



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ
HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C**

Ομάδα Εργασίας Ε.Ε.Μ.Η.

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

Ιανουάριος 2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	Σελ.
ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	3
1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C	4
2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	5
3. ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	6
4. ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	6
5. ΦΑΡΜΑΚΑ	6
6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΓΟΝΟΤΥΠΟ	8
6.1. Σχήματα για γονότυπο 1	8
6.2. Σχήματα για γονότυπο 2	10
6.3. Σχήματα για γονότυπο 3	10
6.4. Σχήματα για γονότυπο 4	11
6.5. Σχήματα για γονότυπο 5 ή 6	12
7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΗCV ΘΕΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	12
7.1. Ασθενείς με αντένδειξη λήψης ριμπαβιρίνης	12
7.2. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση	12
7.3. Ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος	13
7.4. Ασθενείς με HIV συλλοίμωξη	13
7.5. Ασθενείς με HBV συλλοίμωξη	14
7.6. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια	14
7.7. Παιδιά	15
7.8. Ασθενείς με οξεία λοίμωξη	15
7.9. Ασθενείς με αποτυχία σε νεότερα αντιικά	16
7.8. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΙΝ, ΥΠΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	17
8.1. Προ θεραπείας	17
8.2. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας	17
8.3. Μετά τη θεραπεία	17
Πίνακας 1. Θεραπευτικά σχήματα για ΗCV λοίμωξη ανάλογα με γονότυπο	19

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

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

OBV: ombitasvir

PCR: αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης

Peg-IFNα: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα

PRV/r: paritaprevir με ritonavir

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

RBV: ριμπαβιρίνη

SMV: simeprevir

SOF: sofosbuvir

SVR (Sustained Virological Response): μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση

TPV: telaprevir

VEL: velpatasvir

1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Η **διάγνωση της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)** τίθεται με την ανίχνευση HCV RNA στον ορό και την παρουσία συνήθως θετικών αντισωμάτων έναντι του HCV (anti-HCV). Η διάγνωση της **χρόνιας HCV λοίμωξης** βασίζεται στην ανίχνευση του HCV RNA στον ορό και anti-HCV τουλάχιστον από 6μήνου. Μία μόνο αρνητική εξέταση για HCV RNA ορού δεν αποκλείει την HCV λοίμωξη σε άτομα με κλινικοεργαστηριακές υποψίες (π.χ. έκθεση σε παράγοντα κινδύνου για HCV με ή χωρίς υπερτρανσαμινασαιμία) και χρειάζεται επανεξέταση προς αποκλεισμό παροδικά πολύ χαμηλών επιπέδων HCV ιαίμας.

Σε **έλεγχο για anti-HCV** πρέπει να υποβάλλονται:

- Όλα τα άτομα που έχουν αυξήσεις τρανσαμινασών
- Πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών
- Όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του ή μεταμόσχευση οργάνου πριν από το 1992
- Όσοι έχουν υποβληθεί ή υποβάλλονται σε 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, αιμοκαθαίρομενοι, άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους), που θα βρεθούν αρχικά αρνητικά για anti-HCV, θα πρέπει να επανελέγχονται για την ανίχνευση anti-HCV αντισωμάτων ανά έτος για όσο καιρό διατηρούν τις συμπεριφορές υψηλού κινδύνου.

Ο έλεγχος των παραπάνω ομάδων δεν αναμένεται να οδηγήσει στη διάγνωση σημαντικού ποσοστού ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη από το γενικό πληθυσμό, αλλά δεν είναι ακόμη σαφές ποιες είναι οι καταλληλότερες συστάσεις για έλεγχο ομάδων του γενικού πληθυσμού στην Ευρώπη και επομένως και στη χώρα μας.

Σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη πρέπει:

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

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

δ) να γίνεται εκτίμηση της σοβαρότητας της ηπατικής ίνωσης/νόσου. Η βιοψία ήπατος αποτελεί την ιδανική εξέταση, αλλά μη επεμβατικές μέθοδοι, όπως η ελαστογραφία ήπατος ή ορολογικές μέθοδοι, είναι ευρέως αποδεκτές και έχουν αντικαταστήσει σήμερα τη βιοψία ήπατος στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

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 κίρρωση λόγω χρόνιας HCV λοίμωξης (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.

2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

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.

