

Nesėkmė gydant lėtinį hepatitą C tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais, priežastys, sprendimo būdai: literatūros apžvalga

Urtė Lisaitė¹, Ligita Jančorienė^{2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenereology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centras

Centre of Infectious Diseases of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

El. paštas: urtelisa@gmail.com

Santrauka

Įvadas. Hepatito C viruso infekcija yra susirūpinimą kelianti pasaulinė visuomenės sveikatos problema. Negydomas lėtinis hepatitas C gali palaipsniui progresuoti į kepenų cirozę, lėtinį kepenų funkcijos nepakankamumą ir hepatoceliulinę karcinomą. Gydant naujos antros kartos tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais bet kurio hepatito C viruso genotipo sukeltą infekciją, pasiekiamas aukštesnis nei 95 % stabilus virusinio atsako rodiklis. Visgi, tam tikrų pacientų grupių gydymas išlieka sudėtingas.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros šaltinių paieškai pasirinkta Google Scholar paieškos sistema ir PubMed duomenų bazė.

Darbo tikslas. Nagrinėjant mokslinę literatūrą išsiaiškinti nesėkmingo lėtinio hepatito C gydymo tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais priežastis ir rasti galimus sprendimo būdus.

Išvados. Nepakankamo virusologinio atsako priežastys gydant tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais yra įvairios, tačiau pagrindinė nesėkmingo gydymo priežastis yra atsparumą lemiančios mutacijos. Atsparios atmainos aptinkamos dar iki gydymo pradžios arba išsivysto gydymo metu. 12 savaičių trukmės gydymas voksilapreviru/velpatasviru/sofosbuviru (glekapreviru/pibrentasviru + sofosbuviru) ± ribavirinu šiuo metu yra standartinis gydymas pacientams, kuriems anksčiau taikyti tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų deriniai buvo nesėkmingi. Jei ši gydymo schema neprieinama, galimas gydymas pirmos kartos tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais, tačiau jų veiksmingumas yra mažesnis. Tokiais atvejais optimizuojant pakartotinį gydymą naudinga atlikti viruso atsparumą lemiančių mutacijų tyrimą. Norint pasiekti visišką hepatito C viruso infekcijos eradikaciją būtina ir toliau tirti hepatito C virusą ir jo sukeltos infekcijos eigą – taip bus galima pasiekti dar didesnę gydymo individualizavimą ir sukurti naujas veiksmingas gydymo ir prevencijos priemones.

Reikšminiai žodžiai: lėtinis virusinis hepatitas C, tiesiogiai veikiančios antivirusiniai vaistai, stabilus virusologinis atsakas, atsparumą lemiančios mutacijos, atsparios atmainos.

ĮVADAS

Hepatito C viruso (HCV) infekcija yra susirūpinimą kelianti pasaulinė visuomenės sveikatos problema. 2019 m. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, lėtinio hepatito C (LHC) sirgo 58 milijonai žmonių bei kasmet nustatoma 1,5 milijono naujų užsikrėtimo atvejų. LHC yra reikšminga sergamumo ir mirtingumo priežastis, neretai lemianti su kepenimis susijusias komplikacijas, įskaitant kepenų cirozę, kepenų funkcijos nepakankamumą ir hepatoceliulinę karcinomą [1]. Antivirusinio gydymo tikslas – užkirsti kelią šioms komplikacijoms, pasiekiant HCV infekcijos eradikaciją. Stabilus virusologinis atsakas (SVA) apibrėžiamas kaip HCV ribonukleorūgšties (RNR) neaptikimas praėjus 12 arba 24 savaitėms po gydymo pabaigos [2].

2011 m. buvo patvirtinti pirmieji tiesiogiai veikiančių antivirusinių (TVA) vaistų deriniai, o 2014 m. patvirtinti antros kartos TVA leido pasiekti aukštesnę nei 95 % stabilus virusinio atsako rodiklį gydant bet kurio HCV genotipo infekciją [3]. Nepaisant stulbinamos gydymo sėkmės, tam tikrų pacientų grupių gydymas išlieka sudėtingas [4]. Nepakankamo virusologinio atsako priežastys skiriant gydymą TVA vaistais yra įvairios ir apima gydymo režimo pasirinkimą ir jo laikymąsi, vaistų tarpusavio sąveikas, su pacientu susijusius veiksnius. Tačiau pagrindinė nesėkmingo TVA skyrimo priežastis yra viruso atsparumą vaistams lemiančios mutacijos (angl. *resistance-associated substitutions*, RAS). Atsparios hepatito C viruso atmainos gali egzistuoti dar iki gydymo paskyrimo arba išsivysto gydymo metu [5]. Remiantis

atliktais tyrimais, kai patiriama gydymo TVA vaistais nesėkmė, aptinkamas atsparumą lemiančių mutacijų dažnis yra 50–90 % [6]. Dėl labai efektyvaus LHC gydymo TVA vaistais infekciją galima išgydyti daugiau nei 95 % užsikrėtusiųjų, todėl PSO užsibrėžė ambicingą tikslą iki 2030 m. eliminuoti HCV infekciją [1]. Siekiant įgyvendinti šį tikslą, svarbu išsiaiškinti nesėkmingo gydymo TVA priežastis ir rasti galimus sprendimo būdus.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Naudoti paieškos terminai anglų kalba: *treatment of chronic HCV infection; challenges of HCV therapy; HCV and causes of DAA failure; HCV therapy failure; HCV resistance-associated substitutions; HCV and resistance to DAA; retreatment of chronic HCV infection; HCV vaccine*.

Literatūros ieškota šiose paieškos sistemose ir duomenų bazėse: *Google Scholar, PubMed*.

Įtraukimo kriterijai: 2014 m. ar vėliau anglų ir lietuvių kalbomis paskelbtos publikacijos ir kiti leidiniai. Atmetimo kriterijai: publikacijos ne anglų ir lietuvių kalbomis, paskelbtos anksčiau nei 2014 m.

LITERATŪROS APŽVALGA

1. SĖKMINGO GYDYMO VEIKSNIAI

1.1 Veiksniai, susiję su gydymu

Gydymo pradžios laikas

PSO rekomenduoja gydyti visus HCV užsikrėtusius pacientus be apribojimų ar prioritetų pagal kepenų fibrozės stadiją, taip sumažinant negydomų infekcijos atvejų skaičių nustatčius LHC diagnozę [7]. Negydomas LHC palaipsniui, progresuojant kepenų pažeidimui, sukelia kepenų fibrozę, cirozę bei kepenų funkcijos nepakankamumą ir yra viena iš pagrindinių su kepenimis susijusių mirties priežasčių [8].

Tyrimas, kuriame kiekybiškai įvertintas gydymo atidėjimo poveikis sveikatai, parodė, kad gydymo atidėjimas iki 5 metų turi nedidelį ar vidutinį poveikį tiems visų amžiaus grupių pacientams, kuriems nėra fibrozės arba yra ankstyva fibrozės stadija (<FII). Didelį poveikį sveikatai turi gydymo atidėjimas 3–4 metams užsikrėtusiems 1 HCV genotipo ir 1 metams užsikrėtusiems 3 HCV genotipo infekcija 30 metų amžiaus ir vyresniems LHC sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio laipsnio fibrozė (FII). Kad jauno amžiaus pacientai, kuriems nustatyta didelio laipsnio fibrozė ar cirozė (≥FIII), nepatirtų sunkių ligos komplikacijų, būtina pradėti gydymą nedelsiant, per 1 metus nuo diagnozės nustatymo. Ilgesnis delsimas turi mažesnę poveikį vyresnio amžiaus pacientams [9].

