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

Terapia trójlekowa wirusowego zapalenia wątroby typu C

Małgorzata Pawłowska
Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum Uniwersytetu M. Kopernika w Bydgoszczy

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization – WHO) na świecie około 150 milionów ludzi jest przewlekle zakażonych HCV (ang. hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby typu C – wzw C), a liczba zgonów w wyniku następstw tego zakażenia wynosi około 350 000 rocznie. Skuteczne leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C (pzw C) stanowi profilaktykę niekorzystnych konsekwencji klinicznych tego zakażenia pod postacią: marskości wątroby, jej niewydolności lub pierwotnego raka wątroby (ang. hepatocellular carcinoma – HCC). Od 2011 roku do terapii pzw C u zakażonych genotypem 1 HCV wprowadzono schemat trójlekowy, składający się z pegylowanego interferonu (PEG-IFN), rybawiryny (RBV) i inhibitorów proteazy HCV I generacji (telaprewir – TVR i boceprewir – BOC). Kuracja ta istotnie zwiększyła skuteczność leczenia tej grupy pacjentów, szczególnie chorych wcześniej nieleczonych oraz z nawrotem choroby po uprzednio nieskutecznej terapii dwulekowym schematem PEG-IFN i RBV. Obok wzrostu skuteczności leczenia oraz możliwości jego skrócenia, zastosowanie nowych leków ujawniło szereg działań niepożądanych oraz interakcji lekowych z innymi preparatami, przyjmowanymi przewlekle przez pacjentów. Dalsze badania nad nowymi lekami przeciwwirusowymi koncentrowały się na: zwiększeniu ich aktywności przeciwwirusowej, podwyższeniu bariery genetycznej w celu zmniejszenia ryzyka lekooporności oraz podwyższeniu bezpieczeństwa stosowania zarówno w kontekście minimalizacji działań niepożądanych, jak i interakcji z innymi preparatami przyjmowanymi przewlekle przez pacjentów kwalifikowanych do terapii oraz na skracaniu okresu leczenia.

Na przestrzeni ostatnich lat pojawiły się doniesienia opisujące wysoką skuteczność i tolerancję nowych leków z grupy działających bezpośrednio na wirusy (ang. direct acting antivirals – DAAs), będących inhibitorami enzymów HCV wyższej generacji, stosowanych w terapii skojarzonej z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Do tych preparatów należą: inhibitor polimerazy HCV NS5B – sofosbuwir (SOF), inhibitor proteazy NS3/4A HCV – simeprewir (SMV) i inhibitor NS5A – daklataswir (DCV). Zastosowanie terapii złożonej z PEG-IFN, RBV i leków wyższych generacji działających bezpośrednio na wirusy poprawia skuteczność terapii, jej bezpieczeństwo i tolerancję, a także schematy terapeutyczne w rozumieniu skrócenia czasu stosowania leczenia oraz dziennej liczby przyjmowanych tabletek leków z grupy DAAs [1].

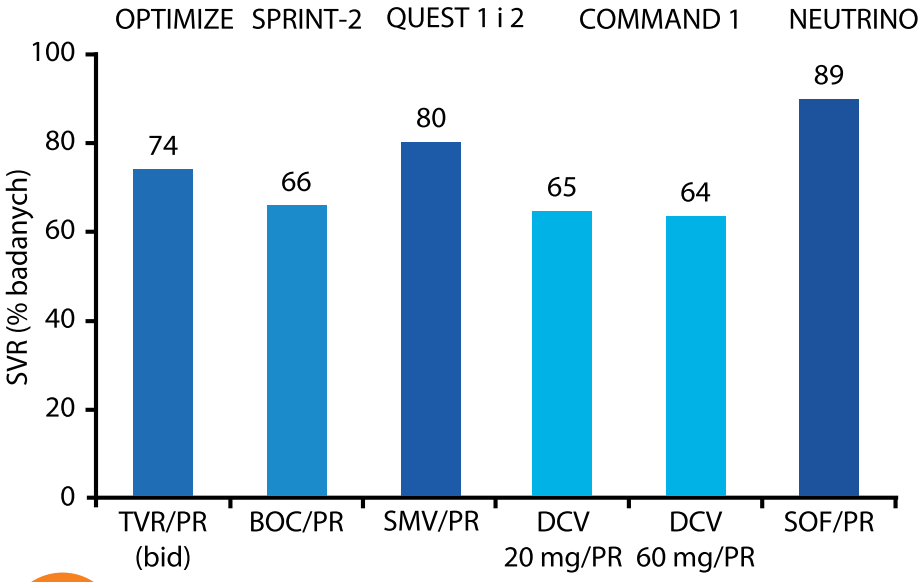
Na przestrzeni ostatnich lat pojawiły się doniesienia opisujące wysoką skuteczność i tolerancję nowych leków z grupy działających bezpośrednio na wirusy (DAAs), będących inhibitorami enzymów HCV wyższej generacji, stosowanych w terapii skojarzonej z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Do tych preparatów należą: sofosbuwir, simeprewir i daklataswir. Zastosowanie terapii złożonej z PEG-IFN, RBV i leków wyższych generacji działających bezpośrednio na wirusy poprawia skuteczność terapii, jej bezpieczeństwo i tolerancję, a także schematy terapeutyczne w rozumieniu skrócenia czasu stosowania leczenia oraz dziennej liczby przyjmowanych tabletek leków z grupy DAAs

