

**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

Ιανουάριος 2017

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 | 12 |
| B4.1. Σχήματα για γονότυπο 1 | 12 |
| B4.2. Σχήματα για γονότυπο 2 | 15 |
| B4.3. Σχήματα για γονότυπο 3 | 16 |
| B4.4. Σχήματα για γονότυπο 4 | 17 |
| B4.5. Σχήματα για γονότυπο 5 ή 6 | 18 |
| B5. Θεραπευτικά σχήματα σε ειδικές ομάδες ασθενών | 19 |
| B5.1. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και αντένδειξη λήψης RBV | 19 |
| B5.2. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση | 19 |
| B5.3. Ασθενείς με HCV λοίμωξη μετά μεταμόσχευση ήπατος | 20 |
| B5.4. Ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη | 20 |
| B5.5. Ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωξη | 21 |
| B.5.6. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια | 21 |
| B.5.7. Παιδιά με HCV λοίμωξη | 22 |
| B.5.8. Ασθενείς με HCV λοίμωξη χωρίς SVR σε σχήμα με DAA(s) | 23 |
| B6. Παρακολούθηση ασθενών πριν, υπό και μετά τη θεραπεία | 24 |
| Πίνακας 1. Ορισμοί ανταπόκρισης στη θεραπεία χρόνιας HCV λοίμωξης | 27 |
| Πίνακας 2. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα με αντιικά για πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους ασθενείς με HCV λοίμωξη ανάλογα με το γονότυπο | 28 |
| Πίνακας 3. Μείωση δόσεων ή διακοπή ριμπαβιρίνης και/ή πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης-άλφα για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες | 29 |

ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ (ΑΛΦΑΒΗΤΙΚΑ)

ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση

anti-HCV: αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C

AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

A.Φ.Τ.: ανώτερη φυσιολογική τιμή

BOC: boceprevir

DCV: daclatasvir

DSV: dasabuvir

EBR: elbasvir

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

EVR (Early Virological Response): πρώιμη ιολογική ανταπόκριση

GZR: grazoprevir

Hb: αιμοσφαρίνη

HBV: ιός ηπατίτιδας B

HCV: ιός ηπατίτιδας C

HDV: ιός ηπατίτιδας D

HIV: ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου

ΗΚΚ: ηπατοκυτταρικός καρκίνος

IFNα: ιντερφερόνη-άλφα

LDV: ledipasvir

NR (Null Response): μηδενική ανταπόκριση

OBV: ombitasvir

PCR: αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης

Peg-IFNα: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα

PR (Partial Response): μερική ανταπόκριση

PRV/r: paritaprevir με ritonavir

RASs (Resistant Associated Substitutions): μεταλλαγές του HCV σχετιζόμενες με ανθεκτικότητα στη θεραπεία

RBV: ριμπαβιρίνη

RVR (Rapid Virological Response): ταχεία ιολογική ανταπόκριση

SMV: simeprevir

SOF: sofosbuvir

SVR (Sustained Virological Response): μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση

TPV: telaprevir

VEL: velpatasvir

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 α) οξεία και β) 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, την εποχή της Peg-IFNα, οι ασθενείς με οξεία HCV λοίμωξη μπορούσαν να λάβουν θεραπεία, αλλά το χρονικό σημείο έναρξης της θεραπείας και το αποτελεσματικότερο θεραπευτικό σχήμα [χρήση IFNα ή Peg-IFNα με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (RBV)] δεν είχαν αποσαφηνισθεί. Συνήθως, οι ασθενείς αυτοί ελάμβαναν μονοθεραπεία με Peg-IFNα-2a/-2b στις δόσεις που χρησιμοποιούνται στη χρόνια HCV λοίμωξη. Η θεραπεία συνήθως ξεκινούσε 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 μπορούσε να ξεκινήσει μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες και εφόσον παρέμενε ακόμη θετικό το HCV RNA ορού. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν συνήθως 12 εβδομάδες, αν και σε κάποιες μελέτες πρότειναν θεραπεία 12 εβδομάδων για ασθενείς με HCV γονότυπο 2 ή 3 και θεραπεία 24 εβδομάδων για ασθενείς με άλλο HCV γονότυπο.

Η κυκλοφορία των νέων αντιικών σχημάτων και η πολύ υψηλή αποτελεσματικότητά τους στη χρόνια HCV λοίμωξη (εκρίζωση HCV σε ποσοστό >95%) έχει εγείρει εκ νέου συζητήσεις για την ανάγκη αντιικής θεραπείας στην οξεία HCV λοίμωξη. Έτσι, μία

εναλλακτική στρατηγική θα μπορούσε να είναι η παρακολούθηση των ασθενών με οξεία HCV λοίμωξη για 6 μήνες και θεραπεία με κάποιο από τα νέα σχήματα βάσει γονοτύπου (βλέπε κεφάλαιο 6) μόνον σε όσους ασθενείς διατηρούν ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού, δηλαδή μόνον σε όσους ασθενείς μεταπέσουν σε χρόνια. Εντούτοις, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι βραχυχρόνια σχήματα 6-8 εβδομάδων με τα νέα αντιικά φάρμακα χορηγούμενα με τη διάγνωση της οξείας λοίμωξης αναστέλλουν την εξέλιξη σε χρόνια λοίμωξη πρακτικά σε όλους τους ασθενείς. Έτσι, η συμφερότερη προσέγγιση ως προς την αναλογία κόστους/αποτελεσματικότητας μένει να διευκρινιστεί.

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 σε άτομα με κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις πιθανής HCV λοίμωξης (π.χ. έκθεση σε παράγοντα κινδύνου για HCV με ή χωρίς υπερτρανσαμινασαιμία) μία μόνον αρνητική εξέταση για HCV RNA ορού δεν αποκλείει την HCV λοίμωξη και χρειάζεται επανεξέταση προς αποκλεισμό παροδικά πολύ χαμηλών επιπέδων HCV ιαμίας.

