaanaliza badań klinicznych wskazuje, że SVR uzyskany w tej grupie pacjentów wyniósł 13–14%, jednak w żadnym z nich nie ustalono wpływu zaawansowanego włóknienia na prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej [26, 27]. Jacob-

son i wsp. dokonali analizy efektów reterapii PEG-IFNa+RBV prowadzonej u 321 chorych, w tym: 47 z brakiem odpowiedzi na monoterapię IFNa, 219 z brakiem odpowiedzi na leczenie skojarzone IFNa+RBV i 55 z nawrotem wiremii po terapii IFNa+RBV. 40% całej grupy stanowiły osoby z zaawansowanym włóknieniem i skompensowaną marskością wątroby. Również w tym schemacie najlepsze efekty osiągnięto u pacjentów z uprzednim nawrotem wiremii; uzyskany ogółem SVR wyniósł 16%, z czego chory w poszczególnych grupach osiągnęli odpowiednio: 21%, 8% i 42%. Nie wykazano wpływu zaawansowanego włóknienia i skompensowanej marskości wątroby na końcowy efekt leczenia, wyniki były porównywalne niezależnie od stopnia nasilenia włóknienia [28].

Próby poprawy efektów reterapii przeciwwirusowej u chorych z pzw C z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby, u których podczas leczenia pierwotnego nie uzyskano efektu, dokonano, wydłużając okres terapii skojarzonej do trzech i pół roku (badanie HALT-C (ang. the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis), 517 chorych leczonych i 533 chorych w grupie kontrolnej). Mimo że podczas kuracji obserwowano znaczący statystycznie spadek aktywności aminotransferaz, redukcję wiremii HCV oraz zmniejszenie aktywności zapalnej w biopunktacie wątroby, to nie potwierdzono korzystnego wpływu przedłużenia terapii na zahamowanie progresji choroby u pacjentów uprzednio nieodpowiadających na leczenie [29].

Standardowa kuracja skojarzona PEG-IFNa+RBV wiąże się z występowaniem wielu działań niepożądanych, w tym w najwyższym odsetku: zmęczenia (42–66%), objawów grypopodobnych (17–67%), depresji (15–34%) i zaburzeń hematologicznych (6–17%). Analiza wyników badań klinicznych wykazała, że częstość raportowanych objawów ubocznych nie różniła się istotnie w grupie chorych z zaawansowanym włóknieniem i skompensowaną marskością wątroby w porównaniu do grupy pacjentów z mniej nasilonym włóknieniem. Porównywalny był również odsetek osób, u których przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych [19, 21, 30]. Prawdopodobnie wynika to z selektywnego doboru chorych do udziału w badaniach klinicznych. Istotnie częściej pacjenci z za-

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

awansowanym włóknieniem i marskością wątroby wymagali redukcji dawek leków przeciwwirusowych z powodu zaburzeń hematologicznych [31]. Metaanaliza danych z 15 badań klinicznych, dotyczących tolerancji i bezpieczeństwa standardowej terapii przeciwwirusowej prowadzonej w grupie chorych z marskością wątroby (zarówno leczonych po raz pierwszy, jak i poddanych reterapii), wykazała 14,5% odsetek przerwania leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, głównie: ciężkiej małopłytkowości i/lub neutropenii (23,2%), zaburzeń psychicznych (15,5%), dekomensacji czynności wątroby (12,2%) oraz ciężkiej niedokrwistości (11,2%). Śmiertelność wyniosła 0,3% (4/1133), zgony były spowodowane: posocznicą, niewydolnością krążenia, rakiem wątrobowokomórkowym oraz niewydolnością wątroby [32].

### Trójlekowa terapia przeciwwirusowa

Kolejnym istotnym wydarzeniem dla chorych z pzw C zakażonych genotypem 1 HCV było zarejestrowanie w 2011 roku leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym – inhibitorów proteazy I generacji (telaprewiru i boceprewiru). Preparaty te stosowane w skojarzeniu z pegylovanym interferonem i rybawiryną znacznie podnoszą skuteczność terapii, również w przypadku pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby.

### Rejestracyjne badania kliniczne – telaprewir

Wieloośrodkowe badanie ADVANCE – dedykowane chorym z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C zakażonym genotypem 1. i dotychczas nieleczonym przeciwwirusowo – objęło 1088 pacjentów, w tym 231 z włóknieniem F3–F4. Uczestnicy badania byli randomizowani do trzech ramion terapeutycznych: dwie grupy przyjmujące PEG-IFNα+RBV+TVR (8 lub 12 tygodni), następnie terapię standardową do 24 lub 48 tygodni w zależności od odpowiedzi wirusologicznej oraz grupa kontrolna otrzymująca PEG-IFNα+RBV+placebo. Badanie wykazało wyższą skuteczność terapii przeciwwirusowej z telaprewirem w stosunku do leczenia standardowego, również u cho-

rych z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby; odsetek SVR wyniósł w tej grupie odpowiednio: 53% i 62% vs. 33% w grupie kontrolnej ( $p<0,001$ ), podczas gdy dla osób z włóknieniem F0–F2: 73%, 78% vs. 47% ( $p<0,001$ ), a w całej analizowanej kohorcie, 69%, 75% vs. 44% ( $p<0,001$ ). Niezależnie od nasilenia włóknienia w wątrobie, pozytywnym czynnikiem prognostycznym: skuteczności leczenia był negatywny wynik HCV RNA w 4. tygodniu terapii [33, 34].