Zastosowanie terapii złożonej z PEG-IFN, RBV i leków wyższych generacji działających bezpośrednio na wirusy poprawia skuteczność terapii, jej bezpieczeństwo i tolerancję, a także schematy terapeutyczne w rozumieniu skrócenia czasu stosowania leczenia oraz dziennej liczby przyjmowanych tabletek leków z grupy DAAs

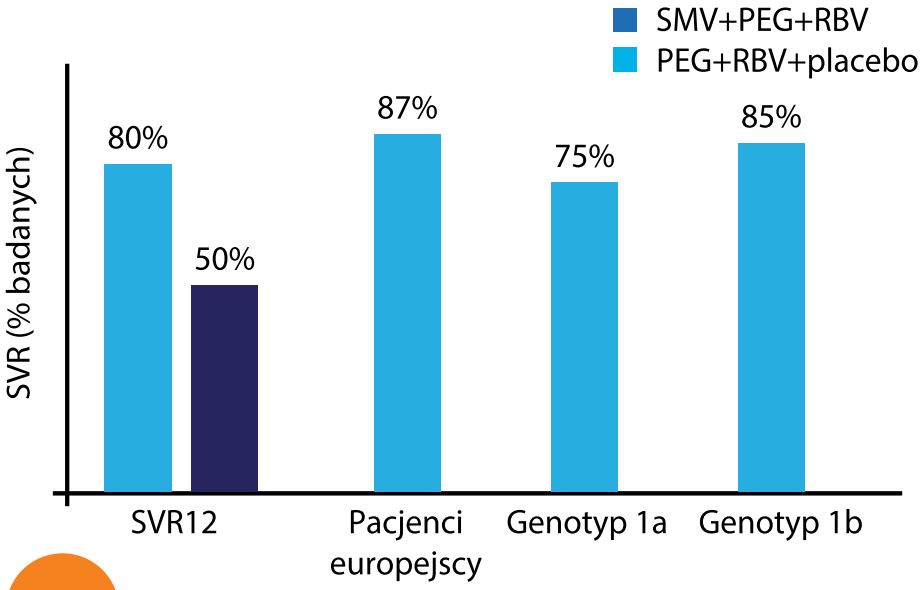
Skuteczność nowoczesnych terapii trójlekowych potwierdzono w badaniach klinicznych, w których stosowano schematy trójlekowe z pegylowanym interferonem, rybawiryną i inhibitorami HCV wyższej generacji (Ryc. 1).

Lawitz i wsp. przedstawili wyniki badania NEUTRINO, oceniającego skuteczność 12-tygodniowej terapii sofosbuwirem w dawce 400 mg dziennie w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną u 327 wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypami 1, 4, 5 lub 6 HCV. 89% spośród badanych było za-

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



RYC. 1 Skuteczność terapii trójlekowych pegylowanym interferonem, rybawiryną i wybranymi inhibitorami enzymów HCV w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych.



RYC. 2 SVR12 w badaniu QUEST.

każonych genotypem 1 HCV, a 9% – 4 HCV. Wśród zainfekowanych genotypem 1 HCV 77% stanowili chorzy z podtypem 1a HCV, a 23% – z podtypem 1b HCV. U 29% badanych stwierdzano obecność allelu CC IL-28B, a u 17% – marskość wątroby. Skuteczność terapii oceniona uzyskaniem SVR (ang. sustained viral response) 12 tygodni po ukończeniu leczenia (SVR12) wynosiła 89% i była wyższa (92%) u zakażonych genotypem 1a HCV, w porównaniu do zakażonych genotypem 1b HCV (82%). Najniższą skuteczność (81%) obserwowano u pacjentów z marskością wątroby. Czynnikami związanymi z niższą skutecznością terapii były obecność marskości oraz allelu innego niż CC IL-28B. Leczenie było bezpieczne i dobrze tolerowane. U 2% pacjentów w wyniku pojawienia się działań niepożądanych terapię przedwcześnie zakończono. Spośród skutków ubocznych najczęściej obserwowano: zmęczenie, bóle głowy i nudności [2].

