

©Borgis

*Joanna Musialik^{1,2}

Infekcja wirusem C zapalenia wątroby – spojrzenie transplantologa

Hepatitis C virus infection – from the perspective of transplantologist

¹Wydział Lekarski w Katowicach, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

²Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Sosnowiec

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Barbara Błońska-Fajfrowska

Słowa kluczowe

wirus zapalenia wątroby typu C, marskość wątroby, bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe, transplantacja wątroby

Keywords

hepatitis C virus, liver cirrhosis, direct acting antivirals, liver transplantation

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Joanna Musialik
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. A. Mielęckiego
ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice
tel. +48 (32) 255-26-95
jmusialik@sum.edu.pl

WPROWADZENIE

Marskość wątroby od początku ery przeszczepienia tego narządu pozostaje najczęstszym wskazaniem, na przestrzeni lat zmieniała się natomiast etiologia choroby wątroby, która doprowadziła do jej niewydolności. Początkowo, aż do lat 90. XX wieku, głównym wskazaniem była niewydolność w przebiegu pierwotnej marskości żółci-

Streszczenie

Nowe, bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (ang. *direct-acting antivirals* – DAAs) otworzyły nowy rozdział w leczeniu chorych przewlekle zakażonych wirusem C zapalenia wątroby (HCV). Skuteczność terapii i jej bezpieczeństwo pozwoliły na zastosowanie DAAs, z doskonałym efektem, u chorych z niewydolnością wątroby kwalifikowanych do przeszczepienia narządu głównie celem zapobieżenia reinfekcji greftu wątrobowego. Przeżycie chorych po przeszczepieniu wątroby, u których doszło do nawrotu zakażenia HCV, jest bowiem nadal istotnie krótsze niż po przeszczepieniu z innych wskazań. Mimo bezpieczeństwa terapii, leczenie u niektórych chorych przed przeszczepieniem wydaje się jednak, z kilku powodów, dość ryzykowne. Stosowanie terapii DAAs jako profilaktyki reinfekcji narządu przeszczepionego jest tym skuteczniejsze, im dłuższy jest okres wyleczenia infekcji przed transplantacją, a zatem może dojść do opóźnienia zabiegu, co w przypadku chorych, szczególnie z pierwotnym rakiem wątroby, może być niekorzystne. Leczenie chorego ze skrajną niewydolnością wątroby może wiązać się z kolei ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań wywołanych stosowaną terapią, ale także z naturalnym przebiegiem choroby. Zatem decyzja o podjęciu terapii przed przeszczepieniem wątroby wymaga oceny wielu czynników i indywidualnego rozważenia u każdego chorego.

Summary

The new direct acting antivirals (direct-acting antivirals – DAAs) opened a new chapter in the treatment of patients chronically infected with hepatitis C virus (HCV). The effectiveness of the therapy and its safety have allowed the use of DAAs, with excellent effect, in patients with hepatic insufficiency eligible for organ transplantation, mainly in order to prevent re-infection of the liver graft. The survival of patients after liver transplantation who developed recurrent HCV infection is, in fact, still significantly shorter than after transplantation for other indications. Despite the security of the new therapies, the treatment in some patients before transplantation seems, however, for several reasons, quite risky.

The use of therapy DAAs as prevention of re-infection of the transplanted organ is the more effective the longer the period with the cured of infection before transplantation, and in some cases the operation may be delayed and in patients, especially with primary liver cancer it can be disadvantageous. In turn, the treatment of the patient with extreme liver failure, may involve to an increased risk of serious complications of conducted antiviral treatment but also to the natural course of the disease. The decision, therefore, to take treatment before liver transplantation requires an assessment of many factors and individual consideration of them for each patient.

