

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

**Ομάδα Εργασίας ΕΟΔΥ**

Γ. Παπαθεοδωρίδης, Γ.Ν. Νταλέκος

Σύμβουλοι για τα παιδιά: Γ Νικολοπούλου, Β. Παπαευαγγέλου

**Ιούλιος 2021**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	3
A. ΟΞΕΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ	4
B. ΧΡΟΝΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ	4
B1. Ενδείξεις θεραπείας	6
B2. Στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης – Ορισμοί ανταπόκρισης	6
B3. Θεραπευτικά σχήματα	7
B4. Θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με το γονότυπο	8
B4.1. Σχήματα για γονότυπο 1	9
B4.2. Σχήματα για γονότυπο 2	9
B4.3. Σχήματα για γονότυπο 3	9
B4.4. Σχήματα για γονότυπο 4	10
B4.5. Σχήματα για γονότυπο 5 ή 6	10
B5. Θεραπευτικά σχήματα σε ειδικές ομάδες ασθενών	10
B5.1. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση	10
B5.2. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και ΗΚΚ	11
B5.3. Ασθενείς με HCV λοίμωξη μετά μεταμόσχευση ήπατος ή νεφρού	11
B5.4. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια	12
B5.5. Ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη	13
B5.6. Ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωξη	13
B5.7. Ασθενείς με ανοσολογικά επαγόμενες εκδηλώσεις της HCV λοίμωξης	14
B5.8. Παιδιά με HCV λοίμωξη	14
B5.9. Ασθενείς με HCV λοίμωξη χωρίς SVR σε σχήμα με νεότερα αντιικά	15
B6. Παρακολούθηση ασθενών πριν, υπό και μετά τη θεραπεία	16
Πίνακας 1. Εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα 1 <sup>ης</sup> γραμμής ανά HCV γονότυπο για πρωτο- και επανα-θεραπευόμενους ενήλικες με χρόνια HCV λοίμωξη	18
Πίνακας 2. Ενδείξεις και δοσολογία αντιικών για εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα για παιδιά-εφήβους με χρόνια HCV λοίμωξη	18

**ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ (ΑΛΦΑΒΗΤΙΚΑ)**

A.Φ.Τ.: ανώτερη φυσιολογική τιμή

ΗΚΚ: ηπατοκυτταρικός καρκίνος

ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση

anti-HCV: αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C

AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

EBR: elbasvir

GZR: grazoprevir

GLE: glecaprevir

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

PCR: αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης

Peg-IFNα: πτεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα

PIB: pibrentasvir

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

RBV: ριμπαβιρίνη

SOF: sofosbuvir

SVR (Sustained Virological Response): μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση

VEL: velpatasvir

VOX: voxilaprevir

## **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.

### **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). Δεδομένου ότι οι οξείες ικτερικές ηπατίτιδες C έχουν υψηλότερη πιθανότητα αυτόματης κάθαρσης του ιού σε σχέση με τις ανικτερικές και υποκλινικές περιπτώσεις και τη δυνατότητα ίασης ακόμη και σε χρόνια HCV λοίμωξη, η ένδειξη θεραπείας σε οξεία HCV λοίμωξη θεωρείται αμφιλεγόμενη. Μία στρατηγική θα μπορούσε να είναι η έναρξη θεραπείας με αντιικά, εφόσον το HCV RNA ορού παραμένει θετικό μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες από τη διάγνωση, οπότε η πιθανότητα αυτόματης κάθαρσης του ιού ελαττώνεται σημαντικά.

Σε μικρές σχετικά μελέτες, η θεραπεία με αντιικά έχει δειχθεί να έχει πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα (>95%) σε ασθενείς με οξεία HCV λοίμωξη. Τα σχήματα που χρησιμοποιούνται σε οξεία HCV λοίμωξη είναι αντίστοιχα με αυτά που χορηγούνται στη χρόνια HCV λοίμωξη (εξαρτώμενα ίσως από το γονότυπο του HCV) (βλέπε κεφάλαιο B4) και η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 8 εβδομάδες.

### **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 ιαιμίας.

Σε έλεγχο για anti-HCV πρέπει να υποβάλλονται **όλα τα άτομα του γενικού πληθυσμού που έχουν γεννηθεί μεταξύ 1945 και 1980**, αφού σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες φαίνεται ότι βρίσκεται του 80% των anti-HCV θετικών ασθενών στην Ελλάδα (Εθνικό Σχέδιο για την Εξάλειψη της Ηπατίτιδας C).

Επιπρόσθετα, σε έλεγχο για anti-HCV πρέπει να υποβάλλονται ανεξαρτήτως ηλικίας όλα τα άτομα που ανήκουν σε κάποια από τις παρακάτω ομάδες:

- 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, αιμοκαθαίρομενοι, 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  $\leq 15$  IU/ml].

γ) να γίνεται έλεγχος για παρουσία HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HAV και anti-HIV. Οι αρνητικοί για anti-HBc/anti-HBs και/ή anti-HAV ασθενείς που είναι υψηλού κινδύνου για έκθεση σε HBV και/ή HAV ή έχουν κίρρωση θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HBV και/ή του 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 ή χωρίς ταυτόχρονο προσδιορισμό της α-εμβρικής πρωτεΐνης (α-FP) με στόχο την έγκαιρη διάγνωση πιθανού ΗΚΚ.

