

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Σύγχρονες απόψεις στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (hepatitis C virus, HCV) αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκόσμια. Σοβαρές επιπλοκές της χρόνιας λοίμωξης είναι η κίρρωση, η πυλαία υπέρταση, η ηπατική ανεπάρκεια και η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Τα άτομα με χρόνια λοίμωξη έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Στόχος της θεραπείας είναι η ίαση από τη λοίμωξη, προκειμένου να αποφευχθούν επιπλοκές που σχετίζονται με το ήπαρ αλλά και με εξωηπατικές εκδηλώσεις. Για πολλά έτη, η θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης είχε αποδειχθεί ανεπαρκής. Είκοσι πέντε έτη μετά την ανακάλυψη του HCV, νέα φάρμακα έχουν εγκριθεί, τα οποία χορηγούνται από το στόμα σε συνδυασμούς, με ποσοστά ίασης >90%. Οι τρέχουσες στρατηγικές θεραπείας βασίζονται στον συνδυασμό άμεσης δράσης αντι-ιικών φαρμάκων. Τέσσερις κατηγορίες αντι-ιικών φαρμάκων είναι διαθέσιμες: αναστολείς πρωτεάσης NS3-4A, αναστολείς νουκλεοτιδίου αναλόγου του HCV RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση, μη νουκλεοσιδική αναστολείς αναλόγου του HCV RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση και αναστολείς NS5A. Τα φάρμακα αυτά επιτρέπουν την απλοποιημένη και βραχύχρονη θεραπεία, είναι καλύτερα ανεκτά και περισσότερο αποτελεσματικά από τη θεραπεία με ιντερφερόνη, ενώ αποτελούν την καλύτερη επιλογή, αν είναι διαθέσιμα. Μια νέα συναρπαστική εποχή στην Ηπατολογία έχει μόλις αρχίσει.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός της ηπατίτιδας C (hepatitis C virus, HCV) είναι RNA-ιός που ανήκει στην οικογένεια flaviviridae. Το γονιδίωμα του ιού παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια (πολυμορφία). Υπάρχουν 7 γονότυποι, με τον γονότυπο 1 να επικρατεί σε συχνότητα.<sup>1</sup> Η λοίμωξη από τον HCV δεν καταλείπει ανοσία προς το ίδιο ή προς άλλο στέλεχος του ιού.

Παγκόσμια, 130–180 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από χρόνια HCV λοίμωξη.<sup>2,3</sup> Σε αυτούς προστίθενται 3–4 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις κάθε χρόνο, ενώ 700.000 πεθαίνουν ετησίως.<sup>4,5</sup> Το 40% των ασθενών έχουν ήδη κίρρωση κατά τη διάγνωση. Το 25% των περιπτώσεων κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) παγκόσμια οφείλονται στον HCV. Στη χώρα μας υπολογίζεται ότι 200.000 άτομα πάσχουν από χρόνια HCV λοίμωξη.

Ο ιός μεταδίδεται παρεντερικά,<sup>6</sup> με μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του, μεταμόσχευση μολυσμένου οργάνου, αιμοκάθαρση, ιατρογενώς (τρύπημα με μολυσμένη βελόνη ή εργαλείο, χρήση βελόνων και συρίγγων πολλαπλών

χρήσεων παλαιότερα), επεμβάσεις αισθητικής<sup>7,8</sup> (δερματοστιξίες-τατουάζ, τρύπημα σημείων του σώματος κ.λπ.) και με ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών (ο σύγχρονος τρόπος μετάδοσης). Η σεξουαλική μετάδοση του HCV είναι δύσκολη και αυξάνει σε άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ή με σεξουαλικές πρακτικές μεγάλου κινδύνου μετάδοσης<sup>9</sup> (πρόκληση αιμορραγίας, τραυματισμού ή κατά τη διάρκεια της εμμηνόρροιας). Ο κίνδυνος σεξουαλικής μετάδοσης είναι πολύ χαμηλότερος σε σχέση με τον ιό της ηπατίτιδας B (hepatitis B virus, HBV) και τον ιό της ανθρωπίνης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus, HIV). Η κάθετη μετάδοση (από μητέρα στο παιδί κατά τον τοκετό) του HCV είναι δύσκολη<sup>10</sup> (2–7%), ενώ ο θηλασμός δεν μεταδίδει τον HCV και δεν πρέπει να διακόπτεται ή να αποφεύγεται.<sup>11</sup> Η ενδοοικογενειακή μετάδοση του ιού είναι δύσκολη. Στο 30–40% των ασθενών με ηπατίτιδα C δεν αποκαλύπτεται ποτέ έκθεση σε κάποιον γνωστό παράγοντα κινδύνου (αφανής παρεντερική μετάδοση, σποραδικές περιπτώσεις).

Τα δύο τελευταία έτη καινοτόμες θεραπείες της χρόνιας HCV λοίμωξης επιτυγχάνουν εκρίζωση του ιού σε

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(6):751–767  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(6):751–767

Σ.Μ. Σιασιάκου,  
Σ.Π. Ντουράκης

Β΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο  
«Ιπποκράτειο», Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Ιατρική Σχολή, Αθήνα

Current options in chronic  
hepatitis C treatment

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Άμεσης δράσης αντι-ιικά φάρμακα  
Ιός ηπατίτιδας C  
Λεντιπασβίρη  
Ντακλατασβίρη  
Ντασαμπουβίρη  
Ομπιτασβίρη  
Παριταπρεβίρη  
Σιμεπρεβίρη  
Σοφοσμπουβίρη

Υποβλήθηκε 7.2.2016  
Εγκρίθηκε 15.2.2016

υψηλό ποσοστό. Σκοπός της εν λόγω ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των σύγχρονων απόψεων στη θεραπεία της ηπατίτιδας C όπως αυτές εκφράζονται από τα αποτελέσματα πρόσφατων κλινικών μελετών και αποτυπώνονται στις συστάσεις διεθνών επιστημονικών φορέων.

## 2. ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η διάγνωση της οξείας και της χρόνιας HCV λοίμωξης βασίζεται στον προσδιορισμό των αντισωμάτων έναντι δομικών και μη δομικών πρωτεϊνών του ιού (ορολογική διάγνωση) και στην απομόνωση των πυρηνικών οξέων του (HCV RNA ιαμίας) με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) στον ορό (ιολογική διάγνωση). Ο μέσος χρόνος επώασης της οξείας ηπατίτιδας C είναι 6–12 εβδομάδες. Το κλινικό της φάσμα είναι ευρύ και συχνά ακολουθεί υποκλινική πορεία<sup>12</sup> (εικ. 1). Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας C βασίζεται στην οροαναστροφή,<sup>13,14</sup> δηλαδή στην ανίχνευση αντισωμάτων (αντι-HCV) σε άτομα όπου δεν προϋπήρχαν. Όταν αυτό δεν είναι σαφές, βασίζεται στη συνυπάρχουσα μεγάλη αύξηση των αμινοτρανσφερασών (>10πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής) και στην ιαμία. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εργαστηριακή μέθοδος αναζήτησης αντισωμάτων κλάσης IgM. Άτομα με θετικά αντι-HCV πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία HCV RNA ιαμίας. Η παρουσία της ιαμίας είναι το μοναδικό στοιχείο που διαφοροποιεί την παλαιά ιαθείσα λοίμωξη C από την ενεργό. Εάν ο έλεγχος είναι αρνητικός, η οροθετικότητα παριστά παλαιά ιαθείσα λοίμωξη (αυτόματα μετά την οξεία λοίμωξη ή μετά από θεραπεία) ή, σπάνια, ψευδώς θετική εξέταση.<sup>15</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι σε άτομα με κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις πιθανής HCV

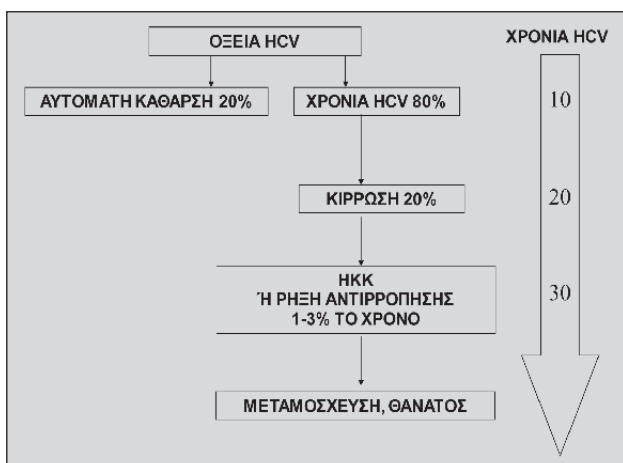
λοίμωξης (π.χ. έκθεση σε παράγοντα κινδύνου για HCV με ή χωρίς αύξηση των τρανσαμινασών) μία μόνο αρνητική εξέταση για HCV RNA δεν αποκλείει την HCV λοίμωξη και χρειάζεται επανεξέταση για τον αποκλεισμό πολύ χαμηλών επιπέδων ιαμίας. Άτομα οροαρνητικά, μετά από πιθανή έκθεση στον ιό τους προηγούμενους 6 μήνες ή σε έδαφος ανοσοκαταστολής (π.χ. άτομα σε χρόνια αιμοκάθαρση), πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία ιαμίας.<sup>16</sup> Επίσης, ο έλεγχος για HCV RNA στον ορό διενεργείται για την παρακολούθηση της θεραπείας και για τη διάγνωση της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (ίαση).

Η οξεία ηπατίτιδα C μεταπίπτει σε χρονιότητα στο 80% των περιπτώσεων. Από αυτούς, το 20% θα αναπτύξει κίρρωση τα επόμενα 20–30 έτη. Ποσοστό 1–3% των κίρρωτικών ασθενών αναπτύσσει ΗΚΚ κάθε χρόνο. Δεν μπορεί να προβλεφθεί με βεβαιότητα ποιοι από τους ασθενείς θα αναπτύξουν κίρρωση ή ΗΚΚ. Η ταυτόχρονη παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας B και η κατάχρηση οινόπνευματος επιταχύνουν την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C σε κίρρωση. Επίσης, οι ασθενείς με συλλοίμωση HCV-HIV παρουσιάζουν επιδείνωση της φυσικής πορείας και των δύο χρόνιων ιογενών νοσημάτων και απαιτούν θεραπευτική αντιμετώπιση και προς τους δύο ιούς. Με βάση επιδημιολογικές και κλινικές παρατηρήσεις, ο HCV έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ποικίλων εξωηπατικών εκδηλώσεων και συνδρόμων (μικτή κρουσφαιριναιμία, λέμφωμα κ.λπ.), τα περισσότερα των οποίων συσχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την εμφάνιση αυτοανοσίας.<sup>17</sup>

Το 2015 η Αμερικανική Εταιρεία Μελέτης Νοσημάτων του Ήπατος (American Association for the Study of the Liver Diseases, AASLD) και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) στις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με HCV λοίμωξη<sup>18,19</sup> συστήνουν ότι πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για HCV λοίμωξη συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού υψηλού κινδύνου (πίν. 1). Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (European Association for the Study of the Liver, EASL) συστήνει έλεγχο για HCV λοίμωξη σε ομάδες πληθυσμού ανάλογα με την επιδημιολογία του ιού σε κάθε περιοχή.<sup>20</sup>

Ο γονότυπος του ιού συσχετίζεται με την πρόγνωση, το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας και αναζητείται πλέον ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες δεν διαφοροποιούν την παλαιά από τη χρόνια λοίμωξη γιατί χαρακτηριστικό της χρόνιας ηπατοπάθειας C είναι η αυξομείωση των αμινοτρανσφερασών («σαν γιο-γιο»), που μπορεί να ανευρεθούν κατά περιόδους και φυσιολογικές.