Badanie REALIZE, prowadzone w grupie 663 chorych, potwierdziło lepszą skuteczność terapii trójlekowej z telaprewirem wobec schematu standardowego po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia PEG-IFNα+RBV. Chorzy z włóknieniem F3–F4 stanowili 48% analizowanej kohorty. Najlepsze efekty osiągnięto u pacjentów z nawrotem wiremii po uprzedniej terapii – 83–88% (odpowiednio bez i z czterotygodniową fazą wstępną PEG-IFNα+RBV), podczas gdy u osób z częściową odpowiedzią i jej brakiem odsetek ten wyniósł odpowiednio 54–59% i 29–33%. Trwały efekt wirusologiczny u chorych z nawrotem wiremii uzyskano u 84–85% badanych z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby i 86% z włóknieniem F0–F2. Dla pacjentów z częściową odpowiedzią odsetek SVR wyniósł 40–44% (F3–F4) i 72% (F0–F2). Chorzy z brakiem odpowiedzi uzyskali SVR w 22–28% (F3–F4) vs. 41% (F0–F2) [34, 35]. Terapia trójlekowa z telaprewirem (w porównaniu z leczeniem standardowym) wiązała się z wyższym odsetkiem występowania działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego (nudności i biegunki), skóry (wysypki, świąd), dolegliwości okołoodbytniczych, a także niedokrwistości [33, 35].

### Rejestracyjne badania kliniczne – boceprewir

W wieloośrodkowym badaniu SPRINT-2 analizowano skuteczność i tolerancję terapii trójlekowej PEG-IFNα+RBV+BOC u chorych uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo, zakażonych genotypem 1. Grupa pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby (F3–F4) stanowiła <10% badanej kohorty (100/1097 pacjentów). Chorzy byli randomizowani do trzech schematów terapii: standardowej oraz dwóch ramion z boceprewirem – po czte-

rotygodniowej fazie wstępnej (ang. lead-in) do PEG-IFNα+RBV dołączano BOC łącznie do 28–48 tygodni, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej (ang. response guided therapy – RGT) lub niezależnie od niej kontynuowano leczenie do 48 tygodni. SVR w poszczególnych ramionach wyniósł odpowiednio: 38%, 63% i 66%. W terapii trójlekowej pacjenci z włóknieniem F3–F4 uzyskali niższy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z grupą chorych z mniej zaawansowanym włóknieniem, odpowiednio: 41% vs. 67% (RGT) i 52% vs. 67% (48 tygodni) ( $p=0,003$ ), podczas gdy w terapii standardowej uzyskano SVR 38%, niezależnie od nasilenia włóknienia w wątrobie [34, 36].

*Kolejnym istotnym wydarzeniem dla chorych z pzw C zakażonych genotypem 1 HCV było zarejestrowanie w 2011 roku leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym – inhibitorów proteazy I generacji (telaprewiru i boceprewiru). Preparaty te stosowane w skojarzeniu z PEG-IFNα+RBV znacznie podnoszą skuteczność terapii, również w przypadku pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby*

Badanie RESPOND-2 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej z boceprewirem u chorych po niepowodzeniu schematu standardowego. Wzięło w nim udział 403 chorych leczonych w trzech ramionach: terapia standardowa i trójlekowa (po fazie wprowadzającej PEG-IFNα+RBV dołączano BOC na kolejne 32 lub 44 tygodnie w zależności od RGT albo leczenie prowadzono do 48. tygodnia). 64% badanych stanowili chorzy z nawrotem wiremii po uprzedniej terapii, pozostałą część – pacjenci z brakiem odpowiedzi. W całej badanej kohorcie, u 19% chorych zaobserwowano włóknienie w stopniu F3–F4, w poszczególnych ramionach odpowiednio: 19%, 20% i 19%. SVR w kolejnych grupach terapeutycznych, dla pacjentów z F3–F4 nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie, wyniósł: 0%, 30% i 46%. Zdecydowanie lepsze wyniki, podobnie