### **B1. Ενδείξεις θεραπείας**

**Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι υποψήφιοι για αντιική θεραπεία** και πρέπει να θεραπεύονται με το βέλτιστο σχήμα που προσφέρει την υψηλότερη αποτελεσματικότητα και την καλύτερη ασφάλεια και ανοχή.

Η μεγάλη ηλικία (>75 ετών) δεν αποτελεί αντένδειξη για θεραπεία, εφόσον ο ασθενής έχει σοβαρή ηπατική νόσο 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 είναι:

**Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας:** 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)** ορίζεται η απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA στον ορό με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας (όριο ανίχνευσης  $\leq 10$  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%).

Δεδομένου ότι με τα σήμερα διαθέσιμα αντιικά η πιθανότητα SVR είναι ιδιαίτερα υψηλή (>95%), η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται μόνο για SVR. Η ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας μπορεί να ζητείται για επιλεγμένους ασθενείς με σχετικά μειωμένη πιθανότητα ανταπόκρισης (πχ αποτυχόντες σε προηγούμενο σχήμα με αντιικά).

### **B3. Θεραπευτικά σχήματα**

Τα αντιικά φάρμακα που κυκλοφορούν σήμερα στην Ελλάδα για ενήλικες ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι ένας συνδυασμός του νουκλεοτιδικού αναλόγου αναστολέα της πολυμεράσης του HCV [sofosbuvir (SOF)] με έναν αναστολέα NS5A [velpatasvir (VEL)] συγχωρηγούμενα σε ένα δισκίο [Epclusa<sup>®</sup>], ένας συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης [grazoprevir (GZR)] και ενός αναστολέα NS5A περιοχής [elbasvir (EBR)] σε ένα δισκίο (Zepatier<sup>®</sup>), ένας συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης [glecaprevir (GLE)] και ενός αναστολέα NS5A περιοχής [pibrentasvir (PIB)] σε ένα δισκίο (Maviret<sup>®</sup>) και ένας τριπλός συνδυασμός του sofosbuvir με velpatasvir και έναν αναστολέα πρωτεάσης [voxilaprevir (VOX)] σε ένα δισκίο (Vosevi<sup>®</sup>).

Ο συνδυασμός SOF/VEL (δισκία 400/100 mg) και ο συνδυασμός GZR/EBR (δισκία 100/50 mg) χορηγούνται ως ένα δισκίο ημερησίως με ή χωρίς φαγητό. Ο συνδυασμός SOF/VEL/VOX (δισκία 400/100/100 mg) χορηγείται επίσης ως ένα δισκίο ημερησίως μετά το φαγητό και ο συνδυασμός GLE/PIB (δισκία 100/40 mg) χορηγείται ως τρία δισκία μία φορά ημερησίως μετά το φαγητό.

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 χρήση των σύγχρονων αντιικών έχει **καλό προφίλ ασφάλειας** χωρίς σημαντικές παρενέργειες, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σχήματα χωρίς RBV, κάτι που είναι πλέον ο κανόνας. Για τους λίγους ασθενείς που απαιτείται συγχορήγηση RBV χρειάζεται προσοχή καθώς η **κύρια παρενέργεια της RBV** είναι η αιμόλυση.

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 (<https://www.hep-druginteractions.org/>). Το **SOF/VEL** δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φάρμακα που προκαλούν επαγωγή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης και πρέπει να λαμβάνεται 4 ώρες πριν από τυχόν λήψη αναστολέα αντλίας πρωτονίων (μέγιστη δόση ισοδύναμη με 20 mg ομεπραζόλης). Πέραν των περιορισμών συγχωρηγήσεων του SOF/VEL, το **SOF/VEL/VOX** δεν πρέπει να συγχωρηγείται

με ροσουβαστατίνη, dabigatran, αντισυλληπτικά με αιθυνολοιστραδιόλη, φάρμακα που επιδρούν στο μεταφορέα BCRP (πχ μεθοτρεξάτη, μιτοξανδρόνη, σουλφασαλαζίνη, imatinib, irinotecan, lapatinib, sulfasalazine, topotecan) ή στους αναστολείς OATP1B1/3 (πχ κυκλοσπορίνη, edoxaban). Το **GZR/EBR** δεν πρέπει να συγχρηγείται με φάρμακα που προκαλούν ισχυρή επαγωγή της λειτουργίας του κυτοχρώματος P450 3A4 ή της P-γλυκοπρωτεΐνης. Το **GLE/PIB** δεν πρέπει να συγχρηγείται με φάρμακα που προκαλούν ισχυρή επαγωγή της P-γλυκοπρωτεΐνης ή επιδρούν στο μεταφορέα BCRP ή στο OATP1B1/3 (πχ ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, κυκλοσπορίνη) ή με αντισυλληπτικά με αιθυλοιστραδιόλη, ενώ πρέπει να συγχρηγείται με ιδιαίτερη προσοχή και στενή παρακολούθηση των επιπέδων tacrolimus ή των δράσεων quetiapine. Όλα τα σύγχρονα αντιικά φάρμακα δεν πρέπει να συγχρηγούνται με αμιοδαρόνη, η οποία έχει μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής και γι' αυτό θεωρείται σκόπιμο να έχει διακοπεί για τουλάχιστον 12-16 εβδομάδες πριν από την έναρξη των αντιικών.

