

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C**

Ομάδα Εργασίας ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

Γ. Παπαθεοδωρίδης, Γ. Γερμανίδης, Γ.Ν. Νταλέκος

Επιστημονικός Σύμβουλος: Σ.Ι. Χατζηγιάννης

Δεκέμβριος 2015

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	3
A. ΟΞΕΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ	4
B. ΧΡΟΝΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ	5
B1. Ενδείξεις θεραπείας	6
B2. Στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης – Ορισμοί ανταπόκρισης	7
B3. Θεραπευτικά σχήματα	8
B4. Θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με το γονότυπο	11
B4.1. Σχήματα για γονότυπο 1	11
B4.2. Σχήματα για γονότυπο 2	14
B4.3. Σχήματα για γονότυπο 3	15
B4.4. Σχήματα για γονότυπο 4	16
B4.5. Σχήματα για γονότυπο 5 ή 6	19
B5. Θεραπευτικά σχήματα σε ειδικές ομάδες ασθενών	20
B5.1. Ασθενείς με αντένδειξη λήψης RBV	20
B5.2. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση	20
B5.3. Ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος	20
B5.4. Ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη	21
B5.5. Ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωξη	22
B.5.6. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια	22
B.5.7. Παιδιά με HCV λοίμωξη	22
B6. Παρακολούθηση ασθενών υπό θεραπεία και μετά τη διακοπή της θεραπείας	23
Πίνακας 1. Ορισμοί ανταπόκρισης στη θεραπεία χρόνιας HCV λοίμωξης	25
Πίνακας 2. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανάλογα με το γονότυπο	26
Πίνακας 3. Μείωση δόσεων ή διακοπή φαρμάκων χρόνιας ηπατίτιδας C για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	27

ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ (ΑΛΦΑΒΗΤΙΚΑ)

ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση

anti-HCV: αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C

AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

BOC: bocoprevir

EOT-VR: Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (End-Of-Therapy Virological Response)

EVR: πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (Early Virological Response)

Hb: αιμοσφαρίνη

HBV: ιός ηπατίτιδας B

HCV: ιός ηπατίτιδας C

HDV: ιός ηπατίτιδας D

HIV: ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου

IFNα: ιντερφερόνη-άλφα

NR: μηδενική ανταπόκριση (Null Response).

PCR: αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης

Peg-IFNα: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα

PR: μερική ανταπόκριση (Partial Response)

RVR: ταχεία ιολογική ανταπόκριση (Rapid Virological Response)

SVR: μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (Sustained Virological Response)

RBV: ριμπαβιρίνη

TPV: telaprevir

SOF: sofosbuvir

SMV: simeprevir

LDV: ledipasvir

DCV: daclatasvir

PRV/r: paritaprevir με ritonavir

OBV: ombitasvir

DSV: dasabuvir

A.Φ.Τ.: ανώτερη φυσιολογική τιμή

ΗΚΚ: ηπατοκυτταρικός καρκίνος

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)

Οι συστάσεις θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με HCV λοίμωξη εξαρτώνται από τη φάση της HCV λοίμωξης στην οποία βρίσκεται ο κάθε ασθενής. Οι φάσεις της HCV λοίμωξης από πλευράς θεραπευτικής παρέμβασης μπορεί να διακριθούν σε οξεία HCV λοίμωξη και χρόνια HCV λοίμωξη. Ασθενείς με διπλές HCV και HBV (ιός ηπατίτιδας Β) ή τριπλές HCV και HBV και HDV (ιός ηπατίτιδας D) λοιμώξεις αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση ανάλογα με τον ιό ηπατίτιδας που κυριαρχεί.

A. ΟΞΕΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η θεραπευτική παρέμβαση στην οξεία HCV λοίμωξη στοχεύει στη μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης σε χρόνια HCV λοίμωξη, εξέλιξη που χωρίς θεραπεία παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Μία σημαντική ιδιαιτερότητα της οξείας HCV λοίμωξης είναι ότι δεν διαγιγνώσκεται συχνά, αφού είναι ασυμπτωματική σε >70% των περιπτώσεων. Έτσι, υποψήφιοι για θεραπευτική παρέμβαση είναι μόνον οι ασθενείς με οξεία κλινική ηπατίτιδα C ή όσοι αναπτύσσουν οξεία HCV λοίμωξη μετά από πρόσφατη παρεντερική έκθεση σε αίμα ή μολυσμένα βιολογικά υλικά φορέων του HCV (π.χ. τρύπημα με βελόνη που έχει χρησιμοποιηθεί σε αιμοληψία HCV θετικού ασθενούς).

Διάφορες μελέτες με ποικίλα θεραπευτικά σχήματα συνήθως κλασικής ιντερφερόνης άλφα (IFNα) ή πεγκυλιωμένης IFNα (Peg-IFNα) έχουν δείξει υψηλά ποσοστά (80-90%) περιορισμού της οξείας HCV λοίμωξης (ή μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης). Συνεπώς, οι ασθενείς με οξεία HCV λοίμωξη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία, αλλά το χρονικό σημείο έναρξης της θεραπείας και το αποτελεσματικότερο θεραπευτικό σχήμα [χρήση IFNα ή Peg-IFNα με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (RBV)] δεν έχει αποσαφηνισθεί. Συνήθως, οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν μονοθεραπεία με Peg-IFNα-2a/-2b στις δόσεις που χρησιμοποιούνται στη χρόνια HCV λοίμωξη. Η θεραπεία συνήθως πρέπει να ξεκινά εντός των πρώτων 12 εβδομάδων από την έκθεση στον HCV. Σύμφωνα με κάποιες απόψεις, σε οξείες ικτερικές ηπατίτιδες C, οι οποίες έχουν υψηλότερη πιθανότητα αυτόματης κάθαρσης του ιού σε σχέση με τις ανικτερικές και υποκλινικές περιπτώσεις, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες και εφόσον διατηρείται ακόμη θετικό το HCV RNA ορού. Η διάρκεια της θεραπείας είναι συνήθως 12 εβδομάδες, αν και σε κάποιες μελέτες προτείνεται θεραπεία 12 εβδομάδων για ασθενείς με HCV γονότυπο 2 ή 3 και θεραπεία 24 εβδομάδων για ασθενείς με άλλο HCV γονότυπο.

Δεδομένης της έλευσης σχημάτων χωρίς IFNα που μπορεί να επιτύχουν εκρίζωση του HCV σε ποσοστό >95% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, η ανάγκη αντιικής θεραπείας στην οξεία HCV λοίμωξη μάλλον θα πρέπει να αναθεωρηθεί. Η νέα στρατηγική

θα μπορούσε να είναι η παρακολούθηση των ασθενών με οξεία HCV λοίμωξη για 6 μήνες και θεραπεία με κάποιο από τα νέα σχήματα μόνον σε όσους ασθενείς διατηρούν ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού, δηλαδή μόνον σε όσους ασθενείς μεταπέσουν σε χρονιότητα.

B. ΧΡΟΝΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η διάγνωση της χρόνιας HCV λοίμωξης τίθεται με την παρουσία θετικών αντισωμάτων έναντι του HCV (anti-HCV) και ανιχνεύσιμου HCV RNA ορού τουλάχιστον από 6μήνου. Πρέπει να σημειωθεί ότι μία μόνον αρνητική εξέταση για HCV RNA ορού δεν αποκλείει την HCV λοίμωξη σε άτομα με κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις πιθανής HCV λοίμωξης (π.χ. έκθεση σε παράγοντα κινδύνου για HCV με ή χωρίς υπερτρανσαμινασαιμία) και χρειάζεται επανεξέταση προς αποκλεισμό παροδικά πολύ χαμηλών επιπέδων HCV ιαιμίας.

Σε έλεγχο για anti-HCV πρέπει οπωσδήποτε να υποβάλλονται:

- Όλα τα άτομα που έχουν αυξήσεις τρανσαμινασών
- Πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών
- Όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του ή μεταμόσχευση οργάνου πριν από το 1992
- Όσοι έχουν υποβληθεί ή υποβάλλονται σε τεχνητό νεφρό
- Όσοι έχουν εκτεθεί παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά ή παραϊατρικά εργαλεία
- Ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με ηπατίτιδα C
- Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους
- Παιδιά μητέρων με ηπατίτιδα C
- Ασθενείς με HIV λοίμωξη
- Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη

Σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη πρέπει:

α) να λαμβάνεται προσεκτικό ατομικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό ηπατικής νόσου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) και να γίνεται προσεκτική αντικειμενική εξέταση.

β) να γίνεται γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, χρόνος προθρομβίνης και προσδιορισμός του HCV γονοτύπου και των επιπέδων του HCV RNA ορού με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας προσδιορισμού του HCV RNA [κατά προτίμηση με real-time αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR)].

γ) να γίνεται έλεγχος για παρουσία HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HAV και anti-HIV. Οι ασθενείς θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HBV και/ή του HAV, εφόσον βρεθούν να

μην έχουν ανοσία έναντι αυτών των ιών, δηλαδή πρακτικά εφόσον είναι αρνητικοί για anti-HBc/anti-HBs και/ή anti-HAV.

