

Preporuke za liječenje hepatitisa C

Indikacije za liječenje

Prema preporukama EASL-a i SZO sve do sada neliječene ili neuspješno liječene pacijente s kroničnim hepatitisom C, koji žele biti liječeni i koji nemaju kontraindikacija za liječenje, treba razmotriti za liječenje.

(*Na prijedlog Bolničkog povjerenstva za lijekove, bolesnicima će protokol i trajanje liječenja lijekom za liječenje kroničnog hepatitisa C, a koji će biti financiran od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje iz sredstava namijenjenih za primjenu posebno skupih lijekova, odobravati Stručno povjerenstvo HZZO-a, sukladno smjernici navedenoj u Osnovnoj listi lijekova.“)

Prioritet u liječenju određuje se prema stadiju fibroze, riziku progresije prema uznapredovaloj bolesti, prisutnosti ekstrahepatalnih manifestacija i komorbiditeta.

Indikacije za liječenje kroničnog hepatitisa C u 2019. god: koga i kada liječiti?
Liječenje je indicirano: • svi neliječeni i liječeni pacijenti s kompenziranom ili dekompenziranom bolesti jetre
Prednost u liječenju imaju: • pacijenti sa značajnom fibrozom (F3 po Metaviru) ili cirozom (F4), uključujući dekompenziranu cirozu • pacijenti s HBV ili HIV koinfekcijom • pacijenti s indikacijom za transplantaciju jetre • pacijenti s povratnom HCV infekcijom nakon transplantacije jetre • pacijenti s HCV infekcijom prije i nakon transplantacije solidnih organa • pacijenti s klinički značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama infekcije
Liječenje je opravdano: • pacijenti s umjerenom fibrozom (F1-F2 po Metaviru) pri tome prednost imaju - pacijenti s dugim trajanjem bolesti (>20 godina) - pacijenti s rizikom prijenosa HCV infekcije (žene generativne dobi koji žele trudnoću, pacijenti na hemodijalizi i druge visokorizične situacije)
Liječenje se može odgoditi: • pacijenti bez ili s blagom bolesti (F0-F1 po Metaviru) i bez ekstrahepatalnih manifestacija
Liječenje se ne preporučuje: • pacijenti s očekivanim ograničenim životnim vijekom zbog drugog komorbiditeta

Odobreni lijekovi za liječenje HCV u Europskoj Uniji 2019. godine

Lijek	Oblik	Doziranje dnevno
Ribavirin*	200 mg kapsule	2,0,3 kapsule (tjel. težina <75 kg) 3,0,3 kapsule (tjel. težina >75 kg)
Sofosbuvir	400 mg tablete	1 tableta
Voksilaprevir	100 mg u kombinaciji sa 400 mg sofosbuvira + 100 mg velpatasvira	1 tableta
Daklatasvir	30 ili 60 mg tablete	1 tableta
Sofosbuvir/ledipasvir	400 mg sofosbuvir + 90 mg ledipasvir tablete	1 tableta
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	75 mg paritaprevir + 12.5 mg ombitasvir + 50 mg ritonavir tablete	2 tablete
Dasabuvir	250 mg tablete	1,0,1 tableta
Grazoprevir/elbasvir	100 mg grazoprevira + 50 mg elbasvira tablete	1 tableta
Sofosbuvir/velpatasvir	400 mg sofosbuvira + 100 mg velpatasvira tablete	1 tableta
Glekaprevir/pibrentasvir	100 mg glekaprevira + 40 mg pibrentasvira	3 tablete

*kao dodatak kombinacijama direktno djelujućih antivirusnih lijekova kod dekompenzirane ciroze

Preporuke za liječenje

LIJEČENJE HCV GENOTIPA 1

- Naivni pacijenti s genotipom 1

Naivni pacijenti s F1- F4 uključujući kompenziranu cirozu (Child Pugh A) liječe se kombinacijama lijekova bez interferona sukladno prioritetima na stranici 1:

¹Sofosbuvir i ledipasvir 12 tjedana

ili

²Grazoprevir i elbasvir 12 tjedana

ili

³Sofosbuvir i velpatasvir 12 tjedana

ili

⁴Glekaprevir i pibrentasvir 8 ili 12 tjedana

- Prethodno neuspješno liječeni pacijenti s genotipom 1 (pacijenti liječeni kombinacijom *PegIFN- α* + ribavirin +/- sofosbuvir, ili sofosbuvir + ribavirin)