Η ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος καθορίζει τη φλεγμονή και την ίνωση και συνεπώς την πρόγνωση. Διάγνωση της ίνωσης χωρίς ιστολογική εξέταση



**Εικόνα 1.** Φυσική πορεία της HCV λοίμωξης (από Thomas και Seeff, τροποποιημένο).<sup>12</sup> ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

**Πίνακας 1.** Συστάσεις ΚΕΕΛΠΝΟ<sup>19</sup> και AASLD<sup>18</sup> για αναζήτηση HCV λοίμωξης.

- Όλα τα άτομα με αύξηση τρανσαμινασών, χρόνια ηπατική νόσο και χρόνια ηπατίτιδα
- Πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλέβιων και ενδορρινικών τοξικών ουσιών (έστω και μία φορά χρήση ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών, έλεγχος μία φορά ετησίως για τους ενεργούς χρήστες)
- Όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου ή μεταγγίσεις αίματος ή παραγόντων του πριν από το 1992
- Όσοι έχουν υποβληθεί παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά ή παραϊατρικά εργαλεία (περιλαμβανομένων και όσων έχουν δερματοστιξίες-τατουάζ)
- Όσοι έχουν υποβληθεί ή υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό
- 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
- Δότες συμπαγών οργάνων
- Φυλακισμένοι

ΚΕΕΛΠΝΟ: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, AASLD: American Association for the Study of the Liver Diseases

επιχειρείται (α) με βιοδείκτες της ίνωσης, της οξειδωτικής δραστηριότητας, της φλεγμονής και της απόπτωσης, (β) με απεικονιστικές εξετάσεις, όπως απλή ελαστογραφία, μαγνητική ελαστογραφία, μαγνητική φασματοσκόπηση, (γ) με δοκιμασίες αναπνοής και (δ) με μαθηματικά μοντέλα. Η ελαστογραφία βοηθά στον αναίμακτο προσδιορισμό της ίνωσης (ηπατική ακαμψία). Η ελαστογραφία με τιμές <7,9 και >9,6 kPa υποδηλώνει, αντίστοιχα, την απουσία ή την παρουσία σημαντικής ίνωσης, ενώ παρουσιάζει υψηλή αρνητική και μέτρια θετική προγνωστική αξία. Η μέθοδος είναι ανεπιτυχής τεχνικά στο 25,5%, όταν ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI) είναι ≥30 και μόνο 2,6% σε BMI <30.<sup>21</sup>

Η εκτίμηση του βαθμού-σταδίου της ηπατικής ίνωσης, με επεμβατικές ή μη μεθόδους, πρέπει να γίνεται σε όλα τα άτομα με ενεργό λοίμωξη ώστε να καθοριστεί η πρόγνωση της νόσου, η προτεραιότητα για θεραπεία, το είδος της θεραπείας και η διάρκειά της. Η ομάδα ασθενών με σοβαρή ίνωση και κίρρωση απαιτεί επιτήρηση για ανάπτυξη ΗΚΚ και οισοφαγικών κισρών.

### 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

#### 3.1. Στόχος

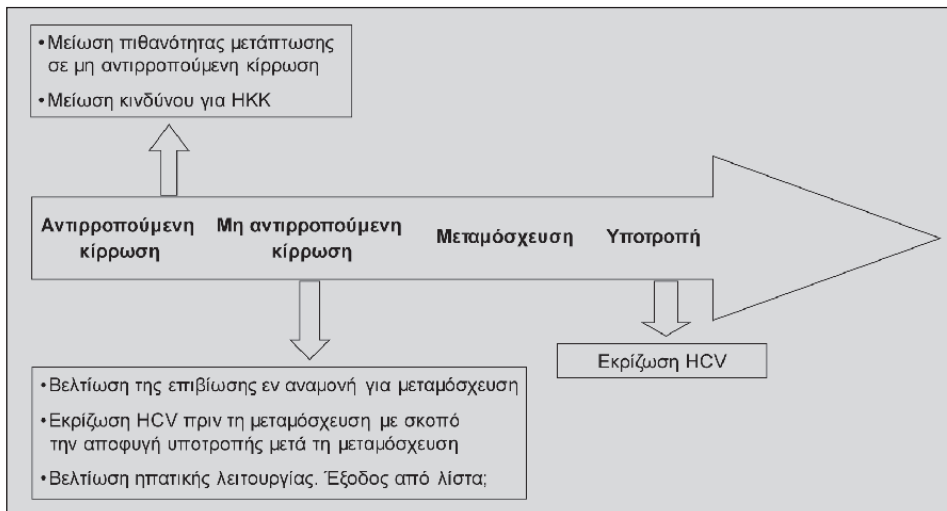
Στόχο της θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας C αποτελεί

η μακροχρόνια εξάλειψη του ιικού πολλαπλασιασμού, που ισοδυναμεί με την ίαση. Ο ιός είναι RNA, δεν ενσωματώνεται στο ανθρώπινο γονιδίωμα (σε αντίθεση με τους HBV και HIV) και είναι δυνατή η εκρίζωσή του. Ως παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (sustained virological response, SVR) ορίζεται η μη ανίχνευση της ιαιμίας (HCV RNA στον ορό με PCR) 12 ή 24 εβδομάδες (SVR12 ή SVR24) μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, με πολύ ευαίσθητη μοριακή μέθοδο (όριο ανίχνευσης ≤10 IU/mL). Αντιστοιχεί στην ίαση και στην εκρίζωση του ιού σε ποσοστό >99% των ασθενών.<sup>22,23</sup> Σε 12 μήνες, επαναλαμβάνεται η αναζήτηση της ιαιμίας για επιβεβαίωση της ίασης. Η εκρίζωση του ιού συνοδεύεται από βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος (υποχώρηση της φλεγμονής και της ίνωσης), αναστολή της εξέλιξης σε κίρρωση και προφύλαξη από την ανάπτυξη ΗΚΚ (στα προκίρρωτικά στάδια).<sup>24</sup> Η επίτευξη SVR σχετίζεται στους μη κίρρωτικούς ασθενείς με μείωση της φλεγμονής και αναστολή εξέλιξης της ηπατικής βλάβης. Η επίτευξη SVR στους κίρρωτικούς ασθενείς σχετίζεται με βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας, αναστροφή της κίρρωσης στο 50% των ασθενών,<sup>25</sup> βελτίωση της πυλαίας υπέρτασης, καθώς και μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ (χωρίς όμως να τον εξαφανίζει) και της θνητότητας.<sup>26</sup> Τέλος, η εκρίζωση του ιού συνδυάζεται με μείωση της θνητότητας από νοσήματα που σχετίζονται με τις εξωηπατικές εκδηλώσεις της ηπατίτιδας C και βελτίωση της ποιότητας ζωής.<sup>27,28</sup> Για τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος που είναι σε λίστα μεταμόσχευσης η θεραπεία έχει πρωταρχικό σκοπό τη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας και της επιβίωσης, καθώς και την απομάκρυνση από τη λίστα (εικ. 2).

Ασφαλώς, μετά την επιτυχή θεραπεία και εκρίζωση του ιού, συνιστάται η λήψη των προληπτικών μέσων για να προληφθεί η επαναμόλυνση από τον ίδιο ή από άλλο γονότυπο του ιού.

#### 3.2. Ενδείξεις και προτεραιότητες για θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, οι οποίοι δεν έχουν λάβει ή έχουν λάβει θεραπεία που δεν ήταν επιτυχής, θα πρέπει να εκτιμώνται για τη λήψη θεραπευτικής αγωγής. Θεραπεία δεν συστήνεται μόνο για ασθενείς με μικρό προσδόκιμο χρόνου επιβίωσης από παθήσεις μη σχετιζόμενες με την ηπατική τους νόσο. Η μεγάλη ηλικία (>75 ετών) δεν αποτελεί αντένδειξη για θεραπεία. Η θεραπεία είναι καλύτερα να χορηγείται στα αρχικά στάδια της νόσου και πριν από την παρουσία ίνωσης και επιπλοκών της κίρρωσης, αλλά η χορήγησή της επείγει σε ομάδες πληθυσμών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές νόσου και σε άτομα τα οποία μεταδίδουν τον ιό. Για τον λόγο αυτόν,



**Εικόνα 2.** Στόχος της θεραπείας ανάλογα με το στάδιο της νόσου (από Fink και Jacobson, τροποποιημένο).<sup>24</sup> ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

η EASL<sup>20</sup> και η AASLD<sup>18</sup> συστήνουν προτεραιότητες στην επιλογή ασθενών με HCV λοίμωξη για θεραπεία (πίν. 2). Προτεραιότητα για θεραπεία έχουν ασθενείς με προχωρημένη ίνωση και κίρρωση, περιλαμβανομένων των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος. Έχει παρατηρηθεί μείωση της βαθμολογίας βαρύτητας της κίρρωσης κατά Child-Pugh-Tourcotte (CPT) και Model for End-Stage Liver Disease (MELD) και ελάττωση της πιθανότητας κλινικά σημαντικού συμβάντος. Ωστόσο, τα στοιχεία είναι περιορισμένα για ασθενείς με βαθμολογία CPT >12 και MELD >20. Θεραπεία με άμεσης δράσης αντι-ϊικά φάρμακα (direct acting antivirals, DAA) σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη νόσο πρέπει να χορηγείται από εξειδικευμένα κέντρα έως ότου υπάρξουν διαθέσιμα περισσότερα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων φαρμάκων. Προτεραιότητα για θεραπεία έχουν και ασθενείς με κλινικά σημαντικές εξωηπατικές εκδηλώσεις,

όπως μη Hodgkin λέμφωμα Β κυττάρων, αγγειίτιδα σχετιζόμενη με μικτή κρουσφαιριναιμία και νεφροπάθεια από ανοσοσυμπλέγματα.<sup>29</sup>

Επίσης, οι χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών και άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ή με σεξουαλικές πρακτικές μεγάλου κινδύνου μετάδοσης του ιού αποτελούν ομάδες ασθενών που έχουν προτεραιότητα για θεραπεία. Παράλληλα, θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο επαναμόλυνσης ώστε να λαμβάνουν τα κατάλληλα προφυλακτικά μέτρα. Αναγνωρίζεται από την Επιτροπή Συστάσεων του EASL<sup>20</sup> ότι οι προτεραιότητες αυτές μπορεί να διαφοροποιηθούν ανάλογα με τις τοπικές και τις κοινωνικές ιδιαιτερότητες κάθε χώρας.

Στην Ελλάδα, το Υπουργείο Υγείας έχει θέσει περιορισμούς στην αποζημίωση των νέων αντι-ϊικών φαρμάκων. Συγκεκριμένα, αποζημιώνει τη χορήγηση σε ασθενείς

**Πίνακας 2.** Ενδείξεις θεραπείας χρόνιας HCV λοίμωξης (από EASL, τροποποιημένο).<sup>20</sup>

Πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στη θεραπεία	Η θεραπεία είναι δικαιολογημένη	Η θεραπεία μπορεί να αναβληθεί
Ασθενείς με σημαντική ίνωση (F3) ή κίρρωση (F4), περιλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης	Ασθενείς με μέτρια ίνωση (F2)	Ασθενείς χωρίς ή με ήπια ίνωση (F0–F1)
Ασθενείς με HIV ή HBV συλλοίμωξη		Ασθενείς με κλινικά μη σημαντικές εξωηπατικές εκδηλώσεις
Ασθενείς με ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος		
Ασθενείς με κλινικά σημαντικές εξωηπατικές εκδηλώσεις		
Ασθενείς με σημαντική (που τους εξουθενώνει) κόπωση		
Ασθενείς που μεταδίδουν HCV (ενεργοί χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών, άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ή με σεξουαλικές πρακτικές μεγάλου κινδύνου, αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, φυλακισμένοι, γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης που επιθυμούν να μείνουν έγκυες)		
Ασθενείς με HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος		

EASL: European Association for Study of Liver



με σοβαρή ίνωση που έχουν αποτύχει σε θεραπεία στο παρελθόν, σε ασθενείς με κίρρωση –αντιρροπούμενη και μη– και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με υποτροπή της ηπατίτιδας C και ηπατική νόσο.