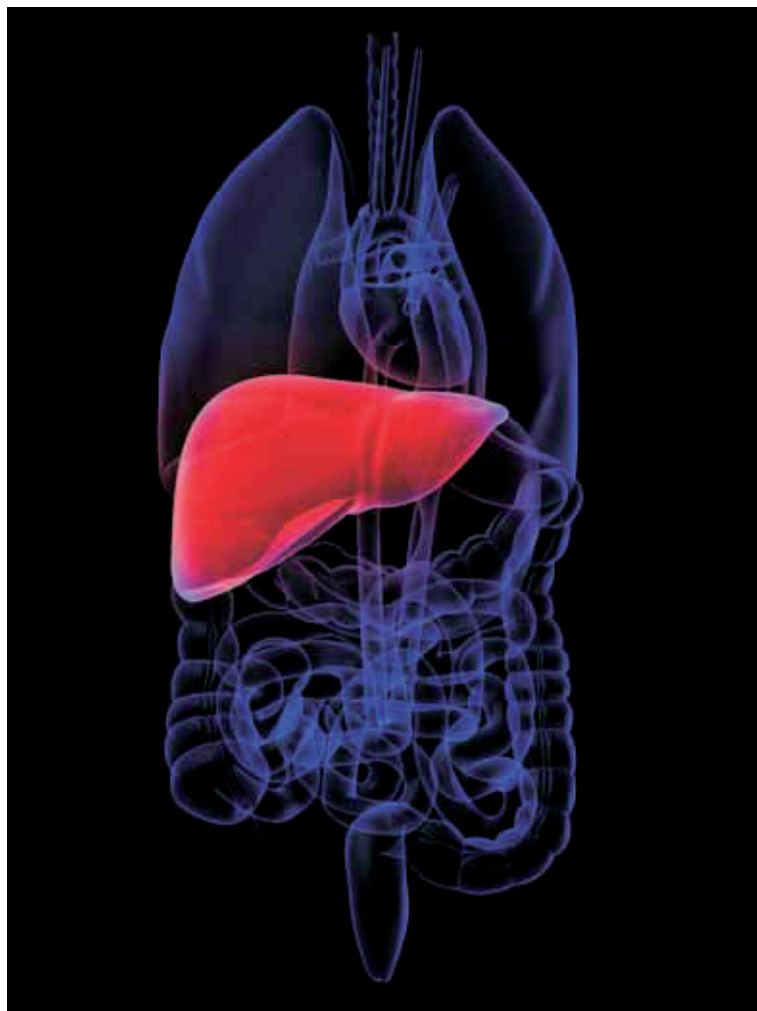
! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

jak w przypadku terapii z telaprewirem, osiągnięto u chorych z nawrotem wirerii, odpowiednio: 20%, 50% i 83%. Istotnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym, uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej był spadek wirerii HCV RNA  $\geq 1,0 \log_{10}$  w 4. tygodniu leczenia (koniec fazy lead-in) oraz niewykrywalny HCV RNA w 8. tygodniu. Łącznie w obu badaniach odnotowano poważne objawy niepożądane terapii z boceprewirem (u 15% chorych z włóknieniem F3–F4 vs. 11% z włóknieniem F0–F2). Niezależnie od stopnia zmian w wątrobie, najczęściej obserwowanymi działaniami ubocznymi były: zmęczenie, nudności, bóle głowy i anemia. Objawami niepożądanymi, które w czasie leczenia z BOC wystąpiły ze znamienne większą częstością w porównaniu z PEG-IFN $\alpha$ +RBV, były: niedokrwistość ( $p < 0,001$ ), neutropenia ( $p < 0,001$ ) i zaburzenia smaku ( $p < 0,001$ ). Ogółem z powodu niedokrwistości 42% chorych z marskością otrzymało erytropetynę, a u 4% wykonano transfuzję krwi; u pacjentów bez marskości taką terapię anemii stosowano odpowiednio u 38% i 2% osób. Nie wykazano wpływu boceprewiru na odsetek występowania poważnych objawów ubocznych oraz częstość przerywania terapii, niezależnie od stopnia nasilenia włóknienia wątroby [34, 36, 37].

#### Terapia trójlekowa w codziennej praktyce klinicznej u chorych z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby

W badaniach klinicznych bierze udział wyselekcjonowana według kryteriów włączenia i wyłączenia grupa chorych i z reguły nie stanowi ona próby reprezentatywnej dla danej populacji. Zatem znacznie więcej informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej z PI I generacji u chorych z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby pochodzi z analizy danych dotyczących leczenia takich pacjentów w ramach codziennej praktyki lekarskiej. Do badania real-life CUPIC, prowadzonego w 56 ośrodkach francuskich, włączono chorych z marskością wątroby Child-Pugh A, po uprzednim niepowodzeniu leczenia PEG-IFN $\alpha$ +RBV. Jedynym istotnym kryterium wykluczającym był jakikolwiek incydent dekompensacji czynności tego narządu w wywiadzie. Chorzy byli przydzielani do 48-tygodniowej terapii trójlekowej z telaprewirem (n=295) lub boceprewirem (n=190).