Prethodno neuspješno liječeni pacijenti liječe se kombinacijama lijekova bez interferona sukladno prioritetima na stranici 1:

¹Sofosbuvir i ledipasvir 12 tjedana (samo za genotip 1b)

ili

²Grazoprevir i elbasvir 12 tjedana

ili

³Sofosbuvir i velpatasvir 12 tjedana

ili

⁴Glekaprevir i pibrentasvir 8 ili 12 tjedana

- Prethodno neuspješno liječeni pacijenti pegiliranim interferonom+ribavirinom + sofosbuvikom ili sofosbuvikom i ribavirinom liječe se prema preporukama za prethodno neuspješno liječene pacijente prema genotipu virusa.

- Prethodno neuspješno liječeni pacijenti kombinacijama direktno djelujućih lijekova, inhibitorima proteaza i/ili NS5A inhibitorima liječe se kombinacijom sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira u trajanju 12 tjedana, uključujući sve genotipove virusa. Ovo liječenje nije indicirano za pacijente s dekompenziranom cirozom.

LIJEČENJE HCV GENOTIPA 2

- Naivni pacijenti s F1-F4 kao i prethodno neuspješno liječeni pacijenti pegiliranim interferonom i ribavirinom, liječe se kombinacijama lijekova bez interferona sukladno prioritetima na stranici 1:

³sofosbuvir i velpatasvir 12 tjedana

ili

⁴glekaprevir i pibrentasvir 8 ili 12 tjedana (F4)

LIJEČENJE HCV GENOTIPA 3

- Naivni pacijenti s F1-F4 kao i prethodno neuspješno liječeni pacijenti pegiliranim interferonom i ribvirinom, liječe se kombinacijama lijekova bez interferona sukladno prioritetima na stranici 1:

³sofosbuvir i velpatasvir 12 tjedana (F1 – F4)

ili

⁴glekaprevir i pibrentasvir 8 tjedana (F1 – F3) ili 12 tjedana (F4)

- Prethodno neuspješno liječeni pacijenti dvojnog terapijom bez ciroze liječe se kombinacijom glekaprevira i pibrentasvira 12 tjedana, odnosno 16 tjedana ako imaju kompenziranu cirozu.

LIJEČENJE HCV GENOTIPA 4

Naivni pacijenti s genotipom 4

- Naivni pacijenti s F1- F4 uključujući kompenziranu cirozu (Child Pugh A) liječe se kombinacijama lijekova bez interferona, sukladno prioritetima na stranici 1:

¹Sofosbuvir i ledipasvir 12 tjedana

ili

²Grazoprevir i elbasvir 12 tjedana

ili

³Sofosbuvir i velpatasvir 12 tjedana

ili

⁴Glekaprevir i pibrentasvir 8 ili 12 tjedana

- **Prethodno neuspješno liječeni pacijenti s genotipom 4** (pacijenti liječeni kombinacijom *PegIFN- α* + ribavirin +/- sofosbuvir, ili sofosbuvir + ribavirin)

Prethodno neuspješno liječeni pacijenti liječe se kombinacijama lijekova bez interferona sukladno prioritetima na stranici 1:

³Sofosbuvir i velpatasvir 12 tjedana

ili

⁴Glekaprevir i pibrentasvir 8 ili 12 tjedana

LIJEČENJE PACIJENATA S DEKOMPENZIRNOM CIROZOM

Pacijenti s dekompenziranom cirozom bez hepatocelularnog karcinoma (MELD score <18-20) prije transplantacije liječe se:

- pacijenti s genotipom 1 i 4 liječe se kombinacijom ³sofosbuvira i ledipasvira ili ⁵sofosbuvira i velpatasvira uz ribavirin 12 tjedana
- pacijenti s genotipom 2 i 3 liječe se kombinacijom ⁵sofosbuvira i velpatasvira uz ribavirin 12 tjedana

Pacijenti s kontraindikacijom za primjenu ribavirina liječe se gore navedenim kombinacijama lijekova bez ribavirina 24 tjedna.

Protokoli za primjenu pojedinih kombinacija lijekova:

¹*Sofosbuvir i ledipasvir*

Kombinacija sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti primijenjenoj jednom dnevno kroz 12 tjedana. Terapija se ne preporučuje za prethodno liječene pacijente s genotipom 1a.

