

REKOMENDACJE

REKOMENDACJE LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU C W ROKU 2019 POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV

RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF VIRAL HEPATITIS C IN 2019 BY POLISH GROUP OF EXPERTS FOR HCV

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

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

2 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

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

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

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

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

7 Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



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



Polska Grupa Ekspertów HCV

Wpłynęło: 08.04.2019
Zaakceptowano: 09.05.2019
Opublikowano on-line: 14.05.2019

Cytowanie: Halota W, Flisiak R, Juszczyk J i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019 Polskiej Grupy Ekspertów HCV
Zakażenia XXI wieku. 2019;2(2):61–69.
doi:10.31350/zakazenia/2019/2/Z2019014

STRESZCZENIE:

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

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

ABSTRACT:

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

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

WSTĘP

Choroby o etiologii HCV rzadko są rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż zwykle przez wiele lat przebiegają bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznanie często jest poprzedzone przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. W ostatnich latach w Polsce przeciwciała anti-HCV stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców, zależnie od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Prowadzone badania umożliwiają oszacowanie odsetka czynnie zakażonych HCV Polaków na 0,4–0,5% populacji, czyli wirusowe zapalenie wątroby typu C występuje u około 150 tysięcy osób. Znakomita większość z nich nie została dotychczas zdiagnozowana. Sytuacji nie ułatwia to, iż obecnie straciły na znaczeniu tak zwane grupy wysokiego ryzyka, a do identyfikacji pozostaje głównie przeciętna populacja. W związku z tym niektórzy stwierdzają, że priorytetowymi badaniami przesiewowymi powinny być objęte kobiety w wieku rozrodczym, korzystające z rutynowych badań ginekologicznych [1, 2, 3, 4].

W Polsce dominuje genotyp (GT) 1b (82%), inne genotypy to: GT3 (11,3%), GT4 (3,5%) i GT1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 mogą być rozpoznawane sporadycznie [5, 6].

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

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

OSTRE ZAKAŻENIE HCV

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

Należy pamiętać, że HCV RNA wykrywa się już po 1–3 tygodniach od zakażenia, natomiast przeciwciała anti-HCV dopiero po 4–10 tygodniach. W okresie pojawienia

się pierwszych objawów klinicznych anti-HCV są obecne tylko u 50–70% chorych. U części z nich przeciwciała anti-HCV w ogóle nie występują, toteż niekiedy o zakażeniu przesądza wyłącznie obecność HCV RNA w surowicy krwi. Podkreśla się wysoką skuteczność 8-tygodniowej terapii bezinterferonowej u chorych z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby [7, 10].

PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIA HCV

Manifestacje kliniczne tych zakażeń mogą być następujące: przewlekłe zapalenie wątroby, marskość oraz rak wątrobowokomórkowy, jak też wspomniane wcześniej pozawątrobowe manifestacje zakażenia HCV. Oznaczenie genotypu wirusa u zakażonych genotypem 1 HCV, a także subgenotypów, może być niezbędne, jeśli od tego zależy czas zastosowania terapii.

ZALECENIA OGÓLNE

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

REKOMENDOWANE LEKI

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

Większość wymienionych w tabeli 1 leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA – Direct Acting Antivirals) jest stosowanych w skojarzeniach jednodawkowych. Należą do nich:

- glekaprewir, pibrentaswir,
- sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir,
- sofosbuwir, welpataswir,
- sofosbuwir, ledipaswir,
- elbaswir, grazoprewir,
- ombitaswir, parytaprewir, rytonawir.

OCENA WŁÓKNIENIA WĄTROBOWEGO

Włóknienie powinno być oceniane według 5-stopniowej skali od 0 do 4, za pomocą elastografii dynamicznej

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

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

wykonanej techniką umożliwiającą pomiar sztywności tkanki wątrobowej, wyrażonej w kPa (SWE – share wave elastography, TE – transient elastography, ARFI – acoustic radiation force impulse) lub biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych jest zalecane wykonanie biopsji wątroby. Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

Jeśli są przeciwwskazania zarówno do biopsji, jak i elastografii wątroby, a jeśli nie jest możliwa ocena wyniku badania, to pacjent może być kwalifikowany do leczenia na podstawie wyniku jednego z testów surowiczych. Najbardziej dostępnym z nich jest APRI (aspartate aminotransferase/platelet ratio index), którego wartości poniżej 1,0 umożliwiają wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zaawansowanego włóknienia wątrobowego, a przez to skrócenie czasu terapii [11].

