

Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014

Polska Grupa Ekspertów HCV:

Waldemar Halota, Robert Flisiak, Anna Boroń-Kaczmarek, Jacek Juszczyk, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomaszewicz, Piotr Małkowski

Choroby o etiologii HCV są rzadko rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż powszechnie przebiegają przez wiele lat bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznanie jest często poprzedzone przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce dowiodły występowania przeciwciał anti-HCV u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Badania te zgodnie potwierdziły obecność HCV RNA we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia. Szacunkowa liczba chorych zdiagnozowanych w okresie dostępności terapii zakażeń HCV wynosi około 30 tys, co oznacza wskaźnik rozpoznawalności na poziomie 15% [1, 2, 3].

Uważa się, że około 20-40% ostrych zakażeń ustępuje spontanicznie. Zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekle, jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie, czyli marskości tego narządu, lub rzadziej raka wątrobowokomórkowego. Niekiedy objawia się wykładnikami chorób o lokalizacji pozawątrobowej.

Leczeniem powinni być objęci wszyscy zakażeni HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących. Ma ono na celu przede wszystkim zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a zwłaszcza włóknienia wątroby [4, 5].

Należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii, jednak w przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych:

- z włóknieniem wątroby ($F \geq 1$),
- oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu,
- hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki,
- z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krieglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna i inne).

Leki rekomendowane do stosowania w terapii zakażeń HCV

W rekomendacjach uwzględniono wyłącznie leki, które zostały zarejestrowane przez EMA (European Medicines Agency) lub FDA (Food and Drug Administration), gdyż oznacza to prawdopodobieństwo uzyskania refundacji w ramach programów lekowych NFZ.

Tabela 1

Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach

Grupy leków	Klasy	Leki	dawkowanie podstawowe
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA-Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS3 (proteazy)	Boceprewir (BOC), Telaprewir (TVR), Symeprewir (SMV),	2400 mg/dz. w 3 dawkach 2250 mg/dz. w 2 dawkach 150 mg/dz.
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz.
	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)	60 mg/dz.
Interferony	Interferony Pegylowane alfa (PegIFN α)	PegIFN α 2a PegIFN α 2b	180 μ g/tydz. 1,5 μ g/kg/tydz.
Inne		Rybawiryne (RBV)	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg

Ostre zakażenie HCV

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, anti-HCV, HCV RNA) u osoby, u której wcześniej badania w kierunku zakażenia HCV nie wykazały jego obecności, lub u osoby po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV. W innych przypadkach rozpoznanie ostrego wzv typu C może być wątpliwe. Należy pamiętać, że o ile HCV RNA wykrywa się już po 1-3 tyg. od zakażenia, to przeciwciała anti-HCV dopiero po 4-10 tyg. W okresie pojawiania się pierwszych objawów klinicznych, jeżeli takie wystąpią, są one obecne tylko u 50-70%, a dopiero po trzech miesiącach u ponad 90%. U części chorych przeciwciała anti-HCV w ogóle nie występują. W tych przypadkach podstawą rozpoznania zakażenia jest obecność HCV RNA.

Terapię można rozważyć jeżeli w 12 tygodniu po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych lub laboratoryjnych HCV RNA jest nadal wykrywalne. W leczeniu należy stosować monoterapię interferonem pegylovanym alfa (PegIFN α) 2a lub 2b przez 24 tygodnie. W przypadku współzakażenia HCV/HIV należy rozważyć skojarzenie z rybawiryną (RBV) [5].

Przewlekłe zakażenia HCV

Mogą przebiegać jako przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C oraz marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy o etiologii HCV. Warunkiem rozpoznania przewlekłych chorób o etiologii HCV jest utrzymywanie się HCV RNA (w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej) przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia. W trakcie kwalifikacji do leczenia należy ustalić przede wszystkim genotyp wirusa i ocenić stan zaawansowania włóknienia wątrobowego. Monitorowanie leczenia powinno odbywać się z wykorzystaniem oznaczania stężenia HCV RNA technikami zapewniającymi poziom detekcji przy ocenie jakościowej poniżej 15 IU/mL, a przy ocenie ilościowej od wartości nie przekraczających 25 IU/ml.