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy oceniano bezpieczeństwo i skuteczność simeprewiru w dawce 150 mg dziennie w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a lub alfa-2b i rybawiryną u wcześniej nieleczonych chorych zakażonych genotypem 1 HCV (badanie QUEST 1 i 2). W badaniu QUEST 1 pacjenci otrzymywali pegylowany interferon alfa-2a, a w QUEST 2 – PEG-IFN alfa-2a i alfa-2b. W badaniu wzięło udział 785 pacjentów: 521 otrzymywało lek badany, a 264 przyjmowało placebo. W grupie SMV pacjenci, u których HCV RNA było niewykrywalne lub <25 IU/ml w 4. i 12. tygodniu terapii, byli leczeni przez 24 tygodnie; pozostali przez 48 tygodni. Terapia trójlekowa była prowadzona przez 12 tygodni. W badanej populacji 48% stanowili chorzy zakażeni genotypem 1a HCV, a 51% – genotypem 1b. Obecność mutacji Q80K, związanej z niższą skutecznością leczenia, wykrywano tylko u osób z genotypem 1a, odpowiednio u 41% w badaniu QUEST 1 i u 23% w QUEST 2. U 46% chorych zaawansowanie włóknienia oceniono na F0–1, u 28% – na F2, u 16% – na F3, a u 10% – na F4. U 29% badanych stwierdzono obecność allelu CC IL-28B. U pacjentów leczonych terapią trójlekową (SMV+PEG-IFN+RBV) obserwowano istotnie wyższą skuteczność (p<0,001), ocenianą przez uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tygodniu po zakończeniu terapii. SVR uzyskało 80% pacjentów otrzymujących schemat trójlekowy w porównaniu do 50% osób w grupie leczonych pegylowanym interferonem z rybawiryną i placebo. Odpowiedź na schemat trójlekowy była wyższa u pacjentów z Europy (87%) oraz u zakażonych genotypem 1b HCV w porównaniu do zakażonych genotypem 1a HCV (odpowiednio 85% *vs.* 75%), niezależnie od zastosowanego preparatu PEG-IFN (Ryc. 2).

Dodanie simeprewiru do pegylowanego interferonu i rybawiryny poprawiało skuteczność terapii u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV bez zwiększenia liczby czy natężenia działań niepożądanych znanych z terapii PEG-IFN+RBV [3].

W badaniu COMMAND-1 oceniano skuteczność terapii trójlekowej daklataswirem (w dawce 20 mg lub 60 mg), pegylowanym interferonem i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypami 1 lub 4 HCV *vs.* terapii PEG-IFN+RBV+placebo. Leczenie prowadzono zgodnie z zasadami odpowiedzi zdefiniowanej protokołem; okres podawania daklataswiru zależał od kinetyki wiremii HCV. W grupie 158 chorych leczonych schema-

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

tem trójlekowym 92% osób było zakażonych genotypem 1 HCV, a wśród nich 78% podtypem 1a HCV. U 28% pacjentów stwierdzano obecność allelu CC IL-28B, a u 5% – marskość wątroby. Skuteczność terapii oceniana uzyskaniem SVR12 u leczonych daklataswirem (w dawce 60 mg) z pegylowanym interferonem i rybawiryną była wyższa niż u otrzymujących terapię z placebo i wynosiła 58% *vs.* 38% w grupie zakażonych genotypem 1a HCV i 87% *vs.* 31% u zakażonych podtypem 1b HCV [4].