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

Aby ocenić skuteczność leczenia, niezbędne jest oznaczenie obecności HCV RNA lub HCVcAg po upływie przynajmniej 12 tygodni od zakończenia leczenia. Ewentualna ocena odpowiedzi na leczenie w trakcie jej trwania może być przydatna do oceny adherencji pacjenta, ale z racji krótkiego czasu trwania terapii bezinterferonowych w praktyce nie jest przydatna. Natomiast badanie wykonane na zakończenie terapii nie informuje o jej skuteczności, gdyż nawet w przypadkach wyników dodatnich są obserwowane eliminacje zakażenia HCV po 12-tygodniowej obserwacji.

Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli 12 tygodni po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności wirusowego RNA (HCV RNA) lub antygeny rdzeniowego (HCVcAg) we krwi, co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi. Powtórzenie tych badań po 24 tygodniach od zakończenia leczenia

jest uzasadnione w przypadkach uzyskania po 12 tygodniach wyników wątpliwych. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami zapewniającymi poziom detekcji HCV RNA ≤ 15 IU/mL lub HCVcAg $\leq 3,0$ fmol/L [7, 12].

OPORNOŚĆ NA DAA

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

ZAKAŻENIA HCV U DZIECI

Dzieci urodzone przez matki zakażone HCV powinny być rutynowo badane w kierunku zakażenia HCV.

Rekomenduje się leczenie zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz z wcześniejszym niepowodzeniem terapii anty-HCV. Ocena histopatologiczna wątroby nie jest obligatoryjnym kryterium kwalifikacji do leczenia. Podstawowym schematem terapeutycznym w tym przypadku są terapie bezinterferonowe, możliwe do zastosowania u dzieci powyżej 12 roku życia, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby (tab. 2) [13, 14].

Decyzja o rozpoczęciu terapii u dzieci młodszych powinna być podejmowana tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Dzieci te powinny być kierowane do ośrodków doświadczonych w leczeniu dzieci z pzw C celem rozważenia terapii bezinterferonowych (off-label).

Tab. 2. Leczenie dzieci powyżej 12. roku życia.

Rekomendacje	czas
GT1 – LDV/SOF – nieleczeni bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością, a także reterapia chorych bez marskości, o masie ciała >35 kg	12 tyg.
GT1 – LDV/SOF – reterapia chorych z marskością wątroby, o masie ciała >35 kg	24 tyg.
GT2 – SOF+RBV – nieleczeni lub reterapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby, o masie ciała >35 kg	12 tyg.
GT3 – SOF+RBV – nieleczeni lub reterapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	24 tyg.
GT4,5,6 – LDV/SOF – nieleczeni lub reterapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby, o masie ciała >35 kg	12 tyg.
GT 1-6 – GLE/PIB – nieleczeni bez marskości wątroby	8 tyg.
GT 1-6 – GLE/PIB – nieleczeni z marskością wątroby	12 tyg.
GT 1, 2, 4-6 – GLE/PIB – uprzednio leczeni PeglFN+RBV, bez marskości wątroby	8 tyg.
GT 1, 2, 4-6 – GLE/PIB – uprzednio leczeni PeglFN+RBV, z marskością wątroby	12 tyg.
GT 3 – GLE/PIB – uprzednio leczeni PeglFN+RBV, bez lub z marskością wątroby	16 tyg.