**Απόλυτες αντενδείξεις για τα σύγχρονα αντιικά** δεν υπάρχουν. Όλα τα σχήματα που περιέχουν αναστολέα πρωτεάσης (GZR/EBR, GLE/PIB, SOF/VEL/VOX) δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου B ή C κατά Child. Τα φάρμακα που περιέχουν SOF (SOF/VEL και SOF/VEL/VOX) έχουν αντένδειξη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, αν και έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα ασφάλειας και σε τέτοιες ομάδες ασθενών.

#### **B4. Θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με το γονότυπο (Πίνακας 1)**

**Τα σύγχρονα εγκεκριμένα, χωρίς IFNα και χωρίς RBV, θεραπευτικά σχήματα αποτελούν σήμερα 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. **Μετά από διαπραγμάτευση ειδικής επιτροπής του Υπουργείου Υγείας** με τις φαρμακευτικές εταιρείες, από τις αρχές του 2020 οι δυνατότητες θεραπείας των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη έχουν διαμορφωθεί ως ακολούθως: Το GZR/EBR χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με HCV γονότυπο 1 ή 4. Το SOF/VEL χορηγείται σε ασθενείς με HCV γονότυπο 2 ή 3 και κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min. Το GLE/PIB χορηγείται σε ασθενείς με HCV γονότυπο 2 ή 3 και κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min. Τέλος, το SOF/VEL/VOX χορηγείται σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε άλλο συνδυασμό αντιικών.

##### **B4.1. Σχήματα για γονότυπο 1**

Το GZR/EBR χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με HCV γονότυπο 1. Ο συνδυασμός GZR/EBR χορηγούμενος για 12 εβδομάδες, έχειδειχθεί ότι προσφέρει υψηλή πιθανότητα SVR (98-99%) σε ασθενείς με γονότυπο 1b, πρωτοθεραπευόμενους ή αποτυχόντες σε σχήμα με Peg-IFNα και RBV, με ή χωρίς κίρρωση. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1b και μέχρι μέτρια ίνωση (F0-2) έχει υψηλή πιθανότητα SVR (99%) και με 8 εβδομάδες θεραπεία GZR/EBR. Σε ασθενείς με γονότυπο 1a, η παρουσία αρχικών μεταλλαγών αντοχής σε ποσοστό ανίχνευσης >15% έναντι της NS5A περιοχής (πολυμορφισμοί αμινοξέων στις θέσεις 28, 30, 31 ή 93) 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 παράταση της θεραπείας στις 16 εβδομάδες και ίσως προσθήκη RBV (η RBV δεν είναι πλέον ευρέως διαθέσιμη στα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ). 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  $\leq 800.000$  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  $\leq 800.000$  IU/ml, και παράταση της θεραπείας στις 16 εβδομάδες ίσως με προσθήκη RBV σε ασθενείς με γονότυπο 1a και αρχικά επίπεδα HCV RNA  $> 800.000$  IU/ml.

#### **B4.2. Σχήματα για γονότυπο 2**

Το SOF/VEL χορηγείται σε ασθενείς με HCV γονότυπο 2 και κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min. Ο συνδυασμός SOF/VEL για 12 εβδομάδες έχειδειχθεί σε μελέτες φάσης III ότι αποτελεί πολύ καλή θεραπευτική επιλογή καθώς προσφέρει 99-100% πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους και αποτυχόντες σε προηγούμενη θεραπεία με Peg-IFNα και RBV ασθενείς με γονότυπο 2, ανεξάρτητα της παρουσίας κίρρωσης. Στους ασθενείς με γονότυπο 2 που λαμβάνουν SOF/VEL, η παρουσία αρχικών μεταλλαγών της NS5A ή της NS5B περιοχής που επιφέρουν αντοχή (RASs) δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

#### **B4.3. Σχήματα για γονότυπο 3**

Το SOF/VEL χορηγείται σε ασθενείς με HCV γονότυπο 3 και κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min. Ο συνδυασμός SOF/VEL για 12 εβδομάδες έχειδειχθεί σε μελέτες φάσης III ότι αποτελεί πολύ καλή θεραπευτική επιλογή καθώς προσφέρει 98% πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 3. Η πιθανότητα SVR με αυτό το σχήμα είναι ικανοποιητική, αλλά  $< 95\%$  σε ασθενείς με γονότυπο 3 που έχουν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με Peg-IFNα και RBV, με ή χωρίς κίρρωση, καθώς και στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με 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 βελτιώνει την πιθανότητα SVR στις τελευταίες ομάδες ασθενών. Η παρουσία RASs στην NS5A περιοχή σε ασθενείς με γονότυπο 3 επηρεάζει την πιθανότητα επίτευξης SVR, με τη μεταλλαγή Y93H να έχει την πιο σημαντική επιρροή. Παρόλα αυτά, αρκετά δεδομένα κλινικής πράξης έχουν δείξει πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα (SVR >95%) μετά από 12 εβδομάδες θεραπεία με SOF/VEL, ακόμη και χωρίς RBV, σε επαναθεραπευόμενους και/ή κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 3.

#### **B4.4. Σχήματα για γονότυπο 4**

Το GZR/EBR χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με HCV γονότυπο 4 αν και το βέλτιστο σχήμα του για ασθενείς με γονότυπο 4 δεν έχει διευκρινισθεί. Με βάση δεδομένα κλινικών μελετών και κατ' αναλογία των συστάσεων για χρήση αυτού του συνδυασμού στο γονότυπο 1a, ο συνδυασμός GZR/EBR μπορεί να χορηγηθεί για 12 εβδομάδες σε πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους ασθενείς με HCV RNA  $\leq 800.000$  IU/ml, ενώ απαιτείται παράταση της θεραπείας στις 16 εβδομάδες και ίσως προσθήκη RBV σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς με HCV RNA  $> 800.000$  IU/ml.