²*Grazoprevir i elbasvir*

Kombinacija grazoprevira (100 mg dnevno) i elbasvira (50 mg dnevno) u jednoj tableti primijenjenoj jednom dnevno kroz 12 tjedana. Terapija se ne preporučuje za pacijente s genotipovima 1a i 4 ukoliko imaju viremiju HCV RNK > 800 000 IU/ml.

³*Sofosbuvir i velpatasvir*

Kombinacija sofosbuvira (400 mg dnevno) i velpatasvira (100 mg dnevno) u jednoj tableti primijenjenoj jednom dnevno kroz 12 tjedana. Pacijenti s kompenziranom cirozom liječe se kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira uz dodatak ribavirina 12 tjedana (1000 ili 1200 mg ovisno o tjelesnoj težini u podijeljenim dozama). Liječenje bez ribavirina dolazi u obzir ukoliko pacijent nema Y93H mutaciju. Ukoliko pacijent ne može uzimati ribavirin, a dokazana je prisutnost Y93H, liječenje traje 24 tjedana. Pacijenti s dekompenziranom cirozom liječe se kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira uz dodatak ribavirina 12 tjedana (1000 ili 1200 mg ovisno o tjelesnoj težini u podijeljenim dozama), odnosno 24 tjedna ukoliko ne mogu uzimati ribavirin.

⁴*Glekaprevir i pibrentasvir*

Kombinacija glekaprevira (100 mg dnevno) i pibrentasvira (40 mg dnevno) u jednoj tableti. Primjenjuje se u dozi od 3 tablete (300 mg/120 mg) jedanput na dan kroz 8 tjedana za pacijente bez ciroze ili 12 tjedana za pacijente s kompenziranom cirozom. U pacijenata s genotipom 3 i kompenziranom cirozom koji su prethodno neuspješno liječeni kombinacijom peginterferon+ribavirin/±sofosbuvir, ili kombinacijom sofosbuvir+ribavirin liječenje traje 16 tjedana.

⁵*Sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir*

Kombinacija sofosbuvira (400 mg dnevno), velpatasvira (100 mg dnevno) i voksilaprevira (100 mg dnevno) u jednoj tableti primijenjenoj jednom dnevno kroz 12 tjedana za pacijente bez ciroze ili s kompenziranom cirozom, uključujući sve genotipove HCV.

Terapija se ne preporučuje za bolesnike s dekompenziranom cirozom.

Procjena terapijske učinkovitosti

SVR (HCV RNK) određuje se 12 tjedana po završetku liječenja.

Praćenje viremije (HCV RNK) tijekom primjene kombinacija lijekova bez interferona:

Preporuča se određivanje HCV RNK na završetku liječenja (ETR) te 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR 12).

Preporuča se upotreba "real-time" PCR testa koji ima donju granicu detekcije ≤ 15 IU/ml seruma.

Procjena stadija fibroze prema nalazu fibroelastografije:

F1 < 7.0,

F2 $\geq 7.0 < 9.5$;

F3 ≥ 9.5 ;

F4 ≥ 12.5

Pokazatelji ciroze: (dovoljan jedan od pokazatelja)

1. Biopsija: F4 (Metavir) ili F5/6 (Ishak)
2. Fibroelastografija ≥ 12.5 kPa u 2 navrata
3. APRI ≥ 2 u najmanje 2 navrata
4. Prisutnost portalne hipertenzije (varikoziteti ili ascites)

Liječenje hepatitisa C u kandidata za transplantaciju jetre ili s transplantiranom jetrom

(izv. prof. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med., Zavod za gastroenterologiju, KB Merkur, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu)

Transplantacije jetre (TJ) indicirana je u bolesnika s komplikacijama HCV infekcije koji uključuju: dekompenziranu cirozu jetre CTP (Child-Turcotte-Pough) B/C i/ili hepatocelularni karcinom (HCC). Općenito, kandidati za TJ prijavljuju se na listu za TJ ukoliko koliko kod bolesnika ne postoji kontraindikacija za postupak, a kada je MELD (Model of End Stage Liver Disease) skor ≥ 15 i/ili prisutan HCC u Milanskim ili San Francisco kriterijima.