MARSKOŚĆ I RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Zakażenie HCV stanowi poważne zagrożenie rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) również u chorych skutecznie leczonych. W związku z tym powinni oni systematycznie być poddawani badaniom ultrasonograficznym wątroby oraz ewentualnie dodatkowo stężeń alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy krwi. Badania ultrasonograficzne wykonujemy obowiązkowo przed rozpoczęciem terapii oraz nie później niż po 12 tygodniach od jej zakończenia. U chorych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia (F0–F2) można rozważyć powtarzanie badania w odstępach 24-tygodniowych w kolejnych czterech latach po leczeniu, a u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem (F3–F4) jest ono konieczne przez czas nie krótszy niż cztery lata. U chorych z wywiadem HCC badanie ultrasonograficzne wątroby powinno być prowadzone w odstępach 24-tygodniowych przez czas nieokreślony. Chorzy z marskością wątroby powinni mieć też regularnie wykonywane badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego [15, 16].

Badanie stężenia AFP w momencie wykrycia zmiany ogniskowej w USG może być przydatne w ustaleniu rokowania już rozpoznanego raka oraz w monitorowaniu skuteczności podjętej terapii.

W przypadku podejrzenia zmiany nowotworowej rekomenduje się czterofazowe badanie kontrastowe CT lub rezonans magnetyczny z kontrastem. Badanie ultrasonograficzne z kontrastem nie jest zalecane do rutynowego rozpoznawania HCC. Zarówno badania USG, jak i tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny powinny być wykonywane przez specjalistów mających doświadczenie w obrazowaniu wątroby [17].

Pomimo początkowych doniesień sugerujących zwiększone ryzyko HCC po terapii DAA badania przeprowadzone na dużych populacjach leczonych wykluczyły taką

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

WSPÓŁZAKAŻENIA HBV I HIV

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

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

Uzasadnia to konieczność wykonania badania HBsAg, a w przypadku chorych z zaburzeniami odporności (immunosupresja, terapia biologiczna, zakażenie HIV itd.) dodatkowo badania obecności anty-HBc-total u każdego kwalifikowanego do terapii DAA. Osoby immunokompetentne z obecnymi przeciwciałami anty-HBc-total, ale bez stwierdzonego HBsAg nie wymagają specjalnego monitorowania przed terapią zakażenia HCV oraz w jej trakcie [27, 28, 29]. Natomiast u wszystkich chorych z obecnością HBsAg, a także u tych chorych z zaburzeniami odporności, u których stwierdza się izolowaną obecność anty-HBc-total, przed rozpoczęciem terapii HCV konieczne jest oznaczenie HBV DNA, a w trakcie terapii monitorowanie aktywności ALT

w odstępach 2–4-tygodniowych według poniżej wymienionych zasad:

1. Jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV DNA, a aktywność ALT jest prawidłowa, to w przypadku wzrostu aktywności ALT w trakcie terapii DAA powyżej górnej granicy normy należy natychmiast zlecić badanie HBV DNA i nie czekając na jego wynik, dołączyć do terapii DAA leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir).
2. Jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV DNA, a aktywność ALT przekracza górną granicę normy i nie obniża się przez cztery pierwsze tygodnie stosowania DAA, należy powtórnie wykonać badanie HBV DNA i powtarzać je do końca terapii. W przypadku pojawienia się wirerii HBV należy równolegle do terapii DAA zastosować leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir).
3. Jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV jest wykrywane HBV DNA, to na miesiąc przed zastosowaniem terapii DAA należy rozpocząć podawanie analogu nukleozydowego (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir).
4. Jeżeli pacjent przed zastosowaniem DAA był leczony z powodu zakażenia HBV, leczenie powinno być kontynuowane równolegle z terapią DAA.

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Chorzy z $eGFR \geq 30$ mL/min/1,73 m² powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV. Optymalną terapią w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek ($eGFR < 30$ mL/min/1,73 m²), zwłaszcza hemodializowanych, jest GLE/PIB, a u zakażonych GT1 lub GT4 można również stosować terapię GZR/EBR lub OBV/PTV/r + DSV.

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Skuteczne leczenie przeciwwirusowe z uzyskaniem trwałej odpowiedzi przeciwwirusowej jest najoptymalniejszą formą zabezpieczenia przeszczepionej wątroby przed reaktywacją HCV. Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby i MELD ≤ 20 powinni rozpocząć leczenie przeciwwirusowe przed zabiegiem transplantacji. Częściowa regresja włóknienia, po uzyskaniu SVR, w wybranych przypadkach umożliwia stałe lub czasowe odroczenie decyzji o zabiegu przeszczepienia [30].