### 3.3. Φάρμακα

Μέχρι το 2011, ο συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης α (Peg-IFNα-2b, PegIntron® σε δόση 1,5 μg/kg/εβδομάδα και Peg-IFNα-2α, Pegasys® σε δόση 180 μg/εβδομάδα, Peg-IFN) και ριμπαβιρίνης (RBV) για 24 ή 48 εβδομάδες ήταν η εγκεκριμένη θεραπεία για τη χρόνια HCV λοίμωξη, με επίτευξη SVR σε ποσοστό 40–50% των ασθενών με γονότυπο 1, 70–80% με γονότυπο 2, 3, 5 και 6 και ενδιάμεσο ποσοστό σε ασθενείς με γονότυπο 4. Η RBV είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανίνης, δρα ανοσοτροποποιητικά και σε συνδυασμό με Peg-IFN ενισχύει το αποτέλεσμα της προλαμβάνοντας τις υποτροπές. Η μονοθεραπεία με RBV προκαλεί βιοχημική ανταπόκριση αλλά όχι ιολογική ή ιστολογική. Η Peg-IFN και η RBV δεν οδηγούν σε ανάδυση μεταλλαγμένων ανθεκτικών στελεχών του ιού.

Με βάση τη γνώση του πολλαπλασιασμού του HCV και τη χαρτογράφηση των πρωτεϊνών του, οι οποίες είναι απαραίτητες για τον κύκλο του ιού, μελετήθηκαν φάρμακα που τις αναστέλλουν (DAA). Έτσι, το 2011 εγκρίθηκαν, αποκλειστικά για τον γονότυπο 1, δύο φάρμακα του πρώτου κύματος, της πρώτης γενιάς των αναστολέων της πρωτεάσης NS3-4A του ιού (protease inhibitors, PI's), η τελαπρεβίρη (telaprevir, Incivo®) και η βοσεπρεβίρη (bocoprevir, Victrelis®), σε συνδυασμό πάντοτε με Peg-IFN και RBV. Με τα φάρμακα αυτά αυξήθηκε το ποσοστό επίτευξης SVR από 65% στο 75%.<sup>30,31</sup>

Από το 2014, νέα DAA εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της HCV λοίμωξης. Συνοπτικά, τέσσερις κατηγορίες DAA είναι διαθέσιμες, ανάλογα με τις πρωτεΐνες του ιού όπου δρουν (εικ. 3).

#### 3.3.1. Αναστολείς της πρωτεάσης NS3-4A

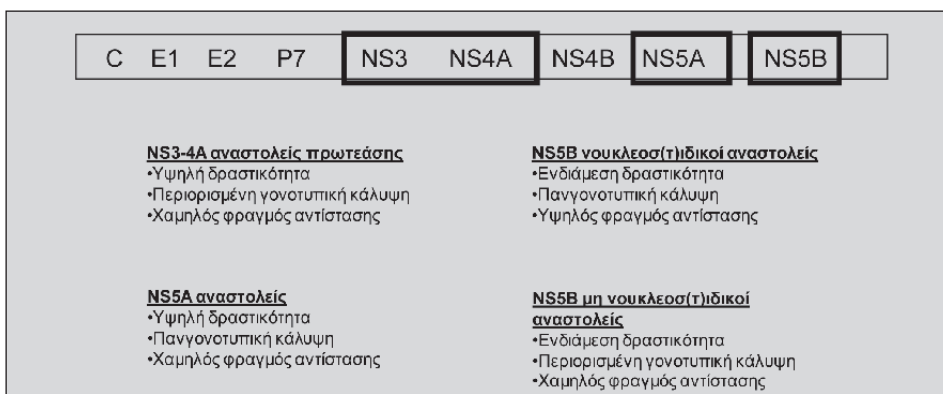
Αποτελούν το δεύτερο κύμα της πρώτης γενιάς PI's. Πρόκειται για τη σιμπεπρεβίρη (simeprevir, Olysio®), την ενισχυμένη με ριτοναβίρη (ritonavir-boosted) παριταπρεβίρη (paritaprevir) (κυκλοφορεί σε ένα δισκίο σε συνδυασμό με τον NS5A αναστολέα ομπιτασβίρη (ombitasvir) ως Viekirax®) και την ασουναπρεβίρη (asunaprevir, κυκλοφορεί μόνο στην Ιαπωνία). Τα φάρμακα αυτά είναι δραστικά έναντι των γονοτύπων 1 και 4 και έχουν χαμηλό φραγμό αντίστασης. Το 2016, αναμένεται να εγκριθεί νέος δεύτερης γενιάς PI, η γκραζοπρεβίρη (grazoprevir) σε συνδυασμό με τον αναστολέα NS5A ελμπασβίρη (elbasvir) σε ένα δισκίο.<sup>32,33</sup> Το εν λόγω φάρμακο είναι πανγονοτυπικό και με υψηλότερο φραγμό αντίστασης από της πρώτης γενιάς PI's.

#### 3.3.2. Αναστολείς NS5A

Κατά το χρονικό διάστημα 2014–2015 κυκλοφόρησαν οι πρώτης γενιάς αναστολείς, η ντακλατασβίρη (daclatasvir, Daclinzα®, πανγονοτυπικό), η λεντιπασβίρη (ledipasvir, κυκλοφορεί σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη [sofosbuvir] ως Harvoni®, σε ένα δισκίο, πανγονοτυπικό) και η ομπιτασβίρη (ombitasvir), που αναφέρθηκε παραπάνω (Viekirax® σε γονότυπο 4 και σε συνδυασμό με ντασαμπουβίρη [dasabuvir, Exviera®] σε γονότυπο 1). Το 2016 αναμένεται να εγκριθεί ο αναστολέας ελμπασβίρη (elbasvir) σε συνδυασμό με τον PI γκραζοπρεβίρη (grazoprevir), σε ένα δισκίο, πανγονοτυπικό, χωρίς όμως διαφορές στον φραγμό αντίστασης από τα προηγούμενα φάρμακα της κατηγορίας του.<sup>32,33</sup> Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε η μελέτη φάσης 3 ενός νέου πανγονοτυπικού αναστολέα, της βελπατασβίρης (velpatasvir), σε συνδυασμό με σοφοσμπουβίρη (sofosbuvir) σε ένα δισκίο, με εξαιρετικά αποτελέσματα.<sup>34,35</sup>

#### 3.3.3. Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της NS5B

Περιλαμβάνουν την ντασαμπουβίρη (dasabuvir,



**Εικόνα 3.** Κατηγορίες αμέσως δρώντων αντι-ϊικών φαρμάκων ανάλογα με τη δράση τους σε ειδικές πρωτεΐνες-στόχους του HCV (από European Association for Study of Liver [EASL], τροποποιημένο).<sup>20</sup>

Exviera®), με χαμηλό φραγμό αντίστασης, που χορηγείται σε συνδυασμό με Viekirax® σε ασθενείς με γονότυπο 1.

### 3.3.4. Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της NS5B

Η σοφοσμπουβίρη (sofosbuvir, Sovaldi®) εγκρίθηκε το 2013–2014, είναι πανγονοτυπική και παρουσιάζει υψηλό φραγμό αντίστασης.

Η RBV εξακολουθεί να διατηρεί τη θέση της στη θεραπεία της HCV λοίμωξης χορηγούμενη σε συνδυασμό με DAA στους κίρρωτικούς ασθενείς. Χορηγείται σε δόση 1.000 mg ημερησίως σε βάρος σώματος <75 kg και 1.200 mg ημερησίως σε βάρος σώματος >75 kg. Επί πιθανότητας πρόκλησης αναιμίας χορηγούνται 600 mg ημερησίως και τιτλοποιείται ανάλογα η δόση.<sup>36,37</sup> Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες.

3.3.5. Στον πίνακα 3 φαίνονται τα εγκεκριμένα από EASL<sup>20</sup> φάρμακα το 2015 για τη θεραπεία της HCV λοίμωξης, η μορφή και η δοσολογία τους.

3.3.5.1. Σοφοσμπουβίρη. Περίπου 80% της σοφοσμπουβίρης απεκκρίνεται από τους νεφρούς και το 15% από τα κόπρανα. Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αλλά δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [glomerular filtration rate, GFR] <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) λόγω πιθανής νεφροτοξικότητας από αυξημένη συγκέντρωση μεταβολίτη του στον ορό. Γενικά, είναι καλά ανεκτό κατά τη διάρκεια των 12–24 εβδομάδων που χορηγείται. Παρατηρείται

ήπια αύξηση της κρεατινικής κινάσης, της αμυλάσης και της λιπάσης, αλλά χωρίς κλινική σημασία. Δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 αλλά μεταφέρεται από την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp). Φάρμακα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gp, όπως η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη, μειώνουν το θεραπευτικό της αποτέλεσμα, ελαττώνοντας τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Συγχορήγηση αμιωδαρόνης με σοφοσμπουβίρη και ντακλατασβίρη, σιμεπρεβίρη ή λεντιπασβίρη αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου για συμπτωματική βραδυκαρδία, που μπορεί να παρατηρηθεί τις επόμενες ώρες ή ημέρες (έως και >2 εβδομάδες) από την έναρξη χορήγησής της.<sup>20</sup>

3.3.5.2. Σοφοσμπουβίρη με λεντιπασβίρη. Η λεντιπασβίρη εκκρίνεται κυρίως από τα χοληφόρα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί η συγχορήγηση με υποστρώματα της P-gp, όπως η διγοξίνη και η δαβιγατράνη (dapigatran) και ενδεχομένως και άλλα φάρμακα που μεταφέρονται από την πρωτεΐνη αυτή, όπως αμλοδιπίνη, καρβεδιλόλη και κυκλοσπορίνη. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν συστήνεται, ενώ δεν μπορούν να αποκλειστούν αλληλεπιδράσεις και με άλλες στατίνες.

Καθώς η διαλυτότητα της λεντιπασβίρης μειώνεται με την αύξηση του pH, φάρμακα που αυξάνουν το γαστρικό pH, όπως τα αντιόξινα, οι ανταγωνιστές των H<sub>2</sub> υποδοχέων και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, είναι πιθανόν να μειώσουν τη συγκέντρωση της λεντιπασβίρης. Έτσι, όταν είναι επιβεβλημένη η ταυτόχρονη θεραπεία, για τους ανταγωνιστές των H<sub>2</sub> υποδοχέων (π.χ. ρανιτιδίνη) συστήνεται η συγχορήγηση ή η χορήγηση μετά από 12 ώρες, ενώ για τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (πραζόλες) συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση.

**Πίνακας 3.** Εγκεκριμένα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2015 για τη θεραπεία της HCV λοίμωξης, μορφή και δοσολογία (από EASL, τροποποιημένο).<sup>20</sup>

Φάρμακο	Μορφή	Δοσολογία
Peg-IFN-α2a	Ενέσιμο διάλυμα 180, 135 ή 90 μg	Υποδόρια, μία φορά την εβδομάδα, 180 μg (ή λιγότερο, αν χρειάζεται μείωση δόσης)
Peg-IFN-α2b	Ενέσιμο διάλυμα 50 μg ανά 0,5 mL	Υποδόρια, μία φορά την εβδομάδα, 1,5 μg/kg (ή λιγότερο, αν χρειάζεται μείωση δόσης)
Ribavirin	Κάψουλες 200 mg	2 κάψουλες το πρωί και 3 το απόγευμα, αν το ΣΒ <75 kg ή 3 κάψουλες το πρωί και 3 το απόγευμα, αν το ΣΒ ≥75 kg
Sofosbuvir	Δισκία 400 mg	1 δισκίο την ημέρα (πρωί)
Simeprevir	Κάψουλες 150 mg	1 κάψουλα την ημέρα (πρωί)
Daclatasvir	Δισκία 30 ή 60 mg	1 δισκίο την ημέρα (πρωί)
Sofosbuvir/ledipasvir	Δισκία 400 mg/90 mg	1 δισκίο την ημέρα (πρωί)
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Δισκία 75 mg/12,5 mg/50 mg	2 δισκία την ημέρα (πρωί)
Dasabuvir	Δισκία 250 mg	1 δισκίο, δύο φορές την ημέρα (πρωί και απόγευμα)

EASL: European Association for Study of Liver, Peg-IFN: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, ΣΒ: Σωματικό βάρος

**3.3.5.3. Σιμεπρεβίρη.** Συνδέεται ισχυρά με πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), κυρίως τη λευκωματίνη, μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ηπατικό σύστημα CYP3A και απεκκρίνεται κυρίως από τα χοληφόρα. Η συγχορήγηση με ουσίες που είναι επαγωγείς ή αναστολείς του συστήματος CYP3A δεν συστήνεται, καθώς οδηγεί σε μικρότερη ή υψηλότερη, αντίστοιχα, έκθεση σε σιμεπρεβίρη. Τέτοια φάρμακα είναι ορισμένα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη), αντιμυκητιασικά (φουκοναζόλη, βορικοναζόλη, κετοκοναζόλη), αντιβιοτικά (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), η δεξαμεθαζόνη και αρκετά αντιρετροϊικά.