Ανεξαρτήτως της ανάγκης για θεραπευτική παρέμβαση, οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση οινοπνεύματος και να προσέχουν το σωματικό τους βάρος (αποφυγή παχυσαρκίας). Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς με HCV κίρρωση (αντιρροπούμενη και μη), ακόμη και εφόσον επιτύχουν εκρίζωση του ιού, πρέπει να ελέγχονται ανά 6μηνο με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας με στόχο την έγκαιρη διάγνωση πιθανού ΗΚΚ.

B1. Ενδείξεις θεραπείας

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι υποψήφιοι για αντιική θεραπεία και δυνητικά πρέπει να θεραπεύονται με το βέλτιστο σχήμα που προσφέρει την υψηλότερη αποτελεσματικότητα και την καλύτερη ασφάλεια και ανοχή. Το υψηλό όμως κόστος της σύγχρονης φαρμακευτικής θεραπείας δημιουργεί την ανάγκη για ιεράρχηση των ενδείξεων θεραπείας ώστε να προηγούνται οι ασθενείς με την αμεσότερη ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης.

Η βέλτιστη θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται κατά προτεραιότητα σε ασθενείς με

α) σοβαρή ίνωση ή κίρρωση (στάδιο κατά Ishak: 4-6, στάδιο κατά METAVIR: F3-F4, ηπατική ακαμψία σε ελαστογραφία: >9 kPa (Fibroscan) ή αντίστοιχη μέτρηση σε άλλο μη επεμβατικό δείκτη ηπατικής ίνωσης)

β) μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου Child B ή C (η αντιμετώπιση των ασθενών σταδίου Child C θα πρέπει να εξακολουθεί να βασίζεται στη μεταμόσχευση ήπατος – αντιική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις ασθενών σταδίου Child C με πιθανότητες υποστροφής της ηπατικής λειτουργίας)

γ) HCV υποτροπή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

δ) HCV και HIV συλλοίμωξη

ε) σοβαρή εξωηπατική εκδήλωση της HCV λοίμωξης

στ) χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα (ομόζυγος μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία κλπ) με συνοδές ηπατικές ή εξωηπατικές επιπλοκές από τη χρόνια αιμόλυση

Θεραπεία συνιστάται αναμφίβολα και για τους συνήθεις ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και μέτρια ίνωση.

Η μεγάλη ηλικία (>75 ετών) δεν αποτελεί αντένδειξη για θεραπεία, εφόσον ο ασθενής έχει σοβαρή ηπατική νόσο (ειδικά κίρρωση) και δεν έχει συνηρότητες που να επηρεάζουν το προσδόκιμο επιβίωσής του.

Η εντυπωσιακή βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας τα τελευταία χρόνια διευρύνει συνεχώς τις ενδείξεις θεραπείας από επιστημονική σκοπιά σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανεξαρτήτως βαρύτητας των ιστολογικών αλλοιώσεων, αφού η

εκρίζωση του HCV σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών συμβάλλει στη δευτερογενή πρόληψη της διασποράς της HCV λοίμωξης.

Η απόφαση λοιπόν για θεραπευτική παρέμβαση και για το είδος της παρέμβασης αυτής σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και ήπια ή καθόλου ίνωση θα πρέπει να εξατομικεύεται. Παράγοντες που επηρεάζουν τις θεραπευτικές αποφάσεις σε αυτές τις περιπτώσεις είναι σήμερα η επιθυμία για θεραπεία του ασθενούς, η νεαρά ηλικία, η έντονη βιοχημική δραστηριότητα της νόσου και/ή η παρουσία γενικών συμπτωμάτων της HCV λοίμωξης και η απουσία σοβαρών συνοδών παθολογικών νοσημάτων, αλλά και η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και το κόστος της πιθανής θεραπείας.

Οι αντενδείξεις της θεραπείας εξαρτώνται από το θεραπευτικό σχήμα και περιγράφονται στη συνέχεια (B3. Θεραπευτικό σχήμα).

B2. Στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης – Ορισμοί ανταπόκρισης

Κύριος στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR), η οποία επιφέρει σημαντική ιστολογική βελτίωση ως προς τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και την ίνωση, αναστολή της εξέλιξης της ηπατικής νόσου, ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη. Ο κίνδυνος ΗΚΚ δεν εξαφανίζεται μετά την επίτευξη SVR σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κίρρωση. Οι ορισμοί ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (End-Of-Therapy Virological Response, EOT-VR): απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA στο τέλος της θεραπείας.

Ιολογική υποτροπή (Virological relapse): ανιχνεύσιμο HCV RNA μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας.

Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (Sustained Virological Response, SVR) ορίζεται η απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA στον ορό με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας (όριο ανίχνευσης ≤ 10 IU/ml) στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η SVR είναι χρήσιμο να επιβεβαιώνεται με έλεγχο HCV RNA 12 μήνες μετά την πρώτη εκτίμηση. Η 5-10ετής πιθανότητα υποτροπής της HCV λοίμωξης μετά από SVR είναι πολύ μικρή (<5%).

Στη θεραπεία με σχήματα με Peg-IFN α συχνά χρησιμοποιούνται και οι παρακάτω ορισμοί:

Ταχεία ιολογική ανταπόκριση (Rapid Virological Response, RVR): απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας ποιοτικού ή ποσοτικού προσδιορισμού με όριο ανίχνευσης ≤ 50 IU/ml για συνδυασμό Peg-IFN α και ριμπαβιρίνης

(RBV) ή ≤ 10 IU/ml για τριπλά σχήματα με αναστολέα πρωτεάσης στο τέλος των 4 εβδομάδων από την έναρξη της τριπλής θεραπείας. Στα τριπλά σχήματα, χρησιμοποιούνται ευρέως ορισμοί εκτεταμένης RVR, οι οποίοι διαφέρουν ανάλογα με τον αναστολέα πρωτεάσης και περιγράφονται στη συνέχεια.

Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (Early Virological Response, EVR): απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA (≤ 50 IU/ml) ή ελάττωση κατά τουλάχιστον 2 δεκαδικούς λογαρίθμους ($\geq 2 \log_{10}$ IU/mL) των επιπέδων HCV RNA σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV.

Μηδενική ανταπόκριση (Null Response, NR): μη ελάττωση κατά τουλάχιστον 2 δεκαδικούς λογαρίθμους των επιπέδων HCV RNA (μείωση $< 2 \log_{10}$ IU/mL) σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV.

Μερική ανταπόκριση (Partial Response, PR): ελάττωση κατά τουλάχιστον 2 δεκαδικούς λογαρίθμους ($\geq 2 \log_{10}$ IU/mL) των επιπέδων HCV RNA σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, αλλά μη επίτευξη μη ανιχνεύσιμου HCV RNA μετά τουλάχιστον 24 εβδομάδων θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV.

B3. Θεραπευτικά σχήματα

Εγκεκριμένα φάρμακα (στην Ελλάδα) για ενήλικες ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι η κλασική ιντερφερόνη-άλφα (IFNa, Intron[®]A και Roferon[®]-A), οι πεγκυλιωμένες (Peg) IFNa (Peg-IFNa-2a, Pegasys[®] και Peg-IFNa-2b, PegIntron[®]), η ριμπαβιρίνη (RBV, Copegus[®], Rebetol[®], Ribatrel), οι πρώτης γενιάς αναστολείς πρωτεάσης (bocoprevir, BOC, Victrelis[®] και telaprevir, TPV, Incivo[®]) και πρόσφατα το νουκλεοτιδικό ανάλογο αναστολέας της πολυμεράσης του HCV [sofosbuvir (SOF), Sovaldi[®]], ένας νέος αναστολέας πρωτεάσης [simeprevir (SMV), Olysio[®]], ένας αναστολέας της NS5A περιοχής [daclatasvir (DCV), Daklinza[®]], ο συνδυασμός του sofosbuvir με έναν αναστολέα NS5A [ledipasvir (LDV)] συγχρησιμοποιούμενα σε ένα δισκίο [Harvoni[®]], ο συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης (paritaprevir) με ριτοναβίρη (PRV/r) και ενός αναστολέα NS5A περιοχής [ombitasvir (OBV)] σε ένα δισκίο (Viekirax[®]) και ένα μη νουκλεοσιδικό ανάλογο αναστολέας της πολυμεράσης του HCV [dasabuvir (DSV)] (Exviera[®]).