Gydymo trukmė

Universali gydymo TVA vaistais trukmė – nuo 8 iki 12, rečiau atvejais iki 24 savaičių, priklausomai nuo kepenų fibrozės stadijos ir atsako į ankstesnį gydymą. Taikant gydymą TVA

viruso kiekis greitai mažėja pirmosiomis gydymo dienomis, o daugumai pacientų jau antrą–ketvirtą gydymo savaitę HCV RNR neaptinkama. Tai leidžia daryti prielaidą, kad daliai pacientų galėtų būti pakankamas trumpesnis gydymo kursas. Šią hipotezę patvirtina literatūroje pateikiami pranešimai apie pacientus, kuriems nebuvo aptikta viruso nutraukus gydymą anksčiau laiko, ir keli klinikiniai tyrimai, patvirtinantys, kad itin trumpi gydymo kursai (<8 savaičių trukmės) taip pat gali būti sėkmingi. Sutrumpinta gydymo trukmė leistų sumažinti gydymo išlaidas, padaryti gydymą prieinamą žemo ekonominio lygio šalyse, sumažintų nepageidaujamą vaistų poveikį ir taip pagerintų gydymo režimo laikymąsi [10].

Originalūs ir generiniai vaistai

Nors generinių TVA vaistų galima įsigyti mažesnėmis kainomis, kyla susirūpinimas dėl jų tiekimo grandinės saugumo, patikimumo ir veiksmingumo. Visgi, regioninių ir tarptautinių kohortinių tyrimų rezultatai rodo, kad generiniai vaistai yra veiksmingi, o pasveikimo rodikliai yra panašūs į tuos, kurie buvo pateikti klinikiniuose tyrimuose ir realaus gyvenimo tyrimuose [11].

1.2 Veiksniai, susiję su paciento ypatybėmis

Kepenų cirozė

Tarptautiniame retrospektyviame kohortiniame tyrime 90 % pacientų, sergančių Child–Pugh A kepenų ciroze, SVA buvo pasiektas po pirmojo gydymo TVA vaistais kurso. Šiame tyrime TVA vaistų sukeltas SVA pacientams, sergantiems Child–Pugh A kepenų ciroze, buvo nepriklausomai susijęs su mažesne hepatoceliulinės karcinomos, kepenų funkcijos nepakankamumo ir bendra mirtingumo rizika.

Proteazės inhibitoriai gali turėti hepatotoksišką poveikį pacientams, sergantiems Child–Pugh B/C kepenų ciroze, todėl šiems pacientams patariama jų nevartoti.

Atliktas tarptautinis retrospektyvusis kohortinis tyrimas parodė, kad pacientų, sergančių dekompensuota kepenų ciroze, SVA rodiklis buvo 81 %. Šis rezultatas atitinka ir anksčiau klinikinių tyrimų, ir kitų realaus gyvenimo tyrimų rezultatus, tačiau tai buvo vienas pirmųjų tyrimų, kuriame buvo vertinami klinikiniai pacientų, sergančių paskutinės stadijos kepenų liga, rezultatai po sėkmingo gydymo TVA vaistais. Svarbu tai, kad, skirtingai nei kompensuotos kepenų cirozės atveju, SVA nebuvo susijęs su mažesniu kepenų nepakankamumo, hepatoceliulinės karcinomos ar mirties atvejų skaičiumi tarp dekompensuotos kepenų cirozės pacientų. Kadangi šiems pacientams ir toliau reikalinga kepenų transplantacija, antivirusinis gydymas gali sumažinti jų prioritetą kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašą [12, 13].

Inkstų funkcijos sutrikimas

HCV infekcija paplitusi tarp pacientų, turinčių inkstų funkcijos sutrikimą, įskaitant pacientus, turinčius sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) ir sergančius paskutinės stadijos inkstų liga, kuriems reikalinga hemodializė

arba peritoninė dializė [2]. Elbasvirus/grazopreviras ir gleka-previras/pibrentasviras yra du rekomenduojami antivirusinių vaistų deriniai, skirti sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams, SVA dažnis viršija 90 %, o tai iš esmės keičia HCV infekcijos eradikacijos galimybes šioje populiacijoje. Pacientai, kurie yra kandidatai inkstų transplantacijai, taip pat gali būti gydomi po transplantacijos, ir yra keletas tokiame naujojo gydymo schemų [14].

Koinfekcija (ŽIV-HCV, HBV-HCV)

Beveik 2,3 milijono žmonių visame pasaulyje yra užsikrėtę žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) ir HCV. ŽIV užsikrėtusių žmonių tikimybė užsikrėsti HCV yra šešis kartus didesnė, palyginti su ŽIV neužsikrėtusiais asmenimis, o didžiausias paplitimas yra tarp švirkščiamųjų narkotikų vartotojų ir vyrų, turinčių lytinių santykių su vyrais [15]. Šiuo metu realaus gyvenimo duomenų apie ŽIV ir HCV koinfekciją sergančių pacientų gydymo rezultatus yra nedaug. JAV atlikto realaus gyvenimo tyrimo duomenimis, TVA terapija yra veiksminga – 94 % pacientų pasiekė SVA12, t. y. rodikliai yra tokie patys, kaip ir HCV monoinfekcija sergančių pacientų [16].

Hepatito B viruso (HBV) ir HCV koinfekcija yra sudėtingas kliniškas reiškinys, kurio paplitimas pasaulyje yra 1–15 %. Daugumos klinikinių tyrimų duomenimis, HBV ir HCV koinfekcija užsikrėtusiems pacientams liga progresuoja greičiau, palyginti su monoinfekcija užsikrėtusiais pacientais. Hepatocelulinės karcinomos išsivystymo dažnis yra didesnis koinfekcijos atveju. Koinfekcija užsikrėtusių pacientų gydymas yra sudėtingas dėl abiejų virusų sąveikos ir viruso reaktyvacijos galimybės taikant antivirusinį gydymą, nukreiptą tik prieš vieną iš virusų [17].

HBV-HCV koinfekciją turinčius pacientus reikėtų gydyti tais pačiais vaistų deriniais kaip ir skiriamais HCV monoinfekcijai gydyti. Italijos retrospektyvusis tyrimas parodė, kad iš koinfekcija užsikrėtusių 45 asmenų stabilus virusologinis atsakas siekė 94,2 %, nors 6 asmenims pasireiškė HBV reaktyvacijos požymių ir reikėjo skirti antivirusinį HBV infekcijos gydymą. Panašus retrospektyvusis tyrimas, atliktas JAV, parodė, kad po gydymo TVA vaistais stabilus virusologinis atsakas buvo gero kai mažesnis – 76,7 %. Atsako į gydymą TVA vaistais skirtumai gali būti susiję su genotipų ir gydymo schemų skirtumais, regioniniais skirtumais arba tiriamųjų cirozės dažnumu [17].