Ειδικότερα, **σχήματα με τα νεότερα αντιικά χωρίς ιντερφερόνη-άλφα (IFNα)** θα πρέπει να χορηγούνται **κατά προτεραιότητα** σε ασθενείς με:

- τουλάχιστον μέτρια ίνωση ή κίρρωση (στάδιο κατά Ishak: 2-6, στάδιο κατά Metavir: F2-F4, ηπατική ακαμψία σε ελαστογραφία: >7.5 kPa (Fibroscan) ή αντίστοιχη μέτρηση σε άλλο μη επεμβατικό δείκτη ηπατικής ίνωσης)
- HCV υποτροπή μετά από μεταμόσχευση ήπατος
- συλλοίμωξη HCV και HIV ή συλλοίμωξη HCV και HBV
- σοβαρή εξωηπατική εκδήλωση της HCV λοίμωξης (ιδίως μεικτή κρουοσφαιριναιμία τύπου II και B-non-Hodgkin λεμφώματα καλού βαθμού διαφοροποίησης)
- χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα (ομόζυγος μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία κλπ) με συνοδές ηπατικές ή εξωηπατικές επιπλοκές από τη χρόνια αιμόλυση
- αιμορροφιλία και άλλες διαταραχές αιμόστασης
- χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (με ή χωρίς αιμοκάθαρση)

- ανοσοκαταστολή οποιασδήποτε αιτιολογίας ή συνοδό νόσημα που επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου
- αντένδειξη για IFNα ή ριμπαβιρίνη (RBV) ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης

Προτεραιότητα στη θεραπεία με σχήματα χωρίς IFNα, 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 (π.χ ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους), αφού η θεραπεία σημαντικού ποσοστού αυτών των ασθενών αποτελεί τον αποτελεσματικότερο τρόπο περιορισμού της συνεχιζόμενης διασποράς της HCV λοίμωξης.

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 νόσος) ή και σχετιζόμενη με την HCV λοίμωξη εφόσον δεν έχει πιθανότητες υποστροφής.

3. ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Κύριος στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με HCV λοίμωξη είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR).

Η επίτευξη SVR σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη έχει δείχθει ότι επιτυγχάνει τους **απώτερους στόχους της θεραπείας**, που περιλαμβάνουν την ιστολογική βελτίωση ως προς τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και την ίνωση, την αναστολή της εξέλιξης της ηπατικής νόσου, την πιθανή υποστροφή της κίρρωσης, την ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και τη βελτίωση της επιβίωσης. Ο κίνδυνος ΗΚΚ δεν εξαφανίζεται μετά την επίτευξη SVR σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κίρρωση.

4. ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

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

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

Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (Sustained Virological Response, SVR): 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%).

5. ΦΑΡΜΑΚΑ

Εγκεκριμένα φάρμακα (στην Ελλάδα) για ενήλικες ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι η κλασική IFNα (Intron[®]A και Roferon[®]-A), οι πεγκυλιωμένες (Peg) IFNα (Peg-IFNα-2a, Pegasys[®] και Peg-IFNα-2b, PegIntron[®]), η RBV, 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[®]).

Στις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες σχολιάζεται η θέση των σχημάτων με φάρμακα χωρίς IFNα, που ίσως περιέχουν RBV. Επιπλέον, λόγω της πρόσφατης διακοπής της κυκλοφορίας στην Ελλάδα του SMV, δεν σχολιάζεται το φάρμακο αυτό και τα σχήματα στα οποία μπορούσε να συμπεριληφθεί. Τέλος, δεν σχολιάζεται η χρήση των BOC και TPV καθώς η χρήση τους έχει πλέον εγκαταληφθεί μετά την έγκριση των νεότερων αντιικών φαρμάκων.

Η RBV (συνήθως δισκία των 200 ή 600 mg) χορηγείται σε συνολική ημερήσια δόση 1000 ή 1200 mg σε ασθενείς με βάρος σώματος (Β.Σ.) <75 ή ≥75 Kg, αντίστοιχα, και πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό διαιρεμένη σε δύο δόσεις ανά 12 ώρες. Ειδικά σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η RBV συστήνεται να χορηγείται σε αρχική ημερήσια δόση 600 mg, η οποία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά μέχρι τη συνήθη ημερήσια δόση των 1000 ή 1200 mg, εφόσον ο ασθενής ανέχεται το φάρμακο, πάντα με στενή παρακολούθηση της αιμοσφαιρίνης (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 χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα, αν και είναι προτιμότερο να αποφεύγεται σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

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 ο 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 κύρια παρενέργεια της RBV είναι η αιμόλυση, ενώ το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία, 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.