Η χρήση της κλασικής IFNa έχει πρακτικά αντικατασταθεί από τη χρήση των Peg-IFNa, λόγω της υψηλότερης αποτελεσματικότητας και του απλούστερου σχήματος χορήγησης (1 ένεση την εβδομάδα για τις Peg-IFNa και 3 ενέσεις την εβδομάδα για την κλασική IFNa). Η RBV δεν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία αλλά πάντοτε σε συνδυασμό

με Peg-IFNα ή με άλλα αντιικά φάρμακα. Η Peg-IFNα-2a χορηγείται ως υποδόρια ένεση πάντοτε σε εβδομαδιαία δόση 180 µg ανεξαρτήτως βάρους σώματος (Β.Σ.), εκτός από ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min ή σε αιμοκάθαρση οπότε χορηγείται σε εβδομαδιαία δόση 135 µg ανεξαρτήτως Β.Σ. Η Peg-IFNα-2b χορηγείται ως υποδόρια ένεση σε εβδομαδιαία δόση 1.5 µg/Kg Β.Σ. εφόσον συνδυάζεται με RBV, είτε σε εβδομαδιαία δόση 1.0 µg/Kg Β.Σ. εφόσον χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει συγκριτικά την αποτελεσματικότητα των συνδυασμών Peg-IFNα-2a ή Peg-IFNα-2b με RBV στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη από τις ΗΠΑ δεν έδειξε σημαντική διαφορά στην επίτευξη SVR σε ασθενείς με HCV γονότυπο 1, ενώ μελέτες από άλλες χώρες και πρόσφατες μετα-αναλύσεις σε ασθενείς με διάφορους HCV γονοτύπους υποστηρίζουν υπεροχή του συνδυασμού της Peg-IFNα-2a.

Η RBV (συνήθως δισκία των 200 mg) πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό σε δύο δόσεις ανά 12 ώρες. Επισημώς, η RBV σε συνδυασμό με Peg-IFNα-2a χορηγείται σε ημερήσια δόση 1000 ή 1200 mg για ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 και Β.Σ.<75 ή ≥75 Kg και σε ημερήσια δόση 800 mg για ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 ανεξαρτήτως Β.Σ. Η RBV σε συνδυασμό με Peg-IFNα-2b χορηγείται σε ημερήσια δόση 800, 1000, 1200 ή 1400 mg για ασθενείς με Β.Σ. <65, 65-80, 81-105 ή >105 Kg ανεξαρτήτως γονοτύπου. Τέλος, η RBV σε σχήματα χωρίς Peg-IFNα πρέπει να χορηγείται σε ημερήσια δόση 1000 ή 1200 mg για ασθενείς με Β.Σ.<75 ή ≥75 Kg, αντίστοιχα, η οποία είναι η δόση που συχνά χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη ανεξαρτήτως σχήματος θεραπείας και γονοτύπου.

Η χρήση των BOC και TPV έχει πλέον εγκαταληφθεί μετά την έγκριση των νεότερων αντιικών φαρμάκων.

Το sofosbuvir και κατ'επέκταση το sofosbuvir/ledipasvir είναι τα μόνα φάρμακα τα οποία έχουν υψηλό γενετικό φραγμό για ιική αντοχή. Το SOF (δισκία 400 mg), το SMV (δισκία 150 mg), το DCV (δισκία 60 mg) και ο συνδυασμός SOF/LDV (δισκία 400/90 mg) χορηγούνται ως ένα δισκίο ημερησίως, το PRV/r/OBV (δισκία 75/50/12,5 mg) χορηγείται ως δύο δισκία μία φορά ημερησίως και το DSV (δισκία 250 mg) χορηγείται ως ένα δισκίο ανά 12 ώρες.

Η **συμμόρφωση των ασθενών** στη θεραπεία είναι σημαντικός παράγοντας για επίτευξη SVR και ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να συζητά τη σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία εξ αρχής, καθώς και να συμβάλλει ενεργά στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών. Η συζήτηση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας κυρίως των σχημάτων με Peg-IFNα και η αντιμετώπισή τους, καθώς και η αντιμετώπιση τυχόν χρήσης τοξικών ουσιών ή αλκοόλ θεωρούνται αναπόσπαστες πλευρές της επιτυχίας της θεραπευτικής παρέμβασης. Η συμμόρφωση των ασθενών αναμένεται να βελτιωθεί ιδιαίτερα με τα σχήματα χωρίς Peg-IFNα.

Οι **πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της IFNα ή Peg-IFNα** είναι η γριππώδης συνδρομή, η καταβολή, οι συναισθηματικές διαταραχές (ευερεθιστότητα, κατάθλιψη) και η καταστολή του μυελού (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία). **Απόλυτες αντενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης σχημάτων με Peg-IFNα** είναι: εγκυμοσύνη ή αδυναμία συμμόρφωσης σε αντισυλληπτικά μέτρα, μη ελεγχόμενη κατάθλιψη, ψύχωση ή επιληψία, μη ελεγχόμενο αυτοάνοσο νόσημα, μη αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh σκορ ≥ 7), σοβαρό συνοδό νόσημα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, μη ελεγχόμενη υπέρταση, και μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης. **Σχετικές αντενδείξεις σχημάτων με Peg-IFNα** είναι: χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) (<13 g/dl για άνδρες και <12 g/dl για γυναίκες), ουδετερόφιλων ($<1500/\text{mm}^3$) ή αιμοπεταλίων ($<90,000/\text{mm}^3$), υψηλή κρεατινίνη ορού (>1.5 mg/dl), σοβαρή στεφανιαία νόσος και μη θεραπευόμενη θυρεοειδοπάθεια. Κύηση δεν επιτρέπεται και κατά τη διάρκεια θεραπείας με Peg-IFNα.

Η **κύρια παρενέργεια της RBV** είναι η αιμόλυση. Η χορήγηση RBV αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο φάρμακο, εγκυμοσύνη, θηλασμό, σοβαρή καρδιοπάθεια, χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα, νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min και/ή αιμοκάθαρση), και απαιτεί στενή παρακολούθηση σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας και/ή με καρδιαγγειακά νοσήματα. Η RBV έχει τερατογόνο δράση και γι' αυτό όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου, θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με RBV.

Η χρήση των νεότερων αντιαικών φαρμάκων, που αναπτύχθηκαν μετά τα BOC/TPV, συνοδεύεται κυρίως από τις παρενέργειες της Peg-IFNα και RBV όταν δίνονται σε συνδυασμό με Peg-IFNα και RBV, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές παρενέργειες όταν χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σχήματα χωρίς IFNα εκτός από τις παρενέργειες της RBV για όποιον συνδυασμό περιλαμβάνει RBV. Ειδικότερα, **η προσθήκη SMV σε Peg-IFNα και RBV** αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης εξανθήματος-κνησμού, φωτοευαισθησίας, υπερχοληρυθριναιμίας και δύσπνοιας, αλλά $<1\%$ των ασθενών χρειάζεται να διακόψουν το SMV λόγω παρενεργειών. Το **SMV** δεν πρέπει να συγχορηγείται με φάρμακα που αυξάνουν ή ελαττώνουν τη λειτουργία του κυττοχρώματος P450 3A, τα οποία επιφέρουν μείωση ή αύξησης των επιπέδων ορού του SMV, ενώ απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε συγχορήγησή του με φάρμακα που επηρεάζουν τη δράση της P-γλυκοπρωτεΐνης (πχ αντιεπιληπτικά, ριφαμπικίνη). Η προσθήκη **SOF ή DCV σε Peg-IFNα και RBV** δεν συνοδεύεται με νέες παρενέργειες ούτε αυξάνει τη συχνότητα παρενεργειών της Peg-IFNα και RBV. Το **DCV** δεν πρέπει να συγχορηγείται με φάρμακα που προκαλούν ισχυρή επαγωγή της λειτουργίας του κυττοχρώματος P450 3A ή της P-γλυκοπρωτεΐνης, ενώ απαιτείται αύξηση της δόσης του DCV σε 90 mg την ημέρα σε συγχορήγησή του με φάρμακα που προκαλούν μέτρια επαγωγή των παραπάνω ενζύμων

και μείωση της δόσης του σε 30 mg την ημέρα σε συγχορήγησή του με φάρμακα που προκαλούν αναστολή της λειτουργίας των παραπάνω ενζύμων. Το **SOF** και το **SOF/LDV** δεν πρέπει να συγχορηγούνται με φάρμακα που προκαλούν επαγωγή της P-γλυκοπρωτεΐνης, ενώ το SOF/LDV δεν πρέπει επίσης να συγχορηγείται με ροσουβαστατίνη ή SMV. Τα **PRV/r/OBV με ή χωρίς DSV** δεν πρέπει να συγχορηγούνται με φάρμακα που προκαλούν ισχυρή επαγωγή της P-γλυκοπρωτεΐνης, γκεμφμπροζίλη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, από το στόμα μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αντισυλληπτικά με αιθυλενοιστραδιόλη, πιμοζιδη και σιλδεναφίλη για πνευμονική υπέρταση. Όλα τα νεότερα αντιικά φάρμακα δεν πρέπει να συγχορηγούνται με αμιοδαρόνη.

Απόλυτες αντενδείξεις για τα σχήματα χωρίς IFNa δεν φαίνεται να υπάρχουν, εκτός από εξατομικευμένες υπερευαισθησίες και αντενδείξεις στο κάθε φάρμακο και τις αντενδείξεις της RBV για σχήματα που περιέχουν RBV. Το SMV δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου C κατά Child και το PRV/r/OBV σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου B ή C κατά Child. Το SOF και το SOF/LDV έχουν αντένδειξη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min.