Amžius

Retrospektyvusis tyrimas parodė, kad TVA vaistai leidžia pasiekti aukštus SVA rodiklius net vyriausio amžiaus grupės (≥75 metų) pacientams ir kad vyresnis amžius nėra nepriklausomas neigiamas SVA prognostinis veiksnys. Svarstant senyvų pacientų HCV infekcijos gydymą, reikia atsižvelgti į daugelį kitų veiksnių, įskaitant gretutines ligas, kepenų ligos progresavimo tikimybę ir ilgalaikę HCV infekcijos eradikacijos naudą [18].

IFNL4 genotipas

Genomo asociacijos (angl. *Genome-wide association studies*) ir potencialių genų tyrimuose nustatyta stiprių sąsajų tarp žmogaus vieno nukleotido polimorfizmą ir įvairių HCV infekcijos padarinių – savaiminio viruso klirenso, atsako į

gydymą ir kepenų pažeidimo progresavimo. Pavyzdžiui, nustatyta, kad funkcinis dinukleotidinis polimorfizmas, esantis IFNL4 gene (rs368234815 ΔG/TT), yra susijęs su savaiminiu klirenso užsikrėtusiems 1 genotipo HCV infekcija. IFNL4-ΔG alelis sukuria atvirą skaitymo rėmelį, leidžiantį gaminti IFN-λ4 baltymą, kuris nesusidaro asmenims, homozigotiniams IFNL4-TT aleliui [19].

Jungtinėje Karalystėje atliktas kliniškas tyrimas parodė stiprų ryšį tarp rs368234815 genotipų ir atsako į gydymą TVA vaistais ir esant 3 genotipo HCV infekcijai. Taigi, IFNL4-ΔG alelis taip pat yra stiprus SVA prognozės rodiklis, kai skiriami TVA vaistų deriniai, ir kad šie režimai yra priklausomi nuo pacientams būdingos IFNL4 raiškos [20].

1.3 Veiksniai, susiję su virusu

Viruso genotipas

Pagal Europos kepenų tyrimų asociacijos (angl. *The European Association for the Study of the Liver* – EASL) rekomendacijas, net ir pangenotipinių vaistų eroje, jau taikius gydymą ar esant cirozei, HCV genotipo nustatymas vis dar yra naudingas norint parinkti tinkamiausią gydymo schemą ir jos trukmę [2].

HCV 1 ir 3 genotipai yra labiausiai paplitę HCV genotipai visame pasaulyje – atitinkamai apie 46 % ir 30 % LHC atvejų yra susiję su šiais genotipais. Tačiau tam tikrose geografinėse vietovėse dominuoja kai kurie kiti HCV genotipai [21].

Ilgą laiką HCV 3 genotipas buvo laikomas sunkiai išgydomu, palyginti su kitais HCV genotipais [4]. HCV 3 genotipas dažniau nustatomas švirkščiamųjų narkotikų vartotojams, su juo susijęs padidėjęs steatozės dažnis, greitesnis ligos progresavimas į kepenų cirozę ir padidėjęs hepatocelulinės karcinomos išsivystymo dažnis. Tačiau kadangi šiuo metu yra prieinamos pangenotipinio gydymo galimybės, HCV 3 genotipo infekcija sergantys pacientai nebeturėtų būti laikomi sunkiai išgydomais [22].

Viruso atsparumas

Yra žinoma, kad atsparumo mutacijų atsiradimą lemia nuo HCV RNR priklausomos RNR polimerazės efektyvus sekos nuskaitymo nepakankamumas, taip pat didelis viruso replikacijos greitis. Dėl šių priežasčių HCV egzistuoja tartum skirtingų rūšių populiacija: sudėtingas genetiškai skirtingų, bet glaudžiai susijusių virusų mišinys, kuris ir yra atsparių padermių atsiradimo rezervuaras. Atsparumas išsivysto, kai replikacija vyksta veikiant vaistų atrankos spaudimui. Tikimybė, kad gydymo metu bus atrinkta su atsparumu vaistams susijusi mutacija, priklauso nuo vartojamo vaisto stiprumo. Be atsparumą lemiančių mutacijų, atsirandančių po virusologinės gydymo nesėkmės, nustatoma ir mutacijų, kurios natūraliai atsiranda prieš gydymą ir taip pat turi neigiamą poveikį gydymo efektyvumui ir galiausiai gali lemti gydymo neveiksmingumą. Mutacijoms atsirasti turi įtakos daugybė veiksnių, įskaitant gydymo režimą, HCV genotipą ir potipį bei geografinį pasiskirstymą [23].

Atsparumą lemiančių mutacijų paplitimas yra skirtingas tarp HCV genotipų ir potipių dėl įvairių jų pasipriešinimo barjerų. Pavyzdžiui, dažniausiai aptinkama atsparumą lemianti mutacija yra Y93H, būdinga HCV GT3 ir GT1b,

tačiau retai nustatyta pacientams, sergantiems HCV GT1a infekcija (1 lentelė). Taip pat su proteazės inhibitoriumi susijusiai R155K mutacijai NS3 baltyme esant GT1a HCV infekcijai

reikia tik vieno nukleotido pasikeitimo (AGG į AAG), o esant HCV GT1b infekcijai – dviejų nukleotidų pasikeitimo (CGG į AAG). Dėl to susidaro aukštesnis atsparumo barjeras [23].

1 lentelė. Būdingi atsparumo TVA modeliai [5]

Table 1. Typical DAA resistance patterns [5]

Nesėkmė vartojant	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
NS3 inhibitorius							
SMV	R155K D168E	D168V	N/A	N/A	Q80R D168E	N/A	N/A
PTVr	R155K D168E	Y56H D168V	N/A	N/A	Y56H D168V	N/A	N/A
GZR	Q80K A156V/T D168A/E	A156G/T D168A/E/G/V	N/A	N/A	A156T	N/A	N/A
GLE	A156V	Y56F Q80L S122G	Nėra RAS	Y56H Q80R/K A156G Q168L/R	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
VOX	Q80K	Nėra RAS	Nėra RAS	Nėra RAS	A156S	Nėra RAS	Nėra duomenų
NS5A inhibitorius							
DAC	Q30H/R L31M	L31M Y93H	Nėra duomenų	Y93H	L28M L30R Y93C/H	Nėra duomenų	Nėra duomenų
LDV	Q30H/R L31M	L31M Y93H	N/A	Nėra RAS	L28M Y93C/H	N/A	N/A
OMV	M28T/V Q30R	Y93H	N/A	N/A	I28V L30R M31L/VY93H	N/A	N/A
EBV	M28T Q30H/R L31M Y93C/H	R30H L31F/M/V Y93H	N/A	N/A	L30R M31L/V	N/A	N/A
VEL	Q30R/H L31M Y93N/H	L31M Y93H	L31M	A30K L31M Y93H	L28M/V L30R M31L/V Y93C/H	Nėra duomenų	T58S
PIB	Q30R L31M H58D Y93N/H	L31M/F P32del Y93H	F28C L31M	M28G A30K/G L31F/M Y93H	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
nenukleozidinius NS5B polimerazės inhibitorius							
DSV	S556G	S556G	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
nukleozidinius NS5B polimerazės inhibitorius							
SOF	S282T	L159F C316N S282T	Nėra duomenų	L159F S282T	S282T	Nėra duomenų	Nėra duomenų