Στο 10% των περιπτώσεων παρατηρείται ήπια και παροδική υπερχοληρυθριναιμία. Σε ασθενείς σταδίου CBT B και C δεν ενδείκνυται η χορήγηση της λόγω της αύξησης των επιπέδων της στο αίμα. Δεν συστήνεται η τροποποίηση της δόσης χορήγησης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική βλάβη, αλλά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης της σε ασθενείς με GFR <30 mL/min δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να συγχορηγηθεί με τακρόλιμους (tacrolimus) και σιρόλιμους (sirolimus), δεν συστήνεται όμως η συγχορήγηση με κυκλοσπορίνη λόγω αύξησης της συγκέντρωσης της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα. Τροποποίηση της δόσης απαιτείται σε συγχορήγηση με ορισμένα αντιαρρυθμικά, τη βαρφαρίνη και τους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου.

**3.3.5.4. Ντακλατασβίρη.** Είναι το ισχυρότερο αντι-ιικό της ομάδας του. Το 90% του φαρμάκου απομακρύνεται με τα κόπρανα και το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια (CPT B) ή σοβαρή (CPT C) ηπατική νόσο. Η συγχορήγηση με ορισμένα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη) και δεξαμεθαζόνη αντενδείκνυται. Μείωση της δόσης σε 30 mg απαιτείται κατά τη συγχορήγηση με ορισμένα αντιβιοτικά (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) και αντιμυκητιασικά (φουκοναζόλη, βορικοναζόλη, κετοκοναζόλη). Στενή παρακολούθηση συστήνεται σε συγχορήγηση με διγοξίνη και δαβιγατράνη.

**3.3.5.5. Παριταπρεβίρη, ομπιτασβίρη, ντασαμπουβίρη.** Η παριταπρεβίρη εκκρίνεται κυρίως στα κόπρανα, όπως και η ομπιτασβίρη. Η χρήση ριτοναβίρης βελτιώνει τα επίπεδα της παριταπρεβίρης στον ορό. Η ντασαμπουβίρη μεταβολίζεται στο ήπαρ, εκκρίνεται στα χοληφόρα, αποβάλλεται με τα κόπρανα και σε μικρό ποσοστό απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο (CPT C). Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Αλληλεπίδραση έχει παρατηρηθεί στη χορήγησης της με τους μακράς δράσης εισπνεόμενους β-αδρενεργικούς αγωνιστές. Λόγω του μεταβολικού προφίλ των φαρμάκων και της συμμετοχής

της ριτοναβίρης συστήνεται προσεκτικός έλεγχος των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα.<sup>38</sup>

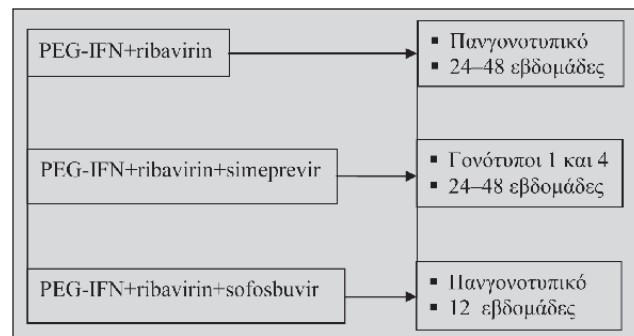
### 3.4. Στρατηγικές θεραπείας

Οι στρατηγικές στη θεραπεία της HCV λοίμωξης είναι ουσιαστικά δύο: θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν Peg-IFN και σχήματα που δεν περιέχουν Peg-IFN (εικόνες 4, 5).

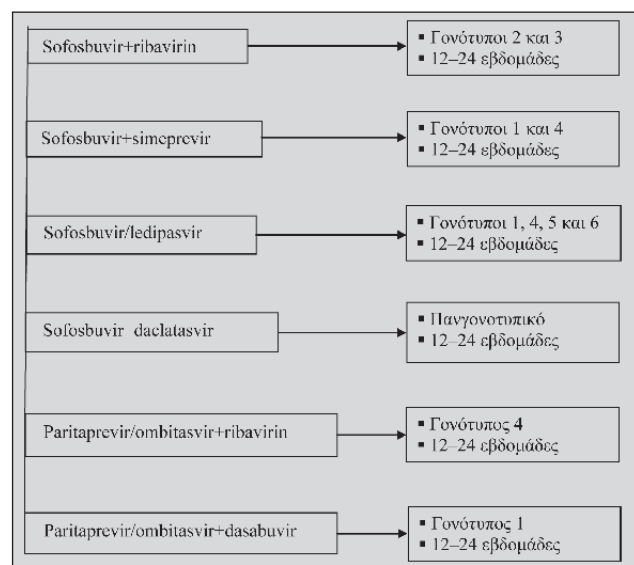
Τα θεραπευτικά σχήματα που δεν περιέχουν Peg-IFN, για να επιτύχουν υψηλό φραγμό αντίστασης, πρέπει να περιλαμβάνουν είτε νουκλεοτιδικό αναστολέα ο οποίος να διαθέτει υψηλό φραγμό αντίστασης, είτε έναν τριπλό συνδυασμό φαρμάκων με χαμηλό φραγμό αντίστασης, είτε έναν διπλό συνδυασμό όπου το ένα φάρμακο να διαθέτει υψηλό φραγμό αντίστασης.

### 3.5. Θεραπευτικά σχήματα

Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από



**Εικόνα 4.** Θεραπευτικά σχήματα HCV λοίμωξης με ιντερφερόνη. PEG-IFN: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (pegylated interferon).



**Εικόνα 5.** Θεραπευτικά σχήματα HCV λοίμωξης, ελεύθερα ιντερφερόνης.

τον γονότυπο/υπότυπο του ιού, τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου, την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία, τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ άλλων χορηγούμενων φαρμάκων και τις συννοσηρότητες.

Οι συνδυασμοί χωρίς Peg-IFN αποτελούν την καλύτερη επιλογή, όπου είναι διαθέσιμοι, καθώς η χορήγησή τους είναι εύκολη (χορηγούνται από το στόμα), η θεραπεία είναι μικρής διάρκειας, γίνονται καλά ανεκτοί από τον ασθενή, είναι αποτελεσματικοί στην εκρίζωση του ιού και μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με HIV συλλοίμωξη και προχωρημένη ηπατική νόσο ή μεταμοσχευμένους. Μειονέκτημα αποτελεί το υψηλό κόστος θεραπείας.

Στη συνέχεια, θα γίνει αναλυτική αναφορά στον κάθε συνδυασμό ανάλογα με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου (πίνακες 4, 5).

### 3.5.1. Ασθενείς χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση

#### Peg-IFN, RBV, σοφοσμπουβίρη

- Συστήνεται για όλους τους γονότυπους
- Σε ασθενείς χωρίς ή με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος (CPT A)
- Διάρκεια αγωγής 12 εβδομάδες.

**Πίνακας 4.** Συστάσεις EASL<sup>20</sup> για θεραπεία ασθενών με χρόνια HCV ή HIV/HCV συλλοίμωξη χωρίς κίρρωση, περιλαμβανομένων ασθενών πρωτοθεραπευόμενων και ασθενών με εμπειρία αποτυχημένης θεραπείας με Peg-IFN και RBV.

Ασθενείς	PEG-IFN, RBV και SOF	PEG-IFN, RBV και SMV	SOF και RBV	SOF/LDV	PAR/OBV και DSV	PAR/OBV και RBV	SOF και SMV	SOF και DCV
Γονότυπος 1a	12 εβδ	12 εβδ, μετά Peg-IFN, RBV 12* ή 36** εβδ		8–12 εβδ	+ RBV 12 εβδ		12 εβδ	12 εβδ
Γονότυπος 1b	12 εβδ	12 εβδ, μετά Peg-IFN, RBV 12* ή 36** εβδ		8–12 εβδ	– RBV 12 εβδ		12 εβδ	12 εβδ
Γονότυπος 2	12 εβδ		12 εβδ					12 εβδ
Γονότυπος 3	12 εβδ		24 εβδ					12 εβδ
Γονότυπος 4	12 εβδ	12 εβδ, μετά Peg-IFN, RBV 12* ή 36** εβδ		12 εβδ		12 εβδ	12 εβδ	12 εβδ
Γονότυπος 5, 6	12 εβδ			12 εβδ				12 εβδ

EASL: European Association for Study of Liver, Peg-IFN: Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (pegylated interferon), RBV: Ριμπαβιρίνη (ribavirin), SOF: Σοφοσμπουβίρη (sofosbuvir), SMV: Σιμπερεβίρη (simeprevir), LDV: Λεντιπασβίρη (ledipasvir), PAR/OBV: Παριταπρεβίρη/ομπιτασβίρη (paritaprevir/ombitasvir), DSV: Ντασαμπουβίρη (dasabuvir), DCV: Ντακλατασβίρη (daclatasvir), εβδ: εβδομάδες

\* Πρωτοθεραπευόμενοι ή υποτροπιάζοντες, \*\* Μερικά ανταποκρινόμενοι ή μη ανταποκρινόμενοι

**Πίνακας 5.** Συστάσεις EASL<sup>20</sup> για θεραπεία ασθενών με χρόνια HCV ή HIV/HCV συλλοίμωξη με κίρρωση CPT A, περιλαμβανομένων ασθενών πρωτοθεραπευόμενων και ασθενών με εμπειρία αποτυχημένης θεραπείας με Peg-IFN και RBV.

Ασθενείς	PEG-IFN, RBV και SOF	PEG-IFN, RBV και SMV	SOF και RBV	SOF/LDV	PAR/OBV και DSV	PAR/OBV και RBV	SOF και SMV	SOF και DCV
Γονότυπος 1a	12 εβδ	12 εβδ, μετά Peg-IFN, RBV 12* ή 24** εβδ		+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ	+ RBV 24 εβδ		+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ	+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ
Γονότυπος 1b	12 εβδ	12 εβδ, μετά Peg-IFN, RBV 12* ή 24** εβδ		+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ	+ RBV 12 εβδ		+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ	+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ
Γονότυπος 2	12 εβδ		16–20 εβδ				– RBV	12 εβδ
Γονότυπος 3	12 εβδ						+ RBV	12 εβδ
Γονότυπος 4	12 εβδ	12 εβδ, μετά Peg-IFN, RBV 12* ή 24** εβδ		+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ		24 εβδ	+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ	+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ
Γονότυπος 5, 6	12 εβδ			+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ				+ RBV 12 εβδ ή – RBV 24 εβδ

EASL: European Association for Study of Liver, Peg-IFN: Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (pegylated interferon), RBV: Ριμπαβιρίνη (ribavirin), SOF: Σοφοσμπουβίρη (sofosbuvir), SMV: Σιμπερεβίρη (simeprevir), LDV: Λεντιπασβίρη (ledipasvir), PAR/OBV: Παριταπρεβίρη/ομπιτασβίρη (paritaprevir/ombitasvir), DSV: Ντασαμπουβίρη (dasabuvir), DCV: Ντακλατασβίρη (daclatasvir), εβδ: εβδομάδες

\* Πρωτοθεραπευόμενοι ή υποτροπιάζοντες, \*\* Μερικά ανταποκρινόμενοι ή μη ανταποκρινόμενοι



*Peg-IFN, RBV, σιμεπρεβίρη*

- Συστήνεται μόνο για τους γονότυπους 1 (στον 1a, αφού αποκλειστεί η μεταλλαγή στο γονίδιο Q80K) και 4
- Στους μη κίρρωτικούς ασθενείς η θεραπεία είναι 12 εβδομάδες με χορήγηση συνδυασμού και των τριών φαρμάκων και στη συνέχεια χορήγηση Peg-IFN και RBV, 12 εβδομάδες για τους πρωτοθεραπευόμενους ή υποτροπιάσαντες ασθενείς σε σχήμα Peg-IFN, RBV και 36 εβδομάδες για τους μη ή μερικά ανταποκρινόμενους
- Στους αντιρροπούμενους κίρρωτικούς ασθενείς, η θεραπεία είναι 12 εβδομάδες για τους πρωτοθεραπευόμενους ή υποτροπιάσαντες ασθενείς σε σχήμα Peg-IFN με RBV και 24 εβδομάδες για τους μη ή μερικά ανταποκρινόμενους. Ακολουθεί χορήγηση Peg-IFN και RBV για συνολική διάρκεια 48 εβδομάδων.