B4. Θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με το γονότυπο (Πίνακας 2)

Τα αναδυόμενα, χωρίς IFNa, θεραπευτικά σχήματα πρέπει δυνητικά να αποτελέσουν την πρώτη θεραπευτική επιλογή για όλους τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη με βάση τα υψηλότερα ποσοστά SVR, την πολύ καλή ανοχή και ασφάλεια και την πρακτικώς απουσία αντένδειξης χρήσης τους σε όλες τις υποομάδες ασθενών. Το υψηλό κόστος τους, όμως, ίσως καθυστερήσει τη διαθεσιμότητά τους ή την περιορίσει σε ασθενείς με σοβαρότερη ένδειξη για θεραπευτική παρέμβαση. Για λόγους χαμηλότερου κόστους μπορεί να παραμένει ακόμη αποδεκτή η χρήση του συνδυασμού Peg-IFNa και RBV σε ασθενείς με ικανοποιητική πιθανότητα SVR σε αυτό το συνδυασμό.

B4.1. Σχήματα για γονότυπο 1

Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με γονότυπο 1 έχουν μέτρια πιθανότητα SVR (περίπου 45%) μετά θεραπεία με Peg-IFNa και RBV, η οποία συνήθως χορηγείται για 48 εβδομάδες, εκτός από μη κίρρωτικούς ασθενείς με αρχικά χαμηλή ιαιμία που επιτυγχάνουν RVR στις 4 εβδομάδες θεραπείας οπότε έχουν πιθανότητα SVR περίπου 90% με 24 εβδομάδες θεραπείας με Peg-IFNa και RBV. Οι συνδυασμοί των νεότερων αντιικών με Peg-IFNa και RBV και κυρίως τα αναδυόμενα σχήματα χωρίς IFNa φαίνεται να αποτελούν τις καλύτερες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με γονότυπο 1. Παρακάτω αναφέρονται με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφική γνώση τα αποδεκτά σχήματα θεραπείας ασθενών με γονότυπο 1.

B4.1.1. Peg-IFNα και RBV

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV (ο λιγότερο αποτελεσματικός αλλά και φθηνότερος συνδυασμός) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 με ήπια-μέτρια ίνωση, κατά προτίμηση με χαμηλή ιαιμία (HCV RNA \leq 800.000 IU/ml) ή CC γονότυπο IL28B. Η αποτελεσματικότητα του σχήματος εκτιμάται στις 4 εβδομάδες και η θεραπεία είναι σκόπιμο να συνεχίζει μέχρι τις 24 εβδομάδες μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR οπότε και έχουν υψηλή πιθανότητα SVR.

B4.1.2. SOF, Peg-IFNα και RBV

Ο τριπλός συνδυασμός SOF, Peg-IFNα και RBV, συγχρηγούμενα για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 1 έχει βρεθεί να είναι το πιο αποτελεσματικό (SVR: 89% συνολικά, 92% για γονότυπο 1a, 82% για γονότυπο 1b, 80% για κίρρωση) και πιο απλό θεραπευτικό σχήμα με Peg-IFNα, το οποίο δεν έχει ιδιαίτερα προβλήματα ασφάλειας ή ιικής αντοχής. Παρότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας του παραπάνω συνδυασμού για επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1, αναλύσεις ασθενών με ειδικά χαρακτηριστικά υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός αυτός είναι αποτελεσματικός και σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με Peg-IFNα και RBV. Επομένως, ο τριπλός αυτός συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με γονότυπο 1 χωρίς αντένδειξη για Peg-IFNα/RBV, που έχουν μικρή πιθανότητα SVR με Peg-IFNα και RBV (α) πρωτοθεραπευόμενοι με υψηλή ιαιμία ($>$ 800.000 IU/ml) και/ή σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, β) πρωτοθεραπευόμενοι με χαμηλή ιαιμία (\leq 800.000 IU/ml) και ήπια-μέτρια ίνωση που δεν έχουν επιτύχει RVR μετά 4 εβδομάδες Peg-IFNα και RBV] ή δεν έχουν ανταποκριθεί σε θεραπεία με Peg-IFNα και RBV.

B4.1.3. SMV, Peg-IFNα και RBV

Ο τριπλός συνδυασμός SMV, Peg-IFNα και RBV αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για τους ίδιους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για το συνδυασμό SOF, Peg-IFNα και RBV, εφόσον έχουν γονότυπο 1b ή γονότυπο 1a χωρίς μεταλλαγή Q80K. Ο συνδυασμός αυτός δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γονότυπο 1a και μεταλλαγή Q80K που έχουν χαμηλή πιθανότητα ανταπόκρισης (SVR: 58% σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς). Ο συνδυασμός SMV, Peg-IFNα και RBV χορηγείται για 12 εβδομάδες και ακολουθείται από θεραπεία με Peg-IFNα και RBV για ακόμη 12 εβδομάδες σε πρωτοθεραπευόμενους και υποτροπιάσαντες ασθενείς (SVR περίπου 80% και 78-86%, αντίστοιχα) ή για ακόμη 36 εβδομάδες σε ασθενείς με προηγούμενη μερική ή μηδενική ανταπόκριση σε θεραπεία με Peg-IFNα και RBV (SVR 75% και 50%, αντίστοιχα). Η πιθανότητα SVR επηρεάζεται επίσης από τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου (F0-F2: 83-85%, F3: 67-78%, F4: 58-65%). Η

θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν το HCV RNA είναι >25 IU/mL στις 4 εβδομάδες ή ανιχνεύσιμο στις 12 ή 24 εβδομάδες θεραπείας.

B4.1.4. SOF και SMV

Ο συνδυασμός SOF και SMV για 12 εβδομάδες έχει δειχθεί σε μελέτες φάσης II και III και σε δεδομένα της κλινικής πράξης ότι αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή για πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 (SVR: ≥95% σε πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς, 88% σε πρωτοθεραπευόμενους κίρρωτικούς, 79% σε επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς ασθενείς). Δεν είναι σαφές αν η προσθήκη RBV ή η παράταση της θεραπείας βελτιώνει την πιθανότητα SVR στους δύσκολους ασθενείς. Η πιθανότητα SVR είναι σαφώς χαμηλότερη σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με αναστολέα πρωτεάσης (BOC/TPV) και σε ασθενείς με γονότυπο 1a και μεταλλαγή Q80K, στους οποίους δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο συνδυασμός SOF και SMV.

B4.1.5. SOF και DCV

Ο συνδυασμός SOF και DCV έχει δειχθεί να αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 1 ανεξαρτήτως σοβαρότητας ίνωσης ή αποτυχίας σε προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα με Peg-IFNα και RBV με ή χωρίς BOC/TPV, αφού είναι ασφαλής και προσφέρει πολύ υψηλή πιθανότητα SVR (≥95%). Για την επίτευξη αυτών των αποτελεσμάτων, ο συνδυασμός SOF και DCV δίνεται για 12 εβδομάδες χωρίς RBV σε πρωτοθεραπευόμενους (κίρρωτικούς ή μη) και επαναθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς και για 12 εβδομάδες με RBV ή για 24 εβδομάδες χωρίς RBV για επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 1.

B4.1.6. SOF/LDV

Ο συνδυασμός SOF/LDV (συγχορηγούμενα σε ένα δισκίο) έχει δειχθεί σε μεγάλες μελέτες φάσης III ότι μπορεί να αποτελέσει ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 1 ανεξαρτήτως σοβαρότητας ίνωσης ή αποτυχίας σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV με ή χωρίς BOC/TPV, αφού είναι ασφαλής και προσφέρει πολύ υψηλή πιθανότητα SVR (94-100%). Η διάρκεια του συνδυασμού αυτού μπορεί να είναι 8 εβδομάδες σε μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 (SVR 94%) και 12 εβδομάδες για τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών με γονότυπο 1. Η προσθήκη RBV στο σχήμα 12 εβδομάδων με SOF/LDV ή η παράταση της διάρκειας θεραπείας με SOF/LDV στις 24 εβδομάδες αυξάνει την πιθανότητα SVR σε επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 1.

B4.1.7. PRV/r/OBV και DSV

Ο συνδυασμός PRV/r με OBV (συγχωρηγούμενα σε 1 δισκίο) και DSV, με ή χωρίς RBV, έχει δειχθεί σε μεγάλες μελέτες φάσεις III ότι αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 1 ανεξαρτήτως σοβαρότητας ίνωσης ή αποτυχίας σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV, αφού είναι ασφαλής και προσφέρει πολύ υψηλή πιθανότητα SVR (96-100%). Ο συνδυασμός αυτός χορηγείται για 12 εβδομάδες χωρίς RBV σε ασθενείς με γονότυπο 1b με ή χωρίς κίρρωση (SVR σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς: 99.5% με RBV έναντι 99% χωρίς RBV - SVR σε επαναθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς: 97% με RBV έναντι 100% χωρίς RBV - SVR σε πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς 100% χωρίς RBV). Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χορηγείται με RBV σε ασθενείς με γονότυπο 1a (SVR σε πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς: 97-98% με RBV έναντι 90% χωρίς RBV), στους οποίους η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες, εκτός από κίρρωτικούς ασθενείς με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση οι οποίοι ωφελούνται από παράταση της διάρκειας θεραπείας στις 24 εβδομάδες. (SVR με 12 εβδομάδες θεραπείας σε πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους αλλά χωρίς προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 1a: 92-100% – SVR σε επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 1a και προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση: 93% με 24 εβδομάδες και 80% με 12 εβδομάδες θεραπεία).