Uzyskano bardzo wysoki odsetek wczesnej odpowiedzi wirusologicznej oceniany dla schematu z telaprewirem w 12. tygodniu leczenia (81%), a dla schematu z BOC – w 16. tygodniu (65%). Trwały efekt wirusologiczny szacowany 12 tygodni po zakończeniu terapii (SVR12) był porównywalny w obu ramionach i wyniósł odpowiednio 40% w grupie leczonej telaprewirem i 41% w grupie otrzymującej boceprewir. Lepsze efekty uzyskano u chorych z uprzednim nawrotem wirerii – odpowiednio 53% i 51%, podczas gdy SVR12 dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie był znamienne niższy i wyniósł odpowiednio 29% i 11%. Potwierdziło to wcześniejsze wnioski płynące z badań klinicznych, że chorzy z marskością wątroby nieodpowiadający na standardowe leczenie przeciwwirusowe stanowią najtrudniejszą grupę do reterapii. Analizując skuteczność leczenia w aspekcie subtypu genotypu 1., stwierdzono wyższy odsetek SVR12 dla podtypu 1b niż 1a; chorzy leczeni TVR uzyskali odpowiednio 46% vs. 34%, a BOC – 51% vs. 31%. Badanie CUPIC potwierdziło, że również w warunkach codziennej praktyki lekarskiej terapia PEG-IFN $\alpha$ +RBV+PI stwarza pacjentom z marskością wątroby większą szansę na uzyskanie trwałego efektu wirusologicznego w porównaniu z leczeniem standardowym. Niestety CUPIC wykazało również niekorzystny profil bezpieczeństwa terapii trójlekowej w tej grupie chorych. Ogółem leczenie przedwcześnie zakończono u prawie połowy badanych w obydwu grupach (47% i 42%) z powodu niespełnienia kryterium wirusologicznego kontynuacji terapii lub objawów ubocznych. Poważne działania niepożądane wystąpiły aż u 54% chorych przyjmujących TVR i 51% zażywających BOC; leczenie przerwano z ich powodu odpowiednio u 21% i 15% pacjentów. Do najczęściej obserwowanych poważnych objawów ubocznych należały: ciężkie powikłania infekcyjne (odpowiednio 9% i 4% chorych), dekompensacja czynności wątroby (5%



w obydwu grupach) oraz ciężka niedokrwistość ze stężeniem Hgb poniżej 8,0 g/dl (13% i 10%). Poważne skórne działania niepożądane o charakterze wysypki polekowej o nasileniu ciężkim znamienne częściej wystąpiły u pacjentów leczonych TVR (5,4%) niż BOC (1,0%). W grupie otrzymującej telaprewir stwierdzono również 5 przypadków (1,7%) niewydolności nerek, a poprawa funkcji tego narządu po odstawieniu leku sugerowała związek przyczynowo-skutkowy. W trakcie badania odnotowano 10 zgonów. Największe ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, w tym zgonu, stwierdzono u chorych z liczbą płytek krwi  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  i stężeniem albumin  $< 35 \text{ g/l}$ . Z wysokim ryzykiem ciężkiej anemii i koniecznością przetoczenia krwi wiązały się natomiast: wiek pacjentów  $> 65$ . roku życia, płeć żeńska, wyjściowe stężenie Hgb poniżej 12 g/dl u kobiet i 13 g/dl u mężczyzn oraz brak fazy wstępnej terapii. W leczeniu niedokrwistości, poza redukcją dawek RBV, stosowano erytropoetynę (57% TVR vs. 63% BOC) oraz transfuzję krwi (18% vs. 14%).

w obydwu grupach) oraz ciężka niedokrwistość ze stężeniem Hgb poniżej 8,0 g/dl (13% i 10%). Poważne skórne działania niepożądane o charakterze wysypki polekowej o nasileniu ciężkim znamienne częściej wystąpiły u pacjentów leczonych TVR (5,4%) niż BOC (1,0%). W grupie otrzymującej telaprewir stwierdzono również 5 przypadków (1,7%) niewydolności nerek, a poprawa funkcji tego narządu po odstawieniu leku sugerowała związek przyczynowo-skutkowy. W trakcie badania odnotowano 10 zgonów. Największe ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, w tym zgonu, stwierdzono u chorych z liczbą płytek krwi  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  i stężeniem albumin  $< 35 \text{ g/l}$ . Z wysokim ryzykiem ciężkiej anemii i koniecznością przetoczenia krwi wiązały się natomiast: wiek pacjentów  $> 65$ . roku życia, płeć żeńska, wyjściowe stężenie Hgb poniżej 12 g/dl u kobiet i 13 g/dl u mężczyzn oraz brak fazy wstępnej terapii. W leczeniu niedokrwistości, poza redukcją dawek RBV, stosowano erytropoetynę (57% TVR vs. 63% BOC) oraz transfuzję krwi (18% vs. 14%).