DAC – daklatasviras; DSV – dasabuviras; EBV – elbasviras; GLE – glekapreviras; GT – genotipas; GZR – grazopreviras; LDV – ledipasviras; OMV – ombitasviras; PIB – pibrentasviras; PTVr – paritapreviras ir ritonaviras; RBV – ribavirinas; SMV – simepreviras; SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras; VOX – voksilapreviras; N/A – netaikoma

Atsparumą lemiančios mutacijos prieš pradedant gydymą

HCV 1–6 genotipo infekcija sergančių pacientų, gydytų sofosbuviru/velpatasviru III fazės tyrimuose, virusų atsparumo metaanalizė (n=1778) parodė, jog NS5A klasės atsparumą lemiančios mutacijos gydymo pradžioje neturėjo įtakos SVA12 rodikliui pacientams, užsikrėtusiems GT1A, 1b, 2, 4, 5 arba 6 infekcija; SVA rodiklis buvo 97–100 % nepriklausomai nuo NS5A klasės atsparumą lemiančių

mutacijų buvimo. Tačiau šiek tiek mažesnis SVA dažnis pastebėtas HCV GT3A infekcija užsikėtusiems pacientams, kurių gydymo pradžioje buvo nustatyta NS5A atsparumą lemianti mutacija Y93H (2 lentelė). Dauguma iš nedaugelio pacientų, kuriems nepavyko pasiekti virusologinio atsako po 12 savaičių gydymo sofosbuviru/velpatasviru, turėjo vienos klasės atsparumą NS5A inhibitoriui velpatasvirui, bet ne NS5B inhibitoriui sofosbuvirui, todėl galimos pakartotinio gydymo schemos, kurių sudėtyje yra sofosbuviras [24].

2 lentelė. Paplitimas ir SVA12 rodikliai pagal pradines NS5A klasės atsparumą lemiančias mutacijas (15 % sekoskaitos tyrimo riba) [24]

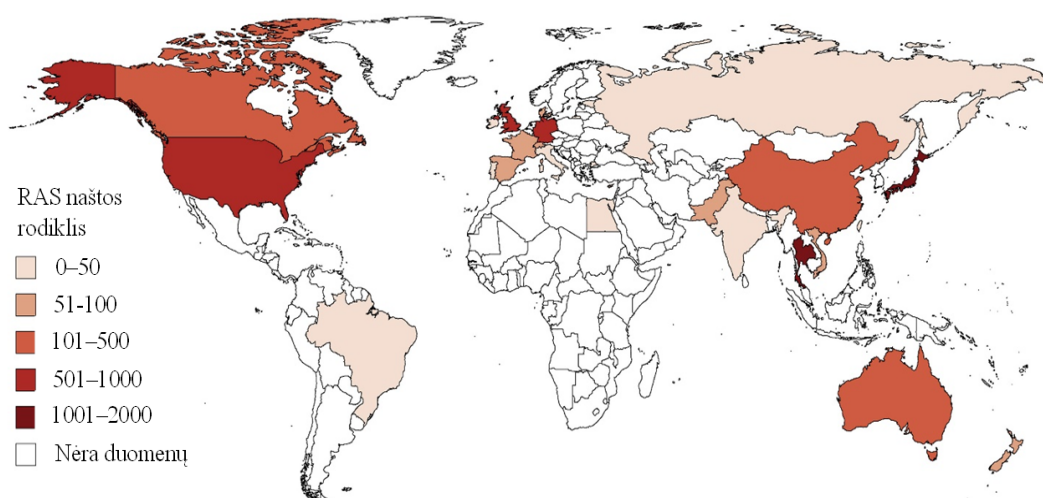
Table 2. Prevalence and SVR12 rates by initial NS5A class resistance mutations (15% sequencing assay cut-off) [24]

	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6	GT1–6
Su NS5A klasės RAS (paplitimas %)	11,0	16,6	61,4	12,0	60,2	8,8	51,7	27,8
Su NS5A klasės RAS ir SVA12 (%)	100	97,1	100	93,0	100	100	100	98,8
Be NS5A klasės RAS (paplitimas %)	89	83,4	38,6	88,2	39,8	91,2	48,3	72,2
Be NS5A klasės RAS ir SVA12 (%)	98,8	100	100	98,0	98,7	100	100	98,9

Atsparumą lemiančių mutacijų gydymo pradžioje paplitimas pasaulyje

Japonijoje, Jungtinėse Amerikos Valstijose, Vokietijoje, Tailande ir Jungtinėje Karalystėje atsparumą lemiančių

mutacijų paplitimas ir mutacijų skaičius buvo didelis, Rusijoje, Brazilijoje, Egipte ir Indijoje – mažas, o Kinijoje, Kanadoje, Australijoje, Ispanijoje ir Prancūzijoje – vidutinis (1 pav.) [25].



1 pav. Atsparumą lemiančių mutacijų naštos rodiklis pasaulyje [25]

Fig. 1. Global burden of resistance mutations [25]

Atsparumą lemiančių mutacijų dažnis Europoje po nesėkmingo gydymo TVA vaistais

Tarp dažniausiai pasitaikančių genotipų 82 % pacientų, kuriems gydymas TVA vaistais buvo nesėkmingas, turėjo bent vieną atsparumą lemiančią mutaciją (RAS) ir atitinkamai tik 18 % šių pacientų RAS nebuvo nustatyta. Daugiau nei trečdaliui pacientų (36 %) nustatyta viena RAS, 22 % – dvi, o beveik ketvirtadaliui (24 %) nesėkmingai gydytų pacientų bet kuriame iš tikslinių genų buvo trys ar daugiau RAS [26].

Pradinis viruso kiekis

Didelė pradinė viruso koncentracija gali būti siejama su potencialia gydymo nesėkme. Randomizuoto kontroliuojamo EGALITE tyrimo metu, palyginus sutrumpinto 8 savaičių elbasviro/grazopreviro gydymo kurso veiksmingumą su standartine 12 savaičių elbasviro/grazopreviro gydymo schema HCV-1b užsikrėtusiems pacientams, kuriems buvo nedidelio laipsnio kepenų fibrozė, nustatyta, kad didelis pradinis HCV kiekis (>1 500 000 TV/ml) gali prisidėti prie nepasiekto virusologinio atsako gydant TVA vaistais [27].

1.4 Kiti veiksniai

Gydymo režimo laikymasis

LHC gydymo TVA tyrimai rodo, kad norint pasiekti ilgalaikį virusologinį atsaką ir sumažinti atsparumo vaistams vystymąsi labai svarbu griežtai laikytis vaistų vartojimo režimo [28]. Tačiau JAV atlikto tyrimo duomenimis, net 22 % pacientų arba nutraukė gydymą, arba negrįžo virusologiniam atsakui įvertinti po gydymo [29].

Su pacientu susiję neigiamą įtaką gydymo režimo laikymuisi turintys veiksniai: priklausomybė, buvęs vaistų vartojimo režimo ar apsilankymų pas gydytoją grafiko nesilaikymas, psichikos sveikatos sutrikimai, benamystė, susirūpinimas dėl šalutinio vaistų poveikio, gretutinės ligos, bendro gydymo svarbos suvokimo trūkumas. Su medicinos sistema susijusios kliūtys: didelė vaistų kaina, transporto problemos, tablečių vartojimo našta, ribavirino įtraukimas į gydymo schemas.