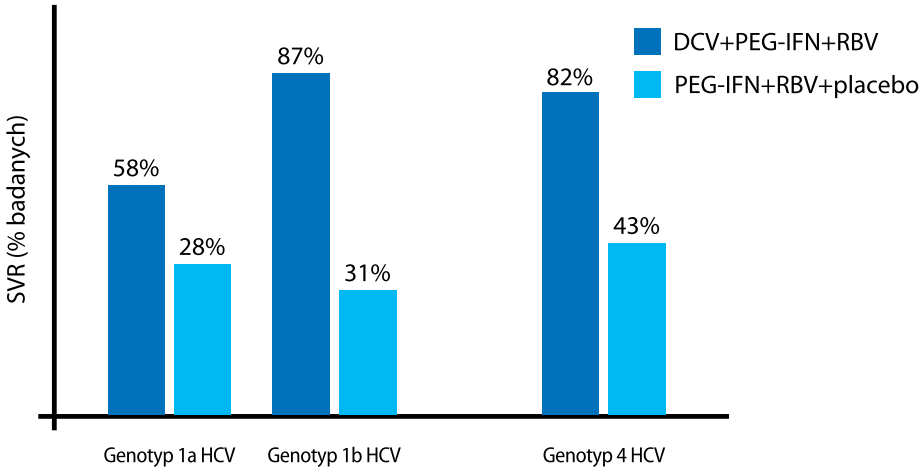
W kontrolowanym placebo badaniu III fazy – COMMAND-4 – oceniano skuteczność terapii daklataswirem, pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną w porównaniu do terapii dwulekowej pegylowanym interferonem i rybawiryną u pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV. W badaniu uczestniczyły 124 wcześniej nieleczone osoby; 82 otrzymywały terapię trójlekową, a 42 – schemat dwulekowy. U 75% chorych wykrywano allele inne niż CC IL-28B, a u 10% badanych stwierdzono marskość wątroby. Trwałą odpowiedź wirusologiczną 12 tygodni po ukończeniu leczenia uzyskało 82% pacjentów otrzymujących terapię trójlekową, w porównaniu do 43% osób leczonych PEG-IFN i RBV (p<0,0001) (Ryc. 3) [5].

W każdym z badań oceniano zależność trwałej odpowiedzi wirusologicznej od stopnia zaawansowania choroby wątroby. Skuteczność terapii z sofosbuwirem (SOF) zmniejszała się wraz ze wzrostem zaawansowania choroby wątroby (ocenianego FibroTestem) i wynosiła odpowiednio: 97%, 96%, 85% i 79% dla F0, F1–2, F3, i F4.

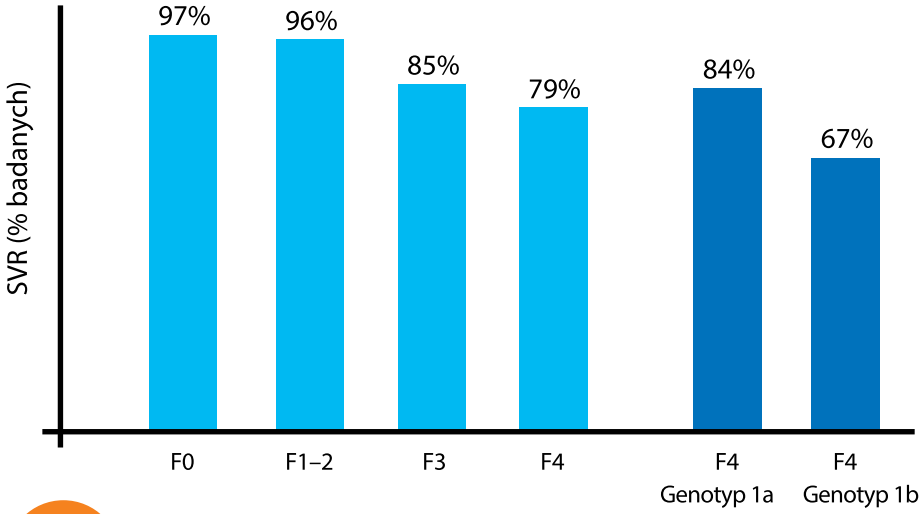
Analiza SVR12 w zależności od marskości wątroby wskazała na niższe odsetki u pacjentów z marskością, zwłaszcza u zakażonych podtypem 1b (67%) w porównaniu z podtypem 1a (84%) (Ryc. 4) [2].

Skuteczność terapii trójlekowej z SMV była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do terapii z placebo i wynosiła odpowiednio: 84% *vs.* 55% dla pacjentów z zaawansowaniem włóknienia w wątrobie ocenionym na F0–2 według skali METAVIR, 73% *vs.* 38% dla grupy z F3 i 60% *vs.* 34% dla grupy z F4. Wyższe odsetki SVR12 obserwowano u pacjentów z Europy leczonych SMV+PEG-IFN+RBV, odpowiednio: 88%, 81% i 71% dla zaawansowania F0–2, F3 i F4 (Ryc. 5).

Spośród 14 pacjentów europejskich z włóknieniem ocenionym na F4 według skali METAVIR, u 12 skrócono terapię do 24 tygodni i u 10/12 uzyskano SVR12 [3]. Chorzy z marskością wątroby otrzymujący terapię trójlekową z daklataswirem uzyskali SVR12 w odsetku 57–62%, odpowiednio dla dawki 60 mg i 20 mg [4].



RYC. 3 SVR12 w badaniu COMMAND.