Zalecenia ogólne

- Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego musi uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa i powinna być dokonana po przedstawieniu pacjentowi zrozumiałej informacji o czasie trwania terapii i potencjalnych działaniach niepożądanych charakterystycznych dla każdego z leków i znaczeniu przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii.
- Jeżeli działania niepożądane w czasie terapii trójlekowej inhibitorami proteazy z interferonem powodują konieczność modyfikacji leczenia w pierwszym rzędzie redukujemy dawki RBV i/lub PegIFN α . Jeśli próby te są nieskuteczne należy odstawić DAA.
- Ze względu na ryzyko selekcji szczepów opornych monoterapia z zastosowaniem DAA jest niedopuszczalna.
- Genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych [5].
- Badanie w kierunku mutacji HCV przed rozpoczęciem leczenia jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów zakażonych sporadycznie wykrywanym w Polsce genotypem 1a. W przypadku stwierdzenia u tych pacjentów mutacji Q80K w genomie wirusa nie należy stosować terapii zawierającej SMV.
- Włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii. Biopsja wątroby jest szczególnie polecana w przypadku współistnienia innych schorzeń wątroby [5].
- Leczenie można uznać za skuteczne jeżeli w 24 tygodniu po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR). Do czasu uzyskania jednoznacznych wyników badań nad długotrwałą skutecznością terapii z wykorzystaniem DAA (zwłaszcza bez interferonu), wskazane jest monitorowanie ALT i HCV RNA w 48 i 96 tygodniu po zakończeniu leczenia. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami, których dolny limit detekcji wynosi <15 IU/mL.
- Osoby zakażone HCV, zwłaszcza z marskością wątroby, powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego (HCC). Badanie ultrasonograficzne wątroby oraz ewentualnie dodatkowo oznaczanie alfa fetoproteiny (AFP) należy wykonywać w odstępach 24 tygodniowych również po zakończeniu skutecznej terapii. Ocena stężenia alfa fetoproteiny AFP nie powinna być

stosowana samodzielnie w celu wczesnej diagnostyki HCC, ale może być przydatna w ustalaniu rokowania już rozpoznanego raka oraz w monitorowaniu jego terapii. Przy podejrzeniu zmiany nowotworowej rekomenduje się czterofazowe badanie kontrastowe CT lub rezonans magnetyczny z kontrastem. Badanie ultrasonograficzne z kontrastem nie jest zalecane do rutynowego rozpoznawania HCC [7-12].

- Pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia wątroby, a także po jej przeszczepieniu powinni w pierwszej kolejności być kwalifikowani do terapii bez interferonu zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 4.
- Terapia zakażenia HCV związanego ze współzakażeniem HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. U chorych, podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe. Ze względu na brak interakcji z lekami antyretrowirusowymi, w przypadku współzakażenia HCV/HIV optymalne wydaje się obecnie stosowanie SOF.
- Zakażenia wszystkimi genotypami HCV u dzieci (po ukończeniu 3 roku życia) leczymy rutynowo terapią dwulekową PegIFN α i RBV

Zalecenia szczegółowe

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV.

Genotyp 1

Leczenie chorych dotychczas **nieleczonych i z nawrotem** zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α z RBV powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej:

- jeden z leków z grupy DAA - BOC, TVR, SOF, SMV, DCV (tabela 1), a po uzyskaniu stosownej rejestracji EMA lub FDA inny lek z tej grupy.
- jeden z interferonów pegyloowanych alfa: PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b
- rybawiryne

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych przypadków:

- **całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi** na terapię dwulekową PegIFN α z RBV
- **nieskuteczności leczenia trójlekowego**
- **zaawansowanego włóknienia wątroby** (odpowiadającego czwartemu stopniowi włóknienia),
- **przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu** (tabela 2 i 3),

pacjent powinien otrzymać terapię złożoną z leków z grupy DAA ewentualnie z rybawiryną (bez interferonu) stosowaną w skojarzeniach o potwierdzonej skuteczności.

Tabela 2

Przeciwwskazania do stosowania terapii interferonem alfa

Interferony alfa nie powinny być stosowane w następujących sytuacjach:

- wywiad nadwrażliwości 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,
- pacjenci zakwalifikowani 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 TSH,
- niedokrwistość,
- małopłytkowość <90 000 / μ L,
- bezwzględna liczba neutrofilów <1500 / μ L,

Tabela 3
Kryteria nietolerancji interferonu

Nietolerancja interferonu ma miejsce w przypadku wystąpienia w trakcie leczenia przynajmniej jednego z poniższych objawów:
<ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,• schorzenie autoimmunologiczne,• zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej,• obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%,• depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze,• nieprawidłowe wartości TSH,• stężenie hemoglobiny <8,5 mg%• małopłytkowość <50 000 /μL,• bezwzględna liczba neutrofilów <500 /μL,

Terapie trójlekowe

Terapia z boceprewirem

Włączenie BOC poprzedzone jest czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca. Polega ona na podawaniu jednego z PegIFN α w skojarzeniu z RBV. Boceprewir włączamy od 5 tygodnia terapii [13].