Σε έλεγχο για anti-HCV πρέπει οπωσδήποτε να υποβάλλονται:

- Όλα τα άτομα που έχουν αυξημένα επίπεδα 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 αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό
- Όσοι έχουν εκτεθεί παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά ή παραϊατρικά εργαλεία
- Κρατούμενοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων
- 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

Άτομα που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για έκθεση στον HCV (πχ ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, κρατούμενοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων, αιμοκαθαιρόμενοι, άτομα με πολλούς διαφορετικούς ερωτικούς συντρόφους), που θα

βρεθούν αρχικά αρνητικά για anti-HCV, θα πρέπει να επανελέγχονται με anti-HCV ανά έτος για όσο καιρό συνεχίζονται οι συμπεριφορές και συνθήκες υψηλού κινδύνου.

Σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη πρέπει:

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

β) να γίνεται γενική εξέταση αίματος, βιοχημικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, χρόνος προθρομβίνης και προσδιορισμός του HCV γονοτύπου και των επιπέδων HCV RNA ορού με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας [κατά προτίμηση με real-time αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) και cut-off ≤ 15 IU/ml].

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. Η εντυπωσιακή βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας τα τελευταία χρόνια διευρύνει συνεχώς τις ενδείξεις θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανεξαρτήτως βαρύτητας των ιστολογικών αλλοιώσεων, αφού σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών η εκρίζωση του HCV συμβάλλει στη δευτερογενή πρόληψη της διασποράς της λοίμωξης.

Ειδικότερα, σχήματα χωρίς IFNα θα πρέπει να χορηγούνται κατά προτεραιότητα σε ασθενείς με:

α) τουλάχιστον μέτρια ίνωση ή κίρρωση (στάδιο κατά Ishak: 2-6, στάδιο κατά METAVIR: F2-F4, ηπατική ακαμψία σε ελαστογραφία: >7.5 kPa 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 αποκατάστασης της ηπατικής τους λειτουργίας)

γ) HCV υποτροπή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

δ) HCV και HIV συλλοίμωση

ε) HCV και HBV συλλοίμωση

στ) σοβαρή εξωηπατική εκδήλωση της HCV λοίμωξης (ιδίως μεικτή κρουσφαιριναιμία τύπου II και λεμφώματα B-NHL καλού βαθμού διαφοροποίησης)

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

η) αιμορροφιλία και άλλες διαταραχές αιμόστασης

θ) χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (με ή χωρίς αιμοκάθαρση)

ι) ανοσοκαταστολή οποιασδήποτε αιτιολογίας ή συνοδό νόσημα που επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου

ια) αντένδειξη για IFNa ή RBV ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης

Προτεραιότητα στη θεραπεία με σχήματα χωρίς IFNa, λόγω της εύκολης χρήσης τους και της υψηλής συμμόρφωσης των ασθενών, θα πρέπει να δοθεί και σε HCV θετικούς ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για έκθεση και ταυτόχρονα διασπορά του HCV (πχ ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, κρατούμενοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων, άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους), αφού η θεραπεία σημαντικού ποσοστού αυτών των ασθενών αποτελεί τον αποτελεσματικότερο τρόπο περιορισμού της συνεχιζόμενης διασποράς της HCV λοίμωξης,

Η μεγάλη ηλικία (>75 ετών) δεν αποτελεί αντένδειξη για θεραπεία, εφόσον ο ασθενής έχει σοβαρή ηπατική νόσο (ειδικά κίρρωση) και δεν έχει συν-νοσηρότητες που να επηρεάζουν το προσδόκιμο επιβίωσής του. Αντένδειξη για οποιαδήποτε θεραπεία έναντι του HCV αποτελεί μόνο το μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης από αιτία μη σχετιζόμενη με την HCV λοίμωξη (π.χ μη ελεγχόμενη ή εξελισσόμενη προοδευτικά νεοπλασματική νόσο).

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 σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR), η οποία επιφέρει σημαντική ιστολογική βελτίωση ως προς τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και την ίνωση του ήπατος, αναστολή της εξέλιξης της ηπατικής νόσου, ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και βελτίωση της επιβίωσης. 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-IFNα 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-IFNα και RBV ή ≤ 10 IU/ml για τριπλά σχήματα με αναστολέα πρωτεάσης στο τέλος των 4 εβδομάδων από την έναρξη της τριπλής θεραπείας.

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-IFNα και RBV.

Μηδενική ανταπόκριση (Null Response, NR): μη ελάττωση τουλάχιστον κατά 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-IFNα και RBV.

Μερική ανταπόκριση (Partial Response, PR): ελάττωση τουλάχιστον κατά 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-IFNα και RBV.

B3. Θεραπευτικά σχήματα

Εγκεκριμένα φάρμακα (στην Ελλάδα) για ενήλικες ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι η κλασική ιντερφερόνη-άλφα (IFNα, Intron®A και Roferon®-A), οι πεγκυλιωμένες (Peg)

IFNα (Peg-IFNα-2a, Pegasys® και Peg-IFNα-2b, PegIntron®), η ριμπαβιρίνη (RBV, Coregus®, 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®], ένας συνδυασμός του sofosbuvir με έναν αναστολέα NS5A [ledipasvir (LDV)] συγχωρηγούμενα σε ένα δισκίο [Harvoni®], ένας συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης (paritaprevir) με ριτοναβίρη (PRV/r) και ενός αναστολέα NS5A περιοχής [ombitasvir (OBV)] σε ένα δισκίο (Viekirax®), ένα μη νουκλεοσιδικό ανάλογο αναστολέας της πολυμεράσης του HCV [dasabuvir (DSV)] (Exviera®), ένας άλλος συνδυασμός του sofosbuvir με έναν αναστολέα NS5A [velpatasvir (VEL)] συγχωρηγούμενα σε ένα δισκίο [Epclusa®] και ένας άλλος συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης [grazoprevir (GZR)] και ενός αναστολέα NS5A περιοχής [elbasvir (EBR)] σε ένα δισκίο (Zepatier®).