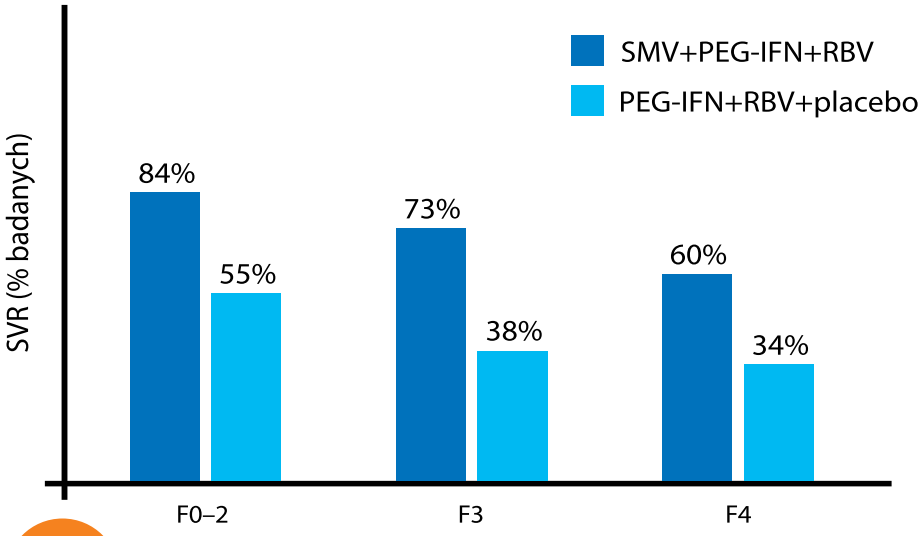
RYC. 4 Skuteczność terapii z SOF a zaawansowanie choroby wątroby.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań klinicznych można stwierdzić, że dodanie SMV, SOF lub DCV do PEG-IFN i RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HCV istotnie zwiększało szanse uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz pozwoliło na skrócenie terapii do 12–24 tygodni. Szczególnie ważne są obserwacje dotyczące wyższej odpowiedzi wirusologicznej na SMV u chorych europejskich. Wydaje się mieć to związek z dominującymi tu zakażeniami podtypem 1b HCV.

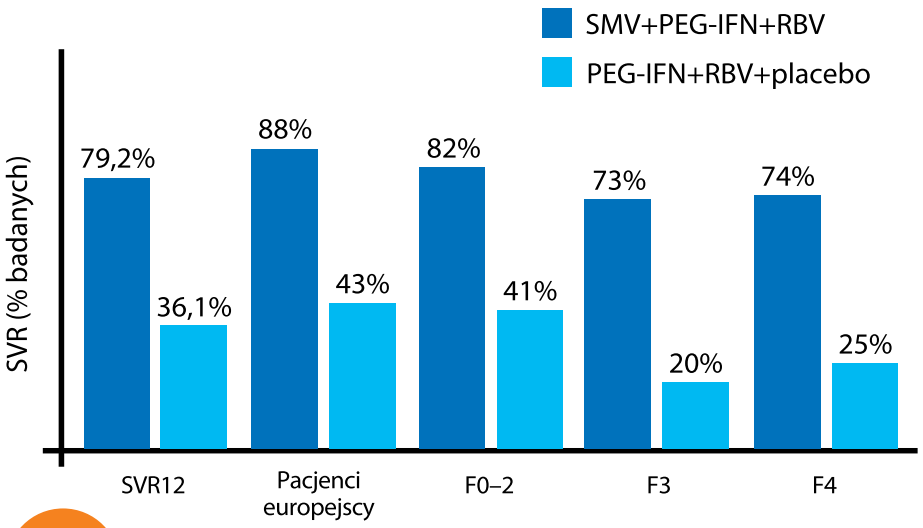
We wszystkich trzech badaniach klinicznych (QUEST, NEUTRINO i COMMAND) analizowano zależność odpowiedzi od podtypu 1a *vs.* 1b HCV. U pacjentów leczonych SMV+PEG-IFN+RBV oraz DCV+PEG-IFN+RBV odsetki SVR12 były wyższe u chorych zakażonych genotypem 1b w porównaniu do zainfekowanych genotypem 1a. Ma to istotne znaczenie w kontekście dominacji zakażeń subtypem 1b w Polsce. Terapia SOF+PEG-IFN+RBV była skuteczniejsza u nosicieli subtypu 1a HCV.

W odniesieniu do zakażonych HCV poddawanych reterapii, wprowadzenie inhibitorów proteazy HCV I generacji istotnie zwiększyło skuteczność kuracji, szczególnie u pa-

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



RYC. 5 Skuteczność terapii z SMV a zaawansowanie choroby wątroby.