wej (ang. *primary biliary cirrhosis* – PBC), dziś przemianowanej na pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis* – PBC). Po opanowaniu problemu nawrotu infekcji wirusem B zapalenia wątroby (ang. *hepatitis B virus* – HBV) w wątrobie przeszczepionej głównym wskazaniem do zabiegu transplantacji stały się marskości będące następstwem przewlekłych zakażeń wirusami

hepatotropowymi, głównie HBV i HCV (ang. *hepatitis C virus* – HCV), zwiększając odsetek z 10% w późnych latach 80. do 20% na przełomie wieków (1). Ten trend utrzymał się przez kolejne lata, ale ostatnio liczba przeszczepień z powodu marskości pozapalnej zaczęła się zmniejszać, oddając pierwszeństwo etiologii alkoholowej (2). Spadek ten najpewniej spowodowany jest w części zmniejszaniem się liczby chorych zakażonych wirusem B zapalenia wątroby czy to w związku z wieloletnim okresem szczepień, czy skutecznymi terapiami przeciwwirusowymi i w efekcie mniejszą liczbą przypadków marskości w przebiegu infekcji HBV. Wpływ na zmniejszenie częstości występowania marskości wątroby spowodowanej zakażeniem wirusami hepatotropowymi może mieć także pojawienie się od kilku lat nowych terapii przeciwwirusowych w infekcji HCV, dostępnych obecnie także dla chorych z zaawansowaną chorobą wątroby, którzy przez wiele lat pozostawali poza zasięgiem terapii opartych na interferonie z uwagi na przeciwwskazania lub powikłania tego leczenia.

WPŁYW INFЕКCJI HCV NA PRZEŻYCIE PO PRZESZCZEPIENIU

Przed przeszczepieniem wątroby (ang. *liver transplantation* – LTx) obecność materiału genetycznego wirusa (HCV RNA) wykrywanego metodami bimolekularnymi stwierdza się u około 80-90% chorych z marskością na tle infekcji HCV (3). Przed wprowadzeniem do terapii nowych, bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (ang. *direct-acting antivirals* – DAAs) reinfekcja przeszczepionego narządu była uniwersalna i po transplantacji obecność HCV RNA wykazywano u ponad 90% chorych (4). Mimo że częstość i nasilenie zmian histopatologicznych u HCV-pozytywnych biorców wątroby jest trudna do oszacowania, wykazano jednak, że po 12 miesiącach od przeszczepienia cechy przewlekłego zapalenia wątroby stwierdza się u 50-90% chorych, marskość w tym okresie zdarza się natomiast stosunkowo rzadko (3, 5, 6). Jednak po 4-5 latach po LTx marskość występowała u około 1/5-1/3 chorych, co wskazuje na dużą agresywność choroby, uwzględniając fakt, że u nietransplantowanych chorych marskość wątroby rozwija się jedynie u około 20% pacjentów w okresie 10-20 lat (5, 7, 8). Dodatkowo, u 2-3% chorych po LTx powstaje zwłókniające, cholestatyczne zapalenie wątroby – piorunująco postępująca postać nawrotu HCV charakteryzująca się szybko przebiegającą niewydolnością graftu i wysoką śmiertelnością (9). Od chwili wystąpienia marskości po LTx, roczne ryzyko dekompensacji funkcji wątroby wynosi 40% (10, 11), a w około 10-20% przypadków, w ciągu kolejnych 5 lat, dochodziło do śmierci chorego lub konieczna była retransplantacja (RTx). Z kolei przeżycie po RTx było złe i wiele ośrodków transplantacyjnych nie decydowało się na ponowne przeszczepienie w tej grupie chorych (12).

Na tak szybki postęp choroby ma wpływ wiele czynników zarówno ze strony biorcy, jak i dawcy oraz związanych bezpośrednio z wirusem. Sprzeczne opinie dotyczą genotypu wirusa, gdyż część badaczy wykazało, że postęp uszkodzenia wątroby i poziom replikacji HCV były wyższe u chorych zakażonych wirusem HCV o genotypie 1b, inni

natomiast tego związku nie obserwowali (13). Wpływ terapii immunosupresyjnej jest bezsporny – obserwowany jest wybitny wzrost wirerii w pierwszych dobach po LTx oraz każdorazowo po zwiększeniu dawki stosowanej sterydoterapii, szczególnie po bolusach metyloprednizonu stosowanego w terapii ostrego odrzucania. W tym ostatnim przypadku obserwowano od 4- do 100-krotnego wzrostu wirerii (14, 15), a istotnym problemem w wielu przypadkach pozostaje odróżnienie obrazu histopatologicznego ostrego odrzucania od nawrotu HCV.