Czas leczenia **u chorych dotychczas nieleczonych** powinien wynosić:

- 28 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 24 tyg. trójlekowej) jeżeli w 8 i 24 tygodniu leczenia nie wykrywa się HCV RNA w surowicy.
- 48 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 32 tyg. trójlekowej + 12 tyg. PegIFN α i RBV) jeżeli wiremia stwierdzana w 8 tygodniu terapii staje się niewykrywalna w 24 tygodniu.

Czas leczenia **u chorych z nawrotem zakażenia** po terapii dwulekowej PegIFN α i RBV powinien wynosić

- 48 tygodni (4 tyg. terapii wprowadzającej + 32 tyg. trójlekowej + 12 tyg. PegIFN α i RBV) jeżeli wiremia staje się niewykrywalna w 24 tygodniu.

Leczenie trójlekowe z BOC przerywamy jeżeli:

- w 8 tygodniu terapii HCV RNA wynosi ≥ 1000 IU/mL
- w 12 tygodniu terapii HCV RNA wynosi ≥ 100 IU/mL
- w 24 tygodniu terapii HCV RNA jest wykrywalne (zalecany poziom wykrywalności ≥ 25 IU/mL).

Terapia z telaprewirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem TVR jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN α z RBV przez 12 tygodni, po czym pacjent u którego w 4 i 12 tygodniu terapii wiremia jest niewykrywalna przez kolejne 12 tygodni otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Terapię trójlekową z TVR należy przerwać, gdy stężenie HCV RNA przekracza 1000 IU/mL w 4 lub 12 tygodniu. U pozostałych pacjentów leczenie dwulekowe kontynuujemy do 48 tygodnia. Jeżeli w 24 lub 36 tygodniu wiremia jest wykrywalna leczenie przerywamy [14].

Terapia z sofosbuwirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SOF jest prowadzone w skojarzeniu z PegIFN α z RBV przez 12 tygodni zarówno u chorych dotychczas nieleczonych, jak i z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α i RBV [15].

Terapia z symeprewirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SMV jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN α z RBV przez 12 tygodni, po czym odstawiony zostaje SMV i pacjent przez kolejne 12 tygodni otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Terapię trójlekową z SMV należy przerwać w przypadku wykrywalnego HCV RNA (zalecany poziom wykrywalności ≥ 25 IU/mL) w 4 lub 12 tygodniu [16].

Terapia z daklataswirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem DCV jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN α z RBV przez 12 tygodni. Jeżeli w 4 tygodniu terapii HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalne (zalecany poziom detekcji <15 IU/mL) w 10 tygodniu, to przez kolejne 12 tygodni pacjent otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Jeżeli w 4 tygodniu HCV RNA \geq 25 IU/mL, a w 10 tygodniu nadal jest wykrywalne (>15 IU/mL) to terapia trójlekowa powinna być kontynuowana do 24 tygodnia [5].

Terapie bez interferonu

Terapia bez interferonu jest zalecana w którymkolwiek z poniższych przypadków:

- całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na powyższe leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową PegIFN α z RBV,
- zaawansowane włóknienie wątroby (F4), lub obecność w wywiadzie niewyrównanej funkcji wątroby,
- przeciwwskazania (tabela 2) lub nietolerancja interferonu (tabela 3).

Potwierdzoną skuteczność posiadają skojarzenia:

- SOF + SMV +/- RBV przez 12 tygodni,
- SOF + DCV +/- RBV przez 24 tygodnie,
- SOF + RBV przez 24 tygodnie w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z powyższych dwóch skojarzeń.

Genotyp 2

Terapia dwulekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α z RBV powinno być stosowane u chorych dotychczas nieleczonych. Czas leczenia wynosi 24 tygodnie, ale może być skrócony do 16 tyg. u chorych z niską wyjściową wiremią (<400 000 IU/mL), która jest niewykrywana po 4 tygodniach terapii. Leczenie należy przerwać jako bezcelowe jeżeli po 12 tygodniach terapii wiremia w surowicy krwi nie zmniejszyła się o co najmniej dwie wartości logarytmiczne (tj. 100-krotnie).