RYC. 6 SVR12 w badaniu PROMISE.

cjentów z nawrotem; ujawniło jednak także poważne działania niepożądane oraz interakcje lekowe. Najtrudniejszą grupą nadal pozostają chorzy charakteryzujący się brakiem odpowiedzi na leczenie. W badaniach klinicznych z inhibitorami enzymów HCV wyższej generacji, podobnie jak u chorych wcześniej nieleczonych, wskazano na wysoką skuteczność i dobrą tolerancję leczenia, zwłaszcza w grupach osób z nawrotem.

W randomizowanym, podwójnie ślepym, kontrolowanym placebo badaniu PROMISE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo SMV z PEG-IFN alfa-2a i RBV w leczeniu zakażonych genotypem 1 HCV pacjentów z nawrotem. Chorzy otrzymywali SMV w dawce 150 mg/dobę lub placebo+PEG-IFN+RBV przez pierwsze 12 tygodni i następnie PEG-IFN+RBV przez 12–36 tygodni w terapii zależnej od odpowiedzi (ang. response guided therapy – RGT). Terapia SMV+PEG-IFN+RBV osiągnęła istotnie statystycznie wyższą skuteczność (ocenianą na podstawie SVR12) w porównaniu do terapii placebo+PEG-IFN+RBV, odpowiednio 79,2% *vs.* 36,1% (p<0,001) (Ryc. 6).

Jeszcze wyższe odsetki (88% *vs.* 43%) obserwowano u pacjentów europejskich: 92,7% badanych otrzymujących SMV spełniło kryteria skrócenia terapii do 24 tygodni i 83% z nich uzyskało SVR12. Uwzględniając histopatologiczne zaawansowanie choroby wątroby, SVR12 osiągnęło 82% chorych z włóknieniem ocenionym na F0–2 w skali METAVIR, 73% z F3, a 74% – z F4. We wszystkich przypadkach odsetki te były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą leczonych placebo+PEG-IFN+RBV, gdzie wynosiły odpowiednio: 41%, 20% i 25%. Wyższe wartości SVR12 obserwowano u pacjentów zakażonych subtypem 1b HCV, które u leczonych SMV w porównaniu do placebo przedstawiały się następująco: dla chorych z F0–1 – 93% *vs.* 39%, z F2 – 80% *vs.* 55%, z F3 – 81% *vs.* 33% i dla chorych z F4 – 84% *vs.* 25%. SVR uzyskało 84% pacjentów z nawrotem leczonych SMV+PEG-IFN+RBV (Ryc. 7).

> *W związku z wysoką zmiennością wzw C, warianty lekooporne mogą występować naturalnie w populacji HCV u osób wcześniej nieleczonych, choć w przypadku braku presji leku ich zdolność reprodukcji jest niewielka i zwykle dominuje szczep dziki. Podczas terapii dochodzi do selekcji wariantów lekoopornych i zjawiska przełomu. Ryzyko selekcji wariantów lekoopornych jest związane z niepełną supresją replikacji HCV*

Analiza pacjentów europejskich wykazała, że 94% z nich spełniło kryteria skrócenia leczenia do 24 tygodni, a 91% uzyskało SVR12. Terapia SMV+PEG-IFN+RBV u pacjentów z nawrotem po nieskutecznej terapii dwulekowej PEG-IFN+RBV osiągnęła skuteczność 79,2%, przy możliwości skrócenia terapii do 24 tygodni u ponad 90% tych chorych [6].

Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem terapii trójlekowej SMV+PEG-IFN+RBV w reterapii wskazują na jej wysoką skuteczność u pacjentów z nawrotem oraz z częściową odpowiedzią. Podobnie jak u wcześniej nieleczonych, najwyższe odsetki SVR12 obserwowano u zakażonych subtypem 1b HCV [1].

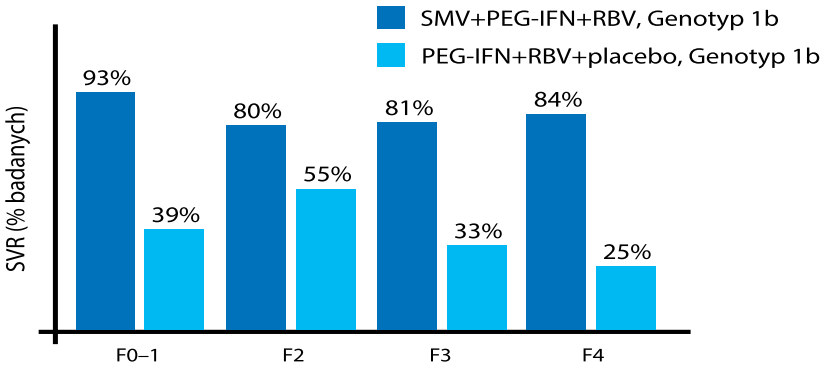
Skuteczność leków działających bezpośrednio na wirusy (DAAs) jest ograniczona w obecności mutantów, które stwarzają ryzyko substytucji aminokwasów w obrębie białek wirusowych oraz zmniejsza-