Na skutek działania wspomnianych wyżej czynników przeżycie chorych z przewlekłą infekcją HCV było i jest istotnie zmniejszone, z różnicą wobec LTx z innych wskazań sięgającą 10%. W opracowaniu OPTN/UNOS w Stanach Zjednoczonych, 3-letnie przeżycie w grupie około 7,5 tys. HCV-pozytywnych chorych wyniosło 78%, w porównaniu do 82% przeżycia w ponad 20-tysięcznej grupie HCV-negatywnych pacjentów i było istotnie niższe ($p < 0,0001$). Podobnie, w narodowym rejestrze hiszpańskim obejmującym elektywnie przeszczepionych dorosłych pacjentów w latach 1991-2008, 15-letnie przeżycie wyniosło 49% w grupie ponad 4,5 tys. niezakażonych chorych, ale w ponad 3-tysięcznej grupie HCV-pozytywnych chorych wyniosło tylko 35% (16). Kolejne lata przyniosły dalszą poprawę przeżywalności w grupie HCV-ujemnych chorych w następstwie: doskonalenia techniki chirurgicznej, intensywnego nadzoru medycznego, poprawy warunków przechowywania organów i ogólnej opieki nad chorymi w okresie po transplantacji. W grupie chorych HCV-dodatnich sytuacja nie zmieniała się, a nawet ulegała pogorszeniu. Według danych European Transplant Registry, w grupie chorych niezakażonych, przeszczepionych przed 1990 rokiem, 5-letnie przeżycie wynosiło tylko 45%, ale u chorych, u których wykonano transplantację wątroby w latach 1996-2001, wzrosło do 73%. W tym samym czasie, w grupie chorych zakażonych odsetek przeżyć obniżył się z 75 do 66% (16). Kolejna analiza obejmująca lata 1999-2009 wykazała 5-letnie przeżycie w grupie zakażonych HCV chorych wynoszące 65%, wobec 73% we wszystkich wskazaniach łącznie (17).

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane, koniecznością powinno być wyeliminowanie HCV przed przeszczepieniem wątroby, co w dobie terapii opartej na interferonie było niemożliwe, lecz dzisiaj, wobec dostępności nowych terapii, stało się realne. Czy jednak, mimo doskonałej tolerancji i bezpieczeństwa, należy dążyć za wszelką cenę do eliminacji wirusa przed przeszczepieniem, czy istnieją wskazania, aby prolongować rozpoczęcie terapii po LTx?

TERAPIA PRZED PRZESZCZEPIENIEM CZY PO PRZESZCZEPIENIU?

Grupa chorych kwalifikowanych do LTx jest niezwykle niejednorodna. Obok chorych z niewydolnością wątroby w stopniu B czy C według skali Childa-Turcotte-Pough (CTP) znajdują się chorzy z dobrą jeszcze funkcją wątroby (CTP A), ale ze współistnieniem raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC). Chorzy ci w większości ośrodków transplantacyjnych na

świecie uzyskują pierwszeństwo w kolejce do transplantacji, co może skutkować niemożnością dokończenia przed przeszczepieniem rozpoczętej terapii przeciwwirusowej. W badaniu Curry i wsp. (18) leczenie sofosbuwirem (SOF) i rybawiryną (RBV) zastosowano u oczekujących na przeszczepienie chorych zakażonych HCV ze współistniejącym HCC (CTP A/B). 46 chorych zostało przeszczepionych, a wśród nich u 43 uzyskano poziom wirerii przed LTx poniżej 25 IU/ml. 30 (70%) chorych uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną, czyli niewykrywalny HCV RNA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia (ang. *sustained virological response 12* – SVR12), u 10 chorych wystąpił nawrót, a 3 chorych zmarło z powodu wczesnych powikłań pooperacyjnych. Nawrót wirerii po LTx był odwrotnie proporcjonalny do liczby dni z niewykrywalnym HCV RNA przed przeszczepieniem. W grupie chorych z niewykrywalną wirerią co najmniej 28 dni przed LTx aż 96% pacjentów osiągnęło SVR12.