B4.2. Σχήματα για γονότυπο 2

Σήμερα, το ασφαλέστερο και πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα για ασθενείς με γονότυπο 2 είναι ο συνδυασμός SOF και RBV για 12 εβδομάδες. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία προτείνονται τα παρακάτω σχήματα.

B4.2.1. Peg-IFNα και RBV

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV για 24 εβδομάδες (ο φθηνότερος συνδυασμός) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2 χωρίς σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, όπου προσφέρει ικανοποιητική πιθανότητα SVR (περίπου 80%). Η διάρκεια της θεραπείας αυτής μπορεί να γίνει 12-16 εβδομάδες όταν τα προ θεραπείας επίπεδα HCV RNA ορού είναι ≤ 800.000 IU/mL και επιτευχθεί RVR στις 4 εβδομάδες θεραπείας.

B4.2.2. SOF και RBV

Ο συνδυασμός SOF και RBV προσφέρει 97% πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2, ενώ έχει άριστο προφίλ ασφάλειας και ανοχής. Επίσης, ο συνδυασμός SOF και RBV για 12 εβδομάδες προσφέρει 91-96%

πιθανότητα SVR σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 2 που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV και 60-88% πιθανότητα SVR σε τέτοιους επαναθεραπευόμενους ασθενείς με κίρρωση. Επομένως, ο συνδυασμός SOF και RBV για 12 εβδομάδες συστήνεται για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2 και σοβαρή ίνωση ή κίρρωση ή με αντένδειξη για Peg-IFNα, καθώς και για ασθενείς με γονότυπο 2 που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV. Το αν η πιθανότητα SVR των ασθενών με γονότυπο 2 και κίρρωση που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV βελτιώνεται με μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με SOF και RBV (πχ 16-20 εβδομάδες) ή ίσως με 12 εβδομάδες θεραπείας με τριπλό συνδυασμό Peg-IFNα, RBV και SOF δεν έχει διευκρινισθεί.

B4.3. Σχήματα για γονότυπο 3

Το άριστο θεραπευτικό σχήμα για ασθενείς με γονότυπο 3, ειδικά για δύσκολες υποομάδες, παραμένει αδιευκρίνιστο. Με βάση τα εγκεκριμένα αντιικά φάρμακα, προτείνονται τα παρακάτω σχήματα.

B4.3.1. Peg-IFNα και RBV

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV για 24 εβδομάδες μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 3 χωρίς σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, όπου προσφέρει πιθανότητα SVR 70-75%. Η διάρκεια της θεραπείας αυτής μπορεί να γίνει 16 εβδομάδες όταν τα προ θεραπείας επίπεδα HCV RNA ορού είναι ≤ 800.000 IU/mL και επιτευχθεί RVR στις 4 εβδομάδες θεραπείας.

B4.3.2. SOF, Peg-IFNα και RBV

Ο τριπλός συνδυασμός SOF με Peg-IFNα και RBV για 12 εβδομάδες μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 3 και σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, εφόσον δεν έχουν αντένδειξη στην Peg-IFNα, αφού έχει δείχθει να επιτυγχάνει ικανοποιητικά αποτελέσματα χωρίς σημαντικά προβλήματα ασφάλειας σε ασθενείς με γονότυπο 3 (SVR 85-95% ανάλογα με τον τύπο του ασθενούς).

B4.3.3. SOF και RBV

Ο συνδυασμός SOF και RBV για 24 εβδομάδες συστήνεται για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 3 και σοβαρή ίνωση ή κίρρωση ή αντένδειξη για Peg-IFNα, καθώς και για ασθενείς με γονότυπο 3 που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV, αφού είναι ασφαλής και προσφέρει πολύ καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα με βάση μελέτες φάσης III (SVR: >90% σε πρωτοθεραπευόμενους, 87% σε επαναθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς, 60% σε επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς). Το

αν η πιθανότητα SVR των ασθενών με γονότυπο 3 και κίρρωση που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV είναι υψηλότερη με τη θεραπεία 24 εβδομάδων με SOF και RBV ή με θεραπεία 12 εβδομάδων με τριπλό συνδυασμό Peg-IFNα, RBV και SOF δεν έχει διευκρινισθεί.

B4.3.4. SOF και DCV

Ο συνδυασμός SOF και DCV για 12 εβδομάδες συστήνεται για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 3 και σοβαρή ίνωση ή κίρρωση ή αντένδειξη για Peg-IFNα, καθώς και για ασθενείς με γονότυπο 3 που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV, αφού είναι ασφαλής και προσφέρει πολύ καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα με βάση μελέτες φάσης III σε μη κίρρωτικούς ασθενείς [SVR σε μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους 97% (73/75) και επαναθεραπευόμενους: 94% (32/34)] αλλά όχι σε ασθενείς με κίρρωση [SVR σε κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους 58% (11/19) και επαναθεραπευόμενους 69% (9/13)]. Οι κίρρωτικοί ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το συνδυασμό SOF και DCV μαζί με RBV, αφού αυξάνει την πιθανότητα SVR σε περίπου 83% (15/18). Η χορήγηση SOF, DCV και RBV για 16 εβδομάδες έχει δείχθει να επιτυγχάνει SVR σε 89% (16/18) των κίρρωτικών ασθενών με γονότυπο 3, ενώ είναι ασαφές εάν η χορήγηση του συνδυασμού αυτού για 24 εβδομάδες βελτιώνει περαιτέρω την πιθανότητα SVR σε κίρρωτικούς ασθενείς.

B4.3.5. SOF/LDV και RBV

Με βάση περιορισμένα αποτελέσματα σε πληθυσμό μίας χώρας, ο συνδυασμός SOF/LDV (συγχωρηγούμενα σε ένα δισκίο) σε συνδυασμό με RBV θεωρείται ότι ίσως αποτελεί θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 3 (100% SVR σε 26 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς -μόνον 5 με κίρρωση, 82% SVR σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς -μη κίρρωτικοί 89% ή 25/28, κίρρωτικοί 73% ή 16/22). Η πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 3 μετά 12 εβδομάδες θεραπεία με το συνδυασμό SOF/LDV ελαττώνεται σημαντικά εφόσον δεν συγχωρηγηθεί RBV (64% ή 16/25).

B4.4. Σχήματα για γονότυπο 4

Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με γονότυπο 4 έχουν μέτρια πιθανότητα SVR (περίπου 60-65%) μετά θεραπεία με Peg-IFNα και RBV, η οποία συνήθως χορηγείται για 48 εβδομάδες, εκτός από μη κίρρωτικούς ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR στις 4 εβδομάδες θεραπείας οπότε έχουν πιθανότητα SVR >90% με 24 εβδομάδες θεραπείας με Peg-IFNα και RBV.

Σήμερα οι συνδυασμοί των νεότερων αντιικών με Peg-IFNα και RBV και κυρίως τα αναδυόμενα σχήματα χωρίς IFNα φαίνεται να αποτελούν τις καλύτερες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με γονότυπο 4. Παρακάτω αναφέρονται με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφική γνώση τα αποδεκτά σχήματα θεραπείας ασθενών με γονότυπο 4.

B4.4.1. Peg-IFNα και RBV

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV (ο λιγότερο αποτελεσματικός αλλά και φθηνότερος συνδυασμός) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4 και ήπια-μέτρια ίνωση, κατά προτίμηση με CC γονότυπο IL28B. Η αποτελεσματικότητά του εκτιμάται στις 4 εβδομάδες και η θεραπεία είναι σκόπιμο να συνεχίζει μέχρι τις 24 εβδομάδες μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR και έχουν υψηλή πιθανότητα SVR.

B4.4.2. SOF, Peg-IFNα και RBV

Ο τριπλός συνδυασμός SOF, Peg-IFNα και RBV, συγχορηγούμενα για 12 εβδομάδες, έχει δειχθεί σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών να επιτυγχάνει SVR σε 96% (27/28) πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με γονότυπο 4. Παρότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας του παραπάνω συνδυασμού για επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4, αναλύσεις ασθενών με ειδικά χαρακτηριστικά υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός αυτός είναι αποτελεσματικός και σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με Peg-IFNα και RBV. Επομένως, ο τριπλός αυτός συνδυασμός θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με γονότυπο 4 και χωρίς αντένδειξη για Peg-IFNα/RBV, που έχουν μικρή πιθανότητα SVR με Peg-IFNα και RBV [α) πρωτοθεραπευόμενοι με υψηλή ιαιμία (>800.000 IU/ml) και/ή σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, β) πρωτοθεραπευόμενοι με χαμηλή ιαιμία (≤800.000 IU/ml) και ήπια-μέτρια ίνωση που δεν έχουν επιτύχει RVR μετά 4 εβδομάδες Peg-IFNα και RBV] ή δεν έχουν ανταποκριθεί σε θεραπεία με Peg-IFNα και RBV.