#### **B4.5. Σχήματα για γονότυπο 5 ή 6**

Υπάρχουν λίγα δεδομένα για ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6, οι οποίοι είναι εξαιρετικά σπάνιοι στην Ελλάδα. Ο συνδυασμός SOF/VEL χορηγούμενος για 12 εβδομάδες έχει 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 μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση**

Η θεραπεία ασθενών με μη αντιρροπούμενη (στάδιο Child-Pugh B ή C) κίρρωση καθώς και εκείνων με αντιρροπούμενη (Child-Pugh A) κίρρωση που έχουν όμως ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων ρήξης της αντιρρόπησης πρέπει να εξατομικεύεται και να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα κάτω από στενή παρακολούθηση. Η κύρια αντιμετώπιση των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου Child-Pugh C παραμένει η μεταμόσχευση ήπατος. Αντιική θεραπεία πρέπει να χορηγείται άμεσα σε ασθενείς σταδίου Child-Pugh B ή C χωρίς HCC και MELD σκορ  $< 18-20$  (αυθαίρετος ουδός) καθώς έχουν σημαντική πιθανότητα υποστροφής και βελτίωσης της ηπατικής λειτουργίας μετά την επίτευξη SVR. Σε ασθενείς με MELD σκορ  $> 18-20$  χωρίς HCC προτιμάται πρώτα η άμεση (εντός 6 μηνών) μεταμόσχευση ήπατος και χορήγηση θεραπείας μετά τη μεταμόσχευση, αλλά, εφόσον αυτό δεν είναι πρακτικά εφικτό, μπορεί να χορηγηθεί πρώτα η αντιική θεραπεία. Σε ασθενείς με μη

αντιρροπούμενη κίρρωση εκτός λίστας μεταμόσχευσης ήπατος και χωρίς συν-νοσηρότητες, που επηρεάζουν το προσδόκιμο επιβιώσής τους, θα πρέπει να χορηγείται αντιική θεραπεία επειγόντως.

Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV-σχετιζόμενη (στάδιο Child-Pugh B ή C) κίρρωση ή με αντιρροπούμενη (Child-Pugh A) κίρρωση που έχουν όμως ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων ρήξης της αντιρρόπησης δεν πρέπει να λαμβάνουν σχήματα με αναστολείς πρωτεάσης. Έτσι, το σχήμα που μπορεί να λάβουν οι ανωτέρω ασθενείς είναι ο συνδυασμός SOF/VEL μαζί με RBV για 12 εβδομάδες (με την απαραίτητη προϋπόθεση eGFR  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Η RBV είναι ασφαλέστερο να χρησιμοποιείται αρχικά σε δόση 600 mg ημερησίως και κατόπιν να τιτλοποιείται αναλόγως της ανοχής του ασθενούς μέχρι τη συνήθη δόση των 1000 ή 1200 mg ημερησίως για ασθενείς βάρους <75 kg ή  $\geq 75$  kg. Επί μη ανοχής ή αντενδείξεων ή μη διαθεσιμότητας RBV, ο συνδυασμός SOF/VEL προτείνεται να χορηγείται στην κατηγορία αυτή των ασθενών για 24 εβδομάδες.

### ***B5.2. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και ΗΚΚ***

Ασθενείς με ΗΚΚ και HCV λοίμωξη χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση (στάδιο Child-Pough A) στους οποίους υπάρχει η δυνατότητα θεραπευτικής εκτομής του όγκου ή τοπικών θεραπειών, μπορούν να αρχίσουν αντιική αγωγή μετά το πέρας των θεραπειών κατά του ΗΚΚ. Σε ασθενείς με ΗΚΚ που βρίσκονται σε λίστα μεταμόσχευσης, η απόφαση για έναρξη αγωγής κατά του HCV (προ ή μετά τη μεταμόσχευση) πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση μετά από συζήτηση στη διεπιστημονική ομάδα αντιμετώπισης. Εντούτοις, σε χώρες με μεγάλους κατά τεκμήριο χρόνους αναμονής για μεταμόσχευση όπως η δική μας, συνιστάται η έναρξη αγωγής πριν τη μεταμόσχευση σύμφωνα με τους γενικούς κανόνες.

Ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία κατά του ΗΚΚ πρέπει να θεραπεύονται στη συνέχεια κατά του HCV, σύμφωνα με τους γενικούς κανόνες που περιγράφονται στα κεφάλαια B4 και B5.1. Εντούτοις, ο κίνδυνος υποτροπής του ΗΚΚ μετά από επίτευξη SVR παραμένει και γι'αυτό απαιτείται συνεχής επιτήρηση. Ασθενείς με μερική ανταπόκριση κατά του ΗΚΚ θα μπορούσαν κατά περίπτωση να θεραπευθούν κατά του HCV.