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Pozostałe krwiotwórcze czynniki wzrostu podawane były chorym w leczeniu neutropenii – G-CSF (u 2,7% TVR i 6,8% BOC) oraz małopłytkowości – trombopoetynę stosowano odpowiednio u 2,0% i 1,6% [38]. Niekorzystny profil bezpieczeństwa terapii trójlekowej z inhibitorami proteazy I generacji u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby, zwłaszcza u chorych z niską liczbą płytek krwi oraz niskim stężeniem albumin, potwierdzają również doniesienia z innych badań prowadzonych w warunkach codziennej praktyki lekarskiej [39–44]. PI I generacji są ponadto substratami i inhibitorami cytochromu P450 i białka transportującego glikoproteiny P, co jest powodem występowania licznych interakcji lekowych. Lista preparatów, których metabolizm ulega zmianie podczas terapii telaprewirem lub boceprewirem jest długa i znajdują się na niej między innymi: statyny, immunosupresanty, doustne środki antykoncepcyjne, antydepresanty, leki przeciwnadciśnieniowe, antyretrowirusowe, przeciwpsychotyczne, przeciwgrzybicze, przeciwbólowe, anksjolityki. Właściwa wiedza oraz umiejętny dobór leków w prowadzeniu schorzeń współistniejących pozwalają uniknąć potencjalnych działań niepożądanych, niemniej jednak znacznie ograniczają możliwość zastosowania tych preparatów u osób z marskością wątroby i chorobami towarzyszącymi. Istnieje bowiem ryzyko zarówno ich większej toksyczności, jak i zmniejszonej efektywności działania [45, 46].

### Nowe opcje terapeutyczne

Gwałtowny rozwój nowych terapii przeciwwirusowych, opartych na cząstkach bezpośrednio działających na wirus HCV, jest również nadzieją dla chorych z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby. Trójlekowe schematy oparte na interferonie i rybawirynie w skojarzeniu z inhibitorami proteazy II generacji (simeprewirem (SMV) i faldaprewirem (FDV)) dawkowanymi raz dziennie stwarzają szansę na poprawę komfortu leczenia i wiążą się z mniejszą częstością działań niepożądanych zależnych od inhibitorów proteazy. Nadal jednak niosą ryzyko występowania objawów ubocznych związanych z IFNa i RBV [47, 48].

Przełomem w leczeniu pwzw C, również dla chorych w zaawansowanym stadium choroby, jest pojawienie się nowych leków doustnych o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, wchodzących w skład schematów terapeutycznych bez interferonu, stosowanych z rybawiryną lub bez. Do tej grupy należą leki zarejestrowane pod koniec 2013 roku: inhibitor proteazy SMV, inhibitor NS5A daclataswir (DCV), a także inhibitor polimerazy sofosbuwir. Wkrótce oczekuje się rejestracji kolejnego inhibitora NS5A – ledipaswiru (LDV). Badania kliniczne z udziałem tych cząstek wykazały bardzo wysoką skuteczność w grupie pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa, zarówno w przypadku chorych leczonych po raz pierwszy, jak i po wcześniejszym niepowodzeniu terapii. U osób zakażonych genotypem 1 HCV dotychczas nieleczonych i z marskością wątroby, odsetek SVR podczas terapii lekami doustnymi w różnych skojarzeniach (sofosbuwir/simeprewir/daclataswir/ledipaswir/rybawiryna) wyniósł 91–100%. Chorzy leczeni w reterapii uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną w granicach 60–93%. Dodatkowym atutem nowych preparatów jest ich aktywność wobec innych niż 1 HCV genotypów wirusa, co sprawia, że także pacjenci z marskością wątroby zakażeni 2, 3, 4 HCV, którzy dotychczas zdani byli tylko na terapię dwulekową, zyskują dostęp do nowych schematów leczenia i szansę na eradykację zakażenia HCV. Schematy lecznicze z zastosowaniem sofosbuwiru w grupie chorych z marskością zakażonych genotypem 3, leczonych po raz pierwszy, stosowane przez okres 24 tygodni pozwalają osiągnąć SVR12 na poziomie 92%, a w reterapii – 60–61% [49–53]. Pojawiły się również obiecujące doniesienia o skutecznych doustnych schematach terapeutycznych dla chorych, którzy nie odpowiadali na leczenie trójlekowe z telaprewirem lub boceprewirem [54].

### Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby

Terapia przeciwwirusowa u chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby HCV nie jest rekomendowana w codziennej praktyce klinicznej. U pacjentów w tym stadium choroby jedyną skuteczną

opcją terapeutyczną jest przeszczepienie narządu. Jednak niektóre dane literaturowe wskazują na potencjalne korzyści z leczenia przeciwwirusowego nawet w tej najtrudniejszej grupie chorych zakwalifikowanych i oczekujących na transplantację. Zastosowanie skutecznej terapii przeciwwirusowej u tych pacjentów daje szansę na zahamowanie dalszego postępu choroby w okresie oczekiwania na zabieg i zapobieżenie reinfekcji HCV w przeszczepionym narządzie. Dotychczas przeprowadzono kilka badań klinicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego u osób ze zdekompensowaną marskością wątroby HCV, będących na liście oczekujących na przeszczepienie narządu. W tej grupie chorych stosowano łagodniejsze hematologiczne i biochemiczne kryteria włączenia niż ogólnie przyjęte w protokołach badań (liczba płytek krwi, neutrocytów, poziom Hgb, stężenie kreatyniny, albumin, bilirubiny oraz INR). Efekt wirusologiczny definiowano standardowo jako HCV RNA niewykrywalny po 6 miesiącach od zakończenia terapii lub po zabiegu przeszczepienia wątroby, jeśli nastąpiło to przed upływem 6 miesięcy od końca leczenia.