Wiele badań zarówno klinicznych, jak i obserwacyjnych (tzw. *real-life*) potwierdziło wartość i bezpieczeństwo terapii przeciwwirusowej u chorych z marskością wątroby. W badaniu LONESTAR, 12-tygodniowym leczeniem z zastosowaniem SOF/ledipaswiru (LDV) objęto 40 chorych, w tym 53% osób z wyrównaną marskością, uprzednio nieskutecznie leczonych inhibitorami proteazy pierwszej generacji. Tylko u jednego chorego zanotowano nawrót, u żadnego leczonego nie przerwano terapii z powodu działań niepożądanych (19). Przedstawiony schemat terapeutyczny był też oceniany u chorych z niewyrównaną marskością, w tym około 50% osób znajdowało się w grupie C klasyfikacji CTP. W badaniu tym SVR12 osiągnęło ponad 85% chorych leczonych SOF/LDV i RBV, jednak 13 osób przerwało leczenie z powodu wystąpienia objawów niepożądanych, a 10 chorych zmarło z przyczyn niezwiązanych bezpośrednio z leczeniem (20). Największa jednak ocena nowych, bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych w tej grupie chorych objęła ponad 500 osób zakażonych HCV o genotypie 1 (GT1) i wyrównaną marskością. SVR12 po 12-/24-tygodniowym leczeniu SOF/LDV ± RBV wyniosła 96%, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy i osłabienie (21). Leczenie chorych z niewyrównaną funkcją wątroby wiąże się z wieloma problemami, dodanie kolejnych leków może zaburzyć stan równowagi metabolicznej u tych chorych, stężenia leków we krwi mogą bowiem osiągać dużo wyższe wartości, nasilając działania niepożądane (22). Obecne zalecenia towarzystw hepatologicznych rekomendują w grupie chorych z niewyrównaną marskością 12-tygodniowe terapie oparte na sofosbuwirze z dodaniem ledipaswiru/welpataswiru (VEL) lub daklataswiru (DCV) i rybawiryny u chorych zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, 4, 5, 6 (23, 24). Skuteczność (SVR12) terapii SOF/LDV oceniona w badaniach SOLAR-1 i SOLAR-2 wyniosła odpowiednio 86-89% w grupie CTP B i 85-87% w grupie C (20, 25). Skuteczność terapii wspartej DCV oceniono w badaniu ALLY-1 i wyniosła 82% w grupie chorych zakażonych GT1 HCV (26). Potwierdzono ją w angielskim badaniu *real-life* u chorych z niewyrównaną marskością (SVR12 88-91%) (27). Terapia SOF/VEL została oceniona w badaniu ASTRAL-1,

gdzie leczeniu poddano chorych GT1 i GT4 i marskością w klasie B skali CTP. Po 12-tygodniowej terapii wspartej dodatkowo RBV, SVR12 w grupie chorych GT1a wyniosła 94%, a w grupie GT1b 100% (28).