Η χρήση της κλασικής IFNα έχει πρακτικά αντικατασταθεί από τη χρήση των Peg-IFNα, λόγω της υψηλότερης αποτελεσματικότητας και του απλούστερου σχήματος χορήγησης (1 ένεση την εβδομάδα για τις Peg-IFNα και 3 ενέσεις την εβδομάδα για την κλασική IFNα). Η RBV δεν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία αλλά πάντοτε σε συνδυασμό με Peg-IFNα ή με άλλα αντιικά φάρμακα. Η Peg-IFNα-2a χορηγείται με 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 με υποδόρια ένεση σε εβδομαδιαία δόση 1.5 µg/Kg Β.Σ. εφόσον συνδυάζεται με RBV, ή σε εβδομαδιαία δόση 1.0 µg/Kg Β.Σ. εφόσον χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Διάφορες μελέτες θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας C έχουν εξετάσει συγκριτικά την αποτελεσματικότητα των συνδυασμών Peg-IFNα-2a ή Peg-IFNα-2b με RBV. 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 (δισκία των 200, 400 ή 600 mg) πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό σε δύο δόσεις ανά 12 ώρες. Επισήμως, 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, και αυτή είναι η δόση που συχνά χρησιμοποιείται

στην κλινική πράξη ανεξαρτήτως σχήματος θεραπείας και HCV γονότυπου. Ειδικά σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η RBV συστήνεται να χορηγείται σε αρχική ημερήσια δόση 600 mg, η οποία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά εφόσον ο ασθενής ανέχεται το φάρμακο, πάντα με στενή παρακολούθηση της Hb. Εξατομικευμένες χαμηλές δόσεις RBV (200-400 mg) ίσως χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με σχετική αντένδειξη για το φάρμακο, όπως ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή μεσογειακή αναιμία.

Η χρήση των BOC και TPV έχει πλέον εγκαταληφθεί μετά την έγκριση των νεότερων αντιικών φαρμάκων. Η κυκλοφορία του SMV διεκόπη πρόσφατα στην Ελλάδα και γι' αυτό το φάρμακο αυτό δεν σχολιάζεται στη συνέχεια.

Το SOF (δισκία 400 mg), το DCV (δισκία 60 mg), ο συνδυασμός SOF/LDV (δισκία 400/90 mg), ο συνδυασμός SOF/VEL (δισκία 400/100 mg) και συνδυασμός GZR/EBR (δισκία 100/50 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 έχει 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, σοβαρό αυτοάνοσο νόσημα, μη αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh σκορ ≥ 7), σοβαρό συνοδό νόσημα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ανθεκτική 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 για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με RBV.

Η χρήση των νεότερων αντιικών 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 όποιο συνδυασμό περιλαμβάνει RBV. Ειδικότερα, 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 κύριο σημείο που θα πρέπει να προσέχεται ιδιαίτερα κατά τη χρήση των αντιικών φαρμάκων είναι οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με άλλα τυχόν συγχωρηγούμενα φάρμακα. Όλες οι δυνητικές αλληλεπιδράσεις είναι αδύνατο να περιγραφούν στις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες και γι' αυτό συστήνεται όπως γίνεται πάντα έλεγχος για τυχόν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε σχετικές διεθνείς και διαρκώς ενημερωνόμενες βάσεις δεδομένων, όπως η βάση του Πανεπιστημίου του Λίβερπουλ. Το **DCV** δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φάρμακα που προκαλούν ισχυρή επαγωγή της λειτουργίας του κυτοχρώματος P450 3A4 ή της P-γλυκοπρωτεΐνης, ενώ απαιτείται αύξηση της δόσης του DCV σε 90 mg την ημέρα σε συγχωρήγησή του με φάρμακα που προκαλούν μέτρια επαγωγή των παραπάνω ενζύμων και μείωση της δόσης του σε 30 mg την ημέρα σε συγχωρήγησή του με φάρμακα που προκαλούν αναστολή της λειτουργίας των παραπάνω ενζύμων. Το **SOF**, το **SOF/LDV** και το **SOF/VEL** δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με φάρμακα που προκαλούν επαγωγή της P-γλυκοπρωτεΐνης, ενώ το SOF/LDV δεν πρέπει επίσης να συγχωρηγείται με ροσουβαστατίνη. Λόγω πιθανής επίδρασης του γαστρικού pH στη διαλυτότητα και απορρόφηση του LDV, συστήνεται ότι οι ασθενείς που θα λάβουν SOF/LDV και έχουν ταυτόχρονα ανάγκη λήψης αντιεκκριτικών φαρμάκων, να λαμβάνουν τους ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2 (μέγιστη δόση ισοδύναμη με 300 mg ρανιτιδίνης) είτε ταυτόχρονα είτε με 12 ώρες διαφορά από το SOF/LDV και τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (μέγιστη δόση ισοδύναμη με 20 mg ομεπραζόλης) ταυτόχρονα με το SOF/LDV. Παρομοίως, οι ασθενείς που θα λάβουν SOF/VEL, συστήνεται όπως πάρουν το φάρμακο αυτό 4 ώρες πριν από τυχόν λήψη αναστολέα αντλίας πρωτονίων (μέγιστη δόση ισοδύναμη με 20 mg ομεπραζόλης). Τα **PRV/r/OBV με ή χωρίς DSV** δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με φάρμακα που προκαλούν ισχυρή επαγωγή της P-γλυκοπρωτεΐνης, γκεμφιπροζίλη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, από το στόμα μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αντισυλληπτικά με αιθυλενοιστραδιόλη, πιμοζίδη και σιλδεναφίλη για πνευμονική υπέρταση.

Το **GZR/EBR** δεν πρέπει επίσης να συγχωρηγείται με φάρμακα που προκαλούν ισχυρή επαγωγή της λειτουργίας του κυτοχρώματος P450 3A4 ή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Όλα τα νεότερα αντιικά φάρμακα δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με αμιοδαρόνη.

Απόλυτες αντενδείξεις για τα σχήματα χωρίς IFNα δεν φαίνεται να υπάρχουν, εκτός από εξατομικευμένες υπερευαισθησίες και αντενδείξεις στο κάθε φάρμακο και τις αντενδείξεις της RBV για σχήματα που περιέχουν RBV. Όλα τα σχήματα που περιέχουν αναστολέα πρωτεάσης (PRV/r/OBV, GZR/EBR) δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου Β ή C κατά Child. Τα SOF, SOF/LDV και SOF/VEL έχουν αντένδειξη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min.