### ***B5.3. Ασθενείς με HCV λοίμωξη μετά μεταμόσχευση ήπατος ή μεταμόσχευση νεφρού***

Όλοι οι ασθενείς με υποτροπή HCV λοίμωξης μετά από μεταμόσχευση ήπατος (που παρατηρείται σε όλους σχεδόν τους μεταμοσχευθέντες με ενεργό HCV λοίμωξη πριν την μεταμόσχευση), ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης, πρέπει να αρχίζουν θεραπεία αμέσως μόλις το επιτρέπει η κλινική τους κατάσταση (περίπου 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση) λόγω της επιταχυνόμενης φυσικής πορείας της νόσου (ανάπτυξη κίρρωσης εντός 5ετίας περίπου σε 33% των μεταμοσχευθέντων).

Ασθενείς με HCV λοίμωξη μετά από μεταμόσχευση ήπατος και  $eGFR \geq 30$  ml/min/1.73  $m^2$  θεραπεύονται με βάση τα κυκλοφορούντα στην Ελλάδα σχήματα (SOF/VEL, GZR/EBR), όπως αναφέρονται στα κεφάλαια B4 και B5.1, ανάλογα με το γονότυπο και το στάδιο της ηπατικής νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση του συνδυασμού SOF/VEL δεν απαιτεί προσαρμογές των δόσεων των ανοσοκατασταλτικών, ενώ η χρήση του συνδυασμού GZR/EBR πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση των επιπέδων ορού και πιθανή τροποποίηση της δόσης του τακρόλιμους και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη.

Παρομοίως, όλοι οι ασθενείς με HCV λοίμωξη που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού ή άλλου οργάνου και έχουν  $eGFR \geq 30$  ml/min/1.73  $m^2$  θεραπεύονται με βάση τα κυκλοφορούντα στην Ελλάδα σχήματα (SOF/VEL, GZR/EBR), όπως αναφέρονται στα κεφάλαια B4 και B5.1 καθώς η παρουσία της λοίμωξης έχει συσχετισθεί με επιταχυνόμενη ηπατική νόσο, μειωμένη επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος καθώς και μειωμένη συνολική ή σχετιζόμενη με την ηπατική νόσο επιβίωση των ασθενών (ιδιαίτερα στους κίρρωτικούς). Και σε αυτή την ομάδα ισχύουν οι περιορισμοί της παραπάνω παραγράφου λόγω δυνητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αντιικών και των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Δεδομένου ότι με τα τρέχοντα αντιικά σχήματα η HCV λοίμωξη είναι ιάσιμη, μοσχεύματα από HCV θετικούς δότες γίνονται πλέον αποδεκτά και για HCV αρνητικούς λήπτες στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα.

#### ***B5.4. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια***

Τα θεραπευτικά σχήματα σε HCV θετικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ήπιου έως μέτριου βαθμού ( $eGFR \geq 30$  ml/min/1.73  $m^2$ ) είναι παρόμοια με εκείνα όλων των ασθενών με HCV λοίμωξη (κεφάλαια B4 και B5.1).

HCV θετικοί ασθενείς με  $eGFR < 30$  ml/min/1.73  $m^2$  ή σε χρόνια αιμοκάθαρση δεν συστήνεται να λαμβάνουν SOF και κατ' επέκταση SOF/VEL, ενώ μπορεί να λάβουν GZR/EBR, που χορηγείται σε τέτοιους ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Για ασθενείς με  $eGFR < 30$  ml/min/1.73  $m^2$  ή σε χρόνια αιμοκάθαρση, γονότυπο 2 ή 3 και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο συστήνεται η θεραπεία με τον συνδυασμό GLE/PIB για 12 εβδομάδες, που προσφέρει πολύ υψηλά ποσοστά SVR ( $\geq 95\%$ ) σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ειδικά σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με HCV λοίμωξη και  $eGFR < 30$  ml/min/1.73  $m^2$  ή σε χρόνια αιμοκάθαρση, η χρήση του συνδυασμού GLE/PIB πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση των επιπέδων ορού και πιθανή τροποποίηση της δόσης του τακρόλιμους ή της κυκλοσπορίνης (συστήνεται να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό δόση κυκλοσπορίνης  $> 100$  mg/ημέρα).

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (στάδιο Child-Pugh B ή C) και  $eGFR < 30$  ml/min/1.73  $m^2$  συστήνεται η θεραπεία με SOF/VEL χωρίς RBV για 24 εβδομάδες, παρά την

αντένδειξη του SOF, αφού οι αναστολείς πρωτεάσης δεν μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

#### **B5.5. Ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωση**

Η αποτελεσματικότητα των σχημάτων με αντιικά είναι παρόμοια σε ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωση όπως και σε ασθενείς με μόνο HCV λοίμωξη. Επομένως τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα είναι ίδια με αυτά που περιγράφονται στα κεφάλαια B4 και B5.1. Ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών απαιτείται στις αντενδείξεις και τις πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)). Σε γενικές γραμμές, οι συνδυασμοί SOF/VEL, GZR/EBR και GLE/PIB δεν πρέπει να συγχρηγοούνται με efavirenz, etravirine και nevirapine (επιπλέον οι συνδυασμοί GZR/EBR και GLE/PIB δεν πρέπει να συγχρηγοούνται με atazanavir, darunavir, cobicistat, και lopinavir). Τέλος, ο συνδυασμός SOF/VEL/VOX δεν πρέπει να συγχρηγοείται με efavirenz, etravirine, nevirapine, atazanavir και lopinavir.