Teigiamą poveikį gydymo režimo laikymuisi turintys su pacientu susiję veiksniai: gydymosi režimo laikymasis praeityje, savarankiška informacijos paieška apie LHC gydymą, noras pasveikti nuo virusinės infekcijos, aktyvus

gydymo siekimas; medicinos sistemos veiksniai: paciento edukacija, palaikymas, skambučiai ir elektroniniai laiškai, konsultacijos dėl priklausomybės, siuntimas pas specialistą, minimalūs vaistų šalutiniai poveikiai [30].

Vaistų tarpusavio sąveika

Dauguma TVA yra kitų vaistų nešėjų ir CYP fermentų substratai ir inhibitoriai, todėl gali pasireikšti vaistų tarpusavio sąveikos, darančios įtaką gydymo efektyvumui.

Kardiovaskulinę sistemą veikiantys vaistai

Statinai yra kelių vaistų nešiklių, pvz. P-gp, BCRP, OATP1B1 ir CYP fermentų, substratai. Statinus vartojant kartu su TVA vaistais, padidėja statinų ekspozicija plazmoje (angl. *area under the curve* – AUC), todėl padidėja toksiškumo, pavyzdžiui, miopatijos, rizika. Būtina koreguoti bei atidžiai stebėti nepageidaujamą statinų poveikį.

Antiaritminis preparatas amiodaronas sukelia kliniškai reikšmingų vaistų tarpusavio sąveikų su sofosbuvirą turinčiais TVA vaistų deriniais: kartu vartojant amiodaroną ir sofosbuvirą pasitaiko sunkios bradikardijos atvejų.

Kadangi visi naujieji geriamieji antikoagulantai yra P-gp substratai, o apiksabanas ir rivaroksabanas taip pat yra BCRP ir CYP3A substratai, gali padidėti toksiškumo rizika, kai šie vaistai derinami su TVA. Tai gali sukelti kraujavimą. Šios klasės vaistai neturėtų būti vartojami kartu su TVA arba turėtų būti vartojami atsargiai ir atidžiai stebint, jei nėra galimybės vartoti kito antikoagulianto [31].

Vaistai nuo tuberkuliozės

Visos dabartinės HCV infekcijos gydymo schemos yra kontraindikuojamos skirti kartu su rifampicinu, rifabutinu ir rifapentinu, nes visi šie vaistai yra stiprūs CYP3A4 induktoriai. Pavyzdžiui, tiek sofosbuviro, tiek velpatasviro AUC buvo sumažintos 72 % ir 82 %, o didžiausia vaisto koncentracija serume – 77 % ir 71 %, vartojant juos kartu su rifampicinu 600 mg vieną kartą per parą. Paciento, sergančio LHC ir tuberkulioze, gydymas yra sudėtingas, kadangi rifampicinas yra dabartinio tuberkuliozės gydymo pagrindas [32].

Vaistai nuo traukulių

Pirmos kartos vaistai nuo traukulių (pvz. karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis) yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp induktoriai. Šie vaistai gerokai sumažina TVA poveikį juos vartojant kartu, todėl gali sumažėti virusologinis veiksmingumas. Dėl to vaistai nuo traukulių nerekomenduojami arba kontraindikuojami su visais HCV infekcijai skirtais TVA deriniais [2]. Jei nėra galimybės skirti kito antiepilepsinio gydymo, optimalus HCV infekcijos gydymas yra sofosbuviras su padidinta daklatasviro doze [33].

Rūgštingumą mažinantys vaistai

Rūgštingumą mažinantys vaistai, tokie kaip protonų siurblio inhibitoriai ir histamino H2 receptorių antagonistai, yra skrandžio pH veikiantys vaistai. Tiek ledipasviro, tiek velpatasviro absorbcija priklauso nuo pH. Velpatasviro yra silpna bazė, kuri netirpsta vandenyje (pH 7), o

tirpumas padidėja esant pH 2. Ledipasviro tirpumas taip pat priklauso nuo pH, jis šiek tiek tirpsta esant pH 2,3, bet praktiškai netirpsta esant pH 4–7,5 [32].

Antiretrovirusiniai vaistai

Antiretrovirusiniai vaistai turi didelį vaistų tarpusavio sąveikos potencialą dėl CYP3A ir vaistų nešiklių indukcijos arba slopinimo. Nenukleždiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai turi indukcinį poveikį, daugiausia CYP3A4. Sustiprinti proteazės inhibitoriai yra CYP3A, OATP ir P-gp inhibitoriai. Sofosbuvirą/velpatasvirą galima vartoti kartu su bet koku antiretrovirusinių vaistų deriniu, įskaitant sustiprintus proteazės inhibitorius atazanavirą, darunavirą ir lopinavirą (stiprintą ritonaviru arba kobicistatu), nekeičiant dozės, nes kliniškai reikšmingų sofosbuviro/velpatasviro farmakokinetikos skirtumų nepastebėta [32].

Imunosupresantai

Imunosupresantas ciklosporinas sukelia vaistų tarpusavio sąveiką, kadangi yra stiprus OATP1B1 inhibitorius. Buvo nustatyta, kad grazopreviro, glekapreviro ir voksilapreviro AUC reikšmingai padidėjo, kai buvo vartojami kartu su ciklosporinu. Kad būtų išvengta šių vaistų tarpusavio sąveikos pasekmių, galima taikyti terapinę vaistų stebėseną, kai nėra kitų gydymo TVA vaistais galimybių [32].

Takrolimuzas yra CYP3A4 substratas, todėl jo AUC padidėjo po bendro vartojimo su elbasviru/grazopreviru ir glekapreviru/pibrentasviru dėl CYP3A4 slopinimo. Gali prireikti papildomo stebėjimo arba dozės keitimo, kadangi takrolimuzo terapinis intervalas yra siauras. Reikšmingų farmakokinetinių sąveikų su sofosbuviru/daklatasviru, sofosbuviru/ledipasviru, sofosbuviru/velpatasviru ir sofosbuviru/velpatasviru/voksilapreviru neturėtų kilti, nes jie neturi įtakos CYP3A4 ir takrolimuzui [32].