*Σοφοσμπουβίρη, RBV*

- Συστήνεται για τον γονότυπο 2 και τον γονότυπο 3
- Σε γονότυπο 2, η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες στους μη κίρρωτικούς και 16–20 εβδομάδες σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος
- Σε γονότυπο 3, η διάρκεια της θεραπείας είναι 24 εβδομάδες. Θεωρείται πλέον δεύτερης επιλογής, λόγω παρουσίας άλλων ισχυρότερων σχημάτων.

*Σοφοσμπουβίρη, λεντιπασβίρη*

- Συστήνεται για όλους τους γονότυπους, εκτός των 2 και 3.
- Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες.
- Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες με RBV ή 24 εβδομάδες χωρίς RBV.

*Σοφοσμπουβίρη, σιμεπρεβίρη*

- Συστήνεται για τον γονότυπο 1 (στον 1a χωρίς μεταλλαγή του Q80K) και τον γονότυπο 4. Σε περίπτωση αδυναμίας ελέγχου της μετάλλαξης ή επί παρουσίας μετάλλαξης δεν πρέπει να χορηγείται
- Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες χωρίς RBV
- Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες με RBV ή

24 εβδομάδες χωρίς RBV. Δεν χορηγείται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

*Σοφοσμπουβίρη, ντακλατασβίρη*

- Συστήνεται για όλους τους γονότυπους
- Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες
- Σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες για τον γονότυπο 2, 24 εβδομάδες σε συνδυασμό με RBV για τον γονότυπο 3 και 12 εβδομάδες μαζί με RBV ή 24 εβδομάδες χωρίς RBV για τους υπόλοιπους γονότυπους.

*Παριταπρεβίρη, ομπιτασβίρη*

- Συστήνεται μόνο για τον γονότυπο 4
- Η διάρκεια της θεραπείας είναι 12 εβδομάδες σε μη κίρρωτικούς και 24 εβδομάδες με RBV σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος. Δεν χορηγείται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

*Παριταπρεβίρη, ομπιτασβίρη, ντασαμπουβίρη*

- Συστήνεται μόνο για τον γονότυπο 1
- Η διάρκεια της θεραπείας για τον υπότυπο 1b είναι 12 εβδομάδες, σε κίρρωτικούς και μη ασθενείς
- Η διάρκεια της θεραπείας για τον υπότυπο 1a είναι 12 εβδομάδες σε μη κίρρωτικούς και 12 ή 24 εβδομάδες σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση σε συνδυασμό με RBV.

Πρόσφατα, έχουν δημοσιευτεί τρεις μελέτες φάσης 3 (ASTRAL-1, 2, 3) για τον συνδυασμό βελπατασβίρης (velpatasvir, πανγονοτυπικός αναστολέας NS5A) 100 mg με σοφοσμπουβίρη 400 mg, σε ένα δισκίο, μία φορά την ημέρα, για 12 εβδομάδες.<sup>34,35</sup> Στις μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς όλων των γονοτύπων. Η επίτευξη SVR ανήλθε σε ποσοστό 99% του συνόλου των ασθενών της μελέτης και 99% στους κίρρωτικούς ασθενείς. Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 2%.

Το 2016 πρόκειται να λάβει έγκριση ο συνδυασμός γκραζοπρεβίρης 100 mg (grazoprevir) με ελμπασβίρη 50 mg (elbasvir), σε ένα δισκίο, μία φορά την ημέρα για ασθενείς με γονότυπους 1, 4 και 6 για 12 εβδομάδες.<sup>32,33</sup> SVR επιτεύχθηκε σε 95%, 92%, 100% και 80% σε ασθενείς γονότυπου 1a, 1b, 4 και 6, αντίστοιχα. Σε κίρρωτικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, SVR επιτεύχθηκε

σε ποσοστό 97%. Η παράταση του χρόνου της θεραπείας σε 18 εβδομάδες και η προσθήκη RBV δεν αύξησε το ποσοστό επίτευξης SVR.

### 3.5.2. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να έχουν άμεση προτεραιότητα για θεραπεία με σχήματα ελεύθερα Peg-IFN σε εξειδικευμένα κέντρα. Η χορήγηση Peg-IFN, σιμπερεβίρης και παριταπρεβίρης/ομπιτασβίρης αντενδείκνυται.

Μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό επίτευξης SVR σε ασθενείς με γονότυπους 1, 4, 5 και 6 που έλαβαν σοφοσμπουβίρη με λεντιπασβίρη και RBV για 12 εβδομάδες ήταν 90%. Η επίτευξη SVR οδήγησε σε βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας, με υποχώρηση των τιμών χολερυθρίνης, INR (international normalized ratio) και βελτίωση λευκωματινής και επομένως και της βαθμολογίας MELD και CPT.<sup>39</sup> Ο συνδυασμός σοφοσμπουβίρης με ντακλατασβίρη και RBV για 12 εβδομάδες χορηγείται σε όλους τους γονότυπους, ενώ στον γονότυπο 3 ίσως να βοηθά περισσότερο διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων.

Συνοπτικά, στις συστάσεις της EASL<sup>20</sup> και της AASLD<sup>18</sup> για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος προτείνεται:

#### Για τους γονότυπους 1, 4, 5 και 6

- Σοφοσμπουβίρη με λεντιπασβίρη και RBV (αρχική δόση 600 mg, αυξανόμενη προοδευτικά) για 12 εβδομάδες. Εάν ο ασθενής έχει αντένδειξη για RBV ή η χορήγηση RBV δεν γίνεται καλά ανεκτή από τον ασθενή, τότε προτείνεται χορήγηση σοφοσμπουβίρης με λεντιπασβίρη για 24 εβδομάδες. Εάν ο ασθενής έχει ιστορικό προηγούμενης αποτυχημένης θεραπείας με σοφοσμπουβίρη, τότε προτείνεται χορήγηση σοφοσμπουβίρης με λεντιπασβίρη και RBV για 24 εβδομάδες.

#### Για όλους τους γονότυπους

- Σοφοσμπουβίρη με ντακλατασβίρη και RBV για 12–24 εβδομάδες.

Πρόσφατα έχει δημοσιευτεί μελέτη φάσης 3 για τον συνδυασμό βελπατασβίρης 100 mg με σοφοσμπουβίρη 400 mg, σε ένα δισκίο, σε ασθενείς με HCV λοίμωξη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.<sup>40</sup> Το 95% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη είχε MELD < 15. Το ποσοστό επίτευξης SVR ήταν 94% στους ασθενείς που έλαβαν βελπατασβίρη, σοφοσμπουβίρη και RBV για 12 εβδομάδες. Επί πλέον, παρατηρήθηκε βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας και της

βαθμολογίας MELD σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς και κυρίως στους ασθενείς με σοβαρότερη νόσο. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κόπωση, η ναυτία, η κεφαλαλγία και η αναιμία (από την RBV).

### 3.5.3. Ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο

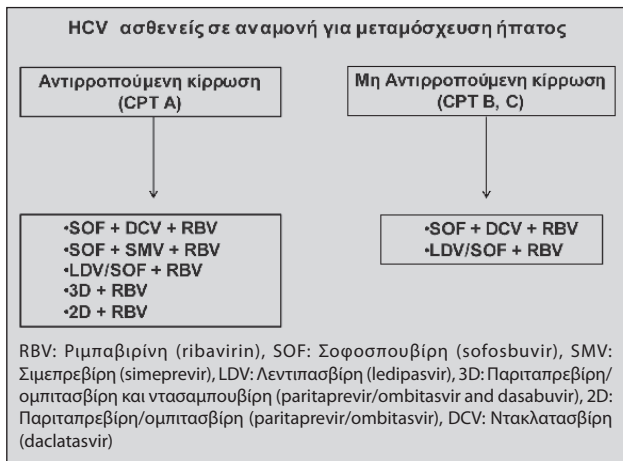
Η εκρίζωση του ιού σχετίζεται με εξάλειψη του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ στους μη κίρρωτικούς ασθενείς και με μείωση του κινδύνου στους κίρρωτικούς.<sup>41,42</sup> Για ασθενείς με ΗΚΚ σχετιζόμενο με χρόνια HCV λοίμωξη που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή (χειρουργική ή περιοχική με ραδιοσυχνότητες ή χημειοεμβολισμό) συστήνονται τα θεραπευτικά σχήματα που αναφέρθηκαν. Σκοπός είναι η μείωση του κινδύνου υποτροπής του ΗΚΚ ή ανάπτυξης νέου.

### 3.5.4. Ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο λόγω χρόνιας HCV λοίμωξης. Ασθενείς με ανιχνεύσιμο HCV RNA στη μεταμόσχευση θα παρουσιάσουν υποτροπή της λοίμωξης<sup>43</sup> και η πρόοδος-εξέλιξη της ηπατικής νόσου στο μεταμοσχευμένο ήπαρ θα είναι ταχεία, με το ένα τρίτο των ασθενών να αναπτύσσουν κίρρωση τα πρώτα 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση.<sup>44,45</sup> Παράγοντες κινδύνου για απόρριψη του μοσχεύματος είναι η οξεία χολοστατική ηπατίτιδα και η παρουσία ίνωσης και πυλαίας υπέρτασης 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση ήπατος.<sup>46,47</sup> Η εκρίζωση του ιού επηρεάζει θετικά την επιβίωση των ασθενών και την επιβίωση του μοσχεύματος.<sup>48,49</sup> Αν και υποστηρίζεται ότι η θεραπεία της λοίμωξης θα μπορούσε να τεθεί και μετά τη μεταμόσχευση, η θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση έχει το πλεονέκτημα της αποφυγής αλληλεπιδράσεων των αντι-ικών με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους). Επί πλέον, καθώς με την επίτευξη SVR έχει παρατηρηθεί βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας, αναμένεται κάποιοι ασθενείς να μην έχουν πλέον ένδειξη για μεταμόσχευση και να εξαιρεθούν από τη λίστα (εικ. 6).