Terapia trójlekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α , RBV i SOF powinno być stosowane przez 12 tyg. w poniższych przypadkach:

- nieskuteczność wcześniejszego leczenia dwulekowego PegIFN α +RBV (nawrót, całkowity lub częściowy brak odpowiedzi),
- zaawansowane włóknienie wątroby (F4).

Terapia dwulekowa bez interferonu

Skojarzenie SOF z RBV powinno być stosowane przez 12 tyg. wyłącznie w przypadku przeciwwskazań (tabela 2) lub nietolerancji interferonu (tabela 3). U chorych z marskością wątroby czas leczenia może być przedłużony do 20 tyg.

Genotyp 3

Terapia dwulekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α z RBV powinno być stosowane u chorych dotychczas nieleczonych. Czas leczenia wynosi 24 tygodnie, ale może być skrócony do 16 tyg. u chorych z niską wyjściową wiremią (<400 000 IU/mL), która jest niewykrywana po 4 tygodniach terapii. Leczenie należy przerwać jako bezcelowe jeżeli po 12 tygodniach terapii wiremia w surowicy krwi nie zmniejszyła się o co najmniej dwie wartości logarytmiczne (tj. 100-krotnie).

Terapia trójlekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α , RBV i SOF powinno być stosowane przez 12 tyg. w poniższych przypadkach:

- nieskuteczność wcześniejszego leczenia dwulekowego PegIFN α +RBV (nawrót, całkowity lub częściowy brak odpowiedzi),
- zaawansowane włóknienie wątroby (F4).

Terapia dwulekowa bez interferonu

Powinna być stosowana przez 24 tyg. wyłącznie w przypadku przeciwwskazań (tabela 2) lub nietolerancji interferonu (tabela 3). Potwierdzoną skuteczność posiadają skojarzenia:

- SOF + RBV - u chorych dotychczas nieleczonych,
- SOF + DCV +/- RBV - u chorych z nieskuteczną uprzednią terapią trójlekową lub SOF+RBV.

Genotyp 4

Terapie trójlekowe z interferonem

Stosowanie tych terapii jest zalecane wyłącznie u chorych uprzednio nieleczonych lub u chorych z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α i RBV (niewykrywalne HCV RNA w surowicy w chwili zakończenia leczenia dwulekowego PegIFN α z RBV i pojawienie się wiremii w późniejszym okresie).

Terapia z sofosbuwirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SOF jest prowadzone w skojarzeniu PegIFN α z RBV przez 12 tygodni zarówno u chorych dotychczas nieleczonych, jak i z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α i RBV.

Terapia z symeprewirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem SMV jest prowadzone od początku w skojarzeniu PegIFN α z RBV przez 12 tygodni, po czym odstawiony zostaje SMV i pacjent przez kolejne 12 tygodni otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Terapię trójlekową z SMV należy przerwać w przypadku wykrywalnego HCV RNA (zalecany poziom wykrywalności ≥ 25 IU/mL) w 4 lub 12 tygodniu.

Terapia z daklataswirem

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem DCV jest prowadzone od początku w skojarzeniu PegIFN α z RBV przez 12 tygodni. Jeżeli w 4 tygodniu terapii HCV RNA < 25 IU/ml i niewykrywalne (zalecany poziom detekcji < 15 IU/mL) w 10 tygodniu, to przez kolejne 12 tygodni pacjent otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Jeżeli w 4 tygodniu HCV RNA ≥ 25 IU/mL, a w 12 tygodniu nadal wykrywalne (> 15 IU/mL) to terapia trójlekowa powinna być kontynuowana do 24 tygodnia.

Terapie bez interferonu

Terapia bez interferonu jest zalecana w poniższych przypadkach:

- częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową PegIFN α z RBV,
- zaawansowane włóknienie wątroby (F4), lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby,
- obecność przeciwwskazań (tabela 2) lub nietolerancji interferonu (tabela 3).

Potwierdzoną skuteczność posiadają skojarzenia:

- SOF + SMV +/- RBV przez 12 tygodni,
- SOF + DCV +/- RBV przez 24 tygodnie,
- SOF + RBV przez 24 tygodnie, w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z powyższych dwóch skojarzeń.

Genotyp 5 lub 6

Terapia trójlekowa z interferonem

Skojarzenie PegIFN α , RBV i SOF powinno być stosowane przez 12 tyg. u wszystkich chorych jako terapia podstawowa.

Terapia dwulekowa bez interferonu

Skojarzenie SOF i RBV powinno być stosowane przez 24 tyg. wyłącznie w przypadku przeciwwskazań (tabela 2) lub nietolerancji interferonu (tabela 3).