2. NESĖKMINGO GYDymo SPRENDIMO BŪDAI

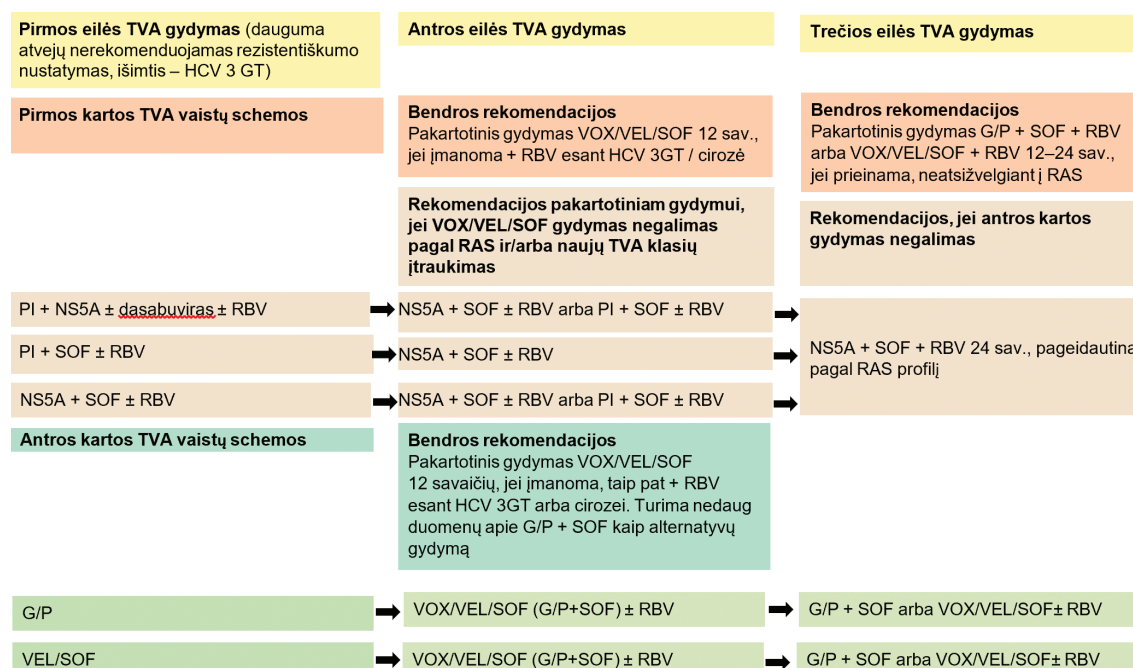
2.1 Atsparumą lemiančių mutacijų nustatymas ir pakartotinis gydymas

Antros kartos gydymo strategijos turėtų apimti TVA vaistų derinius, nukreiptus į skirtingus viruso baltymus bei su skirtingais atsparumo profiliais. Dėl pangenotipinio aktyvumo ir aukšto barjero viruso atsparumo vystymuisi sofosbuviras tapo daugelio rekomenduojamų gydymo schemų pagrindu pacientams, kuriems pirminis gydymas TVA vaistais buvo neveiksmingas (2 pav.). Šis nukleozidinis NS5B polimerazės inhibitorius yra veiksmingas daugumai pacientų, nepaisant gydymo istorijos, išskyrus pacientus, užsikrėtusius HCV padermėmis, kurios įgyja sofosbuvirui atsparumą lemiančią mutaciją S282T.

Realaus pasaulio duomenimis, naudojant voksilaprevirą/velpatasvirą/sofosbuvirą su ribavirinu ir be jo, įvairių šalių kohortose po pakartotinio gydymo SVA rodikliai siekė 91–96 %. Nors skirtinguose tyrimuose HCV genotipų pasiskirstymas ir pacientų, sergančių kepenų ciroze, skaičius labai nevienodas, remiantis didesnės pacientų imties

tyrimais galima manyti, kad HCV 3A genotipas ir kepenų cirozė yra silpni neigiami atsako prognozės veiksniai – SVA rodikliai atitinkamai 81–92 % ir 81–90 % (3 lentelė). Taip pat buvo įrodyta, kad pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga, taip pat sergantiems dekompenсуota

kepenų ciroze, vartoti sofosbuvirą ir voksilaprevirą buvo saugu [5]. Nustatyti atsparumo mutacijas po nesėkmingos tiesioginės antivirusinės terapijos galėtų būti naudinga pacientams, kurie dėl ribotų galimybių negali būti gydomi vienos tabletės trigubu režimu [2].



2 pav. Bendrosios rekomendacijos dėl pakartotinio gydymo pacientų, kuriems nepavyko pasiekti virusologinio atsako, kai buvo gydomi TVA vaistų deriniais be interferono. Rekomendacijos pagal išankstinį gydymą pirmos ar antros kartos TVA preparatais ir pagal pirmos ar antros kartos TVA preparatų prieinamumą. G/P – glekapreviras/pibrentasviras; RBV – ribavirinas; SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras; VOX – voksilapreviras [5]

Fig. 2. General concepts and recommendations for retreatment in patients with virologic failure on interferon-free DAA combination therapies. Recommendations according to pretreatment with first- or second-generation DAA regimens and according to availability of first- or second-generation DAA regimens for first- and second-line retreatment. G/P – glecaprevir/pibrentasvir; RBV – ribavirin; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voxilaprevir [5]

3 lentelė. SVA rodikliai po gydymo VOX/VEL/SOF ± RBV po buvusios gydymo TVA nesėkmės [5]

Table 3. SVR rates after VOX/VEL/SOF treatment ± RBV after previous DAA [5]

Tyrimas	Pakartotinis gydymas	Pacientai, n	Cirozė (%)	SVA visi (%)	SVA cirozė (%)	SVA HCV GT3a (%)	SVA VEL/SOF nesėkmė (%)
Bourliere <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF	263	46	96	93	95	Nėra duomenų
Degasperi <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF±R	169	44	96	91	92	94
Llaneras <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF	135	34	95	89	80	Nėra duomenų
Belperio <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF	551	35	91	90	91	83
Papaluca <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF	91	78	90	90	89	90
Vermehren <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF±R	102	27	98	100	100	100
Smith <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF	144	40	91	81	81	74
Janjua <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF±R	191	15	95	88	92	89
Flamm <i>et al.</i>	VOX/VEL/SOF	176	79	94	Nėra duomenų	Nėra duomenų	95

SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras; VOX – voksilapreviras, R – ribavirinas; GT – genotipas

2.2 Nauji vaistai

Aprašomieji realaus pasaulio tyrimai rodo, kad daugiau nei 90 % pacientų, sergančių lėtine HCV infekcija, yra išgydomi TVA vaistų deriniais. Nepaisant to, keletas iššūkių išlieka. Turbūt svarbiausias iš jų yra ribota prieiga prie gydymo žemo ekonominio lygio šalyse bei tam tikrų grupių pacientams,

turintiems ribotą sveikatos draudimą ar piktnaudžiaujantiems švirkščiamaisiais narkotikais aukšto ekonominio lygio šalyse. Viena iš ribotos prieigos priežasčių yra didelės vaistų kainos. Taigi, nepaisant TVA sėkmės, kuriami nauji vaistai, kurie galėtų pagerinti pacientų priežiūrą ir prisidėti prie globalios infekcijos eradikacijos. Be tiesiogiai veikiančių antivirusinių

vaistų, mokslininkai kuria preparatus, skirtus stimuliuoti antivirusinį imuninį atsaką. Pavyzdžiui, terapinės vakcinos gali būti naudojamos siekiant sustiprinti T ląstelių atsaką į virusą, o neutralizuojantys antivirusiniai antikūnai – išvengti transplantatų HCV infekcijos. Klinikinių tyrimų duomenimis, terapinės vakcinos pasižymėjo ribotu efektyvumu. HCV neutralizuojantys monokloniniai antikūnai buvo sėkmingi užkertant kelią HCV infekcijai – buvo įrodyta, kad monokloniniai antikūnai prieš HCV apvalkalo glikoproteiną E2 apsaugo nuo kepenų transplantato infekcijos atskirai arba kartu su TVA.