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

Τα **αναδυόμενα, χωρίς IFNα, θεραπευτικά σχήματα πρέπει δυνητικά να αποτελούν 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. Για λόγους χαμηλότερου κόστους μπορεί να παραμένει ακόμη αποδεκτή η χρήση του συνδυασμού Peg-IFNα και RBV σε ασθενείς με ήπια νόσο και ικανοποιητική πιθανότητα SVR σε αυτό το συνδυασμό. Συνδυασμοί Peg-IFNα, RBV και αντιικού δεν συνιστώνται, εκτός ίσως από την περιστασιακή χρήση του συνδυασμού Peg-IFNα, RBV και SOF σε επιλεγμένους ασθενείς με γονότυπο 3, δεδομένου ότι έχουν αρκετά μειονεκτήματα χωρίς να προσφέρουν κανένα απολύτως πλεονέκτημα σε σχέση με τα σχήματα χωρίς IFN. Γι' αυτό, τέτοια σχήματα δεν έχουν συμπεριληφθεί στις παρακάτω οδηγίες. Στις παρακάτω βασικές οδηγίες, ο όρος "επαναθεραπευόμενοι ασθενείς" αναφέρεται σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με Peg-IFNα και RBV και ίσως BOC/TPV. Η αντιμετώπιση των ασθενών που έχουν αποτύχει σε νεότερα αντιικά φάρμακα περιγράφεται στις ειδικές ομάδες ασθενών.

B4.1. Σχήματα για γονότυπο 1

B4.1.1. Peg-IFNα και RBV

Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με γονότυπο 1 έχουν μέτρια πιθανότητα SVR (περίπου 45%) μετά θεραπεία με Peg-IFNα 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-IFNα και RBV. Γι' αυτό, ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 και ήπια 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 συνεχίζεται μέχρι τις 24 εβδομάδες μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR, οπότε και έχουν υψηλή πιθανότητα SVR.

B4.1.2. SOF και DCV

Ο συνδυασμός SOF και DCV έχει δείχθει να αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 1 ανεξαρτήτως σοβαρότητας ηπατικής 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 ($\geq 95\%$). Για την επίτευξη αυτών των αποτελεσμάτων, ο συνδυασμός SOF και DCV δίνεται για 12 εβδομάδες χωρίς RBV σε πρωτοθεραπευόμενους (κίρρωτικούς ή μη) και σε επαναθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς, ενώ δίνεται για 12 εβδομάδες με RBV ή για 24 εβδομάδες χωρίς RBV σε επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς ασθενείς.

B4.1.3. SOF/LDV

Ο συνδυασμός SOF/LDV έχει δείχθει σε μεγάλες μελέτες φάσης III και αρκετές μελέτες κλινικής πράξης ότι αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 1 ανεξαρτήτως σοβαρότητας ηπατικής 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. Αναδρομικές υποαναλύσεις της σχετικής τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης έδειξαν ότι η πιθανότητα SVR μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων με SOF/LDV είναι βέλτιστη κυρίως στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα HCV RNA < 6 MIU/ml. Μεταγενέστερα, όμως, δεδομένα της κλινικής πράξης έχουν δείξει πολύ καλά αποτελέσματα σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς ανεξαρτήτως επιπέδων αρχικής ιαιμίας, Η προσθήκη RBV στο σχήμα 12 εβδομάδων με SOF/LDV (προτιμάται εάν η RBV είναι ανεκτή) ή η παράταση της διάρκειας θεραπείας με SOF/LDV στις 24 εβδομάδες αυξάνει την πιθανότητα SVR σε επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 1.

B4.1.4. PRV/r/OBV και DSV

Ο συνδυασμός PRV/r/OBV και DSV, με ή χωρίς RBV, έχει δείχθει σε μεγάλες μελέτες φάσεις III ότι αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 1 ανεξαρτήτως σοβαρότητας ηπατικής ίνωσης ή αποτυχίας σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV, δεδομένου ότι 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). Πολύ πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι ο συνδυασμός αυτός χορηγούμενος για 8 εβδομάδες, χωρίς RBV, επίσης προσφέρει υψηλή πιθανότητα SVR σε μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 (προς το παρόν, το σχήμα των 8 εβδομάδων έχει δοκιμασθεί σε μικρό αριθμό ασθενών με σοβαρή ίνωση F3).

B4.1.5. SOF/VEL

Ο συνδυασμός SOF/VEL χορηγούμενος για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει πρόσφατα δειχθεί σε μεγάλες μελέτες φάσεις III να προσφέρει υψηλή πιθανότητα SVR (98-99%) σε πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1, με ή χωρίς κίρρωση.

B4.1.6. GZR/EBR

Ο συνδυασμός GZR/EBR χορηγούμενος για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει δειχθεί ότι προσφέρει υψηλή πιθανότητα SVR (98-99%) σε ασθενείς με γονότυπο 1, πρωτοθεραπευόμενους ή αποτυχόντες σε σχήμα με Peg-IFNα και RBV, με ή χωρίς κίρρωση. Η παρουσία αρχικών μεταλλαγών αντοχής σε ποσοστό ανίχνευσης >15% έναντι της NS5A περιοχής (πολυμορφισμοί αμινοξέων στις θέσεις 28, 30, 31 ή 93) σε ασθενείς με γονότυπο 1a (ποσοστό 11% περίπου των ασθενών) φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά την πιθανότητα SVR στο παραπάνω σχήμα (SVR12 70% και 98% για ασθενείς με ή χωρίς πολυμορφισμούς, αντίστοιχα, $P < 0.0001$). Γι' αυτό, σε ασθενείς με γονότυπο 1a και κάποια από αυτές τις μεταλλαγές αντοχής προτείνεται η προσθήκη RBV και η παράταση της θεραπείας στις 16 εβδομάδες. Πρόσθετες αναλύσεις, σε περιορισμένο όμως αριθμό ασθενών, δείχνουν ότι η παρουσία τέτοιων μεταλλαγών δεν επηρεάζει την ανταπόκριση του σχήματος GZR/EBR για 12 εβδομάδες χωρίς RBV, εφόσον τα αρχικά επίπεδα HCV RNA είναι ≤ 800.000 IU/ml. Έτσι, σε αδυναμία προσδιορισμού των παραπάνω μεταλλαγών

προτείνεται η χορήγηση GZR/EBR για 12 εβδομάδες χωρίς RBV σε ασθενείς με γονότυπο 1a και αρχικά επίπεδα HCV RNA ≤ 800.000 IU/ml, και προσθήκη RBV με παράταση της θεραπείας στις 16 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 1a και αρχικά επίπεδα HCV RNA > 800.000 IU/ml.