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

Τα χρησιμοποιούμενα **νεότερα αντιικά φάρμακα** είναι γενικώς ασφαλή και καλά ανεκτά. Το κύριο σημείο που θα πρέπει να προσέχεται ιδιαίτερα κατά τη χρήση των αντιικών φαρμάκων είναι οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με άλλα τυχόν συγχρηγούμενα 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.

6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΓΟΝΟΤΥΠΟ

Τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα ανά γονότυπο αναφέρονται ανάλογα με τη χρονολογική διαθεσιμότητά τους (Πίνακας 1). Στις παρακάτω συστάσεις, ο όρος «επαναθεραπευόμενοι» αναφέρεται σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με Peg-IFNa και RBV και ίσως BOC/TPV. Η αντιμετώπιση των ασθενών που έχουν αποτύχει σε νεότερα αντιικά φάρμακα περιγράφεται στις ειδικές ομάδες ασθενών (κεφάλαιο 7.9).

6.1. Σχήματα για γονότυπο 1

6.1.1. 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-IFNa 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.

6.1.2. SOF/LDV

Ο συνδυασμός SOF/LDV έχειδειχθεί 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. Αναδρομικές υποαναλύσεις της σχετικής 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, αλλά μεταγενέστερα δεδομένα της κλινικής πράξης έχουν δείξει πολύ καλά αποτελέσματα σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς ανεξαρτήτως επιπέδων αρχικής αιμίας. Η προσθήκη RBV στο σχήμα 12 εβδομάδων με SOF/LDV ή η παράταση της διάρκειας θεραπείας με SOF/LDV στις 24 εβδομάδες αυξάνει την πιθανότητα SVR σε επαναθεραπευόμενους κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 1.

6.1.3. PRV/r/OBV και DSV

Ο συνδυασμός PRV/r/OBV και DSV, με ή χωρίς RBV, έχειδειχθεί ότι αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 1 ανεξαρτήτως σοβαρότητας ηπατικής ίνωσης ή αποτυχίας σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV, αφού είναι ασφαλής και προσφέρει πολύ υψηλή πιθανότητα SVR (96-100%). Ο συνδυασμός αυτός χορηγείται για 12 εβδομάδες χωρίς RBV σε ασθενείς με γονότυπο 1b, με ή χωρίς κίρρωση. Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χορηγείται με RBV σε ασθενείς με γονότυπο 1a, 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. 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 1b (προς το παρόν, το σχήμα των 8 εβδομάδων έχει δοκιμασθεί σε μικρό αριθμό ασθενών με σοβαρή ίνωση F3).

6.1.4. SOF/VEL

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

6.1.5. 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.

6.2. Σχήματα για γονότυπο 2

6.2.1. SOF και RBV

Ο συνδυασμός SOF και RBV για 12 εβδομάδες προσφέρει 97% πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2. Επίσης, ο ίδιος συνδυασμός προσφέρει 91-96% πιθανότητα SVR σε μη κίρρωτικούς επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2, αλλά 60-88% πιθανότητα SVR σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς με κίρρωση.

6.2.2. SOF και DCV

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

6.2.3. SOF/VEL

Ο συνδυασμός SOF/VEL για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει δειχθεί ότι αποτελεί πολύ καλή θεραπευτική επιλογή καθώς προσφέρει 99% πιθανότητα SVR σε

πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2 ανεξάρτητα της παρουσίας κίρρωσης.

6.3. Σχήματα για γονότυπο 3

6.3.1. SOF και DCV

Ο συνδυασμός SOF και DCV για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει δειχθεί να επιτυγχάνει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 3 (SVR 94-97%). Οι κίρρωτικοί ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το συνδυασμό SOF και DCV μαζί με RBV, που προσφέρει πιθανότητα SVR περίπου 83%. Η χορήγηση SOF, DCV και RBV για 16 εβδομάδες έχει δειχθεί να επιτυγχάνει SVR σε 89% των κίρρωτικών ασθενών με γονότυπο 3, ενώ προτείνεται και η παράταση της διάρκειας χορήγησης του συνδυασμού αυτού στις 24 εβδομάδες σε κίρρωτικούς ασθενείς (αν και η περαιτέρω βελτίωση της αποτελεσματικότητας δεν έχει δειχθεί).