Kiti kuriami preparatai yra nukreipti į žmogaus organizmo veiksnius, reikalingus virusinei infekcijai. HCV infekcijos modelių tyrimai padėjo suprasti viruso gyvavimo ciklą ir atrasti junginius, nukreiptus į hepatocitus, reikalingus HCV gyvavimo ciklui. Tie junginiai vadinami į šeiminingą nukreiptais veiksniais (angl. *Host-targeting agents* – HTA). Ląstelių ir gyvūnų modelių tyrimai rodo, kad į šeiminingą nukreipti veiksniai pasižymi plačiu antivirusiniu aktyvumu ir genetiniu barjeru atsparumui vaistams galimai dėl mažo mutacijų greičio žmogaus ląstelėse. Į šeiminingą nukreipti veiksniai ir TVA vaistai turi sinerginį poveikį ir yra veiksmingi prieš jiems atsparias HCV padermes. Keletas tų veiksmų yra toliau tiriami ir vertinami atliekant II ir III fazės tyrimus [11].

2.3 Prevencija

Vakcinos

Vakcinos prieš HCV sukūrimas vis dar lieka iššūkiu. Tai ypač svarbu norint sumažinti sergamumą LHC tarp švirkščiamųjų narkotikų vartotojų, kadangi jų gydymo prieinamumas ir gydymo režimo laikymasis yra riboti [34]. Viena iš pagrindinių kliūčių kuriant vakciną yra genetinis HCV kintamumas kiekviename šeiminingame, dėl kurio susidaro porūšiai, prieš kuriuos po vakcinacijos susidarę antikūnai yra neveiksmingi. Neseniai atliktame II fazės tyrime, kuriame dalyvavo 548 asmenys, turintys didelę HCV infekcijos riziką, buvo įvertintas dviejų rekombinantinių vakcinų, koduojančių HCV nestruktūrinius baltymus, veiksmingumas. Nors buvo išmatuotas T ląstelių atsakas prieš koduotus nestruktūrinius baltymus, nebuvo užkirstas kelias lėtinei HCV infekcijai [35].

Pakartotinio užsikrėtimo prevencija

Sisteminė apžvalga parodė, kad HCV pakartotinio užsikrėtimo dažnis praėjus 5 metams po HCV eradikavimo buvo 0,95 % mažos rizikos populiacijoje, 10,7 % didelės rizikos grupėje (tarp kalinių ir asmenų, kurie vartoja švirkščiamuosius narkotikus) ir iki 15,0 % pacientų, kurie turi HCV ir ŽIV koinfekciją [36]. Akivaizdu, kad didelės rizikos grupėms reikėtų taikyti multidisciplininius metodus. Prevencinis gydymas, po kurio sumažėja HCV rezervuaras populiacijos lygmeniu, yra svarbiausia gydymo strategijos kryptis, kurią reikėtų taikyti [4].

HCV reinfekcijos dažnio mažinimo metodai:

- Žalos sumažinimas:
 - adatų ir švirkštų keitimo programa,
 - pakaitinė opioidų terapija.

- Integruota pagalba:
 - psichinės sveikatos vertinimas.
- Edukacija:
 - konsultavimas,
 - tarpusavio pagalba.
- Stebėjimas po gydymo:
 - reguliarius pakartotinio užsikrėtimo riziką turinčių žmonių HCV RNR testavimas
- Pakartotinis reinfekcijos gydymas [37].

DARBO PRAKTINIS PRITAIKYMAS

Medicina sparčiai vystosi gydymo personalizavimo kryptimi. Ne išimtis ir LHC gydymas: per du dešimtmečius LHC gydymas keitėsi nuo vienos visiems pacientams skiriamos gydymo schemos iki sudėtingo individualiai pritaikyto gydymo. Standartinis gydymas voksilapreviru/velpatasviru/sofosbuviru, skiriamas anksčiau gydymo TVA vaistais nesėkmę patyrusiems pacientams, šiandien vis dar yra labai brangus ir daugeliui pacientų sunkiai prieinamas. Nesėkmingas pakartotinis gydymas kitomis ne tokiomis veiksmingomis gydymo schemomis – finansinė našta valstybei ir žala paciento sveikatai. Norint to išvengti, galima optimizuoti tokių pacientų gydymą įdiegiant viruso atsparumo mutacijų tyrimus į kasdienę praktiką. Remiantis viruso atsparumo mutacijų tyrimais būtų galima individualiai kiekvienam pacientui parinkti tinkamą gydymo schemą net ir turint ribotas gydymo galimybes.

IŠVADOS

Tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai labai veiksmingi gydant LHC – stabilus virusologinis atsakas pasiekiamas daugiau nei 95 % atvejų net ir anksčiau laikytose sunkiai išgydomų pacientų grupėse. Visgi, apie 5 % pacientų patiria gydymo nesėkmę. Atsparumą lemiančios mutacijos yra pagrindinė gydymo TVA vaistais nesėkmės priežastis. Dvylikos savaitių trukmės gydymas voksilapreviru/velpatasviru/sofosbuviru (glekapreviru/pibrentasviru + sofosbuviru) ± ribavirinu šiuo metu yra standartinis pacientams, kuriems ankstesnis gydymas TVA deriniais buvo nesėkmingas. Galima tikėtis, kad net ir šiuo atveju SVA rodiklis bus apie 90 %. Pacientams, kuriems pirmasis TVA kursas buvo nesėkmingas, gali būti atliekami genetiniai tyrimai siekiant nustatyti su atsparumu susijusias mutacijas ir jų tipą. Tai gali padėti pasirinkti optimalią pakartotinio gydymo schemą, ypač jei gydymas voksilapreviru/velpatasviru/sofosbuviru (glekapreviru/pibrentasviru + sofosbuviru) ± ribavirinu nėra prieinamas. Taip pat būtina įvertinti individualius paciento veiksnius, turinčius įtakos natūraliai ligos eigai ir atsakui į gydymą, kaip genetika, gretutinės ligos ir vartojami vaistai, ir pabrėžti gydymo režimo laikymosi svarbą. Nors šiuolaikiniai vaistai pasižymi itin dideliu veiksmingumu, norint pasiekti visišką HCV infekcijos eradikaciją būtina ir toliau tirti hepatito C virusą ir jo sukeltos infekcijos eigą – taip bus galima pasiekti dar didesnę gydymo individualizaciją ir sukurti naujas veiksmingas gydymo ir prevencijos priemones.

Gauta: 2023 03 31 Priimta spaudai: 2023 04 23

Summary

CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT FAILURE WITH DIRECTLY ACTING ANTIVIRALS, CAUSES, SOLUTIONS: LITERATURE REVIEW

Urtė Lisaitė, Ligita Jančorienė

Background. Hepatitis C virus infection is a global public health concern. If left untreated, chronic hepatitis C can progress gradually to cirrhosis, chronic liver failure and hepatocellular carcinoma. Treatment with new second-generation direct-acting antivirals for infection with any genotype of hepatitis C virus results in a sustained viral response rate of more than 95%. However, the treatment of certain patient groups remains challenging.

Material and Methods. A literature search was conducted using the information search system *Google Scholar* and the database of *PubMed*.

Purpose of the study. To investigate the reasons for the failure of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals and to identify potential solutions by reviewing the scientific literature.

Conclusions. The reasons for the lack of virological response with direct-acting antivirals are varied, however, the main cause of treatment failure is resistance mutations. Resistant strains are detected before the start of treatment or develop during treatment. Treatment with voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir (glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir) ± ribavirin for 12 weeks is currently the standard treatment for patients in whom previous combinations of direct-acting antivirals have failed. If this regimen is not available, treatment with first-generation direct-acting antivirals is available, but their efficacy is lower. In such cases, it is useful to investigate resistance mutations to optimize re-treatment. To achieve elimination of hepatitis C virus infection, further research of hepatitis C virus is needed to personalize treatment and to develop new effective treatments and prevention tools.