Terapia przeciwwirusowa chorego z zaawansowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B i C), szczególnie w przypadku towarzyszącej zaawansowanej niewydolności nerek ($GFR < 30$ ml/min), powinna być poprzedzona

przeszczepieniem wątroby. Skuteczność i bezpieczeństwo DAA u biorców wątroby umożliwia rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej we wczesnym okresie po transplantacji, po potwierdzeniu wirerii HCV PCR, optymalnie w ciągu miesiąca po zabiegu przeszczepienia. Jeśli zabieg transplantacji wykonano w trakcie terapii przeciwwirusowej, decyzję o przerwaniu lub czasie trwania kontynuowanej terapii należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta. Wybór schematu przeciwwirusowego, poza ogólnymi zasadami, jest dyktowany potencjalnymi interakcjami lekowymi, w tym z lekami immunosupresyjnymi.

U chorych po przeszczepieniu wątroby optymalnymi opcjami terapeutycznymi, niezależnie od genotypu, są GLE/PIB lub SOF/VEL. W trakcie i po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego należy pamiętać o konieczności monitorowania stężeń inhibitorów kalcyneuryny [31].

CHORZY Z NIEWYRÓWNNĄ MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

U chorych z wywiadem incydentów encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza, kwalifikowanych do klasy B i C wg Child-Pugh (CP), a także chorych po przeszczepieniu wątroby terapia powinna być prowadzona pod szczególnym nadzorem w ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Winny one dysponować możliwością natychmiastowej hospitalizacji i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Chorzy z marskością wątroby w klasie C wg Child-Pugh powinni przede wszystkim być kwalifikowani do przeszczepienia wątroby.

Obecnie brakuje przekonujących danych dotyczących wyboru schematu terapeutycznego w tych przypadkach; leki GLE/PIB oraz PTV/OBV/r zgodnie z ChPL nie są zalecane w niewydolności wątroby klasy B oraz są przeciwwskazane dla chorych z niewydolnością wątroby klasy C, natomiast GZR i EBR są przeciwwskazane zarówno w klasie B, jak i C. Wynika to z potencjalnej toksyczności inhibitorów proteazy u chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Z praktyki klinicznej wynika, że ryzyko pogorszenia się funkcji wątroby dotyczy zarówno opcji OBV/PTV/r + DSV ± RBV, jak i SOF/LDV [32–35]. Zaleca się w tych przypadkach schematy oparte na SOF oraz inhibitorze NS5A, szczególnie skojarzenie SOF/VEL lub SOF/LDV spośród terapii genotypowo swoistych.

INTERAKCJE LEKOWE DAA

Przed rozpoczęciem terapii zakażenia HCV konieczne jest sprawdzenie potencjalnych interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego, mogącymi mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub bezpieczeństwo terapii. W przypadku stwierdzenia ryzyka poważnych interakcji należy zmienić planowany schemat terapii zakażenia HCV, a jeżeli nie jest to możliwe, należy zmienić wcześniej

stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie. Szczególnej uwagi wymagają leki immunosupresyjne i antyretrowirusowe. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić, korzystając ze strony internetowej www.hep-druginteractions.org [36].

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

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

LEKI PANGENTYPOWE

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

GLEKAPREWIR/PIBRENTASWIR (GLE/PIB)

Jedna tabletkę leku zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru. Stosujemy jednorazowo trzy tabletki dziennie wraz z jedzeniem. Czas terapii wynosi 8 tygodni w przypadku pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie PegIFNa + RBV ± SOF lub SOF + RBV. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby powinni otrzymywać GLE/PIB przez 12 tygodni, a zakażeni genotypem 3 HCV po nieskutecznej wcześniejszej terapii – przez 16 tygodni. Lek nie jest zalecany u chorych z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg CP), zwłaszcza w przypadkach niewyrównanej marskości wątroby [37].

GLE/PIB można stosować u dzieci powyżej 12 roku życia [37].