B4.4.3. SMV, Peg-IFNα και RBV

Ο τριπλός συνδυασμός SMV, Peg-IFNα και RBV (στα θεραπευτικά σχήματα και τους κανόνες διακοπής θεραπείας που περιγράφονται στους ασθενείς με γονότυπο 1) αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για τους ίδιους ασθενείς με γονότυπο 4 που είναι υποψήφιοι για το συνδυασμό SOF, Peg-IFNα και RBV, καθώς έχει δειχθεί ότι επιτυγχάνει SVR σε 83% (29/35) πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με γονότυπο 4, 86% (19/22) τέτοιων ασθενών με υποτροπή, 60% (6/10) τέτοιων ασθενών με μερική ανταπόκριση και 40% (16/40) τέτοιων ασθενών με μηδενική ανταπόκριση σε σχήμα Peg-IFNα και RBV.

B4.4.4. SOF και RBV

Ο συνδυασμός SOF και RBV για 24 εβδομάδες συστήνεται για ασθενείς με γονότυπο 4 και αντένδειξη για Peg-IFNα που είναι πρωτοθεραπευόμενοι ή έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV, καθώς έχει δειχθεί να επιτυγχάνει SVR στο 95% (36/38) πρωτοθεραπευομένων και 90% (38/42) επαναθεραπευομένων ασθενών με γονότυπο 4.

B4.4.5. SOF και SMV

Αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με γονότυπο 4, ο συνδυασμός SOF και SMV για 12 εβδομάδες (με βάση την αντιική δράση των φαρμάκων) μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική (εξίσου αποτελεσματική όπως και στο γονότυπο 1) θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 4 που είναι πρωτοθεραπευόμενοι και έχουν αντένδειξη για Peg-IFNα ή που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV. Η προσθήκη RBV θεωρείται πιθανόν να βελτιώνει την πιθανότητα SVR σε ασθενείς με κίρρωση ή αποτυχία σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV.

B4.4.6. SOF και DCV

Αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με γονότυπο 4, ο συνδυασμός SOF και DCV (με βάση την αντιική δράση των φαρμάκων) μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική (εξίσου αποτελεσματική όπως και στο γονότυπο 1) θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 4 που είναι πρωτοθεραπευόμενοι και έχουν αντένδειξη για Peg-IFNα ή που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV. Η ακριβής ιδανική διάρκεια αυτού του συνδυασμού σε ασθενείς με γονότυπο 4 δεν είναι γνωστή. Προς το παρόν, συστήνεται να χορηγείται για 12 εβδομάδες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και για 24 εβδομάδες σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV. Η προσθήκη RBV θεωρείται πιθανόν να βελτιώνει την πιθανότητα SVR σε ασθενείς με κίρρωση ή αποτυχία σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV.

B4.4.7. SOF/LDV

Ο συνδυασμός SOF/LDV (συγχορηγούμενα σε ένα δισκίο) για 12 εβδομάδες μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 4 που είναι πρωτοθεραπευόμενοι και έχουν αντένδειξη για Peg-IFNα ή που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV. Πρόδρομα δεδομένα δείχνουν ότι το σχήμα αυτό επιτυγχάνει ικανοποιητική SVR (95% ή 20/21) σε ασθενείς με γονότυπο 4.

B4.4.8. PRV/r/OBV

Ο συνδυασμός PRV/r/OBV(συγχρηγούμενα σε 1 δισκίο) για 12 εβδομάδες αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4 και αντένδειξη για Peg-IFNα καθώς έχει δειχθεί να επιτυγχάνει SVR στο 91% (40/44) πρωτοθεραπευόμενων ασθενών. Η προσθήκη RBV φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα SVR σε 100% (42/42) σε μη κίρρωτικούς και 96% (52/54) σε κίρρωτικούς ασθενείς. Ο ίδιος συνδυασμός με RBV για 12 εβδομάδες αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 4 και αντένδειξη για Peg-IFNα ή σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV καθώς έχει δειχθεί να επιτυγχάνει SVR στο 100% (49/49) επαναθεραπευόμενων ασθενών.

B4.5. Σχήματα για γονότυπο 5 ή 6

Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6, οι οποίοι είναι εξαιρετικά σπάνιοι στην Ελλάδα. Παρακάτω αναφέρονται με βάση την υπάρχουσα περιορισμένη βιβλιογραφική γνώση τα αποδεκτά σχήματα θεραπείας ασθενών με γονότυπο 5 ή 6.

B4.5.1. Peg-IFNα και RBV

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6 με ήπια-μέτρια ίνωση, κατά προτίμηση με CC γονότυπο IL28B. Η αποτελεσματικότητα του σχήματος εκτιμάται στις 4 εβδομάδες και η θεραπεία είναι σκόπιμο να συνεχίζει μέχρι τις 24 εβδομάδες μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR και έχουν υψηλή πιθανότητα SVR.

B4.5.2. SOF, Peg-IFNα και RBV

Ο τριπλός συνδυασμός SOF, Peg-IFNα και RBV, συγχρηγούμενα για 12 εβδομάδες σε μικρό αριθμό πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με γονότυπο 5 ή 6 έχει δειχθεί να επιτυγχάνει 100% SVR (7/7). Παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας του παραπάνω συνδυασμού για επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6, αναλύσεις ασθενών με ειδικά χαρακτηριστικά υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός αυτός είναι αποτελεσματικός και σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με Peg-IFNα και RBV. Επομένως, ο τριπλός αυτός συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6 χωρίς αντένδειξη για Peg-IFNα/RBV, που είναι: α) πρωτοθεραπευόμενοι με σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, β) πρωτοθεραπευόμενοι με ήπια-μέτρια ίνωση που δεν έχουν επιτύχει RVR μετά 4 εβδομάδες Peg-IFNα και RBV, γ) μη ανταποκριθέντες σε θεραπεία με Peg-IFNα και RBV.

B4.5.3. SOF και RBV

Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6, ο συνδυασμός SOF και RBV για 24 εβδομάδες συστήνεται για ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6 και αντένδειξη για Peg-IFNα που είναι πρωτοθεραπευόμενοι ή έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV, καθώς με βάση την αντιική δράση των φαρμάκων, αναμένεται η ίδια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6 όπως και σε ασθενείς με γονότυπο 4.

B4.5.4. SOF/LDV

Λίγα πρόδρομα δεδομένα σε 25 πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 6 δείχνουν ότι ο συνδυασμός SOF/LDV (συγχορηγούμενα σε ένα δισκίο) μπορεί να είναι αποτελεσματικός και σε αυτή την ομάδα ασθενών (SVR: 96%).

B5. Θεραπευτικά σχήματα σε ειδικές ομάδες ασθενών

B5.1. Ασθενείς με αντένδειξη λήψης RBV

Οι ασθενείς με αντένδειξη για RBV είναι υποψήφιοι για θεραπεία με τα νέα αντιικά σχήματα χωρίς IFNα και RBV, όπως αυτά περιγράφονται παραπάνω ανάλογα το γονότυπο (περιγράφονται στα κεφάλαια B4.1, B4.3 και B4.4).

B5.2. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση (στάδιο Child B ή C) πρέπει να έχουν άμεση προτεραιότητα για θεραπεία με σχήματα χωρίς IFNα και ιδανικά χωρίς RBV. Τα σχήματα αυτά περιγράφονται λεπτομερώς παραπάνω ανά γονότυπο. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι προς το παρόν υπάρχουν δεδομένα κυρίως για σχήματα με SOF και RBV, SOF/LDV ή SOF και DCV, που έχουν δειχθεί να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση σταδίου Child B και σπανιότερα σταδίου Child C. Το SMV αντενδείκνυται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου Child C και το PRV/r/OBV αντενδείκνυται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου Child B ή C. Γενικώς, η θεραπεία ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να εξατομικεύεται και να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα. Η κύρια αντιμετώπιση των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου Child C παραμένει η μεταμόσχευση ήπατος. Αντιική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις ασθενών σταδίου Child C με πιθανότητες υποστροφής της ηπατικής λειτουργίας.