Keywords: chronic hepatitis C, direct-acting antivirals, sustained virological response, resistance associated substitutions, resistance-associated variants.

LITERATŪRA

- Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> [žiūrėta 2022-08-03].
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2): 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017; 376(22): 2134–46. doi: 10.1056/NEJMoa1613512.
- Huang CF, Yu ML. Unmet needs of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26(3): 251–260. doi: 10.3350/cmh.2020.0018.
- Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *J Hepatol* 2021; 74(6): 1472–82. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.004.
- Dietz J, Müllhaupt B, Graf C, Peiffer K, Matschnez K, Schattenber J, et al. Long-term persistence of HCV resistance-associated substitutions after DAA treatment failure. *J Hepatol* 2022. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.016.
- Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550345> [žiūrėta 2022-09-15].
- Stanaway JD, Flaxman A, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388(10049): 1081–88. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
- Erman A, Wong WWL, Feld JJ, Grootendorst P, Krahn MD. The health impact of delaying direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: A decision-analytic approach. *Liver Int* 2020; 40(1): 51–59. doi: 10.1111/liv.14247.
- Etzion O, Dahari H, Yardeni D, Issachar A, Nevo-Shor A, Cohen-Naftaly M, et al. Response guided therapy for reducing duration of direct acting antivirals in chronic hepatitis C infected patients: a Pilot study. *Sci Rep* 2020; 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-74568-x.
- Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-acting Antiviral Therapy for HCV Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology* 2019; 156(2): 431–45. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024.
- Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, et al. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol* 2020; 73(3): 540–48. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.031.
- Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol* 2021; 74(5): 1053–63. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.021.
- Corson M, Moch A, Saab S. Hepatitis C Virus Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and in Kidney Transplant Recipients. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 14(5): 280–285.
- Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. *Front Immunol* 2021; 12: 726419. doi: 10.3389/fimmu.2021.726419.

16. Patel SV, Jayaweera DT, Althoff KN, Eron JJ, Radtchenko J, Mills A, et al. Real-world efficacy of direct acting antiviral therapies in patients with HIV/HCV. *PLoS ONE* 2020; 15(2): e0228847. doi: 10.1371/journal.pone.0228847.
17. Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6(3): 296–305. doi: 10.14218/JCTH.2018.00016.
18. Mohammed Abdul MK, Snyder HS, Chunduru M, Lee SMK, Satapathy SK. Hepatitis C Virus in the Elderly in the Direct-Acting Antiviral Era: from Diagnosis to Cure. *Curr Treat Options Infect Dis* 2020; 12(3): 296–309. doi: 10.1007/s40506-020-00231-8.
19. Backus LI, Shahoumian TA, Belperio PS, Winters M, Prokunina-Olsson L, O'Brien TR, et al. Impact of IFNL4-ΔG genotype on sustained virologic response in hepatitis C genotype 1 patients treated with direct-acting antivirals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 92(1): 34–36. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.04.004.
20. Pedergnana V, Irving WL, Barnes E, McLauchlan J, Spencer CCA. Impact of IFNL4 Genetic Variants on Sustained Virologic Response and Viremia in Hepatitis C Virus Genotype 3 Patients. *J Interferon Cytokine Res* 2019; 39(10): 642–49. doi: 10.1089/jir.2019.0013.
21. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *Virusdisease* 2020; 31(3): 235–40. doi: 10.1007/s13337-020-00592-0.
22. Shahnazarian V, Ramai D, Reddy M, Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann Gastroenterol* 2018; 31(5): 541–51. doi: 10.20524/aog.2018.0281.
23. Zeng H, Li L, Hou Z, Zhang Y, Tang Z, Liu S. Direct-acting Antiviral in the Treatment of Chronic Hepatitis C: Bonuses and Challenges. *Int J Med Sci* 2020; 17(7): 892–902. doi: 10.7150/ijms.43079.
24. Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, Doehle BP, Shanmugam R, Dvory-Sobol C, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1–6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *J Hepatol* 2018; 68(5): 895–903. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.032.
25. Liu Z, Mao X, Wu J, Yu K, Yang Q, Suo C, et al. World-wide Prevalence of Substitutions in HCV Genome Associated With Resistance to Direct-Acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(9): 1906–14.e25. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.046.
26. Popping S, Cento V, Seguin-Devaux C, Boucher CAB, de Salazar A, Heger E, et al. The European Prevalence of Resistance Associated Substitutions among Direct Acting Antiviral Failures. *Viruses* 2021; 14(1): 16. doi: 10.3390/v14010016.
27. Huang CF, Huang CH, Cheng PN, Bair MJ, Huang YH, Kao JH, et al. An Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial of 8 Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir for Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection and Mild Fibrosis (EGALITE Study): Impact of Baseline Viral Loads and NS5A Resistance-Associated Substitutions. *J Infect Dis* 2019; 220(4): 557–66. doi: 10.1093/infdis/jiz154.
28. Côco LT, Silva GF, Romeiro FG, de Abreu Ramos Cerqueira AT. Factors associated with hepatitis C treatment adherence: an integrative review. *Ciênc Saúde Coletiva* 2022; 27: 1359–76. doi: 10.1590/1413-81232022274.06942021.
29. Marshall MC, Herrera JL. Lack of Patient Compliance in Real-World Practice Negatively Affects Sustained Viral Response Rates to Direct Acting Agent Therapy for Hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2018; 63(12): 3228–32. doi: 10.1007/s10620-018-5247-5.
30. Rogal SS, McCarthy R, Reid A, Rodriguez KL, Calgareo L, Patel K, et al. Primary Care and Hepatology Provider-Perceived Barriers to and Facilitators of Hepatitis C Treatment Candidacy and Adherence. *Dig Dis Sci* 2017; 62(8): 1933–43. doi: 10.1007/s10620-017-4608-9.
31. Smolders EJ, Horst PJG, Wolters S, Burger DM. Cardiovascular Risk Management and Hepatitis C: Combining Drugs. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58(5): 565–92. doi: 10.1007/s40262-018-0710-1.
32. Smolders EJ, Jansen AME, Horst PGJ, Rockstroh J, Back DJ, Burger DM. Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58(10): 1237–63. doi: 10.1007/s40262-019-00774-0.
33. van Seyen M, Smolders EJ, van Wijngaarden P, Drenth JPH, Wouthuyzen-Bakker M, de Knecht RJ, et al. Successful HCV treatment of patients on contraindicated anti-epileptic drugs: Role of drug level monitoring. *J Hepatol* 2019; 70(3): 552–54. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.010.
34. Liang TJ, Ward JW. Hepatitis C in Injection-Drug Users A Hidden Danger of the Opioid Epidemic. *N Engl J Med* 2018; 378(13): 1169–71. doi: 10.1056/NEJMp1716871.
35. Page K, Melia MT, Veenhuis RT, Winter M, Rousseau KE, Massaccesi G, et al. Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2021; 384(6): 541–9. doi: 10.1056/NEJMoa2023345.
36. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016; 62(6): 683–94. doi: 10.1093/cid/civ948.
37. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(7). doi: 10.1038/s41575-018-0026-5.