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

Jedna tabletkę leku zawiera 400 mg sofosbuwiru, 100 mg welpataswiru, 100 mg woksylaprewiru. Stosujemy jedną

tabletkę dziennie wraz z jedzeniem. Niezależnie od genotypu zakażającego u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniejszej nieleczonych czas terapii wynosi 8 tygodni. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby, podobnie jak poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA, powinni otrzymywać SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni. Stosowanie leku nie jest zalecane u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (klasa B i C wg CP) [38].

SOFOSBUWIR/WELPATASWIR (SOF/VEL)

Jedną tabletkę leku zawierającą 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru podajemy raz dziennie przez 12 tygodni, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. U zakażonych genotypem 3 z wyrównaną marskością wątroby należy rozważyć dołączenie RBV. W przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od genotypu HCV konieczne jest dołączenie RBV, której dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie. U chorych z wcześniejszym niepowodzeniem terapii zawierającej inhibitory NS5A leczenie skojarzone z rybawiryną powinno zostać wydłużone do 24 tygodni [39].

TERAPIE GENOTYPOWO SWOISTE

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

ZAKAŻENIA GENOTYPEM 1 HCV

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

Jedna tabletkę leku zawiera 12,5 mg ombitaswiru, 75 mg parytaprewiru, 50 mg rytonawiru, druga 250 mg dazabuwiru. Dwie tabletki OBV/PTV/r powinny być podawane raz dziennie wraz z jedzeniem, a tabletkę DSV dwa razy dziennie. W przypadku zakażenia subgenotypem 1b HCV lek stosujemy przez 12 tygodni u chorych nieleczonych bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby.

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

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

/ wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony

± dołączenie RBV zależne od zaleceń

* zalecane również u dzieci powyżej 12 roku życia

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

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

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

Okres ten można skrócić do 8 tygodni u chorych z włóknieniem wątroby minimalnym do umiarkowanego (\leq F2). U zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje uzupełniony o RBV, przy czym u chorych z marskością wątroby czas terapii wydłuża się do 24 tygodni. U chorych z zakażeniem wirusem o nieznanym lub niejednoznacznym podtypie GT1, lub z zakażeniem mieszanym GT1a/1b należy postępować tak, jak w przypadku zakażenia genotypem 1a. Po przeszczepieniu wątroby stosuje się 24-tygodniową terapię w skojarzeniu z RBV. OBV/PTV/r + DSV jest niewskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (klasa C wg CP) [32, 33, 40, 41, 42].

SOFOSBUWIR/LEDIPASWIR (SOF/LDV)

Jedna tabletkę leku, zawierająca 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru, jest podawana raz dziennie niezależnie od jedzenia. U pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby terapia powinna trwać 12 tygodni, przy czym może być skrócona do 8 tygodni, jeśli u zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włóknienia wątroby nie przekracza F2. Pacjenci z marskością oraz po przeszczepieniu wątroby powinni być leczeni SOF/LDV w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni, a jeśli brak możliwości stosowania RBV, to terapia powinna być wydłużona do 24 tygodni. SOF/LDV można stosować u dzieci powyżej 12 roku życia [34, 43].

GRAZOPREWIR + ELBASWIR (GZR/EBR)

Jedna tabletkę leku, zawierająca 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru, jest podawana raz dziennie niezależnie od jedzenia. U zakażonych GT1, niezależnie od subgenotypu i zaawansowania choroby, terapia powinna trwać 12 tygodni. U zakażonych genotypem 1a z wyjściową wiremią >800.000 IU/ml oraz w przypadku występowania RASs swoistych dla NS5A czas leczenia należy wydłużyć do 16 tygodni i dodatkowo zastosować RBV. W przypadku chorych po niepowodzeniu trójlekowej terapii interferonowej (z inhibitorem proteazy) należy dołączyć RBV. GZR/EBR jest niewskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby klasy B lub C wg CP [44].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 2 I 3 HCV

W leczeniu zakażeń genotypem 2 i 3 HCV terapie genotypowo swoiste są suboptymalne, w związku z czym należy stosować wyłącznie opcje pangenotypowe SOV/VEL ± RBV lub GLE/PIB [37, 39].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 4HCV

OMBITASWIR/PARYTAPREWIR/Rytonawir + Rybawiryne (OBV/PTV/R + RBV)

Leczenie powinno być prowadzone w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni u chorych z przewlekłym zapaleniem lub wyrównaną marskością wątroby [32, 41].