#### **B5.6. Ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωση**

Οι ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωση ή με τριπλή HCV, HBV και HDV συλλοίμωση πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για τον HCV, όπως οι ασθενείς με μόνο HCV λοίμωξη (κεφάλαια B4 και B5.1). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και μετά την επίτευξη SVR, συνιστάται η επιτήρηση των ασθενών αυτών για πιθανή επανενεργοποίηση της HBV λοίμωξης (δυναμικός αλλά μη προβλέψιμος κίνδυνος).

Η παρακολούθηση και οι ενδείξεις θεραπείας κατά του HBV σε ασθενείς με HCV-HBV συλλοίμωση παραμένουν ίδιες με εκείνες των ασθενών με μόνο χρόνια HBV λοίμωξη. Επομένως, ασθενείς με θετικό HBsAg και ένδειξη θεραπείας για χρόνια ηπατίτιδα Β πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα και την ενδεδειγμένη θεραπεία για τον HBV σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Ασθενείς με θετικό HBsAg χωρίς ένδειξη θεραπείας για τον HBV, πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με νουκλεοσ(τ)ιδικό ανάλογο υψηλού γενετικού φραγμού (εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη) κατά τη διάρκεια θεραπείας και έως 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας έναντι του HCV παραμένονοντας στη συνέχεια σε παρακολούθηση. Ασθενείς με αρνητικό HBsAg και θετικό anti-HBc συστήνεται να έχουν στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια θεραπείας έναντι του HCV με έλεγχο των αμινοτρανσφερασών τουλάχιστον ανά 4 εβδομάδες. Σε περίπτωση μη ομαλοποίησης ή ανεξήγητης αύξησης της ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HCV, συστήνεται έλεγχος για HBsAg και HBV DNA ορού και έναρξη αγωγής κατά του HBV αν ανιχνευθεί θετικό HBsAg ή HBV DNA >2000 IU/mL.

#### **B5.7. Ασθενείς με ανοσολογικά επαγόμενες εκδηλώσεις της HCV λοίμωξης**

Είναι γνωστό ότι η HCV λοίμωξη συνδυάζεται με αρκετές εξωηπατικές εκδηλώσεις και συσχετίσεις με πιο συχνές τη μικτή κρουσφαιριναίμια, το B-κυτταρικής αρχής μη-Hodgkin λέμφωμα και τη χρόνια νεφρική νόσο (π.χ. μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και διάμεση νεφρίτιδα). Οι περιπτώσεις αυτές πρέπει να θεραπεύονται με τις γενικές αρχές αντιμετώπισης των HCV ασθενών όπως αυτές περιγράφονται στο κεφάλαιο B4. Επιπρόσθετα μέτρα που πρέπει να εφαρμόζονται κατά περίπτωση μετά από συζήτηση στη διεπιστημονική ομάδα αντιμετώπισης των ειδικών αυτών ασθενών, περιλαμβάνουν τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, rituximab, κυκλοφωσφαμίδης, πλασμαφαίρεσης και R-CHOP για τα υψηλής διαφοροποίησης λεμφώματα.

### **B5.8. Παιδιά με HCV λοίμωξη**

Η συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών μολύνεται μέσω κάθετης μετάδοσης, ενώ έφηβοι πιθανόν μολύνονται μέσω παρεντερικής χρήσης ναρκωτικών. Ο κίνδυνος της κάθετης μετάδοσης του HCV σε ατομικό επίπεδο είναι <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 μειώνει 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 ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι HCV θετικές μητέρες μπορούν να θηλάσουν.

Η διάγνωση της HCV λοίμωξης στα παιδιά HCV θετικών μητέρων βασίζεται στην ανίχνευση θετικών anti-HCV μετά τον 18<sup>ο</sup> μήνα ζωής του παιδιού και επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση HCV RNA ορού. Αναφέρεται ότι 20% των παιδιών με κάθετη μετάδοση του HCV επιτυγχάνουν αυτόματη κάθαρση του HCV. Παρόλο που τόσο η κίρρωση όσο και η ανάπτυξη ΗΚΚ είναι εξαιρετικά σπάνια στη παιδική ηλικία, ηπατική ίνωση μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά με μεσογειακή αναιμία, παχυσαρκία, HIV-συλλοίμωξη ή σοβαρή ανοσοκαταστολή. Η παρουσία προχωρημένης ίνωσης ή/και εξωηπατικών εκδηλώσεων αποτελούν ένδειξη για άμεση έναρξη θεραπείας.

Τον τελευταίο χρόνο, μετά την ολοκλήρωση πολυάριθμων κλινικών μελετών, τα σύγχρονα αντιικά χορηγούνται και σε παιδιατρικούς ασθενείς  $\geq 3$  ετών, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου. Ειδικότερα, το SOF/VEL έχει λάβει έγκριση για θεραπεία σε παιδιά-εφήβους ηλικίας 6-18 ετών (ή βάρους  $\geq 17$  kg) με HCV λοίμωξη με οποιοδήποτε HCV γονότυπο, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A), που είναι πρωτοθεραπευόμενα ή έχουν αποτύχει σε σχήμα με ιντερφερόνη. Η διάρκεια θεραπείας είναι 12 εβδομάδες και η πιθανότητα SVR είναι >98%. Επιπρόσθετα, το GLE/PIB έχει εγκριθεί για χρήση σε εφήβους ηλικίας  $\geq 12$  ετών (ή βάρους  $\geq 45$  kg), με HCV λοίμωξη με οποιοδήποτε HCV γονότυπο, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A), που είναι