B4.2. Σχήματα για γονότυπο 2

B4.2.1. Peg-IFNα και RBV

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV για 24 εβδομάδες μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2 με ήπια ίνωση, όπου προσφέρει ικανοποιητική πιθανότητα SVR ($> 80\%$). 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. Επίσης, ο συνδυασμός SOF και RBV για 12 εβδομάδες έχει 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 μπορεί να χορηγηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2 και σοβαρή ίνωση ή κίρρωση ή με αντένδειξη για Peg-IFNα, καθώς και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 2 που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV.

B4.2.3. SOF και DCV

Ο συνδυασμός SOF και DCV για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει δειχθεί να είναι αποτελεσματικός σε περιορισμένους αριθμούς ασθενών με γονότυπο 2.

B4.2.4. SOF/VEL

Ο συνδυασμός SOF/VEL, χωρίς RBV, για 12 εβδομάδες έχει δειχθεί σε μελέτες φάσης III ότι αποτελεί πολύ καλή θεραπευτική επιλογή καθώς προσφέρει 99% πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους και αποτυχόντες σε προηγούμενη θεραπεία με Peg-IFNα και RBV ασθενείς με γονότυπο 2, ανεξάρτητα της παρουσίας κίρρωσης.

B4.3. Σχήματα για γονότυπο 3

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 με ήπια ίνωση, 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 τουλάχιστον μέτρια ίνωση (F2-F4), εφόσον δεν έχουν αντένδειξη στην Peg-IFNα, αφού έχει δειχθεί 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 DCV

Ο συνδυασμός SOF και DCV για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει δειχθεί σε μελέτες φάσης III να επιτυγχάνει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε μη κίρρωτικούς ασθενείς (SVR σε μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους 97% και επαναθεραπευόμενους 94%) αλλά όχι σε ασθενείς με κίρρωση (SVR σε κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους 58% και επαναθεραπευόμενους 69%). Οι κίρρωτικοί ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν το συνδυασμό SOF και DCV μαζί με RBV, αφού αυξάνει την πιθανότητα SVR σε περίπου 83%. Η χορήγηση SOF, DCV και RBV για 16 εβδομάδες έχει δειχθεί 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 σε κίρρωτικούς ασθενείς βελτιώνει περαιτέρω την πιθανότητα SVR.

B4.3.4. SOF/VEL

Ο συνδυασμός SOF/VEL χωρίς RBV για 12 εβδομάδες έχει δειχθεί σε μελέτες φάσης III ότι αποτελεί πολύ καλή θεραπευτική επιλογή καθώς προσφέρει 98% πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 3. Τα αποτελέσματα με αυτό το σχήμα είναι ικανοποιητικά και σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV με ή χωρίς κίρρωση καθώς και στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με κίρρωση (89-93%). Η προσθήκη RBV στις 12 εβδομάδες SOF/VEL ή η παράταση της θεραπείας SOF/VEL για 24 εβδομάδες χωρίς RBV θεωρείται ότι μπορεί να βελτιώνει την πιθανότητα SVR στις τελευταίες ομάδες ασθενών.

B4.4. Σχήματα για γονότυπο 4

B4.4.1. Peg-IFNα και RBV

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. Γι' αυτό, ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4 και ήπια ίνωση, κατά προτίμηση με CC γονότυπο IL28B. Η αποτελεσματικότητά του εκτιμάται στις 4 εβδομάδες και η θεραπεία είναι σκόπιμο να συνεχίζεται μέχρι τις 24 εβδομάδες μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR και έχουν υψηλή πιθανότητα SVR.

B4.4.2. SOF και DCV

Αν και δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα, ο συνδυασμός SOF και DCV για 12 εβδομάδες θεωρείται ότι μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4 με ή χωρίς κίρρωση. Η προσθήκη RBV ή η παράταση της θεραπείας με SOF και DCV χωρίς RBV στις 24 εβδομάδες θεωρείται πιθανόν ότι βελτιώνει την πιθανότητα SVR σε ασθενείς με αποτυχία σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV.

B4.4.3. SOF/LDV

Με βάση σχετικά περιορισμένα δεδομένα, ο συνδυασμός SOF/LDV για 12 εβδομάδες μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 4 που είναι πρωτοθεραπευόμενοι, με ή χωρίς κίρρωση. Η προσθήκη RBV ή η παράταση της θεραπείας με SOF/LDV χωρίς RBV στις 24 εβδομάδες θεωρείται ότι βελτιώνει την πιθανότητα SVR σε ασθενείς με αποτυχία σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV

B4.4.4. PRV/r/OBV

Υπάρχουν πλέον αρκετά δεδομένα που δείχνουν ότι ο συνδυασμός PRV/r/OBV και RBV για 12 εβδομάδες αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή (SVR 98-100%) για όλους τους ασθενείς με γονότυπο 4, πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους, με ή χωρίς κίρρωση.

B4.4.5. SOF/VEL

Ο συνδυασμός SOF/VEL χορηγούμενος για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει πρόσφατα δειχθεί σε μεγάλες μελέτες φάσεις III να προσφέρει υψηλή πιθανότητα SVR (98-99%) σε πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4, με ή χωρίς κίρρωση.

B4.4.6. GZR/EBR

Με βάση σχετικά περιορισμένα δεδομένα, ο συνδυασμός GZR/EBR μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 4, αλλά το βέλτιστο σχήμα του δεν έχει διευκρινισθεί. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες και κατ' αναλογία των συστάσεων για χρήση αυτού του συνδυασμού στο γονότυπο 1a, ο συνδυασμός GZR/EBR μπορεί να χορηγηθεί για 12 εβδομάδες χωρίς RBV σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή επαναθεραπευόμενους ασθενείς με HCV RNA ≤ 800.000 IU/ml, ενώ απαιτείται προσθήκη RBV και παράταση της θεραπείας στις 16 εβδομάδες σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς με HCV RNA > 800.000 IU/ml.