Bolesnici s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C), kandidati za TJ pripadaju skupini bolesnika koji imaju prioritet u liječenju HCV infekcije zbog: rizika pogoršanja osnovne jetrene bolesti, razvoja HCC i prevencije reinfekcije presatka u postupku TJ. Reinfekcija presatka, nakon TJ je univerzalna u viremičnih bolesnika, i ukoliko neliječena, povezana s reduciranim preživljenjem primatelja i presatka.

Pristup liječenju HCV infekcije u transplantacijskoj medicini može se bazirati na liječenju **prije ili nakon TJ**. Optimalno vrijeme liječenja (prije ili poslije) još uvijek nije jednoznačno definirano. Razlog navedenom povezan je s činjenicom da se radi o posebnoj skupini bolesnika kod koje mnoštvo faktora: težina osnovne bolesti prije TJ (dekompenzirana ciroza jetre sa ili bez HCC), različito vrijeme čekanja do postupka TJ u pojedinim centrima, komplikacije transplantacijskog zahvata i imunosupresivnog liječenja, mogu značajno utjecati na ishod antivirusnog i sveukupnog liječenja uz pojavu komplikacije osnovne bolesti.

Iako je odluku o pristupu liječenju (prije ili nakon TJ) kod bolesnika potrebno donijeti bazirano na individualnoj procjeni rizika i dobrobiti za svakog pojedinog bolesnika, smjernice europske hepatološke asocijacije iz 2018. godine (EASL), preporučaju:

1. **prvo transplantiranti, a potom liječiti DAA lijekovima:**
 - a. bolesnike s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C) i MELD skorom $\geq 18-20$
 - b. bolesnike s HCC i očekivanim vremenom čekanja na listi $< 3-6$ mjeseci
2. **prvo liječiti DAA lijekovima, a potom slijedi odluka o potrebi za TJ** u ovisnosti o aktualnoj težini osnovne bolesti:
 - a. bolesnike s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C) i MELD skorom $< 18-20$
 - b. bolesnike s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C) i očekivanim vremenom čekanja na listi ≥ 6 mjeseci
 - c. bolesnike s HCC-om i očekivanim vremenom čekanja na listi ≥ 6 mjeseci

1. Liječenje kandidata za postupak transplantacije jetre

Ciljevi liječenja prije TJ su: prevencija povrata HCV infekcije nakon TJ, prevencija pogoršanja osnovne bolesti jetre i rizika smrtnog ishoda na listi za TJ te (u dijela bolesnika) izbjegavanje potrebe za TJ.

Ukoliko se razmatra antivirusno liječenje prije TJ potrebno je znati da je ono kod bolesnika s CTP B/C cirozom i/ili HCC (u odnosu na ostale bolesnike i post-transplantacijsku opciju) povezano s:

1. prosječno 10-20% nižim očekivanim trajnim virusološkim odgovorom (SVR12)
2. duljim očekivanim trajanjem liječenja (12-24 tjedana) i/ili potrebom primjene ribavirina (RV)
3. višim rizikom nuspojava i interakcija direktno djelujućih lijekova (DAA) s drugim lijekovima koje primaju bolesnici s dekompenziranom cirozom
4. ograničenim terapijskim opcijama (nemogućnost primjene inhibitora proteaza -IP u bolesnika s dekompenziranom cirozom)
5. potencijalnim rizikom HCC usprkos ili povezano s DAA liječenjem
6. u slučaju neuspjeha liječenja bolesnici ulaze u TJ s HCV virusom i rezistencijom asociranim mutacijama (RAS).

a) Liječenje kandidata za TJ s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C)

Prema europskim smjernicama za liječenje HCV infekcije, u ranije neliječenih (naivnih) ili za pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusnih bolesnika, s **dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C)** preporuča se primijeniti jedan od dva navedena protokola:

1. **genotip 1,4,5,6:**
sofosbuvir +ledipasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna
2. **svi genotipovi:**
sofosbuvir+ velpatasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna.

Ukoliko bolesnici s dekompenziranom cirozom jetre imaju i bubrežnu bolest/ozljedu s klirensom kreatinina <30 mL/min, primjena sofosbuvira se ne preporuča. Ukoliko se ne radi o reverzibilnoj bolesti bubrega, u navedenih bolesnika potrebno je razmotriti postupak transplantacije jetre (sa ili bez transplantacije i bubrega) te post-transplantacijsko antivirusno liječenje.

b) Liječenje kandidata za TJ s HCC

Idealno vrijeme liječenja kandidata za TJ s HCC (prije/poslije) nije jednoznačno definirano. Uglavnom ono ovisi o procijenjenom vremenu čekanja kandidata za TJ na listi. Ukoliko je očekivano trajanje čekanja na listi ≥ 6 mjeseci potrebno je razmotriti antivirusno liječenje prije TJ, a u slučaju ponude organa tijekom liječenja, razmotriti postupak TJ tijekom terapije bez odgađanja zahvata. U ostalim situacijama uglavnom se u kandidata za TJ s HCC savjetuje prvo pristupiti postupku TJ.