Pierwsze doniesienie dotyczące efektów takiej terapii pochodzi z 2002 roku od Crippina i wsp. W badaniu leczenie IFNa+/-RBV było prowadzone w grupie 15 chorych z marskością wątroby w klasie Child-Pugh C i podczas jego trwania u 5 pacjentów uzyskano negatywną HCV RNA. Trwałej odpowiedzi wirusologicznej nie udało się osiągnąć u żadnego chorego [55]. W badaniu Thomasa i wsp., w którym interferonem alfa leczono 20 pacjentów w klasie Child-Pugh C, u 12 uzyskano negatywny wynik HCV RNA przed zabiegiem transplantacji wątroby, ale tylko u czterech z nich nie doszło do nawrotu wirerii po przeszczepieniu [56]. Terapia skojarzona IFNa+RBV, prowadzona przez Fornsa i wsp. w grupie 30 badanych (klasa A–C Child-Pugh), przyniosła trwały efekt wirusologiczny ogółem u 6/30 pacjentów, w tym u 3/25 chorych zakażonych genotypem 1 HCV i 3/5 zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV [57]. Odsetek SVR uzyskany u leczonych PEG-IFNa+RBV wyniósł do 20% w genotypie 1. oraz do 57% w zakażeniu genotypem 2/3. (grupy liczące od 20 do 124 pacjentów) [58–61].

Terapia przeciwwirusowa u osób ze zdekompensowaną marskością wątroby wiązała się ze znamienne wyższym ryzykiem działań niepożądanych. W badaniu Crippina

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

i wsp. aż u 87% chorych rozwinęły się objawy uboczne, będące powodem przerwania leczenia, głównie o charakterze penii. Odnotowano także jeden zgon z powodu ropniaka opłucnej [55]. Pozostali badacze odnotowali również wysoki wskaźnik występowania działań niepożądanych terapii (skutkujących redukcją dawek leków przeciwwirusowych lub przedwczesnym zakończeniem leczenia): hematologicznych, infekcyjnych oraz związanych z pogorszeniem czynności wątroby. Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość oraz powikłania infekcyjne i incydenty dekomensacji czynności wątroby występowały odpowiednio z częstością: 50–60%, 30–50%, 30–60% oraz 4–13% i 11–20% [57, 59, 61]. Badanie Carrion i wsp. wykazało znamienne wyższy odsetek powikłań infekcyjnych leczenia przeciwwirusowego u chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby oczekujących na transplantację [60].

Terapia przeciwwirusowa wdrażana u chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby ma relatywnie wysokie szanse powodzenia, zwłaszcza u pacjentów zakażonych genotypem nie-1, ale obarczona jest bardzo dużym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Powinna być zatem prowadzona tylko w doświadczonych ośrodkach dysponujących możliwością ścisłego monitorowania chorych i kierowania na zabieg transplantacji w trybie natychmiastowym [62].

## Rekomendacje odnośnie terapii chorych z zaawansowanym włóknieniem i skompensowaną marskością wątroby

Podczas kwalifikacji chorego z pzw C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby do leczenia przyczynowego należy kierować się ogólnie przyjętymi zasadami.

Bez względu na przeciwwskazania do terapii przeciwwirusowej (zarówno dwujak i trójlekowej) są objawy dekomensacji czynności wątroby (żółtaczka, wodobrzusze, encefalopatia i koagulopatia). Leczenie jest absolutnie przeciwwskazane u chorych z niekontrolowaną depresją, psychozą i padaczką oraz u osób z ciężkimi niewyrównanymi schorzeniami ogólnoustrojowymi.

W Tabeli 2 przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia przeciwwirusowego u chorych z marskością wątroby HCV w oparciu o skale Child-Pugh i MELD [63].

Decyzja o leczeniu przyczynowym oraz wybór opcji terapeutycznej powinny być poprzedzone wnikliwą analizą aktualnego stanu pacjenta i przebiegu jego choroby, schorzeń współistniejących oraz stosowanych leków. Bilans korzyść–ryzyko musi uwzględniać czynniki prognostyczne skuteczności leczenia oraz czynniki ryzyka poważnych działań niepożądanych (zwłaszcza w trakcie terapii trójlekowej), np. stężenie albumin <35 g/l i liczba płytek krwi <100 000/mm<sup>3</sup>.