B5.3. Ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος

Ασθενείς με υποτροπή της HCV λοίμωξης μετά μεταμόσχευση ήπατος και επιταχυνόμενη φυσική πορεία της νόσου πρέπει επίσης να έχουν προτεραιότητα για

θεραπεία με σχήματα χωρίς IFNα, όπως περιγράφονται λεπτομερώς παραπάνω ανά γονότυπο. Αρχικά δοκιμάστηκαν οι συνδυασμοί SOF και RBV καθώς και SOF και Peg-IFNα και RBV για 24-48 εβδομάδες που βρέθηκαν να επιτυγχάνουν SVR 62-70% σε 40 ασθενείς με υποτροπή και 85 ασθενείς με σοβαρή υποτροπή της HCV λοίμωξης μετά μεταμόσχευση ήπατος (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με κίρρωση). Πιο πρόσφατα, δοκιμάστηκαν ο συνδυασμός SOF/LDV και RBV για 12 ή 24 εβδομάδες που βρέθηκε να επιτυγχάνει SVR 96-98% σε 162 ασθενείς με ήπια-σοβαρή ίνωση ή αντιροπούμενη κίρρωση και SVR 81% σε 52 ασθενείς με μη αντιροπούμενη κίρρωση, καθώς και ο συνδυασμός PRV/r με OBV και DSV και RBV για 24 εβδομάδες που βρέθηκε να επιτυγχάνει SVR 97% σε 34 ασθενείς με ήπια-μέτρια ίνωση λόγω υποτροπής της HCV λοίμωξης μετά μεταμόσχευση ήπατος. Επίσης, έχουν αναφερθεί επιτυχείς θεραπευτικές παρεμβάσεις με SOF και SMV ή με SOF και DCV σε αυτή την ομάδα ασθενών. Το SOF, SOF/LDV και DCV δεν φαίνεται να έχουν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους, ενώ το SMV δεν φαίνεται να έχει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το τακρόλιμους αλλά δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη λόγω αλληλεπιδράσεων. Η χρήση του συνδυασμού PRV/r/OBV αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα τακρόλιμους και κυκλοσπορίνης, τα οποία χρειάζονται αναπροσαρμογή της δόσης τους σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό αυτό (τακρόλιμους: 0.5 mg ανά εβδομάδα ή 0.2 mg ανά 72 ώρες, κυκλοσπορίνη: 20% της προηγούμενης δόσης).

B5.4. Ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη

Οι ενδείξεις για τη θεραπεία του HCV σε ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη είναι σήμερα παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με μόνον HCV λοίμωξη. Επίσης, τα ίδια θεραπευτικά σχήματα, όπως περιγράφονται παραπάνω ανά γονότυπο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη, αφού τα αναμενόμενα ποσοστά SVR είναι παρόμοια. Ως προς τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα θα πρέπει να προσεχθούν τα ακόλουθα. Σε χρήση σχήματος με SMV, απαγορεύεται η χρήση σχημάτων με cobicistat, efavirenz, delavirdine, etravirine, nevirapine, ritonavir και κάθε αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, ενώ επιτρέπεται η χρήση raltegravir, maraviroc, rilpivirine, tenofovir, emtricitabine, lamivudine και abacavir. Σε χρήση σχήματος με DCV, η ημερήσια δόση του DCV θα πρέπει να ελαττώνεται στα 30 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν atazanavir/ritonavir ή cobicistat (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir) και να αυξάνεται στα 90 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν efavirenz. Η χρήση του DCV θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν darunavir, lopinavir, etravirine ή nevirapine. Δεν έχουν αναφερθεί φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις του SOF με αντιρετροϊκά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Το SOF/LDV δεν πρέπει να συγχωρηγείται με το συνδυασμό cobicistat (elvitegravir, cobicistat,

emtricitabine and tenofovir) ή με tirpanavir/ritonavir. Σε σχήματα με χρήση PRV/r/OBV δεν επιτρέπεται η ταυτόχρονη χρήση efavirenz, rilpivirine ή lopinavir.

B5.5. Ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωση

Οι ενδείξεις για τη θεραπεία του HCV σε ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωση ή ακόμη και με τριπλή HCV, HBV και HDV συλλοίμωση είναι σήμερα παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με μόνον HCV λοίμωξη. Επίσης, τα ίδια θεραπευτικά σχήματα, όπως περιγράφονται παραπάνω ανά γονότυπο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωση, αφού τα αναμενόμενα ποσοστά SVR είναι παρόμοια.

B.5.6. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια

Υπάρχουν σχετικά περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι ενδείξεις για θεραπεία του HCV σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με μόνον HCV λοίμωξη. Σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού, η θεραπεία για HCV είναι προτιμότερο να γίνεται πριν τη μεταμόσχευση.

Οι δόσεις των HCV φαρμάκων συχνά χρειάζονται τροποποίηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η Peg-IFNα-2a χορηγείται σε εβδομαδιαία δόση 135 μg ανεξαρτήτως Β.Σ. σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min ή σε αιμοκάθαρση. Η δόση της Peg-IFNα-2b πρέπει να μειώνεται κατά 25% σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min και κατά 50% σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min συμπεριλαμβανομένων ασθενών σε αιμοκάθαρση (δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της Peg-IFNα-2b σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15 ml/min). Η RBV χορηγείται σε ημερήσια δόση 200 και 400 mg εναλλάξ σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30-50 ml/min και σε ημερήσια δόση 200 mg σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min συμπεριλαμβανομένων ασθενών σε αιμοκάθαρση.

Οι δόσεις των SMV, DCV, PRV/r/OBV και DSV δεν φαίνεται να χρειάζονται τροποποίηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η δόση του SOF και του SOF/LDV δεν χρειάζεται τροποποίηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, αλλά τα φάρμακα αυτά δεν συστήνεται να χορηγούνται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min ή σε αιμοκάθαρση. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 10-30 ml/min, η μισή δόση SOF (δηλαδή 200 mg την ημέρα ή ίσως 400 mg κάθε 48 ώρες) είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε αυτή την ομάδα ασθενών.

B.5.7. Παιδιά με HCV λοίμωξη

Ο κίνδυνος της κάθετης μετάδοσης του HCV από HCV θετική έγκυο γυναίκα είναι μικρότερος από 5%. Η παρουσία HCV και HIV συλλοίμωσης ή τα υψηλά επίπεδα HCV

RNA ορού στη μητέρα αυξάνουν τον κίνδυνο, ενώ η εκλεκτική καισαρική τομή δεν ελαττώνει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης του HCV. Ο μόνος τρόπος εξάλειψης του κινδύνου κάθετης μετάδοσης από HCV θετικές γυναίκες είναι η έγκαιρη επιτυχής θεραπεία του HCV και η τεκνοποίηση μετά την πάροδο κάποιων μηνών (6 μηνών σε περίπτωση λήψης RBV) από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι HCV θετικές μητέρες μπορούν να θηλάσουν. Η διάγνωση της HCV λοίμωξης σε νεογνά HCV θετικών μητέρων βασίζεται στην ανίχνευση HCV RNA ορού σε 2 μετρήσεις στο 2^ο και 6^ο μήνα ή σε ανίχνευση anti-HCV μετά το 18^ο μήνα του παιδιού. Αναφέρεται ότι 20% των παιδιών με κάθετη μετάδοση του HCV επιτυγχάνουν αυτόματη κάθαρση του HCV μέχρι την ηλικία των 5 ετών.

Οι ενδείξεις θεραπείας του HCV στα παιδιά είναι ίδιες με εκείνες στους ενήλικες ασθενείς. Μόνον ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά με HCV λοίμωξη, αφού μόνον η Peg-IFNα (η Peg-IFNα-2a από την ηλικία των 5 ετών και η Peg-IFNα-2b από την ηλικία των 3 ετών) και η RBV έχουν εγκριθεί για χρήση σε παιδιά μέχρι σήμερα. Οι συνιστώμενες δόσεις για παιδιά με HCV λοίμωξη είναι 180 μg/1,73 m² εβδομαδιαίως για την Peg-IFNα-2a, 60 μg/m² εβδομαδιαίως για την Peg-IFNα-2b και 15 mg/kg ημερησίως για τη RBV. Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας στα παιδιά είναι ίδια με τη διάρκεια των σχημάτων Peg-IFNα και RBV στους ενήλικες και εξαρτάται από τον HCV γονότυπο.

B6. Παρακολούθηση ασθενών υπό θεραπεία και μετά τη διακοπή της θεραπείας

B6.1. Προ θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να γίνονται

1) Προσδιορισμός του HCV RNA ορού (με ευαίσθητη ποσοτική μέθοδο) και του HCV γονοτύπου.

2) Έλεγχος επιπέδων TSH, T₄, T₃, εφόσον ο ασθενής πρόκειται να λάβει σχήμα με Peg-IFNα, που μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του θυρεοειδούς.

3) Επίσης σε πιθανή έναρξη σχήματος με Peg-IFNα, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και/ή βυθοσκόπηση σε ασθενείς ηλικίας >50 ετών και/ή με ιστορικό καρδιοπάθειας (για το ΗΚΓ) και/ή με σακχαρώδη διαβήτη ή αρτηριακή υπέρταση (για τη βυθοσκόπηση).

4) Έλεγχος για τυχόν εγκυμοσύνη σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ενημέρωση αρρένων και θηλέων ασθενών για ιδιαίτερη προσοχή προς αποφυγή τεκνοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

5) Εκτίμηση της σοβαρότητας της ηπατικής ίνωσης. Η βιοψία ήπατος αποτελεί την ιδανική εξέταση, αλλά μη επεμβατικές μέθοδοι, όπως ελαστογραφία ήπατος (συνήθως με Fibroscan) ή ορολογικές μέθοδοι, είναι ευρέως αποδεκτές.