SOFOSBUWIR/LEDIPASWIR (SOF/LDV)

Terapia tymi lekami trwa 12 tygodni, przy czym u pacjentów z marskością wątroby po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub po przeszczepieniu wątroby dodajemy do schematu RBV. W przypadku przeciwwskazań do stosowania rybawiryne czas leczenia wydłużamy do 24 tygodni [33, 43, 45, 46].

GRAZOPREWIR + ELBASWIR (GZR/EBR)

Terapia trwa 12 tygodni, ale u chorych po uprzednim nieskutecznym leczeniu lub jeśli wiremnia przekracza 800.000 IU/ml, czas terapii należy wydłużyć do 16 tygodni i jednocześnie dodać RBV [44].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 5 I 6 HCV

SOFOSBUWIR/LEDIPASWIR (SOF/LDV)

Chorzy wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby powinni być leczeni przez 12 tygodni. Pacjenci kwalifikowani do reterapii oraz z marskością wątroby lub

po przeszczepieniu tego narządu powinni dodatkowo otrzymywać rybawiryne. W tych przypadkach leczenie wydłużamy do 24 tygodni [43].

RETERAPIA ZAKAŻEŃ HCV

Chorzy po nieskutecznej terapii zawierającej interferon alfa (w tym terapii trójlekowej) powinni zostać jak najszybciej poddani reterapii bezinterferonowej na zasadach obowiązujących chorych dotychczas nieleczonych. Zakażeni genotypem 3 po nieskutecznej terapii SOF + RBV lub SOF + PegIFN + RBV powinni zostać poddani reterapii lekami pangenotypowymi.

Zakażeni innymi genotypami po nieskutecznej terapii SOF/LDV ± RBV, OBV/PRV/r ± DSV, GZR/EBV lub innej bezinterferonowej powinni być poddani reterapii z zastosowaniem trzech DAA o różnych mechanizmach działania w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie. Optymalną opcją jest SOF/VEL/VOX + RBV, ale możliwe jest też zastosowanie GLE/PIB + SOF + RBV. W przypadku niedostępności tych terapii można zastosować inny niż wcześniejszy schemat terapeutyczny, z uwzględnieniem rybawiryny; taka reterapia powinna być prowadzona przez 24 tygodnie [47–50].