*Ze względu na duże ryzyko występowania objawów ubocznych, z zagrożeniem życia włącznie, leczenie przeciwwirusowe chorego z zaawansowanym włóknieniem i skompensowaną marskością wątroby musi być prowadzone ze szczególną uwagą. Terapia powinna odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach, dysponujących odpowiednią wiedzą i doświadczeniem, a także bazą diagnostyczno-terapeutyczną*

Ze względu na duże ryzyko występowania objawów ubocznych, z zagrożeniem życia włącznie, leczenie przeciwwirusowe chorego z zaawansowanym włóknieniem i skompensowaną marskością wątroby musi być prowadzone ze szczególną uwagą. Terapia powinna odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach, dysponujących odpowiednią wiedzą i doświadczeniem, a także bazą diagnostyczno-terapeutyczną. Zaleca się uważne monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, a także jego parametrów laboratoryjnych pod kątem pojawienia się działań niepożądanych. W razie wystąpienia hematologicznych objawów ubocznych, zaleca się stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu w celu ograniczenia redukcji dawek leków przeciwwirusowych, co może zmniejszać efektywność terapii [8]. Chory musi pozostawać pod ścisłym nadzorem

ośrodka leczącego i mieć możliwość całodobowego kontaktu z jego personelem. Z powodu schorzeń współistniejących, a także działań niepożądanych terapii przeciwwirusowej, może się zdarzyć, że pacjent trafi do innego ośrodka, niż ten, pod opieką którego pozostaje. Wówczas bardzo istotne jest, aby chory, jego rodzina oraz oceniający stan pacjenta lekarz, mogli skontaktować się z placówką prowadzącą leczenie pzw C. Brak doświadczenia i odpowiedniej wiedzy w zakresie terapii przeciwwirusowej u lekarzy innych specjalności może skutkować w takiej sytuacji przerwaniem leczenia i zaprzepaszczeniem szans chorego na eradykację zakażenia HCV.

Z uwagi na fakt, że niedługo prawdopodobnie będą dostępne nowe schematy lekowe, będące nadzieją na wyższą skuteczność i mniejszą częstość działań niepożądanych, niejednokrotnie stawia się pytanie o możliwość odroczenia rozpoczęcia terapii. O ile w przypadku chorych z pzw C z umiarkowanym włóknieniem można rozważyć ewentualne korzyści z opóźnienia leczenia, o tyle u chorych z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby rekomenduje się natychmiastowe podejmowanie terapii przeciwwirusowej, jeśli nie występują bezwzględne przeciwwskazania [8]. Wieloletnie badania obserwacyjne pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby wskazują, że pozostawienie chorego w tym stadium choroby bez leczenia przyczynowego wiąże się z istotnym ryzykiem rozwoju ciężkich powikłań. Roczne skumulowane występowanie raka wątrobowokomórkowego wynosi 3,9%, wodobrzusza – 2,9%, żółtaczki – 2,0%, krwawienia z żyłaków przełyku – 0,7%, a encefalopatii – 0,1%. Terapia przeciwwirusowa prowadzona przez doświadczonego lekarza daje chorym szansę na uniknięcie tych powikłań i eradykację zakażenia HCV [64, 65].

*Opracowano na podstawie artykułu źródłowego: Dorota Zarębska-Michaluk, Katarzyna Paluch, Wiesław Kryczka. Terapia przeciwwirusowa z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby. Forum Zakażeń 2014; tom 5, nr 2. © Evereth Publishing, 2014.*