6.3.2. SOF/VEL

Ο συνδυασμός SOF/VEL για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχει δειχθεί ότι αποτελεί καλή θεραπευτική επιλογή σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 3 (SVR: 98%) και ικανοποιητική επιλογή σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με κίρρωση ή επαναθεραπευόμενους ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση (SVR: 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 βελτιώσει την πιθανότητα SVR στις τελευταίες ομάδες ασθενών.

6.4. Σχήματα για γονότυπο 4

6.4.1. 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 στις 24 εβδομάδες θεωρείται ότι μπορεί να βελτιώσει την πιθανότητα SVR σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς.

6.4.2. SOF/LDV

Με βάση σχετικά περιορισμένα δεδομένα, ο συνδυασμός SOF/LDV για 12 εβδομάδες μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4 με ή χωρίς κίρρωση. Η προσθήκη RBV ή η παράταση της

θεραπείας στις 24 εβδομάδες θεωρείται ότι μπορεί να βελτιώσει την πιθανότητα SVR σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς.

6.4.3. PRV/r/OBV

Ο συνδυασμός PRV/r/OBV και RBV για 12 εβδομάδες έχειδειχθεί ότι προσφέρει υψηλή πιθανότητα SVR (98-100%) σε πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4, με ή χωρίς κίρρωση.

6.4.4. SOF/VEL

Ο συνδυασμός SOF/VEL για 12 εβδομάδες, χωρίς RBV, έχειδειχθεί ότι προσφέρει υψηλή πιθανότητα SVR (98-99%) σε πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4, με ή χωρίς κίρρωση.

6.4.5. 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.

6.5. Σχήματα για γονότυπο 5 ή 6

6.5.1. 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 $> 95\%$).

6.5.2. SOF/VEL

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

7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ HCV ΘΕΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

7.1. Ασθενείς με αντένδειξη λήψης RBV

Οι ασθενείς με αντένδειξη για RBV είναι υποψήφιοι για θεραπεία με τα νέα αντιικά σχήματα χωρίς IFNα και RBV, όπως αυτά περιγράφονται παραπάνω ανάλογα με το γονότυπο.

7.2. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη 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 με MELD σκορ ≤ 20 , αλλά μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με MELD σκορ >20 , εφόσον υπάρχει μικρή πιθανότητα μεταμόσχευσης ήπατος εντός των επομένων 6 μηνών και υπάρχει πιθανότητα υποστροφής και βελτίωσης ή έστω σταθεροποίησης της ηπατικής λειτουργίας μετά την επίτευξη SVR. Στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση υπάρχουν δεδομένα και συστήνεται να χορηγούνται σχήματα με SOF/LDV (γονότυπος 1, 4, 5, 6) ή SOF και DCV ή SOF/VEL (γονότυπος 1, 2, 3, 4, 5, 6). Η διάρκεια θεραπείας πρέπει να είναι 12 εβδομάδες και προτείνεται να προστίθεται RBV (εφόσον είναι ανεκτή), που πρέπει να ξεκινά σε δόση 600 mg ημερησίως και πιθανόν να αυξάνει προοδευτικά ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς (βλέπε κεφάλαιο 5). Οι αναστολείς πρωτεάσης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

7.3. Ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος

Όλοι οι ασθενείς με υποτροπή HCV λοίμωξης μετά από μεταμόσχευση ήπατος, ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης, πρέπει να έχουν προτεραιότητα για άμεση θεραπεία με σχήματα χωρίς IFNα, 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, SOF/LDV, SOF/VEL και DCV δεν φαίνεται να έχουν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους. Ο συνδυασμός PRV/r/OBV δεν πρέπει να συγχωρηγείται 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 συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη λόγω αλληλεπιδράσεων, ενώ χρειάζεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους σε περίπτωση συγχωρήγησης.

7.4. Ασθενείς με 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 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 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.

7.5. Ασθενείς με HBV συλλοίμωξη

Οι ενδείξεις για τη θεραπεία του HCV σε ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωξη ή ακόμη και με τριπλή HCV, HBV και HDV συλλοίμωξη 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 συλλοίμωξη, 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, και σε περίπτωση ανεξήγητης αύξησης της ALT, έλεγχος για HBV DNA ορού. Οι ενδείξεις θεραπείας του HBV παραμένουν ίδιες με εκείνες των ασθενών με μόνο χρόνια HBV λοίμωξη.