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 μέχρι σήμερα 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 ίνωση, κατά προτίμηση με CC γονότυπο IL28B. Η αποτελεσματικότητα του σχήματος εκτιμάται στις 4 εβδομάδες και η θεραπεία είναι σκόπιμο να συνεχίζεται μέχρι τις 24 εβδομάδες μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR και έχουν υψηλή πιθανότητα SVR.

B4.5.2. SOF/LDV

Λίγα δεδομένα σε πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6 δείχνουν ότι ο συνδυασμός SOF/LDV χορηγούμενος για 12 εβδομάδες χωρίς RBV είναι αποτελεσματικός σε αυτή την ομάδα ασθενών (SVR $> 95\%$).

B4.5.3. SOF/VEL

Ο συνδυασμός SOF/VEL χορηγούμενος για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει πρόσφατα δείξει ότι προσφέρει υψηλή πιθανότητα SVR (98-99%) σε σχετικά περιορισμένους αριθμούς πρωτοθεραπευόμενων ή επαναθεραπευόμενων ασθενών με γονότυπο 5 ή 6, με ή χωρίς κίρρωση.

B5. Θεραπευτικά σχήματα σε ειδικές ομάδες ασθενών

B5.1. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και αντένδειξη λήψης RBV

Οι ασθενείς με αντένδειξη για RBV είναι υποψήφιοι για θεραπεία με τα νέα αντιικά σχήματα χωρίς IFNa και RBV, όπως αυτά περιγράφονται παραπάνω ανάλογα το γονότυπο του HCV (περιγράφονται στα κεφάλαια B4.1, B4.2, B4.3 B4.4 και B4.5).

B5.2. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση

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 πρέπει να χορηγείται άμεσα σε ασθενείς σταδίου Child B ή C με MELD σκορ <18-20 (αυθαίρετος ουδός) που έχουν πιθανότητα υποστροφής και βελτίωσης της ηπατικής λειτουργίας μετά την επίτευξη SVR. Σε ασθενείς με MELD σκορ >18-20 προτιμάται η άμεση (εντός 6 μηνών) μεταμόσχευση ήπατος, αλλά, εφόσον αυτό δεν είναι πρακτικά εφικτό, μπορεί να χορηγηθεί αντιική θεραπεία. Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση εκτός λίστας μεταμόσχευσης ήπατος και χωρίς συν-νοσηρότητες, που επηρεάζουν το προσδόκιμο επιβίωσής τους, θα πρέπει να χορηγείται αντιική θεραπεία επειγόντως.

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση μπορεί να λάβουν μόνο σχήματα χωρίς IFNa. Τα σχήματα αυτά περιγράφονται λεπτομερώς παραπάνω ανά γονότυπο. Προς το παρόν, υπάρχουν δεδομένα κυρίως για σχήματα με SOF/LDV (γονότυπος 1,4,5,6) ή SOF και DCV ή SOF/VEL (γονότυπος 1,2,3,4,5,6), με (προτιμητέο επί ανοχής) ή χωρίς RBV, που έχουν δειχθεί να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση σταδίου Child B αλλά και σπανιότερα C. Η RBV, όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις στη χρήση της, πρέπει να χρησιμοποιείται αρχικά σε δόση 600 mg ημερησίως και κατόπιν να τιτλοποιείται αναλόγως της ανοχής του ασθενούς. Οι αναστολείς πρωτεάσης δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

B5.3. Ασθενείς με HCV λοίμωξη μετά μεταμόσχευση ήπατος

Όλοι οι ασθενείς με υποτροπή HCV λοίμωξης μετά μεταμόσχευση ήπατος, ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης, πρέπει να έχουν προτεραιότητα για άμεση θεραπεία με σχήματα χωρίς IFNa, μόλις το επιτρέπει η κλινική τους κατάσταση, λόγω της επιταχυνόμενης φυσικής πορείας της νόσου. Τα συνιστώμενα σχήματα εξαρτώνται από το γονότυπο (όπως περιγράφονται στο κεφάλαιο 6), αλλά και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα του ασθενούς. Το SOF, DCV, SOF/LDV και SOF/VEL δεν φαίνεται να έχουν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους και γι' αυτό συνήθως προτιμώνται σε αυτή την ομάδα ασθενών. Προσοχή κατά τη χρήση DCV, LDV ή VEL σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος χρειάζεται μόνο σε

περίπτωση λήψης everolimus λόγω δυνητικής αλληλεπίδρασής τους. Το SMV δεν φαίνεται να έχει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το τακρόλιμους αλλά δεν πρέπει να συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη. Ο συνδυασμός PRV/r/OBV δεν πρέπει να συγχορηγείται με εβερόλιμους, ενώ αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα τακρόλιμους και κυκλοσπορίνης, τα οποία χρειάζονται αναπροσαρμογή της δόσης τους (τακρόλιμους: 0.5 mg ανά εβδομάδα ή 0.2 mg ανά 72 ώρες, κυκλοσπορίνη: 20% της προηγούμενης δόσης). Ο συνδυασμός GZR/EBR δεν πρέπει να συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη λόγω αλληλεπιδράσεων, ενώ χρειάζεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους σε περίπτωση συγχορήγησης.

B5.4. Ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη

Η αποτελεσματικότητα των σχημάτων με αντιικά είναι παρόμοια σε ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη όπως και σε ασθενείς με μόνο HCV λοίμωξη, αλλά οι ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη θεωρούνται ότι έχουν προτεραιότητα για θεραπεία με τα νέα σχήματα λόγω της ταχύτερης εξέλιξης της HCV λοίμωξης. Τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα εξαρτώνται από τον HCV γονότυπο, όπως περιγράφονται παραπάνω (κεφάλαιο 6). Ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών απαιτούν οι πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα. 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 συγχορηγείται 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, etravirine, nevirapine, lopinavir, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate και elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. Το SOF/VEL δεν πρέπει να συγχορηγείται με efavirenz, etravirine και nevirapine και το GZR/EBR δεν πρέπει να συγχορηγείται με efavirenz, etravirine, nevirapine, atazanavir, atazanavir/r, atazanavir/cobicistat, darunavir/r, darunavir/cobicistat, lopinavir/r, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate και elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.