πρωτοθεραπευόμενα ή έχουν αποτύχει σε σχήμα με ιντερφερόνη και/ή SOF (και/ή αναστολέα πρωτεάσης για μη-3 γονότυπο). Τέλος, έχουν λάβει έγκριση για χρήση σε παιδιά-εφήβους ηλικίας 3-18 ετών με HCV λοίμωξη, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A), που είναι πρωτοθεραπευόμενα ή έχουν αποτύχει σε σχήμα με ιντερφερόνη δύο συνδυασμοί που δεν διατίθεται πλέον στην Ελλάδα, το SOF/LDV (SOF/ledipasvir, Harvoni®) και το SOF (Sofaldi®) με RBV. Το SOF/LDV έχει λάβει έγκριση για θεραπεία σε τέτοια παιδιά-εφήβους (ίσως και με αποτυχία σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης) με γονότυπο 1, 4, 5 και 6 και ο συνδυασμός SOF και RBV έχει λάβει έγκριση για θεραπεία σε τέτοια παιδιά-εφήβους με γονότυπο 2 ή 3. Οι ενδείξεις των παραπάνω αντιικών για παιδιά και εφήβους με HCV λοίμωξη στην Ελλάδα και οι δοσολογίες των φαρμάκων με βάση το βάρος και την ηλικία φαίνονται στον **Πίνακα 2**.

Δεδομένων των περιορισμών διαθεσιμότητας και εγκρίσεων των αντιικών φαρμάκων στην Ελλάδα, είναι ευτυχές ότι σχεδόν όλα τα παιδιά με HCV λοίμωξη στη χώρα μας εμπíπτουν στις ενδείξεις του SOF/VEL, αφού οι περιπτώσεις παιδιών <6 ετών που χρειάζονται άμεση έναρξη θεραπείας καθώς και οι περιπτώσεις παιδιών ή εφήβων με αποτυχία σε αντιικά είναι εξαιρετικά σπάνιες. Αν χρειαστεί θεραπεία άλλη εκτός από SOF/VEL σε παιδί-έφηβο με HCV λοίμωξη απαιτείται ειδική έγκριση μετά από εισήγηση του θεράποντα στον ΕΟΠΥ και, για κάποια φάρμακα (SOF/LDV, SOF+RBV) αίτημα εισαγωγής τους μέσω ΙΦΕΤ.

#### ***B5.9. Ασθενείς με HCV λοίμωξη χωρίς SVR σε σχήμα με νεότερα αντιικά***

Οι σχετικά λίγοι μη κίρρωτικοί ασθενείς ή ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (στάδιο Child-Pugh A) που δεν επιτυγχάνουν SVR με τα νεότερα αντιικά σχήματα, που περιέχουν αναστολέα πρωτεάσης και/ή αναστολέα της NS5A περιοχής του HCV, πρέπει να θεραπεύονται με το συνδυασμό SOF/VEL/VOX για 12 εβδομάδες.

Σε πολύ δύσκολους ασθενείς, που ευτυχώς είναι πολύ λίγοι, που έχουν μεταλλαγές αντοχής και έχουν αποτύχει τουλάχιστον δύο φορές σε σύγχρονα αντιικά σχήματα, θα μπορούσαν σε εξατομικευμένη βάση αν και δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες, να χορηγηθούν τα σχήματα συνδυασμού SOF/VEL/VOX ή συνδυασμού SOF και GLE/PIB), σε συνδυασμό με τις συνήθεις δόσεις RBV, για 12 εβδομάδες ή να επιμηκυνθεί η διάρκεια της αγωγής (16-24 εβδομάδες).

Οι επίσης ελάχιστοι ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στο συνδυασμό SOF/VEL/VOX μπορούν θεωρητικά να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση του συνδυασμού SOF και GLE/PIB σε συνδυασμό με τις συνήθεις δόσεις RBV για 24 εβδομάδες. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση που απέτυχαν μετά από σχήμα σύγχρονων αντιικών πρέπει να θεραπεύονται με SOF/VEL σε συνδυασμό με τις συνήθεις δόσεις RBV για 24 εβδομάδες, δεδομένου ότι έχουν αντένδειξη να λάβουν αναστολέα πρωτεάσης του HCV.

## **B6. Παρακολούθηση ασθενών πριν, υπό και μετά τη θεραπεία**

### *B6.1. Προ θεραπείας*

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να γίνονται

1) Γενική αίματος, προσδιορισμός ALT/AST και κρεατινίνης ορού. Πρόσθετες βιοχημικές εξετάσεις απαιτούνται σε ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη προχωρημένης ηπατικής νόσου.

2) Προσδιορισμός των επιπέδων του HCV RNA ορού (με ευαίσθητη ποσοτική μέθοδο) και του HCV γονοτύπου.

3) 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.

4) Εκτίμηση της σοβαρότητας της ηπατικής ίνωσης και κυρίως της παρουσίας κίρρωσης. Η βιοψία ήπατος μπορεί να αποτελεί την ιδανική εξέταση, αλλά ως επεμβατική μέθοδος χρησιμοποιείται σήμερα ελάχιστα στην ηπατίτιδα C. Μη επεμβατικές μέθοδοι, όπως ελαστογραφία ήπατος ή απλοί ορολογικοί ευρέως διαθέσιμοι δείκτες (πχ συνδυασμός APRI και FIB-4), είναι σήμερα αποδεκτές και έχουν πρακτικά αντικαταστήσει τη βιοψία ήπατος στην εκτίμηση των ασθενών με ηπατίτιδα C.