PIŚMIENICTWO

- Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide – filling the gaps. *J Viral Hepatitis* 2015;22(Suppl 1):1–5. doi:10.1111/jvh.12371
- Flisiak R, Halota W, Horban A i wsp. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1213–1217. doi:10.1097/MEG.0b013e32834d173c
- Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K i wsp. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(1):70–76. doi:10.1097/MEG.000000000000237
- Walewska-Zielecka B, Religioni U, Juszczyk G i wsp. Anti-hepatitis C virus seroprevalence in the working age population in Poland, 2004 to 2014. *Eurosurveill* 2017;22(2):30441. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30441
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(Suppl 1):S58–S68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012
- Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E i wsp. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era – the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat* 2018;25(6):661–669. doi:10.1111/jvh.12861
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66(1):153–194. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001
- Juszczyk J. Hepatitis C, patogenezą i terapia. Termedia, Poznań, 2016.
- Jaroszewicz J, Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn D, Flisiak R. Current drugs in early development for treating hepatitis C virus-related hepatic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24(9):1229–1239. doi:10.1517/13543784.2015.1057568
- Basu P, Niraj JS, Nimy J, i wsp. Sofosbuvir and Ledipasvir versus Sofosbuvir and Simeprevir combination therapy in the management of acute hepatitis C: A randomized open label prospective clinical pilot study. SLAM C study. Interim data. *AASLD Nov 15, 2015*;110318, ID:1074.
- www.hepatitisC.uw.edu/page/clinical-calculators/apri.
- Łucejko M, Flisiak R. Quantitative measurement of HCV core antigen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients. *Antivir Ther* 2018;23:149–156. doi:10.3851/IMP3190
- Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A i wsp. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the hepatology committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(3):505–515. doi:10.1097/MPG.0000000000001872
- HCV in Children. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. (www.hcvguidelines.org/last update 2017, September 21).
- Gheorghe L i wsp. Alpha fetoprotein – a useful for follow-up of interferon-free treated cirrhotic patients with de novo hepatocellular carcinoma after SVR. *EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017*. PI2.09,
- Castano A i wsp. Alpha fetoprotein (AFP) levels before and after sustained virological response with direct-acting antivirals (DAAs) in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV). *EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017*. PI3.04-YI.
- Wasiak D, Małkowski P. Wytyczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Sci Mon Rev Hepatology* 2013;13:112–115.
- Reig M, Mariño Z, Perelló C i wsp. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65(4):719–726. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.008
- Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S i wsp. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017;89(3):476–483. doi:10.1002/jmv.24663
- Pol S i wsp. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65(4):734–740. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.045
- Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after revolution. *J Hepatol* 2016;65(4):741–747. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.004
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A i wsp. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65(4):727–733. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.015
- Cavaletto L i wsp. Comparison between de-novo occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after direct-acting antivirals (DAAs) in cirrhotic patients with hepatitis C: A real-life cohort study. *EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017*. PI0.05,
- Kolly P i wsp. Hepatocellular carcinoma after direct antiviral agent treatment: A European Multicenter study. *EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017*. PI1.09-YI.
- Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M i wsp. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017;166(11):792–798. doi:10.7326/M17-0377
- Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:164. doi:10.1186/s13256-015-0630-8
- Yanny BT, Latt NL, Saab S i wsp. Risk of hepatitis B virus reactivation among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(10):908–912. doi:10.1097/MCG.0000000000000986
- Mücke MM, Backus LI, Mücke VT i wsp. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(3):172–180. doi:10.1016/S2468-1253(18)30002-5
- Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, i wsp. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016;63(9):1202–1204. doi:10.1093/cid/ciw507
- Gadiparthi C, Cholankeril G, Perumpail BJ i wsp. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 2018;24:315–322.
- Badri P, Dutta S, Coakley E. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant* 2015;15(5):1313–1322. doi:10.1111/ajt.13111
- Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, i wsp. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(9):946–956. doi:10.1111/apt.13790

33. Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Ombitasvir and paritaprevir boosted with ritonavir and combined with dasabuvir for chronic hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(6):559–567. doi:10.1080/17474124.2017.1309284
34. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W i wsp. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Adv Med Sci* 2017;62(2):387–392. doi:10.1016/j.advms.2017.04.004
35. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, i wsp. Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017;66(6):1138–1148. doi:10.1016/j.jhep.2017.01.028
36. www.hep-druginteractions.org.
37. Maviret, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
38. Vosevi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
39. Epclusa, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
40. Tronina O, Durlík M, Wawrzynowicz-Syczewska M i wsp. Real-World safety and efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/±Dasabuvir±Ribavirin (OBV/PTV/r/±DSV±RBV) therapy in recurrent hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection post-liver transplant: AMBER-CEE Study. *Ann Transplant* 2017;22:199–207.
41. Viekirax, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
42. Exviera, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
43. Harvoni, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
44. Zepatier, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
45. Daklinza, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
46. Sovaldi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
47. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomasiewicz K. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol* 2017;3(2):47–55. doi:10.5114/ceh.2017.67782
48. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J i wsp. Is interferon-based treatment of viral hepatitis C genotype 3 infection still of value in the era of direct-acting antivirals? *J Interferon Cytokine Res* 2018;38(2):93–100. doi:10.1089/jir.2017.0113
49. Cornberg M., Petersen J, Schober A i wsp. Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(5):688–700. doi:10.1111/apt.13925
50. Wyles D, Weiland O, Yao B i wsp. Retreatment of hepatitis C infection in patients who failed Glecaprevir/Pibrentasvir (Magellan-3). CROI 2018, March 4–7, 2018, Boston, USA. Abstract number: 127.