6) Ίσως έλεγχος των πολυμορφισμών της ιντερλευκίνης 28B [IL28B, rs12979860, rs8103142 (Lys 70 Arg)] σε ασθενείς με γονότυπο 1, 4, 5 ή 6, εφόσον υπάρχει περίπτωση θεραπείας τους με σχήμα με Peg-IFNα.

B.6.2. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

1) Γενική αίματος. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με σχήμα με Peg-IFNα και/ή RBV, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται τουλάχιστον ανά μήνα σε κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο με γενική αίματος (και ALT/AST σε σχήμα με Peg-IFNα). Σε περίπτωση ηλικιωμένων και/ή κίρρωτικών ασθενών ή ασθενών που παρουσιάζουν σημαντική μεταβολή της αιμοσφαιρίνης (Hb), ο έλεγχος είναι χρήσιμο να είναι συχνότερος (ανά 2 εβδομάδες) τουλάχιστον τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Σε περίπτωση σημαντικής πτώσης της συγκέντρωσης της Hb, του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροφίλων) και/ή του αριθμού των αιμοπεταλίων, απαιτείται πιθανόν τροποποίηση της δόσης και ίσως διακοπή της RBV και/ή Peg-IFNα (Πίνακας 3).

2) HCV RNA ορού. Ελέγχεται στο τέλος της θεραπείας και στις 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (SVR) σε όλα τα θεραπευτικά σχήματα. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν SVR ίσως είναι σκόπιμο να επανελέγχονται με HCV RNA ένα έτος μετά τον έλεγχο για SVR. Μετρήσεις HCV RNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτούνται για σχήματα με Peg-IFNα για να αποφασισθεί η τυχόν βράχυνση ή διακοπή της θεραπείας (περιγράφονται εν συντομία μαζί με το κάθε σχήμα). Το σχήμα SOF, Peg-IFNα και RBV καθώς και όλα τα σχήματα χωρίς Peg-IFNα δεν απαιτούν έλεγχο του HCV RNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

3) Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας. Όλοι ασθενείς με κίρρωση ανεξαρτήτως επίτευξης SVR θα πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχογράφημα κάθε 6 μήνες για πιθανή ανάπτυξη ΗΚΚ.

Πίνακας 1. Ορισμοί ανταπόκρισης στη θεραπεία χρόνιας HCV λοίμωξης.

Ιολογική ανταπόκριση (VR: virological response)	Ταχεία (RVR, Rapid VR): μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού με ευαίσθητη PCR (≤ 50 IU/ml για συνδυασμό Peg-IFNa και RBV ή ≤ 10 IU/ml για τριπλά σχήματα με αναστολέα πρωτεάσης) στο τέλος των 4 εβδομάδων θεραπείας Πρώιμη (EVR, Early VR): HCV RNA ορού μη ανιχνεύσιμο με ποσοτική μεθοδολογία ή ελαττωμένο κατά $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV. Μηδενική ανταπόκριση (Null Response, NR): μη ελάττωση $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL των επιπέδων HCV RNA σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV. Μερική ανταπόκριση (Partial Response, PR): ελάττωση $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL των επιπέδων HCV RNA σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, αλλά μη επίτευξη μη ανιχνεύσιμου HCV RNA μετά τουλάχιστον 24 εβδομάδων θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV. Τέλος θεραπείας (EOT-VR, End-Of-Therapy VR): μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού με ευαίσθητη PCR στο τέλος της θεραπείας. Μακροχρόνια (SVR, Sustained VR): μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού με ευαίσθητη PCR στις 12 ή 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.
Βιοχημική ανταπόκριση (μόνον για ασθενείς με αρχικά αυξημένα ALT)	Τέλος θεραπείας (EOT-BR, End-Of-Therapy Biochemical Response): φυσιολογική ALT στο τέλος της θεραπείας. Μακροχρόνια (SBR, Sustained Biochemical Response): φυσιολογική ALT κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
Ιστολογική ανταπόκριση	Ελάττωση νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας κατά ≥ 2 βαθμούς (κλίμακας Knodell ή Ishak) χωρίς επιδείνωση ίνωσης σε σύγκριση με τις προ θεραπείας ιστολογικές αλλοιώσεις

PCR: αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, Peg-IFNa: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα, RBV: ριμπαβιρίνη.

Πίνακας 2. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανάλογα με το γονότυπο.

	Γονότυπος 1	Γονότυπος 2	Γονότυπος 3	Γονότυπος 4	Γονότυπος 5 ή 6
Peg-IFNα+RBV (PR)	x24 ή 48 εβδ.	x12-16 ή 24 εβδ.	x16 ή 24 εβδ.	x24 ή 48 εβδ.	x24 ή 48 εβδ.
SOF+PR	x12 εβδ.		x12 εβδ.	x12 εβδ.	x12 εβδ.
SMV+PR / PR*	x12 / 12 ή 36 εβδ. (όχι σε 1a με Q80K)			x12 / 12 ή 36 εβδ.	
SOF+RBV*	x24 εβδ.	x12 εβδ.	x24 εβδ. (όχι σε επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς)	x24 εβδ.	x24 εβδ.
SOF+SMV*	x12 εβδ. (όχι σε 1a με Q80K)			x12 εβδ.	
SOF+DCV SOF+DCV+RBV	x12 x12 εβδ. (για επαναθερα- πευόμενους με κίρρωση)		x12 εβδ. (όχι κίρρωση) x12-24 εβδ. (κίρρωση)	x12 ή 24 εβδ.	
SOF/LDV SOF/LDV+RBV	x12 εβδ. (x8 εβδ. για πρωτοθε- ραπευόμενους χωρίς κίρρωση, x12 εβδ. (για επαναθεραπευ- όμενους με κίρρωση)		x12 εβδ. (δεν συστήνεται λόγω περιορισμένων δεδομένων)	x12 εβδ.	
PRV/r/OBV+DSV+RBV*	x12 [#] εβδ. για 1a				
PRV/r/OBV+DSV*	x12 εβδ. για 1b				
PRV/r/OBV+RBV				x12 εβδ.	

*Όχι για ασθενείς με αποτυχία σε σχήμα με BOC/TPV, [#]x24 εβδ. για επαναθεραπευόμενους με προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση.

Peg-IFNα: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα, RBV: ριμπαβιρίνη, SOF: sofosbuvir, SMV: simeprevir, DCV: daclatasvir, LDV: ledipasvir, PRV/r: paritaprevir με ritonavir, OBV: ombitasvir, DSV: dasabuvir

Πίνακας 3. Μείωση δόσεων ή διακοπή φαρμάκων χρόνιας ηπατίτιδας C για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

	Μείωση Δόσης*	Διακοπή φαρμάκου**
Αιμοσφαιρίνη & δόση RBV -ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο -ασθενείς με καρδιακή νόσο	<10 (≥8.0) g/dL Μείωση ≥2 g/dL σε 4 εβδ.	<8.0 g/dL <12 g/dL
Ουδετερόφιλα & δόση Peg-IFNα	<750 (≥500) /mm ³ #	<500/mm ³ #
Αιμοπετάλια & δόση Peg-IFNα	<50.000 (≥25.000) /mm ³ #	<25.000/mm ³ #

RBV: ριμπαβιρίνη, Peg-IFNα: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα.

*Εφόσον απαιτηθεί μείωση δόσης φαρμάκου, η δόση της RBV ελαττώνεται κατά 200 mg ημερησίως και η Peg-IFNα στα 3/4 ή συνηθέστερα στο 1/2 της αρχικής δόσης ανάλογα με τον ασθενή και τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Η μείωση της δόσης της RBV κατά 200 mg ημερησίως μπορεί να ξεκινήσει και πριν την πτώση Hb σε επίπεδα <10 g/dL σε ασθενείς που παρουσιάζουν μείωση της Hb κατά >3 g/dL σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα. Εφόσον η ανεπιθύμητη αντίδραση παραμένει, αλλά δεν εμπίπτει στα όρια διακοπής της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου σε μειωμένη δόση μπορεί να συνεχισθεί. Εάν υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια, επιχειρείται σταδιακή αύξηση της δόσης του φαρμάκου με στόχο την αρχική δόση, εάν αυτό είναι εφικτό.

**Σε ανάγκη διακοπής της RBV, μπορεί να συνεχίσει η θεραπεία μόνο με Peg-IFNα εφόσον πρόκειται για διπλό σχήμα Peg-IFNα και RBV, ή διακόπτονται όλα τα φάρμακα εφόσον πρόκειται για τριπλό σχήμα με αναστολέα πρωτεάσης και Peg-IFNα και RBV. Σε διακοπή Peg-IFNα, διακόπτονται όλα τα φάρμακα.

#Η ελάττωση του αριθμού των ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων είναι συνήθως χωρίς κλινικές συνέπειες και γι' αυτό πρόσφατες οδηγίες προτείνουν μείωση δόσεων Peg-IFNα και διακοπή φαρμάκων για αριθμούς ουδετεροφίλων <500/mm³ και <300/mm³ και αριθμούς αιμοπεταλίων <30.000/mm³ και <20.000/mm³, αντίστοιχα.