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

### *B.6.2. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

1) Γενική αίματος. Απαιτείται σπάνια κατά τη διάρκεια θεραπείας, κυρίως σε σχήμα που περιλαμβάνει RBV (πολύ σπάνια σήμερα) και/ή σε ειδικές ομάδες ασθενών (πχ ηλικιωμένοι, κίρρωτικοί, με συνοσηρότητες).

2) ALT/AST. Σε θεραπεία με οποιοδήποτε σχήμα είναι σκόπιμο οι ασθενείς να υποβάλλονται σε έλεγχο επιπέδων ALT/AST ορού τουλάχιστον στο τέλος και στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας έναντι HCV, η ανάγκη ελέγχου ALT/AST είναι αμφιλεγόμενη, αλλά συστήνεται προσδιορισμός ALT/AST ανά 4 εβδομάδες σε HBsAg αρνητικούς και anti-HBc θετικούς ασθενείς.

3) HCV RNA ορού. Δεν απαιτείται έλεγχος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έλεγχος σπάνια μπορεί να είναι χρήσιμος στο τέλος της θεραπείας όταν πιθανολογείται μη συμμόρφωση στην αγωγή ή όταν πρόκειται για επαναθεραπεία μετά από αποτυχία σε προηγθέν σχήμα με σύγχρονα αντιικά.

### *B.6.3. Μετά το τέλος της θεραπείας*

1) HCV RNA ορού. Ελέγχεται με ευαίσθητη PCR (cut-off  $\leq 15$  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 είναι επιβεβλημένος σε ασθενείς με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου επανέκθεσης στον HCV.

2) Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας. Όλοι οι ασθενείς με κίρρωση, ανεξαρτήτως επίτευξης SVR, θα πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχογράφημα κάθε 6 μήνες (με ή χωρίς ταυτόχρονο προσδιορισμό άλφα εμβρυϊκής σφαιρίνης) για πιθανή ανάπτυξη ΗΚΚ.

**Πίνακας 1.** Εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα 1<sup>ης</sup> γραμμής ανά HCV γονότυπο (GT) για ενήλικες (>18 ετών) ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, που έχουν eGFR  $\geq 30$  ml/min και είναι πρωτοθεραπευόμενοι ή έχουν αποτύχει σε σχήματα με ιντερφερόνη-άλφα.

	<b>Πρωτοθεραπευόμενοι</b>	<b>Επιπανεθεραπευόμενοι</b>
<b>GT1a</b>	GZR/EBR x12-16 εβδ.*	GZR/EBR x12-16 εβδ.*
<b>GT1b</b>	GZR/EBR x8-12 εβδ.	GZR/EBR x12 εβδ.
<b>GT2</b>	SOF/VEL x12 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ.
<b>GT3</b>	SOF/VEL x12 εβδ.	SOF/VEL x12-16 εβδ.#
<b>GT4</b>	GZR/EBR x12 εβδ.	GZR/EBR x12-16 εβδ.*
<b>GT5-6</b>	SOF/VEL x12 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ.

GZR/EBR: grazoprevir/elbasvir (Zepatier<sup>®</sup>), SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa<sup>®</sup>).

\*12 ή 16 εβδομάδες σε HCV RNA < ή  $\geq 800,000$  IU/mL.

#Πιθανόν 16 εβδομάδες σε ασθενείς με κίρρωση.

**Πίνακας 2.** Ενδείξεις και δοσολογία αντιικών για εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα για παιδιά-εφήβους με χρόνια HCV λοίμωξη και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, που έχουν eGFR  $\geq 30$  ml/min και είναι πρωτοθεραπευόμενα ή έχουν αποτύχει σε σχήματα με ιντερφερόνη-άλφα.

Σχήμα	Δοσολογία αντιικού	Ένδειξη
SOF/VEL x12 εβδ.	200/50, 400/100 mg για βάρος 17-30, $\geq 30$ kg, αντίστοιχα, άπαξ ημερησίως	Παιδιά-έφηβοι ηλικίας $\geq 6$ ετών ή βάρους $\geq 17$ kg με οποιοδήποτε γονότυπο
GLE/PIB x8 εβδ.	100/40 mg, τρία δισκία άπαξ ημερησίως	Έφηβοι $\geq 12$ ετών ή βάρους $\geq 45$ kg με οποιοδήποτε γονότυπο
SOF/LDV x12 εβδ.	150/33,75, 200/45, 400/90 mg για βάρος <17, 17-35, $\geq 35$ kg, αντίστοιχα, άπαξ ημερησίως	Παιδιά-έφηβοι ηλικίας $\geq 3$ ετών ή βάρους $\geq 17$ kg με γονότυπο 1, 4, 5, 6
SOF + RBV x12 ή 24 εβδ.	SOF: 150, 200, 400 mg για βάρος <17, 17-35, $\geq 35$ kg, αντίστοιχα, άπαξ ημερησίως RBV: 15 mg/kg/24h για βάρος <47 kg	Παιδιά-έφηβοι ηλικίας $\geq 3$ ετών ή βάρους $\geq 17$ kg με γονότυπο 2 (12 εβδ.) ή 3 (24 εβδ.)

SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa<sup>®</sup>), GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir (Maviret<sup>®</sup>),

SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni<sup>®</sup>), SOF: sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>), RBV: ribavirin.