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 μόνο 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. Κατά τη διάρκεια θεραπείας, αλλά και μετά την επίτευξη SVR, συνιστάται η επιτήρηση των ασθενών αυτών για πιθανή επανενεργοποίηση της HBV λοίμωξης. Σε περίπτωση ανεξήγητης αύξησης της ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HCV, συστήνεται έλεγχος για HBV DNA ορού. Η παρακολούθηση και οι ενδείξεις θεραπείας του HBV σε ασθενείς με HCV συλλοίμωση παραμένουν ίδιες με εκείνες των ασθενών με μόνο χρόνια HBV λοίμωξη.

B.5.6. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια

Οι ενδείξεις για θεραπεία και τα θεραπευτικά σχήματα σε HCV θετικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ήπιου έως μέτριου βαθμού [εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m²] είναι παρόμοια με εκείνα όλων των ασθενών με HCV λοίμωξη (κεφάλαια 2 και 6). Δεν απαιτούνται αναπροσαρμογές της δοσολογίας των φαρμάκων, όπως αυτά αναφέρονται ανωτέρω ανά γονότυπο, αλλά είναι σκόπιμο οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανές αλλαγές της eGFR.

Σε HCV θετικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min ή σε αιμοκάθαρση δεν συστήνεται να χορηγείται SOF και κατ' επέκταση SOF/LDV και SOF/VEL. Οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min ή σε αιμοκάθαρση και γονότυπο 1 ή 4 θα πρέπει να θεραπεύονται με PRV/r/OBV, με ή χωρίς DSV, ή με GZR/EBR με βάση τις οδηγίες χρήσης των σχημάτων αυτών που περιγράφονται στο κεφάλαιο 6. Οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min ή σε αιμοκάθαρση και γονότυπο 2 ή 3 ή 5 ή 6 δεν έχουν άλλη θεραπευτική επιλογή εκτός από σχήματα με SOF. Εφόσον η ηπατική νόσος είναι προχωρημένη και επιβάλλεται η άμεση θεραπευτική παρέμβαση, προτείνεται σχήμα με SOF και DCV ή SOF/VEL (ή SOF/LDV για γονότυπο 5 ή 6), όπως αυτά περιγράφονται στο κεφάλαιο 6. Η βέλτιστη δόση SOF δεν έχει αποσαφηνισθεί, αλλά έχουν δοκιμασθεί δόσεις 200 ή 400 mg την ημέρα ή 400 mg κάθε 48 ώρες. Σε χρήση SOF σε αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση για πιθανή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και διακοπής της θεραπείας σε επιδείνωσή της.

Εφόσον είναι απόλυτα απαραίτητη η χρήση RBV σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min ή σε αιμοκάθαρση (και μόνον εάν έχουν Hb > 10 g/dl), η αρχική συνιστώμενη δόση RBV είναι 200 mg ημερησίως. Τα επίπεδα Hb θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η RBV να διακόπτεται σε εμφάνιση σοβαρής αναιμίας (Hb < 8 g/dl).

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 συλλοίμωξης 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. Επομένως, η παρουσία HCV λοίμωξης σε έγκυο δεν αποτελεί από μόνη της ένδειξη για τοκετό με καισαρική τομή. 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 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, ενώ τα νέα αντιικά φάρμακα για τον HCV δεν έχουν προς το παρόν έγκριση για χρήση σε παιδιά. Έτσι, τα παιδιά με HCV μπορεί να αναμένουν να λάβουν κάποιο από τα σχήματα χωρίς IFNα όταν ενηλικιωθούν, εφόσον δεν έχουν προχωρημένη ηπατική νόσο, ή να λάβουν συνδυασμό Peg-IFNα και RBV. 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.

B.5.8. Ασθενείς με HCV λοίμωξη χωρίς SVR σε σχήμα με DAA(s)

Για τους σχετικά λίγους ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR με τα νεότερα αντιικά προτείνονται τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα, που προς το παρόν στηρίζονται σε περιορισμένα δεδομένα.

Ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 που απέτυχαν σε προηγούμενη τριπλή αγωγή με Peg-IFNα, RBV και SMV (ή BOC/TPV) μπορεί να επαναθεραπευθούν με συνδυασμό SOF και NS5A αναστολέα (δηλαδή με SOF και DCV, SOF/LDV, ή SOF/VEL με RBV) με βάση τα σχήματα που περιγράφονται στα κεφάλαια 6.1 και 6.4, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 που απέτυχαν σε συνδυασμό SOF και SMV μπορεί να επαναθεραπευθούν με συνδυασμό SOF και NS5A αναστολέα (δηλαδή SOF και DCV,

SOF/LDV, SOF/VEL). Σε όλα τα σχήματα κρίνεται σκόπιμη η προσθήκη RBV για όλους τους ασθενείς, ενώ η διάρκεια της θεραπείας προτείνεται να είναι 12 εβδομάδες για ασθενείς χωρίς κίρρωση και 24 εβδομάδες για ασθενείς με κίρρωση.

Ασθενείς που απέτυχαν σε σχήμα με SOF και RBV (με ή χωρίς Peg-IFNα) μπορεί να επαναθεραπευθούν με κάποιο από τα σχήματα που περιγράφονται στο κεφάλαιο 6 ανάλογα με το γονότυπο του HCV. Σε όλα τα σχήματα κρίνεται σκόπιμη η προσθήκη RBV για όλους τους ασθενείς, ενώ η διάρκεια της θεραπείας προτείνεται να είναι 12 εβδομάδες για ασθενείς χωρίς κίρρωση και 24 εβδομάδες για ασθενείς με κίρρωση.