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

ją wrażliwość na lek. W związku z wysoką zmiennością wzw C, warianty lekooporne mogą występować naturalnie w populacji HCV u osób wcześniej nieleczonych, choć w przypadku braku presji leku ich zdolność reprodukcji (fitness) jest niewielka i zwykle dominuje szczep dziki. Podczas terapii dochodzi do selekcji wariantów lekoopornych i zjawiska przełomu. Ryzyko selekcji wariantów lekoopornych jest związane z niepełną supresją replikacji HCV. Lekooporność na DAAs przeciw HCV wiąże się z mutacjami w różnych pozycjach proteazy NS3, polimerazy NS5B i białek NS5A. Z wyjątkiem inhibitorów NS5B większość DAAs charakteryzuje niska bariera genetyczna lekooporności ze znaczną opornością krzyżową. Specyficzny profil mutacji jest związany z określonym lekiem lub grupą preparatów i różni się w zależności od genotypu/subtypu HCV. U zakażonych genotypem 1b HCV wykazano wyższe odsetki SVR i wyższą barierę genetyczną lekooporności w porównaniu do zakażonych genotypem 1a HCV. Warianty Q80K warunkujące lekooporność na simeprewir i obniżenie SVR obserwowano u 9–48% wcześniej nieleczonych pacjentów z subtypem 1a HCV [7].

W badaniach QUEST-1 i QUEST-2 najniższą skuteczność leczenia SMV+PEG-IFN+RBV (mierzoną uzyskaniem SVR12) równą 58% obserwowano u pacjentów zakażonych subtypem 1a HCV z obecnością polimorfizmu Q80K. 84% chorych zainfekowanych subtypem 1a HCV bez mutacji Q80K uzyskało SVR12, podobnie jak osoby z subtypem 1b HCV (85%) [3].

Lekooporność na DAAs przeciw HCV wiąże się z mutacjami w różnych pozycjach proteazy NS3, polimerazy NS5B i białek NS5A. Z wyjątkiem inhibitorów NS5B większość DAAs charakteryzuje niska bariera genetyczna lekooporności ze znaczną opornością krzyżową. Specyficzny profil mutacji jest związany z określonym lekiem lub grupą preparatów i różni się w zależności od genotypu/subtypu HCV. U zakażonych genotypem 1b HCV wykazano wyższe odsetki SVR i wyższą barierę genetyczną lekooporności w porównaniu do zakażonych genotypem 1a HCV. Warianty Q80K warunkujące lekooporność na simeprewir i obniżenie SVR obserwowano u 9–48% wcześniej nieleczonych pacjentów z subtypem 1a HCV



RYC. 7 SVR12 u pacjentów zakażonych genotypem 1b HCV (badanie PROMISE).

W badaniach wykazano, że większość wariantów warunkujących lekooporność na inhibitory proteazy NS3 przed terapią DAAs występowała z częstością 0,1–3%. Warianty lekooporności są wykrywane u większości pacjentów z niepowodzeniem terapeutycznym w przebiegu leczenia inhibitorami proteazy NS3 lub inhibitorami NS5a. Obserwacje długofalowe i analiza sekwencyjna genomów wykazały zanikanie wariantów lekoopornych u większości chorych z medianą okresu utraty mutacji lekooporności od 4 do 64 tygodni po ukończeniu leczenia [8]. W odniesieniu do sofosbuwiru tylko w pojedynczych przypadkach obserwowano obecność wariantów lekoopornych S282T, z rewersją do typu dzikiego w okresie kilku tygodni [8, 9].

Analiza bezpieczeństwa i tolerancji terapii trójlekowych z zastosowaniem inhibitorów enzymów HCV II generacji wykazała, że nowe DAAs charakteryzuje lepszy profil bezpieczeństwa. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych poddanych terapii trójlekowej z SMV (badanie QUEST-2) częstość działań niepożądanych była podobna do grupy otrzymującej placebo (96% *vs.* 97%), niezależnie od zastosowanego preparatu pegylowanego interferonu. Najczęściej obserwowanymi skutkami ubocznymi były: bóle głowy, zmęczenie, gorączka i zespoły rzekomogrypowe. Uogólnione wysypki oraz zwiększona wrażliwość na światło występowały częściej w grupie leczonej SMV niż placebo, odpowiednio u 24% *vs.* 11% i 4% *vs.* 1%.