Efekt leczenia przeciwwirusowego to jednak nie tylko uzyskanie eliminacji wirusa i trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Z jednej strony, wyleczenie chroni przed reinfekcją graftu wątrobowego, z drugiej strony u części chorych (około 25-30%) funkcja wątroby poprawia się na tyle, że kwalifikacja do przeszczepienia wątroby staje się wątpliwa (29, 30). W cytowanym już badaniu SOLAR-1 (25) poprawa wartości wskaźnika MELD (Model for End-Stage Liver Disease), wyrażającego szansę 3-miesięcznego przeżycia u chorych z niewydolnością wątroby, nastąpiła u około połowy leczonych. Z kolei w badaniu ASTRAL-4 oceniającym skuteczność terapii SOF/DCV, w grupie chorych, u których wartość wskaźnika MELD wynosiła poniżej 15 punktów, do zmniejszenia wartości MELD doszło u 51% chorych, ale u 27% wskaźnik ten pogorszył się. Z kolei w grupie chorych z MELD ≥ 15 aż w 81% przypadków nie zaobserwowano poprawy (28). Zakończona sukcesem terapia łączy się u części chorych z obniżeniem nadciśnienia wrotnego, zmniejszają się kliniczne objawy dekompensacji i poprawia przeżycie, a także zmniejsza się ryzyko HCC (31). U części tych chorych jednak, mimo poprawy funkcji wątroby wyrażonej wskaźnikiem MELD, szczególnie w grupie chorych, u których czasowo zawieszono kwalifikację do przeszczepu, nadal istnieje ryzyko dalszej progresji choroby, gdyż eliminacja infekcji nie jest równoznaczna z ustąpieniem choroby. Mimo doskonałego profilu bezpieczeństwa, ryzyko poważnych działań niepożądanych lub śmierci w trakcie terapii DAAs jest największe w grupie z zaawansowaną chorobą (20). W grupie 230 chorych z marskością leczonych terapią skojarzoną SOF/simeprewirem (SMV) u 8 chorych rozwinęły się objawy dekompensacji funkcji wątroby pod postacią żółtaczk, posocznicy, wodobrzusza, encefalopatii oraz zakrzepicy żył głębokich. Pozwoliło to na wyodrębnienie czynników ryzyka, którymi okazały się: podwyższone przy rozpoczęciu terapii stężenie bilirubiny i wskaźnika INR oraz obniżone stężenie albuminy w surowicy (32). W jedynym na razie opublikowanym badaniu wykazano także, że u około 44% chorych mimo osiągnięcia SVR nadal dochodzi do progresji włóknienia (33). Zatem część chorych, u których dokonano eliminacji HCV, pozostaje w swoistym okresie zawieszenia – ich jakość życia, jako chorych z zaawansowaną chorobą wątroby, jest zła, ale są zbyt „zdrowi”, aby podlegać transplantacji. Biorąc zatem pod uwagę obecnie dostępne dane z badań klinicznych i obserwacji klinicznych, aktualnie obowiązujące wytyczne EASL rekomendują leczenie chorych z niewyrównaną marskością i wartością wskaźnika MELD $\leq 18-20$ punktów, pozostałym chorym zalecając terapię po przeszczepieniu z wyłączeniem sytuacji, gdy przewidywany okres oczekiwania do LTx jest dłuższy niż 6 miesięcy (34).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, decyzja o rozpoczęciu terapii przed przeszczepieniem wątroby czy też jej przesunięcie na

okres poprzyszczepowy jest problemem złożonym, wymagającym indywidualnej analizy czynników ryzyka związanych z wystąpieniem ewentualnych powikłań w trakcie terapii u chorych z niewydolnością wątroby C w klasie CTP czy wysokim, powyżej 20, wskaźnikiem przeżycia MELD. Ważne jest też, aby rozważyć, czy rozpoczęcie leczenia przed przeszczepieniem nie spowoduje wydłużenia czasu oczekiwania na narząd i możliwej w tym czasie dalszej progresji choroby np. u chorych z HCC. Skuteczność nowych terapii u chorych po LTx dorównuje odsetkiem, a nawet przewyższa skutecznością tę osiąganą u chorych z niewyrównaną chorobą wątroby, a bezpieczeństwo terapii, przy zachowaniu wnikliwego nadzoru nad stężeniami leków immunosupresyjnych w czasie leczenia i po nim, jest doskonałe. Dotyczące chorych z niewyrównaną marskością, obecnie obowiązujące