Prema europskim smjernicama iz 2018. godine, **kandidati za TJ s HCC** trebaju biti liječeni DAA protokolima odabranim u ovisnosti o postojanju ciroze jetre, **istovjetno preporukama za opću populaciju**.

1. Ukoliko je kandidat za TJ, bolesnik s **dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C) i HCC** potrebno je primijeniti gore navedeni protokol za **dekompenziranu cirozu jetre (CTP B/C)**.

2. Ukoliko je kandidat za TJ, bolesnik s **kompensiranom cirozom jetre (CTP A) i HCC** potrebno je razmotriti jednu od sljedećih terapijskih opcija:

1. genotip 1a:

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**
grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za HCV RNA ≤ 800.000 IU/mL**
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana
glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana

2. genotip 1b:

sofosbuvir + ledipasvir 12 tjedana
ombitasvir+paritaprevir+ritonavir+dasabuvir 12 tjedana
grazoprevir+elbasvir 12 tjedana
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana
glecaprevir+ pibrentasvir 12 tjedana

3. genotip 2:

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana
glecaprevir+ pibrentasvir 12 tjedana

4. genotip 3:

glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**

glecaprevir+pibrentasvir 16 tjedana **za pegIFN+RV±sofosbuvir ili**

sofosbuvir+RV iskusne bolesnike

sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir 12 tjedana

5. genotip 4:

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**

grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za ranije neliječene s HCV RNA ≤ 800.000 IU/mL**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana

glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana

6. genotip 5,6:

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana

glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana

3. Ukoliko je kandidat za TJ, bolesnik s HCC-om bez ciroze jetre potrebno je razmotriti jednu od sljedećih terapijskih opcija:

1. genotip 1a:

sofosbuvir+ledipasvir 8-12 tjedana **za ranije neliječene**

grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za HCV RNA ≤ 800.000 IU/mL**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana

glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana

2. genotip 1b:

sofosbuvir+ledipasvir 8-12 tjedana **za ranije neliječene**

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusne bolesnike**

ombitasvir+paritaprevir+ritonavir+dasabuvir 8 tjedana **za stadij fibroze 0-2 (METAVIR)**

ombitasvir+paritaprevir+ritonavir+dasabuvir 12 tjedana **za**
pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusne bolesnike ili za stadij
fibroze 3 (METAVIR)

grazoprevir+elbasvir 8 tjedana **za stadij fibroze 0-2 (METAVIR)**

grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV**
iskusne bolesnike ili za stadij fibroze 3 (METAVIR)

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana

glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana

3. genotip 2:

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana

glecaprevir+ pibrentasvir 8 tjedana

4. genotip 3:

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana

glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana **za ranije neliječene**

glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana **za pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV**
iskusne bolesnike

5. genotip 4:

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**

grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za HCV RNA ≤800.000 IU/mL i ranije neliječene**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana

glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana

6. genotip 5,6:

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana

glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana

2. Liječenje bolesnika s transplantiranom jetrom

Ukoliko bolesnici nisu izliječeni od HCV infekcije prije TJ, svi primatelji jetre trebaju biti razmatrani za antivirusno liječenje nakon transplantacije. Urgentnu indikaciju za antivirusno liječenje predstavlja rani težak recidiv HCV infekcije nakon TJ – fibrozirajući holestatski hepatitis (FCH) i/ili pojava visokog stadija fibroze (F2-4) u orvoj godini nakon TJ. U ostalim situacijama, optimalnim se smatra započeti antivirusno liječenje nakon prvih 3 mjeseca od TJ, kada je bolesnik u stabilnoj fazi imunosupresivnog liječenja i uz manji rizik komplikacija kirurškog zahvata.