Tabela 4

Opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń poszczególnymi genotypami HCV

Genotyp	Populacja	Leki	Czas terapii
1	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN α +RBV	BOC+PegIFN α +RBV TVR+PegIFN α +RBV SOF+PegIFN α +RBV SMV+PegIFN α +RBV DCV+PegIFN α +RBV	28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)
	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFNα+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, • Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, • Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3) 	SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV	12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.
2	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.
	<ul style="list-style-type: none"> • Nieskuteczność PegIFNα+RBV • Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby 	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+RBV	12 tyg.
3	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.
	<ul style="list-style-type: none"> • Nieskuteczność PegIFNα+RBV • Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby 	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+RBV	24 tyg.
	Nieskuteczność terapii trójlekowej lub SOF+RBV	SOF+DCV+/-RBV	24 tyg.
4	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN α +RBV	SOF+PegIFN α +RBV SMV+PegIFN α +RBV DCV+PegIFN α +RBV	12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)
	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFNα+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, • Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, • Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3) 	SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV	12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.
5 i 6	Nieleczeni oraz z nieskuteczną uprzednią terapią	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3), • Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby 	SOF+RBV	24 tyg.
1,2,3,4,5,6	Zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby	SOF+RBV	do momentu wykonania przeszczepienia, maksymalnie 24 tyg.
1,3,4,5,6	Po przeszczepieniu wątroby	SOF+DCV+/-RBV	12-24 tyg.
2		SOF+RBV	12-24 tyg.
1,4		SOF+SMV+/-RBV	12-24 tyg.

Tabela 5. Definicje związane z nieskutecznością terapii

Charakter braku odpowiedzi na leczenie	Definicja
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej:	stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie).
Częściowa odpowiedź wirusologiczna:	stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas terapii było wykrywalne.
Nawrót:	HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu.
Przełom wirusologiczny:	HCV RNA wykrywalne w trakcie leczenia u pacjenta, u którego wcześniej było ono niewykrywalne.

Piśmiennictwo

1. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, Dalgard O, Dillion J, Flisiak R, Forns X, Frankova S, Goldis A, Goulis I, Halota W, Hunyady B, Lagging M, Largen A, Makara M, Manolakopoulos S, Marcellin P, Marinho RT, Pol S, Poynard T, Puoti M, Sagalova O, Sibbel S, Simon K, Wallace C, Young K, Yurdaydin C, Zuckerman E, Negro F, Zeuzem S. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011, suppl. 2; 31: 30-60.
2. Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(12):1213-7.
3. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stępień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapała A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Simon K, Ryżko J, Pawłowska J, Dzierżanowska-Fangrat K, Januskiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawińska E, Balinowska K, Smiatacz T, Stalke P, Sikorska K, Lakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przeg Epidemiol (Epidemiol Rev)* 2013; 67, 1: 11-16
4. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczak J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2011. *Zakażenia* 2011; 6: 79-83.
5. Pawlotsky J-M, Aghemo A, Dusheiko G, Forns X, Puoti M, Sarrazin C. EASL recommendations on treatment of hepatitis C - 2014. <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>
6. Michaluk-Zarebska D, Flisiak R, Janczewska E, Berak H, Dobracka B, Librant-Suska M, Kozielowicz D, Lojewski W, Jurczyk K, Lapinski T, Musialik J, Postawa-Klosinska B, Wroblewski J, Augustyniak K, Dudziak M, Olszok I, Ruzsala A, Kryczka W, Pisula A, Horban A, Dobracki W. *J Hepatol* 2014; 60 (suppl.1): s 474 (p1169).
7. Backus L, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Impact of sustained virologic response to pegylated interferon/ribavirin on all-cause mortality by HCV genotype in a large real-world cohort: the US Department of Veteran Affairs' Experience. *Proceedings of the American Association for the Study of Liver Disease* 2010; Boston MA. *Hepatology* 2010; 52(Suppl 4):S428A.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An Update. *Hepatology*. 2011;53:1020-1022
9. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11-22.
10. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:280–8. 288, e281.
11. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308(24): 2584-93
12. Wasiak D, Małkowski P. Wytyczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Scie Mon Reviev Hepatology* 2013; 13, 112-115.
13. Victrelis, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
14. Incivo, Charakterystyka Produktu Leczniczego
15. Sovaldi, Charakterystyka Produktu Leczniczego
16. Olysio, Charakterystyka Produktu Leczniczego