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

## Piśmiennictwo

- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):107–115.
- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML et al. A sustained virological response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139(5):1593–1601.
- Moraes Coelho HS, Villela-Nogueira CA. Predictors of response to chronic hepatitis C treatment. *Ann Hepatol* 2010;9(Suppl.):S54–S60.
- Ferenci P. Response guided therapy in patients with chronic hepatitis C – yesterday, today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(4):463–469.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349(9055):825–832.
- Bochud PY, Cai T, Overbeck K et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;51(4):655–666.
- Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007;47(4):598–607.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(2):392–420.
- Janczewska-Kazek E, Pisula A, Ścieszka B et al. Elastography – noninvasive method for assessment of liver fibrosis. *Med Sci Rev* 2009;9:113–116.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG (ed.). *The Liver and Portal Hypertension*. Saunders, Philadelphia, 1964, pp. 50–64.
- Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797–805.
- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Eng J Med* 2000;343(23):1673–1680.
- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45(3):579–587.
- Everson GT, Balart L, Lee SS et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(7):542–551.
- Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Eng J Med* 1989;321(22):1501–1506.
- Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Eng J Med* 1989;321(22):1506–1510.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Eng J Med* 1997;336(5):347–356.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002;347(13):975–982.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358(9286):958–965.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346–355.
- Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010;51(2):388–397.
- Syed E, Rahbin N, Weiland O et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class A liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(11):1378–1386.
- Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2007;47(4):484–491.
- Saracco G, Olivero A, Cianco A et al. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy. *Hepatology* 2002;36(4):959–966.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Eng J Med* 1998;339(21):1493–1499.
- Heathcote EJ, Keeffe EB, Lee SS et al. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 1998;27(4):1136–1143.
- Cummings KJ, Lee SM, West ES et al. Interferon and ribavirin vs. interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a meta analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285(2):193–199.
- Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2453–2462.
- Almasio PL. HALT-C in the final analysis: a molehill out of a mountain. *J Hepatol* 2009;50(6):1280–1282.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2009;361(6):580–593.
- D'Ambrosio R, Aghemo A. Treatment of patients with HCV related cirrhosis: many rewards with very few risks. *Hepat Mon* 2012;12(6):361–368.
- Bota S, Sporea I, Sirlin R et al. Severe adverse events during antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients: a systematic review. *World J Hepatol* 2013;5(3):120–126.
- Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2011;364(25):2405–2416.
- Boccaccio V, Bruno S. Management of HCV patients with cirrhosis with direct acting antivirals. *Liver Int* 2014;34(Suppl. 1):S38–S45.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Eng J Med* 2011;364(25):2417–2428.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2011;364(13):1195–1206.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2011;364(13):1207–1217.
- Hézode C, Fontaine H, Dorival C et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS C020-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59(3):434–441.
- Maasoumy B, Port K, Markova AA et al. Triple therapy for hepatitis C virus (HCV) infection in patients with compensated liver cirrhosis: lessons learned from the first real-world experience. *J Hepatol* 2013;58(Suppl. 1):S351.
- Petersen J, Matschenz K, Olah K et al. Real world experience with triple therapy for HCV GT1 patients in difficult to treat patients: severe adverse events and high rates of virological breakthrough. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2013), 24–28 April 2013, Amsterdam, Netherlands. Abstract no. 453.
- Rutter K, Ferlitsch A, Maieron AF et al. Safety of triple therapy with telaprevir or boceprevir in hepatitis C patients with advanced liver disease – predictive factors for sepsis. *J Hepatol* 2013;58(Suppl. 1):S30.

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

42. Fried MW, Reddy KR, Di Bisceglie AM et al. HCV-TARGET: a longitudinal, observational study of North American patients with chronic hepatitis C (HCV) treated with boceprevir or telaprevir. *J Hepatol* 2013;58(Suppl. 1):S335.
43. Colombo M, Fernández I, Abdurakhmanov D et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2013 [Epub ahead of print].
44. Bichoupan K, Schwartz JM, Martel-Laferriere V et al. Effect of fibrosis on adverse events in patients with hepatitis C treated with telaprevir. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(2):209–216.
45. Maasoumy B, Port K, Calle Serrano B et al. The clinical significance of drug–drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(11–12):1365–1372.
46. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55(5):1620–1628.
47. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST 1 and 2 phase III trials. The Liver Meeting 2013 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013), 1–5 November 2013, Washington, USA. Abstract no. 1122.
48. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S et al. Simeprevir (TMC435) with peg-interferon  $\alpha$ -2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial. The Liver Meeting 2013 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013), 1–5 November 2013, Washington, USA. Abstract no. 1092.
49. Jacobson IM, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, et al. Simeprevir plus sofosbuvir with or without RBV in genotype 1 treatment naïve and prior null responder patients: COSMOS. The Liver Meeting 2013 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013), 1–5 November 2013, Washington, USA.
50. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2013;368(20):1878–1887.
51. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment option. *N Eng J Med* 2013;368(20):1867–1877.
52. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(1):121–130.
53. Asselah T, Marcellin P. Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV. *Liver Int* 2013;33(Suppl. 1):S93–S104.
54. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. A1444040 Study Group. Sustained virological response with daclatasvir plus sofosbuvir±ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (GT) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2013), 24–28 April 2013, Amsterdam, Netherlands. Abstract no. 1417.
55. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8(4):350–355.
56. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003;9(9):905–915.
57. Forns X, García-Retortillo M, Serrano T et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39(3):389–396.
58. Everson GT, Trotter J, Forman L et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42(2):255–262.
59. Tekin F, Gunsar F, Karasu Z, Akarca U, Ersoz G. Safety, tolerability, and efficacy of pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in HCV-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(11):1081–1085.
60. Carrión JA, Martínez-Bauer E, Crespo G et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50(4):719–728.
61. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007;46(2):206–212.
62. Roche B, Samuel D. Antiviral therapy in HCV-infected cirrhotics awaiting liver transplantation: a costly strategy for mixed virological results. *J Hepatol* 2009;50(4):652–654.
63. Somasundaram A, Venkataraman J. Antiviral treatment for cirrhosis due to hepatitis C: a review. *Singapore Med J* 2012;53(4):231–235.
64. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009;29(Suppl. 1):89–99.
65. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43(6):1303–1310.