Οι ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 που απέτυχαν σε σχήμα με NS5A αναστολέα (DCV, LDV, OBV, VEL, EBR) μπορεί να αναμένουν μελλοντικά σχήματα, εφόσον δεν έχουν σοβαρή ηπατική νόσο. Εάν υπάρχει άμεση ανάγκη επαναθεραπείας, προτείνεται επαναθεραπεία με συνδυασμό SOF και NS3 και NS5A αναστολέα [SOF και PRV/r/OBV με ή χωρίς DSV (για γονότυπο 1 ή 4 αντίστοιχα), SOF και GZR/EBR]. Οι παραπάνω συνδυασμοί πρέπει να συγχωρηθούν με RBV για 12 εβδομάδες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και για 24 εβδομάδες σε ασθενείς με κίρρωση. Η χορήγηση τέτοιων σχημάτων προϋποθέτει στενή παρακολούθηση των ασθενών, ιδίως των κίρρωτικών, για την πιθανή εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Οι ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπο 2, 3, 5 ή 6 που απέτυχαν σε αρχικό σχήμα με NS5A αναστολέα (DCV, LDV, VEL) μπορεί να αναμένουν μελλοντικά σχήματα, εφόσον δεν έχουν σοβαρή ηπατική νόσο. Εάν υπάρχει άμεση ανάγκη θεραπείας, μπορεί να επαναθεραπευθούν με συνδυασμό SOF/VEL και RBV για 24 εβδομάδες.

B6. Παρακολούθηση ασθενών πριν, υπό και μετά τη θεραπεία

B6.1. Προ θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να γίνονται

1) Προσδιορισμός των επιπέδων 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 ή ορολογικές μέθοδοι, είναι ευρέως αποδεκτές και έχουν αντικαταστήσει σήμερα την βιοψία ήπατος σε ποσοστό περισσότερο από το 80% των ασθενών.

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.

7) Πλήρης και λεπτομερής έλεγχος των τυχόν λαμβανομένων φαρμάκων και εκτίμηση των δυναμικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

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 4 εβδομάδες σε κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο με γενική εξέταση αίματος. Σε περίπτωση ηλικιωμένων και/ή κίρρωτικών ασθενών ή ασθενών που παρουσιάζουν σημαντική μεταβολή της 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) ALT/AST. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με οποιοδήποτε σχήμα είναι σκόπιμο οι ασθενείς να υποβάλλονται ανά 4 εβδομάδες σε έλεγχο επιπέδων ALT/AST ορού. Ο έλεγχος αυτός είναι επιβεβλημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα που περιέχει Peg-IFNα και/ή αναστολέα πρωτεάσης.

3) HCV RNA ορού. Ελέγχεται στο τέλος της θεραπείας, ιδίως όταν πιθανολογείται μη συμμόρφωση στην αγωγή ή πρόκειται για επαναθεραπεία μετά από σχήμα με αντιικά. 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.

B.6.3. Μετά τη διακοπή της θεραπείας

1) HCV RNA ορού. Ελέγχεται με ευαίσθητη PCR (cut-off ≤ 15 IU/ml) στις 12 εβδομάδες και πλέον μετά το τέλος της θεραπείας (SVR) σε όλα τα θεραπευτικά σχήματα. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν SVR ίσως είναι σκόπιμο να επανελέγονται με HCV RNA ένα έτος μετά τον έλεγχο για SVR. Ο επαναληπτικός έλεγχος είναι επιβεβλημένος σε ασθενείς με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου επανέκθεσης στον HCV.

2) 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 με ανθικά για πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους [αποτυχόντες σε σχήμα/τα με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα (Peg-IFNα) ± ριμπαβιρίνη (RBV)] ασθενείς με HCV λοίμωξη ανάλογα με το γονότυπο.

| | Γονότυπος 1 | Γονότυπος 2 | Γονότυπος 3 | Γονότυπος 4 | Γονότυπος 5/6 |
|--------------------|--|-------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| SOF+RBV | OXI | 12 εβδ. | OXI | OXI | OXI |
| SOF+DCV | 12 εβδ. | 12 εβδ. | x12 εβδ. | 12 εβδ. | OXI |
| SOF+DCV+RBV | 12 εβδ. (για επαναθερ. με κίρρωση) | | x12-24 εβδ. (για επαναθερ. ή κίρρωση) | 12 εβδ. (για επαναθερ.) | |
| SOF/LDV | 12 εβδ. (ή 8 εβδ. για πρωτοθερ. χωρίς κίρρωση) | OXI | OXI | 12 εβδ. | |
| SOF/LDV+RBV | 12 εβδ. (για επαναθερ. με κίρρωση) | | | 12 εβδ. (για επαναθερ.) | |
| PRV/r/OBV+DSV* | 12 εβδ. (για 1b - ή 8 εβδ. για 1b πρωτοθερ. χωρίς κίρρωση) | OXI | OXI | OXI | OXI |
| PRV/r/OBV+DSV+RBV* | 12 ή 24 [#] εβδ. (για 1a) | | | | |
| PRV/r/OBV+RBV | OXI | OXI | OXI | 12 εβδ. | OXI |
| SOF/VEL | 12 εβδ. | 12 εβδ. | 12 εβδ. | 12 εβδ. | |
| SOF/VEL+RBV | | | 12 εβδ. (για επαναθερ. ή κίρρωση) | | |
| GZR/EBR | 12 εβδ. (για 1b ή για 1a χωρίς [¶]) | | | 12 εβδ. | |
| GZR/EBR+RBV | 16 εβδ. (για 1a με [¶] αρνητ. παράγοντες [¶]) | OXI | OXI | 16 εβδ. (σε HCV RNA >800.000 IU/mL) | OXI |

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

[¶]Αρνητικοί παράγοντες: NS5A resistance associated strains (RASs) σε θέση/εις 28, 30, 31, 93 και/ή HCV RNA ορού >800,000 IU/mL.

SOF: sofosbuvir, DCV: daclatasvir, LDV: ledipasvir, PRV/r: paritaprevir με ritonavir, OBV: ombitasvir, DSV: dasabuvir, VEL: velpatasvir, GZR: grazoprevir, EBR: elbasvir.

Πίνακας 3. Μείωση δόσεων ή διακοπή ριμπαβιρίνης (RBV) και/ή πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης-άλφα (Peg-IFNα) 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 # |

*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 συνεχισθεί η θεραπεία μόνο με Peg-IFNα εφόσον πρόκειται για διπλό σχήμα Peg-IFNα και RBV, ή, αν πρόκειται για τριπλό σχήμα με αναστολέα πρωτεάσης και Peg-IFNα και RBV, διακόπτονται όλα τα φάρμακα. 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.