### 3.5.5. Ασθενείς με υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση ήπατος

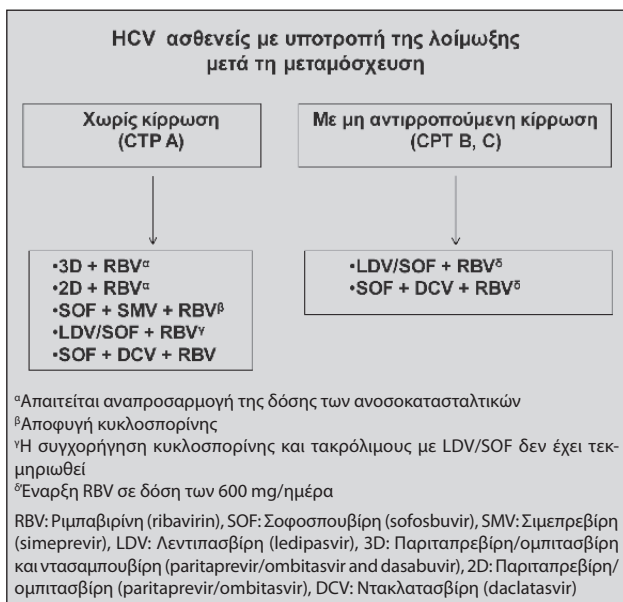
Ο συνδυασμός σοφοσμπουβίρης με RBV για 24 εβδομάδες για όλους τους γονότυπους, με πολύ καλό προφίλ ασφάλειας, επιτυγχάνει SVR σε ποσοστό 77%.<sup>50</sup> Το ποσοστό αυτό έχει αυξηθεί (>90%) με τον συνδυασμό σοφοσμπουβίρη/λεντιπασβίρη (για τους γονότυπους 1 και 4) ή σοφοσμπουβίρη με σιμπερεβίρη<sup>51</sup> (αν δεν έχει προηγηθεί αγωγή με PI) με ή χωρίς RBV, χωρίς διαφορές στην επίτευξη SVR μεταξύ 12 ή 24 εβδομάδων.<sup>39</sup> Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί σοφοσμπουβίρη/ντακλατασβίρη, σε όλους τους γονότυ-



**Εικόνα 6.** Συστάσεις European Association for Study of Liver (EASL):<sup>20</sup> Χορηγούμενα αντι-ικά σε ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ανάλογα με τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης.

πους, για 12 εβδομάδες, ή παριταπρεβίρη/ομπιτασβίρη και ντασαμπουβίρη με RBV για 24 εβδομάδες (ασθενείς χωρίς κίρρωση και αν δεν έχει προηγηθεί αγωγή με PI) (εικ. 7).

Προσοχή χρειάζεται με τα συγχορηγούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η σιμεπρεβίρη δεν συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη. Η χορήγηση παριταπρεβίρης/ ομπιτασβίρης επηρεάζει τα επίπεδα τακρόλιμους και κυκλοσπορίνης, ενώ απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης τους.



**Εικόνα 7.** Συστάσεις European Association for Study of Liver (EASL):<sup>20</sup> Χορηγούμενα αντι-ικά φάρμακα σε ασθενείς με υποτροπή της HCV λοίμωξης μετά από μεταμόσχευση ήπατος, ανάλογα με τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης.

**4. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Η παρακολούθηση της θεραπείας περιλαμβάνει τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία, της ασφαλούς χορήγησης των φαρμάκων και τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών, της συμμόρφωσης του ασθενούς στην αγωγή και τον έλεγχο για τροποποίηση της δόσης ή για διακοπή της αγωγής.

**4.1. Έλεγχος της ανταπόκρισης στη θεραπεία**

Ο έλεγχος στηρίζεται στο HCV RNA του ορού, με ευαίσθητες μεθόδους προσδιορισμού (real time PCR με κατώτερο όριο ανάδειξης <15 IU/mL).<sup>52</sup> Για τον συνδυασμό Peg-IFN, RBV και σιμεπρεβίρης γίνεται μέτρηση του HCV RNA την 4η, τη 12η και την 24η εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας, ενώ συστήνεται διακοπή της θεραπείας αν το HCV RNA είναι ≥25 IU/mL την 4η, τη 12η ή την 24η εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Με τα άλλα DAA δεν απαιτείται παρακολούθηση της ανταπόκρισης. Γίνεται προσδιορισμός πριν από την έναρξη της θεραπείας και 3 μήνες μετά το τέλος της.

**4.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ασθενείς που λαμβάνουν Peg-IFN τις πρώτες 4–6 εβδομάδες θεραπείας, την ημέρα της ένεσης παρουσιάζουν συμπτώματα που ομοιάζουν με ιογενή συνδρομή και υποχωρούν με τη χορήγηση παρακεταμόλης. Επίσης, συχνά εμφανίζουν ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, κόπωση, διαταραχές ύπνου, δερματικές εκδηλώσεις και δύσπνοια. Σπάνια παρατηρείται εκδήλωση αυτοάνοσου νοσήματος (αναιμία, θρομβοπενία, θυρεοειδίτιδα κ.λπ.). Λόγω πρόκλησης αμφιβληστροειδοπάθειας και ραγοειδίτιδας σε ποσοστό 2–3% συνιστάται οφθαλμολογική επαγρύπνηση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και μετά, κάθε 12 εβδομάδες, πρέπει να γίνεται μέτρηση της θυροξίνης και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH).<sup>53</sup> Επίσης, συστήνεται γενική αίματος την 1η, τη 2η, την 4η εβδομάδα και έκτοτε κάθε 4–8 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η δόση της Peg-IFN πρέπει να μειώνεται σε περίπτωση σοβαρής κατάθλιψης, απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων <750/mm<sup>3</sup> και αιμοπεταλίων <50.000 mm<sup>3</sup>. Διακοπή απαιτείται όταν ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων είναι <500/mm<sup>3</sup> και των αιμοπεταλίων <25.000 mm<sup>3</sup> ή σε βαριά κατάθλιψη.

Η RBV προκαλεί εξάνθημα (20–24%), αιμολυτική αναιμία και έχει τερατογόνο δράση. Για τον λόγο αυτόν, σε ζευγάρια που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και κάποιος λαμβάνει θεραπευτικό σχήμα για θεραπεία HCV λοίμωξης με RBV, συστήνεται να λαμβάνονται αποτελεσματικά μέτρα

αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της. Σε ασθενείς με αναιμία (αιμοσφαιρινοπάθειες κ.λπ.) και νεφρική ανεπάρκεια αντενδείκνυται η χορήγηση RBV. Η δόση της RBV μειώνεται κατά 200 mg σε περίπτωση σημαντικής μείωσης της αιμοσφαιρίνης <10 g/dL. Αν η πτώση της αιμοσφαιρίνης είναι απότομη ή στην έναρξη της θεραπείας η αιμοσφαιρίνη ήταν ήδη χαμηλή, απαιτείται μεγαλύτερη μείωση της δόσης της RBV. Η RBV διακόπτεται όταν η αιμοσφαιρίνη είναι <8,5 g/dL.

Τα DAA γενικά είναι καλά ανεκτά και σπάνια οι ασθενείς τα διακόπτουν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Όμως, πρέπει να ελέγχονται πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα. Με τη χορήγηση σιμεπρεβίρης έχει παρατηρηθεί ήπιο εξάνθημα ή και φωτοευαισθησία και για τον λόγο αυτόν συστήνεται μείωση του χρόνου έκθεσης στον ήλιο και αντηλιακή προστασία. Επίσης, μερικές φορές παρατηρείται υπερχοληρυθριναιμία, κυρίως όταν συγχωρηγείται με RBV. Στη συγχωρήγηση με σοφοσμπουβίρη για 12 εβδομάδες, οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, αϋπνία και κνησμός, ενώ στη συγχωρήγηση τους για 24 εβδομάδες παρατηρήθηκε επί πλέον ζάλη και διάρροια.<sup>54</sup>

Όσον αφορά στον συνδυασμό σοφοσμπουβίρης/λεντιπασβίρης, το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν την αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1%, με συχνότερες την κόπωση και την κεφαλαλγία. Στη συγχωρήγηση του συνδυασμού με RBV παρατηρήθηκαν κυρίως οι ανεπιθύμητες ενέργειες της RBV.

Στον συνδυασμό παριταπρεβίρη, ομπιτασβίρη, ντασαμπουβίρη οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι κόπωση, ναυτία, αϋπνία και κνησμός. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρούνται σε ποσοστό <2,5% και μόνο 1–2% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας.<sup>20</sup> Αναιμία εμφανίζεται συνήθως όταν συγχωρηγείται RBV. Έμμεση υπερχοληρυθριναιμία παρατηρείται συχνότερα σε συγχωρήγηση με RBV και σε άτομα με κίρρωση ήπατος.

Η δόση των DAA δεν τροποποιείται. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας.

### 4.3. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Γενικά, πρέπει να γίνεται καταγραφή όλων των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής. Φάρμακα που δεν είναι απαραίτητα, σκόπιμο είναι να διακόπτονται για το χρονικό διάστημα της θεραπείας. Αν κάτι τέτοιο δεν είναι εφικτό, τότε γίνεται έλεγχος για τυχόν αλληλεπιδράσεις με σκοπό είτε την αλλαγή σε άλλο φάρμακο με ασφαλέστερες προδι-

αγραφές είτε την τροποποίηση της δόσης είτε τη στενότερη παρακολούθηση. Ο συνδυασμός σοφοσμπουβίρης με RBV ενέχει τον μικρότερο κίνδυνο (9,6%) πρόκλησης σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, σε αντίθεση με τον συνδυασμό παριταπρεβίρης, ομπιτασβίρης και ντασαμπουβίρης που εμφανίζει τον μεγαλύτερο κίνδυνο (66,3%). Σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα περιγράφονται στο 31,4% για τη συγχωρήγηση σοφοσμπουβίρης με σιμεπρεβίρη, σε ποσοστό 36,8% για τη συγχωρήγηση σοφοσμπουβίρης με ντακλατασβίρη και στο 40,2% για τη συγχωρήγηση σοφοσμπουβίρης με λεντιπασβίρη.<sup>55</sup>

### 4.4. Συμμόρφωση ασθενών στη θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το είδος της θεραπείας, τη χρονική της διάρκεια, καθώς και τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειές της. Η συμμόρφωση στις ιατρικές οδηγίες χορήγησης των φαρμάκων σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας της αγωγής, ενώ, αντίθετα, η υποθεραπεία συνδέεται με υποτροπή και ανάδειξη ανθεκτικών στελεχών.

Οι ασθενείς που καταναλώνουν οινόπνευμα πρέπει να παροτρύνονται να το διακόψουν ή να το μειώσουν σημαντικά.<sup>56,57</sup> Σε άτομα με δυσκολίες κατανόησης (π.χ. αλλοδαποί) πρέπει να αναζητείται η παρουσία συγγενικού ή φιλικού προσώπου σε ρόλο διερμηνέα και συνοδείας του ασθενούς στην παρακολούθηση.

### 4.5. Ασθενείς χωρίς θεραπεία

Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αξιολογούνται ανά 6 μήνες για την εκτίμηση της εξέλιξης της ηπατικής βλάβης. Άτομα με προχωρημένη ίνωση και κίρρωση πρέπει να είναι σε επιτήρηση για την ανάδειξη μικρού ΗΚΚ, με υπερήχους ανά 6μηνο.

### 4.6. Αντίσταση στα αντι-ϊικά φάρμακα

Ο έλεγχος της αντίστασης στην αντι-ϊική αγωγή μπορεί να είναι ωφέλιμος σε ασθενείς των οποίων η θεραπεία έχει αποτύχει. Ανθεκτικά μεταλλαγμένα στελέχη (resistance associated variants, RAVs) έχουν αναφερθεί όχι μόνο σε ασθενείς που έχουν λάβει αγωγή αλλά και σε πρωτοθεραπευόμενους, αν και σε αυτούς δεν σχετίζονται με αποτυχία της εκρίζωσης του ιού. Η ανάδυσή τους είναι εξαιρετικά σπάνια στη χορήγηση σοφοσμπουβίρης. Τα RAVs στους PI's έχουν χαμηλή αντιγραφική ικανότητα και εξαφανίζονται σε περίοδο 9–18 μηνών μετά το τέλος της θεραπείας, ενώ RAVs στους NS5A επιμένουν επί μακρόν. Για τον λόγο αυτόν πρέπει να γίνεται έλεγχος για RAVs σε ασθενείς που έχουν



εμπειρία θεραπευτικής αποτυχίας με NS5A, στην αναζήτηση νέας αντι-ϊικής αγωγής. Έλεγχος για RAVs με τη μεταλλαγή του Q80K πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με γονότυπο 1a που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με σιμεπρεβίρη. Σε ασθενή με ιστορικό αποτυχίας P1's, αντενδείκνυται η χορήγηση άλλου αντι-ϊικού της ίδιας ομάδας. Σε αποτυχία της αντι-ϊικής αγωγής χωρίς τη δυνατότητα αναζήτησης των RAVs, συνιστάται χορήγηση σοφουσμπουβίρης με αντι-ϊικό άλλης ομάδας από εκείνο που προηγήθηκε, μαζί με RBV, για 24 εβδομάδες.