W tej grupie notowano również zwiększone stężenie bilirubiny. Pomiędzy badanymi grupami pacjentów nie zaobserwowano różnic w częstości występowania niedokrwistości. Wśród osób leczonych sofosbuwirem (badanie NEUTRINO) odnotowano: zmęczenie, bóle głowy, niedokrwistość oraz zmiany skórne. Działania niepożądane przypisywano częściej pegylowanemu interferonowi i rybawirynie niż sofosbuwirowi, jednak interpretację utrudnia brak ramienia z komparatorem. W badaniu COMMAND-1, oceniającym terapię z daklataswirem, zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności oraz zespół rzekomogrypowy [10].

Analiza bezpieczeństwa i tolerancji terapii trójlekowych z zastosowaniem inhibitorów enzymów HCV II generacji wykazała, że nowe DAAs charakteryzuje lepszy profil bezpieczeństwa

Próby optymalizacji terapii trójlekowych pzw C były związane z określeniem czynników korzystnej prognozy uzyskania SVR. W schemacie trójlekowym z sofosbuwirem analiza wieloczynnikowa wskazała na brak marskości wątroby, genotyp CC IL28B oraz ekspozycję na RBV jako na czynniki korzystnej prognozy osiągnięcia SVR. W przypadku terapii zawierających simeprewir, czynnika-

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

mi korzystnej prognozy uzyskania SVR były genotyp 1b HCV, brak mutacji Q80K oraz umiarkowane włóknienie. Genotyp 1 HCV oraz obecność allelu CC IL 28B przesądzały o skuteczności schematu trójlekowego z daklataswirem [11].

Niewątpliwie – w porównaniu do inhibitorów proteazy HCV I generacji – DAAs wyższej generacji są skuteczniejsze, bezpieczniejsze i lepiej tolerowane. W przeprowadzonych badaniach klinicznych ich zastosowanie nie wiązało się ze zwiększeniem liczby działań niepożądanych czy ich nasileniem, a jednocześnie umożliwiło uzyskanie wyższej skuteczności terapii przy jednoczesnym skróceniu czasu jej trwania. Pegylowany interferon alfa-2a jest zarejestrowany do stosowania w terapii skojarzonej z rybawiryną i wszystkimi inhibitorami enzymów HCV. Ma to szczególne znaczenie w kontekście personalizacji leczenia pzw C oraz dywersyfikacji pacjentów w oparciu o ich indywidualną charakterystykę do określonych, najskuteczniejszych schematów terapii.

Opracowano na podstawie artykułu źródłowego: Małgorzata Pawłowska. Terapia trójlekowa wirusowego zapalenia wątroby typu C. Forum Zakażeń 2015; tom 6, nr 2. © Evereth Publishing, 2015

Niewątpliwie – w porównaniu do inhibitorów proteazy HCV I generacji – DAAs wyższej generacji są skuteczniejsze, bezpieczniejsze i lepiej tolerowane. W przeprowadzonych badaniach klinicznych ich zastosowanie nie wiązało się ze zwiększeniem liczby działań niepożądanych czy ich nasileniem, a jednocześnie umożliwiło uzyskanie wyższej skuteczności terapii przy jednoczesnym skróceniu czasu jej trwania

Piśmiennictwo

1. Welch NM, Jensen DM. Pegylated interferon based therapy with second-wave direct-acting antivirals in genotype 1 chronic hepatitis C. Liver Int 2015;35(Suppl. 1):S11–S17.
2. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368(20):1878–1887.
3. Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2014;384(9941):414–426.
4. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomized study. Gut 2015;64(6):948–956.
5. Hézode C, Alric L, Brown A et al. Daclatasvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with HCV genotype 4 infection: phase 3 COMMAND-4 results. ID Week 2014, 8–12 October 2014, Philadelphia, USA. Abstract no. 819.
6. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 2014;146(7):1669–1679.
7. Poveda E, Wyles DL, Mena A, Pedreira JD, Castro--Iglesias A, Cachay E. Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. Antiviral Research 2014;108:181–191.
8. Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ et al. Hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to direct-acting antivirals (DAAs) were rarely observed in DAA-naive patients prior to treatment. J Virol 2013;87(3):1544–1553.
9. Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? Antiviral Res 2014;105:64–71.
10. McCormack PL. Daclatasvir: a review of its use in adult patients with chronic hepatitis C virus infection. Drugs 2015;75(5):515–524.
11. Serfaty L. How to optimize current therapy in hepatitis C virus genotype 1 patients. Predictors of response to interferon-based therapy with second wave direct acting antivirals. Liver Int 2015;35(Suppl. 1):S18–S20.