rekomendacje towarzystw hepatologicznych oparte są głównie na obserwacjach z badań rejestracyjnych i porejestracyjnych stosowanych leków, gdyż liczba obserwacji klinicznych tzw. real-life jest jeszcze, z uwagi na stosunkowo krótki okres dostępności DAAs, niewystarczająco liczna, a biorąc pod uwagę różnorodność przebiegu klinicznego choroby wątroby i dominujących zaburzeń związanych z upośledzeniem czynności wątroby dotyczących u jednych chorych gorszej funkcji syntetycznej, a u innych metabolicznej, trudno te obserwacje ujednolicić. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii w tej najtrudniejszej grupie chorych, jaką są chorzy z zaawansowaną chorobą wątroby w stadium jej schyłkowej niewydolności, należy bardzo wnikliwie ocenić bilans potencjalnych zysków i niepowodzeń u każdego chorego indywidualnie.

PIŚMIENNICTWO

- Teixeira R, Papatheodoridis GV, Burroughs AK: Management of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Viral Hep* 2001; 8: 159-168.
- European Liver Transplant Registry: <http://www.eltr.org/Specific-results-by-disease.html> (dostęp z dnia: 4.03.2017).
- Samuel D, Feray C, Bismuth H: Hepatitis viruses and liver transplantation. *J Gastroent and Hepatol* 1997; 12: S335-341.
- Feray C, Samuel D, Thiers V et al.: Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver retransplantation. *J Clin Invest* 1992; 89: 1361-1365.
- Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV et al.: Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815-820.
- Gretch DR, Bacchi CE, Corey L et al.: Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: clinical and virological features. *Hepatology* 1995; 22: 1-9.
- Gordon FD, Poterucha JJ, Germer J et al.: Relationship between hepatitis C genotype and severity of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1419-1423.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
- Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al.: HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32: 673-684.
- Féray C, Gigou M, Samuel D et al.: The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 1137-1143.
- Berenguer M, Prieto M, Rayón JM et al.: Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852-858.
- Watt KD, Lyden ER, McCashland TM: Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl* 2003; 9: 1019-1024.
- Grassi A, Ballardini G: Post-liver transplant hepatitis C virus recurrence: An unresolved thorny problem. *World J Gastroenterol* 2014; 32: 11095-11115.
- Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP et al.: A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996; 110: 167-177.
- Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y et al.: Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 1125-1130.
- Rubín A, Aguilera V, Berenguer M: Liver transplantation and hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroent* 2011; 35: 805-812.
- Adam R, Karam V, Delvart V et al.: Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57: 675-688.
- Curry MP, Forns X, Chung RT et al.: Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015; 148: 100-107.
- Lawitz E, Poordad FF, Pang PS et al.: Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LON-ESTAR): an open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 515-523.
- Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al.: Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 649-659.
- Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M et al.: Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 HCV and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015; 62: 79-86.
- Kwo PY, Badshah MB: New hepatitis C virus therapies: Drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20: 235-241.
- AASLD/IDSA HCV Guidance Panel: Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-954.
- European Association for Study of Liver: EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
- Manns M, Samuel D, Gane EJ et al.: Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 685-697.
- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al.: Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplant recurrence. *Hepatology* 2016; 63: 1493-1505.
- Foster GR, Irving WL, Cheung MC et al.: Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64: 1224-1231.
- Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al.: Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2618-2628.
- Gane E, Pilmore H: Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427-437.
- Flamm SL, Everson GT, Charlton M et al.: Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014; 60: 320A.
- Bunchorntavakul C, Rajender Reddy K: Treat chronic hepatitis C virus infection in decompensated cirrhosis – pre- or post-liver transplantation? The ironic conundrum in the era of effective and well-tolerated therapy. *J Viral Hep* 2016; 23: 408-418.
- Perumalswami P, Bichoupan K, Yalamanchili R et al.: Serious adverse events and hepatic decompensation in hepatitis C virus infected patients on sofosbuvir and/or simeprevir-based therapies. *Hepatology* 2014; 60: 694A.
- Poynard T, Moussallij J, Munteanu M et al.: Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 675-683.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016; <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf> (dostęp z dnia: 12.03.2017).