#### 4.7. Παρακολούθηση μετά την SVR

Μη κίρρωτικοί ασθενείς χρήζουν επανεξέτασης σε 48 εβδομάδες. Αν το HCV RNA είναι μη ανιχνεύσιμο, τότε ο ασθενής έχει ιαθεί και δεν χρήζει επανεξέτασης. Ασθενείς με προχωρημένη ίνωση/κίρρωση ήπατος θα πρέπει να είναι σε επιτήρηση για ΗΚΚ και να επανεξετάζονται ανά 6 μήνες με υπερήχους.<sup>58</sup> Χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών και άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ή με σεξουαλικές πρακτικές μεγάλου κινδύνου μετάδοσης του ιού πρέπει να παρακολουθούνται με προσδιορισμό του HCV RNA ανά έτος, καθώς υπάρχει πιθανότητα επαναλοίμωξης αν δεν λαμβάνονται τα κατάλληλα προφυλακτικά μέτρα.<sup>59-61</sup>

### 5. ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

#### 5.1. Ασθενείς με συλλοίμωξη HBV

Συνήθως σε αυτούς τους ασθενείς το HBV DNA είναι μη ανιχνεύσιμο ή χαμηλό και ο HCV αποτελεί το κύριο αίτιο της ηπατικής βλάβης. Επίσης, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται και για τον ιό της ηπατίτιδας Δ. Η θεραπεία είναι η ίδια με αυτή των ασθενών με μόνο HCV λοίμωξη. Μετά τη θεραπεία της HCV λοίμωξης υπάρχει κίνδυνος επανεργοποίησης HBV,<sup>62</sup> οπότε χορηγείται νουκλεοσιδ(σ)ιδικό ανάλογο.

#### 5.2. Ασθενείς με συλλοίμωξη HIV

Οι ασθενείς με συλλοίμωξη έχουν υψηλότερα επίπεδα HCV RNA στον ορό και εμφανίζουν ταχύτερη εξέλιξη σε κίρρωση και τελικού σταδίου ηπατική νόσο σε σύγκριση με τους ασθενείς με μονολοίμωξη. Συνιστώνται τα ίδια θεραπευτικά σχήματα ανά γονότυπο, με παρόμοια αποτελέσματα. Προσοχή χρειάζεται στις αλληλεπιδράσεις με τα συγχρηγούμενα φάρμακα της HIV λοίμωξης. Μεγαλύτερη προσοχή απαιτούν οι P1's και η λεντιπασβίρη. Εάν η αντιρετροϊική αγωγή δεν μπορεί να τροποποιηθεί, προτιμάται ο συνδυασμός σοφουσμπουβίρης και ντακλατασβίρης.

#### 5.3. Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Η Peg-IFN επιτυγχάνει χαμηλά ποσοστά SVR. Τα νέα αντι-ϊικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά στην ειδική αυτή ομάδα ασθενών, αλλά τα δεδομένα σε ασθενείς με GFR <30 mL/min, αιμοκαθαιρόμενους και μεταμοσχευμένους είναι ακόμη περιορισμένα. Σε ασθενείς με GFR >30 mL/min δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς με GFR=30–50 mL/min συστήνεται να χορηγείται RBV σε ημερήσια δόση των 200 mg και 400 mg εναλλάξ, ενώ σε ασθενείς με GFR <30 mL/min σε ημερήσια δόση των 200 mg.

Σε ασθενείς με γονότυπο 1 χωρίς κίρρωση και GFR <30 mL/min συστήνεται η χορήγηση παριταπρεβίρης, ομπιτασβίρης και ντασαμπουβίρης με (υπότυπος 1a) ή χωρίς (υπότυπος 1b) RBV 200 mg/ημέρα (4 ώρες πριν από την αιμοκάθαρση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς) για 12 εβδομάδες. Το 2016 πρόκειται να λάβει έγκριση ο συνδυασμός γκραζοπρεβίρης 100 mg με ελμπασβίρη 50 mg, σε ένα δισκίο, μία φορά την ημέρα, με εξαιρετική δραστηριότητα σε χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 ή 5.<sup>63</sup>

Η χρόνια HCV λοίμωξη σε ασθενείς με μεταμοσχευμένο νεφρό επηρεάζει τη βιωσιμότητα του μοσχεύματος και σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό ίνωσης του ήπατος και μείωση της επιβίωσης. Για τον λόγο αυτόν, η θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης στη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών είναι προτιμότερο να αποφασίζεται πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού.<sup>64</sup> Αν όμως αποφασιστεί θεραπεία της HCV λοίμωξης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, όταν ο GFR >30 mL/min, τότε επιλέγονται τα θεραπευτικά σχήματα που αναφέρθηκαν, αναλόγως του γονότυπου και της βαρύτητας της ηπατικής νόσου, με προσοχή στις αλληλεπιδράσεις με τα συγχρηγούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

#### 5.4. Χρήστες τοξικών ουσιών

Στην ομάδα αυτή των ασθενών, η επίπτωση της HCV λοίμωξης είναι περίπου 65% και >80% στους επί μακρόν χρήστες.<sup>65</sup> Για τον λόγο αυτόν, συνιστάται αναζήτηση των αντι-HCV ανά 6–12 μήνες. Η συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών έχει ιδιαιτερότητες λόγω των υψηλών ποσοστών συνέχισης της χρήσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (45%) και την ψυχιατρική συννοσηρότητα (86%).<sup>66</sup> Η συνέχιση της χρήσης τοξικών ουσιών δεν αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση αντι-ϊικής αγωγής αλλά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μη συμμόρφωση σε αυτή.<sup>67</sup> Τα εν λόγω άτομα θα πρέπει να παροτρύνονται για τη διακοπή της χρήσης, υποστηριζόμενα από ειδική ομάδα, και να ενημερώνονται για την πιθανότητα επαναλοίμωξης ώστε να λαμβάνουν τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα.

Η χορήγηση DAAs σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης είναι ασφαλής και δεν παρουσιάζει αλληλεπιδράσεις. Προσοχή χρειάζεται σε περίπτωση συγχρόνυσης αντικαταθλιπτικών με σιμεπρεβίρη, που φαίνεται να αυξάνει τη συγκέντρωση μιδαζολάμης και ενδεχομένως και της τριαζολάμης.

### 5.5. Ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες

Θα πρέπει να λαμβάνουν σχήματα ελεύθερα Peg-IFN και RBV, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

## 6. ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C είναι ασυμπτωματικοί. Η συμπτωματική νόσος με ίκτερο, το θήλυ γένος και ο πολυμορφισμός στην περιοχή IL28B του HCV γονιδιώματος σχετίζονται με αυτόματη κάθαρση του ιού.

Η θεραπεία σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C έχει ως στόχο την πρόληψη μετάπτωσης σε χρονιότητα και μείωση του κινδύνου μετάδοσης. Μονοθεραπεία με Peg-IFN, ανεξαρτήτως γονότυπου, για 12 εβδομάδες επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά SVR, >90%. Μικρότερο ποσοστό επιτυγχάνεται σε HIV συλλοίμωξη, όπου φαίνεται ότι η προσθήκη RBV και η παράταση χορήγησης του συνδυασμού για επί πλέον 12 εβδομάδες αυξάνει το ποσοστό SVR.<sup>68-71</sup> Η AASLD<sup>18</sup> συστήνει χορήγηση Peg-IFN με ή χωρίς RBV για 16 εβδομάδες (γονότυπος 2 και 3) έως 24 εβδομάδες (γονότυπος 1). Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για τη χορήγηση DAA.

Όσον αφορά στον χρόνο έναρξης της αγωγής, δεν έχει καθοριστεί ακριβώς.<sup>72-75</sup> Υποστηρίζεται η άποψη ότι η έναρξη της αντι-ϊικής αγωγής πρέπει να τίθεται όταν μετά τη 12η εβδομάδα ανιχνεύεται HCV RNA στον ορό.<sup>76</sup> Δεν υπάρχουν δεδομένα χορήγησης αγωγής μετά την έκθεση στον ιό απουσία τεκμηριωμένης μετάδοσης και αιμίας (πιθανότητα <4%).<sup>20</sup>

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το έτος 2014 σηματοδότησε την αρχή του τέλους της εποχής της Peg-IFN και τον θρίαμβο των από του στόματος σχημάτων για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C. Το τέλος της ηπατίτιδας C είναι ακόμη μακριά. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τις επιπλοκές της χρόνιας ηπατίτιδας C αναμένεται να αυξηθούν τα επόμενα 15 έτη.<sup>77</sup> Οι καινοτόμες θεραπείες είναι ασφαλείς και επιτυγχάνουν εκρίζωση του ιού σε ποσοστό >90% των ασθενών. Μελέτες υποστηρίζουν ότι είναι δυνατόν να επιτευχθεί η εξάλειψη του HCV από το 2030, εάν εφαρμοστούν προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και ευρύτατης εφαρμογής των νέων θεραπειών σε μεγάλη κλίμακα.<sup>78-80</sup> Το σημερινό υψηλό κόστος των νέων φαρμάκων επιτρέπει την πρόσβαση σε θεραπεία μόνο για περιορισμένο αριθμό ασθενών. Πρέπει να λάβουν χώρα συντονισμένες προσπάθειες από τις κρατικές αρχές για μείωση του κόστους των φαρμάκων. Μόνο η ευρεία πρόσβαση στις νέες θεραπείες θα επιτρέψει στα επόμενα έτη την εκπλήρωση του ονείρου της αποφυγής εκατομμυρίων θανάτων που σχετίζονται με τον HCV και μελλοντικά την εξάλειψή του.

## ABSTRACT

### Current options in chronic hepatitis C treatment

S.M. SIASIAKOU, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(6):751-767

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major health problem worldwide. The serious results of chronic infection are cirrhosis, portal hypertension, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma. Individuals who are chronically infected with HCV have a lower quality of life than that of the general population. The goal of HCV treatment is to cure the infection in order to prevent the complications of HCV-related liver and extra-hepatic diseases. For many years the treatment of chronic HCV hepatitis has been inadequate. Now, 25 years after the identification of HCV, novel orally administered antiviral drug combinations that yield infection cure rates of over 90% have been approved. Current treatment strategies are based on the combination of direct-acting antiviral (DAA) drugs. Four classes of HCV DAAs are currently available: NS3-4A protease inhibitors (simeprevir, paritaprevir), nucleotide analog inhibitors of the HCV RNA-dependent RNA polymerase (sofosbuvir), non-nucleoside inhibitors of the HCV RNA-dependent RNA polymerase

(dasabuvir) and NS5A inhibitors (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir). These drugs allow for simplified and shortened treatment regimes for HCV. They can be taken orally with better tolerability and efficacy than interferon-based antiviral therapy and are currently the best options, when available. A new exciting era in hepatology has just begun.