Ciljevi post-transplantacijskog liječenja HCV infekcije su: prevencija gubitka presatka povezanog s recidivom HCV infekcije, oporavak jetrenog presatka u slučaju FCH ili fibroze jetre te prevencija i liječenje ekstrahepatalnih manifestacija HCV infekcije.

U odnosu na pred-transplantacijsko razdoblje, prednosti primjene antivirusnog liječenja u post-transplantacijskom vremenu su:

1. izbjegavanje terapije u poodmakloj fazi jetrene bolesti ili s HCC uz mogućnost postizanja više razine SVR12
2. kraće trajanje terapije i mogućnost izbjegavanja RV u terapiji u ranim stadijima jetrene bolesti.

S druge strane, izazov u liječenju DAA lijekovima nakon TJ predstavljaju moguće interakcije imunosupresivnih lijekova (kalcineurinskih inhibitora, antimetabolita i m-TOR inhibitora) s DAA lijekovima. Poglavitno se to odnosi na NS3/4A inhibitore (IP) kod kojih je potrebna prilagodba doze kalcineurinskih inhibitora te NS5A inhibitora (velpatasvira i ledipasvira) u kombinaciji s everolimusom.

Liječenje transplantiranih bolesnika preporuča provoditi u centrima s iskustvom u imunosupresivnom liječenju i mogućnošću nadzora razine izloženosti imunosupresivima.

Prema europskim smjernicama za liječenje HCV infekcije iz 2018. godine, u ranije neliječenih (naivnih) ili za pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusnih bolesnika, s **transplantacijom jetre**, preporuča se primijeniti jedan od tri navedena protokola:

1. genotip 1,4,5,6:

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za stadij fibroze 0-3 ili kompenziranu cirozu jetre (CTP A)**

sofosbuvir+ledipasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna **za dekompenziranu cirozu jetre (CTP B/C)**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana **za stadij fibroze 0-3 ili kompenziranu cirozu jetre (CTP A)**

sofosbuvir+velpatasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna **za dekompenziranu cirozu jetre (CTP B/C)**

2. genotip 2,3:

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana **za stadij fibroze 0-3 ili kompenziranu cirozu jetre (CTP A)**

sofosbuvir+velpatasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna **za dekompenziranu cirozu jetre (CTP B/C)**

3. svi genotipovi i/ili kreatinin klirens < 30 ml/min:

glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana **za stadij fibroze 0-3 ili kompenziranu cirozu jetre (CTP A)**

LITERATURA

1. European Association for the Study of the Liver. [EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018](#). J Hepatol 2018;69(2):461-511.
2. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. [Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection](#). Clin Infect Dis. 2018;67(10):1477-1492.
3. World Health Organization. [Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection](#). July 2018.
4. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. [2014 UK Consensus Guidelines — Hepatitis C Management and Direct-acting Anti-viral Therapy](#). Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(12):1363-1375.
5. Andriulli A, Di Marco V, Margaglione M, Ippolito AM, Fattovich G, Smedile A, et al. [Identification of naïve HCV-1 patients with chronic hepatitis who may benefit from dual therapy with peg-interferon and ribavirin](#). J Hepatol. 2014;60(1):16-21.
6. Federico A, Masarone M, Romano M, Dallio M, Rosato V, Persico M. [Rapid Virological Response Represents the Highest Prediction Factor of Response to Antiviral Treatment in HCV-Related Chronic Hepatitis: a Multicenter Retrospective Study](#). Hepat Mon. 2015;15(6):e18640.
7. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES., Buti M, Horsmans Y., et al. [Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection \(QUEST-2\): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial](#). Lancet 2014;384:414-426.
8. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. [Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection](#). N Engl J Med 2014;370:1889-1898.
9. Afdhal, N., Reddy, K.R., Nelson, D.R., Lawitz, E., Gordon, S.C., Schiff, E. et al. [Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection](#). N Engl J Med 2014;370: 1483-1493.
10. Bourlre M, Sulkowski MS., Omata M., Zeuzem S, Feld JJ., Lawitz E, et al. [An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin](#). Hepatology 2014;60:239A.
11. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. [Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin](#). N Engl J Med 2014;370: 1594-1603.
12. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. [ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV](#). N Engl J Med 2014;370:1983-1992.
13. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. [TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r-ombitasvir, dasabuvir and ribavirin](#). Hepatology 2014;60:1136A.
14. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. [ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis](#). N Engl J Med 2014;370:1973-1982.

Zadnja izmjena: 30. svibnja 2019.