7.6. Ασθενείς με χρόνια 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).

7.7. Παιδιά

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. Η καισαρική τομή δεν ελαττώνει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης του HCV. Ο μόνος τρόπος εξάλειψης του κινδύνου κάθετης μετάδοσης από HCV θετικές γυναίκες είναι η έγκαιρη επιτυχής θεραπεία του HCV και η τεκνοποίηση μετά την πάροδο κάποιων μηνών (6 μηνών σε περίπτωση λήψης RBV) από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι HCV θετικές μητέρες μπορούν να θηλάσουν. Η διάγνωση της HCV λοίμωξης σε νεογνά HCV θετικών μητέρων βασίζεται στην ανίχνευση HCV RNA ορού σε 2 μετρήσεις στο 2^ο και 6^ο μήνα ή στην ανίχνευση των anti-HCV αντισωμάτων 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.

Τα νέα αντιικά φάρμακα για τον HCV δεν έχουν προς το παρόν έγκριση για χρήση σε παιδιά.

7.8. Ασθενείς με οξεία HCV λοίμωξη

Η θεραπευτική παρέμβαση στην οξεία HCV λοίμωξη στοχεύει στη μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης σε χρόνια νόσο, 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).

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 νόσο πρακτικά σε όλους τους ασθενείς. Δεδομένης, όμως, της πολύ υψηλής αποτελεσματικότητας των νέων αντιικών σχημάτων στη χρόνια HCV λοίμωξη (εκρίζωση HCV σε ποσοστό >95%), η ανάγκη αντιικής θεραπείας στην οξεία HCV λοίμωξη είναι συζητήσιμη. 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 χρονιότητα.

7.9. Ασθενείς με αποτυχία σε νεότερα αντιικά

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-IFN α , 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-IFN α) μπορεί να επαναθεραπευθούν με κάποιο από τα σχήματα που περιγράφονται στο κεφάλαιο 6 ανάλογα με το γονότυπο. 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 ο συνδυασμός SOF και NS3 και NS5A αναστολέα [SOF και PRV/r/OBV με ή χωρίς DSV (για γονότυπο 1 ή 4 αντίστοιχα) ή SOF και GZR/EBR]. Οι παραπάνω συνδυασμοί πρέπει να συγχρησιμοποιούνται 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.

8. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΙΝ, ΥΠΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

8.1. Προ θεραπείας

1) Πρόσφατος εργαστηριακός έλεγχος, έλεγχος των επιπέδων HCV RNA ορού και της σοβαρότητας της ηπατικής ίνωσης.

2) 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.

3) Πλήρης και λεπτομερής έλεγχος των τυχόν λαμβανομένων φαρμάκων και εκτίμηση των δυνητικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

8.2. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

1) Γενική αίματος. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με σχήμα με RBV, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται τουλάχιστον ανά 4 εβδομάδες σε κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο με γενική αίματος. Σε περίπτωση ηλικιωμένων και/ή κίρρωτικών ασθενών ή ασθενών που ξεκινούν με σχετικά χαμηλά επίπεδα Hb ή είναι υψηλού κινδύνου για σημαντική μεταβολή Hb, ο έλεγχος είναι χρήσιμο να είναι συχνότερος (ανά 2 εβδομάδες) τουλάχιστον τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Σε σημαντική πτώση της Hb, απαιτείται τροποποίηση της δόσης συνήθως κατά 200 mg ημερησίως (Hb 8-10 g/dL) ή και διακοπή της RBV (Hb <8 g/dL).

2) ALT/AST. Όλοι οι ασθενείς κρίνεται σκόπιμο να παρακολουθούνται με έλεγχο επιπέδων ALT/AST κάθε 4 εβδομάδες. Ο έλεγχος αυτός είναι επιβεβλημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν 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.

8.3. Μετά τη θεραπεία

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

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



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ
HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

Πίνακας 1. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα με αντιικά για πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους (αποτυχόντες σε σχήμα/τα με Peg-IFNα±RBV) ασθενείς με HCV λοίμωξη ανάλογα με το γονότυπο.

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

*Όχι σε ασθενείς με αποτυχία σε σχήμα με BOC/TPV, #x24 εβδο. 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.