**Key words:** Daclatasvir, Dasabuvir, Direct acting antiviral drugs, Hepatitis C virus, Ledipasvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Simeprevir, Sofosbuvir

## Βιβλιογραφία

- SMITH DB, BUKH J, KUIKEN C, MUERHOFF AS, RICE CM, STAPLETON JT ET AL. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014, 59:318–327
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C key facts. WHO fact-sheet no 164, 2013
- MOHD HANAFIAH K, GROEGER J, FLAXMAN AD, WIERSMA ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013, 57:1333–1342
- LOZANO R, MAGHAVI M, FOREMAN K, LIM S, SHABUYA K, ABAYANS V ET AL. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2010, 308:2095–2128
- MURRAY CJ, LOPEZ AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013, 369:448–457
- KLEVENS RM, HU DJ, JILES R, HOLMBERG SD. Evolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States. *Clin Infect Dis* 2012, 55(Suppl 1):S3–S9
- CORNBERG M, RAZANI HA, ALBERTI A, BERNASCONI E, BUTI M, COOPER C ET AL. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011, 31(Suppl 2):30–60
- THORPE LE, OUELLET LJ, HERSHOW R, BAILEY SL, WILLIAMSON IT, MONTERROSO ER ET AL. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol* 2002, 155:645–653
- DANTA M, RODGER AJ. Transmission of HCV in HIV-positive populations. *Curr Opin HIV AIDS* 2011, 6:451–458
- PRASAD MR, HONEGGER JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol* 2013, 30:149–159
- JAIN S, GOHARKHAY N, SAADE G, HANKINS GD, ANDERSON GD. Hepatitis C in pregnancy. *Am J Perinatol* 2007, 24:251–256
- THOMAS DL, SEEFF LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005, 9:383–398, vi
- CHEVALIEZ S, PAWLOTSKY JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: Antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008, 22:1031–1048
- KAMILI S, DROBENIUC J, ARAUJO AC, HAYDEN TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012, 55(Suppl 1):S43–S48
- PAWLOTSKY JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36(Suppl 5):S65–S73
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008, (109):S1–S99
- MOYER VA; US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for hepatitis C virus infection in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013, 159:349–357
- AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015, 62:932–954
- ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ. Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C. Διαθέσιμο στο: [www.keelrno.gr/Portals/O/Αρχεία/Ηπατίτιδες/Ηπατίτιδα%20C/KEELPNO-HEP%20C%20RECOMMENDATIONS%2012-2015.pdf](http://www.keelrno.gr/Portals/O/Αρχεία/Ηπατίτιδες/Ηπατίτιδα%20C/KEELPNO-HEP%20C%20RECOMMENDATIONS%2012-2015.pdf)
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015, 63:199–236
- CASTÉRA L, LE BAIL B, ROUDOT-THORAVAL F, BERNARD PH, FOUCHER J, MERROUCHE W ET AL. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009, 50:59–68
- MARTINOT-PEIGNOUX M, STERN C, MAYLIN S, RIPALUT MP, BOYER N, LECLERE L ET AL. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010, 51:1122–1126
- SWAIN MG, LAI MY, SHIFFMAN ML, COOKSLEY WG, ZEUZEM S, DIET-ERICH DT ET AL. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010, 139:1593–1601
- FINK SA, JACOBSON IM. Managing patients with hepatitis B-related or hepatitis C-related decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011, 8:285–295
- POYNARD T, McHUTCHISON J, MANNS M, TREPO C, LINDSAY K, GOODMAN Z ET AL. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002, 122:1303–1313
- VAN DER MEER AJ, VELDT BJ, FELD JJ, WEDEMEYER H, DUFOUR JF, LAMMERT F ET AL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012, 308:2584–2593
- YOUNOSSI ZM, STEPANOVA M, HENRY L, GANE E, JACOBSON IM, LAWITZ

- E ET AL. Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014, 12:1349–1359
28. JÉZÉQUEL C, BARDOU-JACQUET E, DESILLE Y, RENARD I, LAINÉ F, LELAN C ET AL. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 years follow-up. Liver Meeting EASL, Vienna, 2015, Abstract PO709
  29. CAVIGLIA GP, ROSSO C, FAGOONEE S, CISARÒ F, ANDREALLI A, SMEDILE A ET AL. Endocrine manifestations of chronic HCV infection. *Minerva Endocrinol* 2015, 40:321–329
  30. POORDAD F, MCCONE J Jr, BACON BR, BRUNO S, MANNNS MP, SUIKOWSKI MS ET AL. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011, 364:1195–1206
  31. JACOBSON IM, MCHUTCHISON JG, DUSHEIKO G, DI BISCEGLIE AM, REDDY KR, BZOWEJ NH ET AL. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011, 364:2405–2416
  32. ZEUZEM S, GHALIB R, REDDY KR, POCKROS PJ, BEN ARI Z, ZHAO Y ET AL. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015, 163:1–13
  33. LAWITZ E, GANE E, PEARLMAN B, TAM E, GHESQUIERE W, GUYADER D ET AL. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): A randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015, 385:1075–1086
  34. FELD JJ, JACOBSON IM, HÉZODE C, ASSELAH T, RUANE PJ, GRUENER N ET AL. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5 and 6 infection. *N Engl J Med* 2015, 373:2599–2607
  35. FOSTER GR, AFDHAL N, ROBERTS SK, BRÄU N, GANE EJ, PIANKO S ET AL. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015, 373:2608–2617
  36. KOWDLEY KV, LAWITZ E, POORDAD F, COHEN DE, NELSON DR, ZEUZEM S ET AL. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014, 370:222–232
  37. LAWITZ E, POORDAD FF, PANG PS, HYLAND RH, DING X, MO H ET AL. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014, 383:515–523
  38. AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES/INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Initial treatment of HCV infection. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection#drug-interactions>
  39. CHARLTON M, EVERSON GT, FLAMM SL, KUMAR P, LANDIS C, BROWN RS Jr ET AL. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015, 149:649–659
  40. CURRY MP, O'LEARY JG, BZOWEJ N, MUIR AJ, KORENBLAT KM, FENKEL J ET AL. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015, 373:2618–2628
  41. MOON C, JUNG KS, KIM DO Y, BAATARKHUU O, PARK JY, KIM BK ET AL. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2015, 60:573–581
  42. MORGAN RL, BAACK B, SMITH BD, YARTEL A, PITASI M, FALCK-YTTER Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013, 158:329–337
  43. GARCIA-RETORTILLO M, FORNS X, FELIU A, MOITINHO E, COSTA J, NAVASA M ET AL. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002, 35:680–687
  44. FORMAN LM, LEWIS JD, BERLIN JA, FELDMAN HI, LUCEY MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002, 122:889–896
  45. PRIETO M, BERENQUER M, RAYÓN JM, CÓRDOBA J, ARGÜELLO L, CARRASCO D ET AL. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: Relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999, 29:250–256
  46. BLASCO A, FORNS X, CARRIÓN JA, GARCÍA-PAGÁN JC, GILABERT R, RIMOLA A ET AL. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006, 43:492–499
  47. NEUMANN UP, BERGT T, BAHRA M, SEEHOFER D, LANGREHR JM, NEUHAUS R ET AL. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004, 41:830–836
  48. BERENQUER M, PALAU A, AGUILERA V, RAYÓN JM, JUAN FS, PRIETO M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008, 8:679–687
  49. GAMBATO M, LENS S, NAVASA M, FORNS X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014, 61(Suppl 1):S120–S131
  50. CHARLTON M, GANE E, MANNNS MP, BROWN RS Jr, CURRY MP, KWO PY ET AL. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015, 148:108–117
  51. BROWN RS Jr, O'LEARY JG, REDDY KR, KUO A, MORELLI GJ, BURTON JR Jr ET AL. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver Transpl* 2016, 22:24–33
  52. CHEVALIEZ S, BOUVIER-ALIAS M, BRILLET R, PAWLITSKY JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007, 46:22–31
  53. FRIED MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002, 36(Suppl 5):S237–S244
  54. LAWITZ E, SUKOWSKI MS, GHALIB R, RODRIGUEZ-TORRES M, YOUNOSSEI ZM, CORREGIDOR A ET AL. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interfer-



- on and ribavirin and treatment-naïve patients: The COSMOS randomised study. *Lancet* 2014, 384:1756–1765
55. HÖNER ZU SIEDERDISSEN C, MAASOUMY B, MARRA F, DETERDING K, PORT K, MANNS MP ET AL. Drug-drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort. *Clin Infect Dis* 2015, pii: civ973 [Epub ahead of print]
  56. BRUGGMANN P, DAMPZ M, GERLACH T, KRAVECZ L, FALCATO L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: An analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010, 110:167–171
  57. LE LAN C, GUILLYGOMARC'H A, DANIELOU H, LE DRÉAU G, LAINÉ F, VÉDEILHIÉ C ET AL. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012, 56:334–340
  58. ARASE Y, KOBAYASHI M, SUZUKI F, SUZUKI Y, KAWAMURA Y, AKUTAN ET AL. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013, 57:964–973
  59. DALGARD O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005, 40(Suppl 5):S336–S338
  60. GREBELY J, KNIGHT E, NGAI T, GENOWAY KA, RAFFA JD, STORMS M ET AL. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010, 25:1281–1284
  61. GREBELY J, PHAM ST, MATTHEWS GV, PETOUMENOS K, BULL RA, YEUNG B ET AL. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012, 55:1058–1069
  62. POTTHOFF A, BERG T, WEDEMEYER H; HEP-NET B/C COINFECTION STUDY GROUP. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-α2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009, 44:1487–1490
  63. ROTH D, NELSON DR, BRUCHFELD A, LIAPAKIS A, SILVA M, MONSOUR H Jr ET AL. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): A combination phase 3 study. *Lancet* 2015, 386:1537–1545
  64. EINOLLAHI B, HAJARIZADEH B, BAKHTIARI S, LESANPEZESHKI M, KHATAMI MR, NOURBALA MH ET AL. Pretransplant hepatitis C virus infection and its effect on the post-transplant course of living renal allograft recipients. *J Gastroenterol Hepatol* 2003, 18:836–840
  65. HAGAN H, POUGET ER, DES JARLAIS DC, LELUTIU-WELNBERGER C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: The influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008, 168:1099–1109
  66. LITWIN AH, SOLOWAY IJ, COCKERHAM-COLAS L, REYNOSO S, HEO M, TENORE C ET AL. Successful treatment of chronic hepatitis C with triple therapy in an opioid agonist treatment program. *Int J Drug Policy* 2015, 26:1014–1019
  67. PETERSEN T, TOWNSEND K, GORDON LA, SIDHARTHAN S, SILK R, NELSON A ET AL. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatol Int* 2016, 10:310–319
  68. DETERDING K, GRÜNER N, BUGGISCH P, WIEGAND J, GALLE PR, SPENGLER U ET AL. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: A randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:497–506
  69. EUROPEAN AIDS TREATMENT NETWORK (NEAT) ACUTE HEPATITIS C INFECTION CONSENSUS PANEL. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: Recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011, 25:399–409
  70. SANTANTONIO T, FASANO M, SAGNELLI E, TUNDO P, BABUDIERI S, FABRIS P ET AL. Acute hepatitis C: A 24-week course of pegylated interferon α-2b versus a 12-week course of pegylated interferon α-2b alone or with ribavirin. *Hepatology* 2014, 59:2101–2109
  71. MANGIA A, SANTORO R, COPETTI M, MASSARI M, PIAZZOLLA V, SPADA E ET AL. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection. *J Hepatol* 2013, 59:221–228
  72. CAMMÀ C, ALMASIO P, CRAXI A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996, 41:1248–1255
  73. GERLACH JT, DIEPOLDER HM, ZACHOVAL R, GRUENER NH, JUNG MC, ULSENHEIMER A ET AL. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003, 125:80–88
  74. MICALLEF JM, KALDOR JM, DORE GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006, 13:34–41
  75. ONOFREY S, ANEJA J, HANEY GA, NAGAMI EH, DeMARIA A Jr, LAUER GM ET AL. Underascertainment of acute hepatitis C virus infections in the US surveillance system: A case series and chart review. *Ann Intern Med* 2015, 163:254–261
  76. HOFER H, WATKINS-RIEDEL T, JANATA O, PENNER E, HOLZMANN H, STEINDL-MUNDA P ET AL. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003, 37:60–64
  77. REIN DB, WITTENBORN JS, WEINBAUM CM, SABIN M, SMITH BD, LESESNE SB. Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United States. *Dig Liver Dis* 2011, 43:66–72
  78. RAZAVI H, ELKHOURY AC, ELBASHA E, ESTES C, PASINI K, POYNARD T ET AL. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology* 2013, 57:2164–2170
  79. WEDEMEYER H, DUBERG AS, BUTI M, ROSENBERG WM, FRANKOVA S, ESMAT G ET AL. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014, 21(Suppl 1):60–89
  80. ZOULIM F, LIANG TJ, GERBES AL, AGHEMO A, DEUFFIC-BURBAN S, DUSHEIKO G ET AL. Hepatitis C virus treatment in the real world: Optimizing treatment and access to therapies. *Gut* 2015, 64:1824–1833
- Corresponding author:*  
S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 28 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr