

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الخاصة بـ EASL: علاج عدوى فيروس التهاب الكبد سي

الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد*

مقدمة

جديدة إضافية والخبرة السريرية معها. أيضًا، يتزايد النظر إلى مستخدمى المواد المخدرة على أنهم مجموعة مرضى قابلة للعلاج معرضة للخطر. وقد تم تحديث المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الخاصة بـ EASL في هذا الصدد. تم نشر المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الخاصة بـ HCV حديثًا في 2011 [1]. وقد بنت هذه المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية المحدثة على العمل المنشور سابقًا، لهذا يبقى الكثير بلا تغيير. تحديداً، يبقى العلاج المزدوج هو الرعاية المعيارية لمرضى العدوى التي ليست من النمط الجيني 1 ولبعض مرضى عدوى النمط الجيني 1. يُقدر كُتّاب المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الحالية العمل الذي قام به البروفيسور كراكسي وكُتّاب المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية 2011 التي تشكل الأساس للإصدار الحالي.

السياق

علم الأوبئة

يُقدَّر أن حوالي 160 مليون شخص، أي 2.35% من سكان العالم، مصابون بـ HCV بشكل مزمن [2]. وتذكر التقديرات الحالية أن ما بين 7.3 و 8.8 مليون شخص مصابون بـ HCV في الاتحاد الأوروبي، أي ضعف تقدير عام 1997 [3]. إجمالاً، يتراوح انتشار HCV عبر أوروبا بين 0.4% و 3.5%، مع تباين جغرافي كبير ومعدلات أعلى في الجنوب والشرق [4-6].

HCV هو فيروس RNA موجب النسيلة، يتميز بارتفاع تغايرية التوالي. وقد تم وصف سبعة أنماط جينية من HCV، مرقمة من 1 إلى 7، وعدد كبير من الأنماط الفرعية [6]. تختلف الأنماط الجينية والأنماط الفرعية (المحددة بالأحرف الصغيرة) فيما بينها بحوالي 30% و 20% من تواليا، على التتابع. النمط الجيني 1 هو النمط الأكثر انتشارًا عالمياً، مع نسبة أعلى من النمط الفرعي 1b في أوروبا و 1a في الولايات المتحدة. ينتشر النمط الجيني 3a بكثرة بين سكان أوروبا الذين يحقنون عقاقير (PWID). وتواجه هذه المجموعة حالياً إصابة وانتشار متزايدين لعدوى HCV النمط الجيني 4. يوجد النمط الجيني 2 في عناقيد في منطقة البحر المتوسط، بينما 5 و 6 نادران في أوروبا [7]. تم تحديد النمط الجيني 7 الجديد لدى مرضى من كندا وبلجيكا، يُحتمل أنهم أصيبوا في وسط أفريقيا [8]. ليس لتحديد الأنماط الجينية والأنماط الفرعية لـ HCV أهمية وبائية فحسب، بل إنه يحدد أيضاً نوع وفترة العلاج مضاد الفيروس، ويشمل هذا خطر اختيار المتغيرات المصحوبة بالمقاومة خلال العلاج.

حتى تسعينيات القرن العشرين، كانت الطرق الرئيسية لعدوى HCV هي نقل الدم، وإجراءات الحقن غير الآمنة، واستخدام عقار وريدي (IDU). وبالنظر إليها معاً، يُقدَّر أن هذه الطرق مسؤولة عن حوالي 70% من الحالات المزمنة في الدول المتقدمة. ومع هذا، افتراضياً، قضى حالياً فحص منتجات الدم بحثاً عن HCV بواسطة المقاييس المناعية للإلزام (EIA) واختبار الحمض النووي على التهاب الكبد سي المصاحب لنقل الدم. وبالمثل، في العالم المتقدم، نادراً ما ترتبط عدوى HCV

تُعد عدوى فيروس التهاب الكبد سي (HCV) واحدة من الأسباب الرئيسية لمرض الكبد المزمن حول العالم. والتأثير طويل المدى لعدوى HCV متغير للغاية، من تغيرات طفيفة إلى تليف شديد وتشمع مع أو بدون سرطان (ة) الخلايا الكبدية (HCC). يُقدر عدد الأشخاص المصابين بشكل مزمن حول العالم بحوالي 160 مليون شخص، لكن أغلبهم غير مدرك لوجود العدوى. وتطبيق معايير موسعة لتحري HCV، مثل استهداف المواليد، هو موضوع النقاش الرئيسي بين مختلف المعنيين بالأمر. تقدمت بشكل كبير العناية السريرية بالمرضى المصابين بمرض كبد مرتبط بـ HCV خلال العقدين الأخيرين، وذلك بفضل تحسن فهم الفيزيولوجيا المرضية الخاصة بالمرض، وبسبب التطورات في الإجراءات التشخيصية والتحسنات في العلاج والوقاية.

تهدف هذه المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية (CPGs) الخاصة بـ EASL إلى مساعدة الأطباء ومقدمي الرعاية الصحية الآخرين، علاوة على المرضى وغيرهم من المهتمين، في عملية اتخاذ القرار السريري من خلال وصف العلاج الأمثل لمرضى عدوى HCV الحادة والمزمنة. تسري هذه المبادئ التوجيهية على العلاجات التي تمت الموافقة عليها وقت النشر. أتم اثنان من مشططات البروتياز (PIs) تطوير المرحلة الثالثة للمرضى المصابين بـ HCV من النمط الجيني 1، وهما مسجلان حالياً للاستخدام في أوروبا وأماكن أخرى. لهذا، تم تحديث هذه المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الخاصة بـ EASL لعلاج عدوى HCV كي تشمل توجيهات بشأن استخدام هذين العقارين، وسوف يتم التحديث دورياً بناءً على الموافقة على علاجات

تم الاستلام في 5 نوفمبر 2013؛ وتم القبول في 5 نوفمبر 2013

المساهمون: ديفيد مويتير (منسق)، أليسيو أجهيمو، هيلموت ديولدر، فرانسيسكو نيجرو، جيرت روبايس، ستيفان ريدر، فايان زوليم. المراجعون: ماركوس بيك، أنطونيو كراكسي، مايكل فرايد، ستيفان زيوزم.

* للمراسلة: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. هاتف:

+41 0360 807 22 فاكس: +41 328 22 0724.

بريد الكتروني: easloffice@easloffice.eu

الاختصارات: AE، أثر عكسي؛ ALT، ناقلة أمين الألانين؛ BMI، مؤشر كتلة الجسم؛ BOC، بوسبيريفير؛ BT، اختراق فيروسى؛ CPGs، المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية؛ CYP3A، سيتوكروم 3A4؛ p450؛ DAA، مضاد فيروسى مباشر المفعول؛ DVR، استجابة فيروسية متأخرة؛ EIA، مقاييس مناعية للإلزام؛ EPO، إريثروبويتين؛ eRVR، استجابة فيروسية سريعة مطولة؛ EVR، استجابة فيروسية مبكرة؛ G-CSF، عامل محفز للمستعمرة المحيية؛ GRADE، تصنيف التوصيات وتقييمها وتطويرها؛ HBV، فيروس التهاب الكبد بي؛ HCV، فيروس التهاب الكبد سي؛ IDU، استخدام عقار وريدي/حقني؛ IFN، إنترفيرون؛ IU، وحدة دولية؛ LSM، قياس تيبس الكبد؛ LT، زراعة كبد؛ OST، علاج الاستبدال الأفيوني؛ PegIFN/RBV، إنترفيرون مضاد فيروسات-أ وريبافيرين؛ PI، مثبط بروتياز؛ PWID، أشخاص يحقنون عقاقير؛ RVR، استجابة فيروسية سريعة؛ SCAR، تفاعل عكسي جلدي شديد؛ SVR، استجابة فيروسية مستدامة؛ TSH، هرمون منبه درقي؛ TVR، تيلريفير.

Disclaimer:

The Arabic version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

تقدّم التهاب الكبد سي نحو التسبب شديد التباين، بناءً على وجود عوامل مراقبة قادرة على تسريع عملية التليف. تشمل العوامل المرافقة المثبتة لتقدم التليف كِبَر السن عند العدوى، وكون المريض ذكراً، والإدمان المزمن للكحول، والسمنة، ومقاوم الأنسولين، ومرض السكري من النوع الثاني، وكبت المناعة (كالذي يحدث بعد زراعة عضو صلب وفي عدوى HIV غير المعالجة). والأهم أنه بالرغم من التقدم البطيء لمرض HCV خلال أول 20 عام من العدوى، يمكن لكبر السن أن يسرّع تقدم التليف [18]. يمكن للتدخين النعج أن يُزيد الالتهاب ويسارع التليف [19]. بالمثل، صاحب الاستخدام اليومي للحشيش تليف كبد أكثر تقدماً، بالرغم من أن البيانات المنشورة حديثاً شككت في هذا الارتباط [20]. صاحب استهلاك الكافيين نشاط التهابي أقل، وتليف أقل تقدماً، وخطر ظهور HCC أقل [21-23]. وللأسباب المذكورة أعلاه مجتمعة، تبقى دعامة علاج HCV هي تعديل العوامل المرافقة. ويتمثل اعتبار إضافي في حقيقة أن الكثير من هذه العوامل المرافقة يقلل أيضاً معدل الاستجابة للعلاج المعتمد على الإنترفيرون.

العلاج المعياري الحالي وتطوير العلاجات

الهدف الرئيسي لعلاج HCV هو شفاء العدوى، وهو ما يكون مصحوباً عمومًا بشفاء مرض الكبد بالنسبة للمرضى غير المصابين بالتشمع. يبقى مرضى التشمع عرضة لخطر المضاعفات المهددة للحياة، وإن كان ذلك بمعدل أقل، حتى بعد التخلص من العدوى الفيروسية. يتم شفاء العدوى لدى أكثر من 99% من المرضى الذين يحققون استجابة فيروسية مستدامة (SVR)، محددة بكون الـ RNA الخاص بـ HCV غير قابل للرص بعد 24 أسبوعاً من اكتمال العلاج. حتى 2011، كانت توليفة الإنترفيرون أ pegylated IFN-α وريبافيرين (مشار إليها لاحقاً بـ PegIFN/RBV) هي العلاج المعتمد لالتهاب الكبد سي المزمن [24]. وبهذا النظام، كان لمرضى عدوى HCV النمط الجيني 1 معدلات SVR أعلى تبلغ حوالي 40% في أمريكا الشمالية و 50% في أوروبا الغربية. تم الحصول على معدلات SVR أعلى لمرضى عدوى HCV من الأنماط الجينية 2 و 3 و 5 و 6 (بما يصل إلى حوالي 80%)، وبشكل أفضل للنمط الجيني 2 مقارنة بالأنماط الجينية 3 و 5 و 6) وتم الحصول على معدلات SVR متوسطة للمصابين بـ HCV من النمط الجيني 4 [7]. في 2011، تم التصريح بتيلايفير (TVR) وبوسبيريفير (BOC) للاستخدام على عدوى HCV النمط الجيني 1. وهذان العقاران هما الجيل الأول من المضادات الفيروسية مباشرة المفعول (DAAs)، كلاهما يستهدف بروتياز السيرين NS3/4A وبالتالي يشار إليها بمثبطات البروتياز (Pis)، أي أن كلا من TVR و BOC يجب أخذه في توليفة مع PegIFN/RBV. أثبتت نظم العلاج الثلاثية هذه فعالية لعلاج المرضى الذين لم يسبق لهم الحصول على علاج ومن سبق لهم العلاج، بما في ذلك أصحاب الاستفادة الصفوية السابقة من علاج PegIFN/RBV المزوج. مؤشرات العلاج، وكذا الجرعات، والجدول، والآثار الجانبية، والاحتياطات مفصلة في الأقسام الواردة أدناه.

توجد DAAs أخرى في مراحل مختلفة من التطوير السريري، يستهدف بعضها HCV النمط الجيني 1 علاوة على أنماط جينية أخرى. تشمل العقاقير البحثية مثبطات بروتياز سيرين NS3/4A من الجيل الثاني، ومثبطات نوكلوزيد/نوكلويد، ومثبطات لا نوكلوزيد لـ HCV معتمد على RNA بوليميراز RNA، ومثبطات NS5A. علاوة على هذا، تستهدف العقاقير الفيروسية المستهدفة للمضيف (HTAs)، مثل مثبطات السيكلوفيلين، وظائف الخلايا المضيفة المعنية بدورة حياة HCV. تهدف استراتيجيات علاجية جديدة إلى فعالية أكبر، ونشاط حاصر للنمط الجيني، وفترة علاج قصيرة، وتناول أبسر، وقابلية تحمل أحسن، وامتثال المريض [25]. ومن المرجح بشدة أن النظم المقصودة في الإنترفيرون (IFN-sparing) والخالية من الإنترفيرون (IFN-free) مع أو

جديدة بإجراءات طبية أو جراحية غير آمنة. والآن يُعد الانتشار بين مجتمع PWID -يسهل الانتشار عن طريق تشارك الأدوات، والسكن غير المستقر، والاستخدام المتكرر للكوكايين، وقضاء فترة في السجن - هو الغالبية العظمى لحالات الإصابة في الدول المتقدمة. يمكن للتغطية الكبيرة لبرامج خفض الضرر المشترك (مثل برامج علاج الاستبدال الأفيوني وتبادل الإبر) أن تقلل من الإصابة بـ HCV في مجتمع PWID، وتقدّر بعض دراسات النمذجة أن القيام بعلاج HCV يمكنه أن يقلل أيضاً انتقال العدوى بين هؤلاء الأشخاص [9]. السلوكيات الغزوية الأخرى، مثل الوشم أو الوخز بأدوات غير آمنة، متورطة أيضاً في الانتقالات العرضية لـ HCV. وخطر انتقال HCV في الفترة المحيطة بالولادة وبالارتباط الجنسي الطبيعي ضعيف، بينما أصبح النشاط الجنسي المثلي للذكور طريقاً هاماً لانتقال العدوى في الدول الغربية [10]. من ناحية أخرى، يختلف الموقف تماماً في الدول فقيرة الموارد، حيث لا يزال نقص الوعي العام والاستخدام المستمر للأدوات الطبية غير الآمنة مسؤولاً عن نسبة كبيرة من عدوى HCV الجديدة.

التاريخ الطبيعي وعبء الصحة العامة

نادراً ما يكون التهاب الكبد سي شديداً، وتحدث الأعراض لدى 10 إلى 50% من الحالات. في أوروبا، عدوى HCV مسؤولة عن حوالي 10% من حالات التهاب الكبد الحاد [11]. وقد انخفض معدل الإصابة بعدوى HCV الحاد وبلغ الآن حوالي 100.000/1 في العام، لكن هذا الرقم يُحتمل أنه أقل من الوضع الحقيقي لأنه يشير بشكل أساسي إلى المرضى الذين تظهر عليهم أعراض. يحدث التقدم نحو العدوى الدائمة أو المزمنة لدى حوالي ثلاثة أرباع الحالات، ويكون متأزراً بالنمط الجيني IL28B، وأيضاً مصحوباً بالتهاب كبد مزمن بدرجة مختلفة وبمعدلات مختلفة من تقدم التليف. وبشكل استثنائي فقط تختفي العدوى عفويًا في المرحلة المزمنة. يتقدم التهاب الكبد سي المزمن نحو التشمع عبر عقود عديدة. في المتوسط، يظهر التشمع لدى 10 إلى 20% من المرضى بعد 20-30 عاماً من العدوى [12]. في تحليل تلوي لدراسات عرضية المقطع على مصابين بـ HCV، كان انتشار التشمع بعد 20 عاماً بمعدل 15% [13]. وبمجرد الوصول إلى المرحلة التشمعية، يبلغ خطر ظهور HCC حوالي 1 إلى 5% في العام. ولدى المرضى المشخصين بـ HCC احتمالية وفاة بنسبة 33% خلال العام الأول بعد التشخيص [14].

في أوروبا، وبناءً على الحصص النسبية من مرضى عدوى فيروس التهاب الكبد بي (HBV) في نفس المنطقة الجغرافية، يتراوح انتشار الأجسام المضادة لمضاد HCV بين مرضى التشمع من 11 إلى 61% [14]. وبالمثل، يتراوح انتشار الأجسام المضادة لمضاد HCV لدى مرضى HCC من 18 إلى 64% [15]. إجمالاً، يتراوح معدل الوفيات المعياري لدى الأشخاص الذين لديهم مضاد HCV إيجابي من 1.6 إلى 4.5، وارتفعت النسبة إلى 25 في دراسة حديثة من أسكتلندا [16]. وقد قُدّر أن، في البلدان حيث استخدام عقاقير الحقن (IDU) هو عامل الخطر الرئيسي لعدوى HCV، ما بين 20 إلى 25% من الوفيات بين المصابين بـ HCV هي بسبب مرض الكبد وأن من 15 إلى 30% هي لأسباب ترتبط بالعقاقير، بالرغم من تباين المخاطر التي تُعزى إليها الوفاة وارتباطها بالعمر [17].

علاوة على عبء الرعاية الصحية المصاحب لعدوى HCV الأحادية، لدى أوروبا عدد كبير من مرضى عدوى HCV/HIV مشتركة. وبالرغم من أنهم يمثلون نسبة ضئيلة من كافة مرضى HCV الإيجابي إلا أنهم يميلون إلى اكتساب إصابة كبد أكثر تقدماً وكذا (إلى اليوم) أظهرت معدلات استجابة مخيبة للأمل بالعلاج مضاد الفيروسات.

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

بدون ريبافيرين، وهي ما يتم تقييمها حالياً في تجارب سريرية، سوف تدخل إلى الممارسة السريرية في السنوات القليلة القادمة. سوف تحتاج القرارات المتعلقة بالحاجة إلى وتوقيت العلاج مضاد الفيروسات أن تضع في الحسبان هذا المعدل السريع للتغير.

المنهجية

تم تطوير هذه المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الخاصة بـ EASL بواسطة مجلس خبراء اختاره مجلس إدارة EASL. وقد تمت مراجعة التوصيات من قبل نظراء هم مراجعون خبراء من الخارج وتمت الموافقة عليها من قبل مجلس إدارة EASL. تقررت المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية باستخدام البيانات المجموعة من Pubmed وأبحاث قاعدة بيانات كوكرين. اعتمدت المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية قدر المستطاع على الأدلة الموجودة في المنشورات الحالية؛ وفي حال عدم توفر دليل، فعلى التجارب الشخصية للخبراء وآرائهم. وحيثما أمكن، تم ذكر مستوى الدليل والتوصية. تم تصنيف الأدلة والتوصيات في هذه المبادئ التوجيهية وفقاً لنظام تصنيف تقدير التوصيات وتطويرها وتقييمها (GRADE). وبالتالي تعكس قوة التوصيات جودة الدليل الكامن وراءها. وقد تم النص على مبادئ النظام [26] GRADE. تم تصنيف جودة الدليل في المبادئ التوجيهية للممارسات السريرية إلى واحد من ثلاث مستويات: عالي (أ)، أو متوسط (ب)، أو منخفض (ج). يقدم نظام GRADE درجتين من التوصية: قوية (1) أو ضعيفة (2) (الجدول 1). وبالتالي تنظر المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية إلى جودة الدليل: كلما ارتفعت جودة الدليل كلما ترجح ضمان توصية قوية؛ وكلما زاد التنوع في القيم والتفضيلات، أو زاد الشك، كلما زادت احتمالية التوصية الضعيفة.

طرح مجلس المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الخاصة بـ HCV الأسئلة التالية:

- كيف ينبغي تشخيص التهاب الكبد سي المزمن والحاد؟
- ما هي الأهداف ونقاط نهاية العلاج؟
- ما هي نتائج العلاجات الحالية ومؤشرات الاستجابة؟
- كيف ينبغي تقييم المرضى قبل العلاج؟
- ما هي موانع العلاج؟
- من ينبغي علاجه بالعقاقير المصروح بها حالياً؟
- لمن يمكن تأجيل العلاج؟
- ما هو علاج الخط الأول الذي ينبغي وصفه؟
- كيف ينبغي إدارة العلاج؟
- كيف ينبغي تصميم العلاج بناء على الإستجابة الفيروسية؟
- كيف يمكن تحسين معدلات SVR الخاصة بالعلاج مضاد الفيروسات؟
- كيف ينبغي متابعة المرضى ذوي SVR؟
- ما الذي ينبغي تقديمه لمن فشلوا في تحقيق SVR؟
- كيف ينبغي علاج المصابين بمرض كبد شديد؟
- كيف ينبغي علاج مجموعات المرضى الخاصة؟
- كيف ينبغي علاج المرضى المصابين بالعدوى بعد استخدام عقاقير؟
- كيف ينبغي أن نعالج مرضى التهاب الكبد سي الحاد؟
- كيف ينبغي متابعة المرضى غير المعالجين ومن لا يحققون استجابة مستدامة؟
- ما هي تطلعات العلاجات الجديدة؟

المبادئ التوجيهية

تشخيص التهاب الكبد سي المزمن والحاد

يعتمد تشخيص عدوى HCV المزمنة والحادة على رصد RNA خاص بـ HCV بواسطة طريقة جزيئية حساسة (حد أدنى للرصد أقل من 15 وحدة دولية/مل). تكون الأجسام المضادة لمضاد HCV قابلة للرصد بواسطة مقايصة مناعية للإنزيم (EIA) بالنسبة للغالبية العظمى من مرضى

عدوى HCV، لكن نتائج EIA قد تكون سلبية في التهاب الكبد سي الحاد المبكر ولدى المرضى الميكوبتين مناعياً بعمق. وبعد الخلو الفيروسي العفوي أو المحفز بالعلاج، تستمر الأجسام المضادة مضادة HCV في غياب الـ RNA الخاص بـ HCV، لكنها قد تقل وتختفي نهائياً لدى بعض الأشخاص [27، 28].

يمكن أن يتم تشخيص التهاب الكبد سي الحاد بنقطة فقط إذا كان من الممكن توثيق انقلاب سيرولوجي للأجسام المضادة لمضاد HCV، حيث أنه لا يوجد مؤشر سيرولوجي، وهو ما يثبت أن عدوى HCV في المرحلة الحادة. سوف يكون لدى حوالي 50% من مرضى التهاب الكبد سي الحاد مضاد HCV إيجابي عند التشخيص. في هذه الحالات، يمكن الاشتباه في التهاب كبد سي حاد لو أن العلامات والأعراض السريرية متوافقة مع التهاب الكبد سي الحاد (ناقلة أمين الألانين [ALT] أكبر من 10 أضعاف الحد الأعلى من الطبيعي، يرقان)، في غياب تاريخ مرض كبد مزمن أو أسباب أخرى لالتهاب الكبد الحاد، و/أو إذا كان من الممكن تحديد مصدر حديث مرجح للانتقال. وفي كل الحالات، يمكن رصد الـ RNA الخاص بـ HCV خلال المرحلة الحادة بالرغم من أنه قد تحدث فترات وجيزة من الـ RNA الخاص بـ HCV غير القابل للرصد.

يعتمد تشخيص التهاب الكبد سي المزمن على رصد كلاً من الأجسام المضادة لـ HCV والـ RNA الخاص بـ HCV في وجود علامات التهاب كبد مزمن، سواء بارتفاع ناقلات الأمين أو بالهستولوجيا. وحيث أن الاختفاء الفيروسي العفوي، في حالة عدوى HCV المكتسبة حديثاً، نادر جداً قيل من أربع إلى ست شهور من العدوى، يمكن أن يتم تشخيص التهاب الكبد سي المزمن بعد تلك الفترة الزمنية.

- الأجسام المضادة لمضاد HCV هي الخط الأول للاختبار التشخيصي لعدوى HCV (التوصية 1أ)
- في حالة الاشتباه في التهاب كبد سي حاد أو بالنسبة للمرضى منقوصي المناعة، ينبغي أن يكون اختبار الـ RNA الخاص بـ HCV جزءاً من التقييم الأولي (التوصية 1أ)
- إذا تم رصد الأجسام المضادة لمضاد HCV، ينبغي أن يتم تحديد الـ RNA الخاص بـ HCV بطريقة جزيئية حساسة (التوصية 1أ)
- مضاد HCV الإيجابي، ينبغي إعادة اختبار الأشخاص المشخصين سلبياً بالـ RNA الخاص بـ HCV للبحث عن الـ RNA الخاص بـ HCV بعدها بـ 3 شهور لتأكيد التعافي من العدوى (التوصية 1أ)

التوصيات

أهداف ونقاط نهاية علاج HCV

هدف العلاج هو التخلص من عدوى HCV وذلك للوقاية من مضاعفات الأمراض المرتبطة بـ HCV في الكبد وخارجه، والتي تشمل التتكدس الدهني، والتليف، والتشمع، و HCC، والوفاة. **نقطة نهاية العلاج** هي SVR، المحددة بـ RNA خاص بـ HCV غير قابل للرصد بعد 24 أسبوعاً من انتهاء العلاج، حسب التقييم بطريقة جزيئية حساسة بحد أدنى للرصد أقل من 15 وحدة دولية/مل (SVR24). أظهرت دراسات المتابعة طويلة المدى أن SVR تقابل شفاء نهائي لعدوى HCV لدى أكثر من 99% من الحالات [29]. صلاحية استخدام الـ RNA الخاص بـ HCV غير القابل للرصد

كافية لاعتبارها قاعدة لإنعقاد جدوى العلاج . يحدد نمط جيني *IL28B* مفضل (*IL28B CC*) المرضى الأكثر عرضة لتحقيق استجابة فيروسية سريعة (*RVR*) والذين لديهم فرصة كبيرة للشفاء بعلاج مزدوج [34، 35]. وفي حالات مختارة بالنمط الجيني 1، قد يساعد الطبيب والمريض في قرارات العلاج.

التوصيات

- ينبغي أن تثبت العلاقة السببية بين عدوى *HCV* ومرض الكبد (التوصية 1أ)
- يجب أن يتم تقييم إسهام حالات المراقبة المرضية في تقدم مرض الكبد واتخاذ تدابير تصحيحية مناسبة (التوصية 1أ)
- ينبغي تقييم شدة مرض الكبد قبل العلاج. يُعد تحديد مرضى التشمع ذو أهمية خاصة، حيث يختلف إندازهم، واحتمالية استجابتهم، وفترة علاجهم (التوصية 1أ)
- يمكن أن يتم تقييم مرحلة التليف بطرق غير غزوية في البداية، مع قصر خزعة الكبد على الحالات التي بها شك أو سبببات إضافية محتملة (التوصية 1أ)
- ينبغي رصد الـ *RNA* الخاص بـ *HCV* وتحديد الكمية بمقاييس حساسة (أقل حد للرصد أقل من 15 وحدة دولية/مل) (التوصية 1أ)
- يجب أن يتم تقييم النمط الجيني لـ *HCV* قبل بدء العلاج وسوف يحدد خيار العلاج، وجرعة ريبافيرين، وفترة العلاج (التوصية 1أ)
- قد يرتبط التنميط الفرعي للنمط الجيني 1/1ب بعلاج ثلاثي معتمد على *PI* (التوصية 2أ)
- ليس التنميط الجيني *IL28B* شرطاً أساسياً لعلاج التهاب الكبد سي (التوصية 2أ)

موانع العلاج

IFN-α وريبافيرين ممنوع تماماً لعلاج التهاب الكبد سي المزمن بظلم تحوي *PegIFN/RBV* للمجموعات التالية من المرضى: الاكتئاب غير المسيطر عليه، أو الذهان، أو الصرع؛ الحوامل أو الأزواج غير المستعدين للالتزام بوسيلة منع حمل مناسبة؛ الأمراض الطبية المزمنة الشديدة؛ مرض الكبد اللامعوض (بالرغم من أن علاج المصابين بمرض الكبد المتقدم الذين تتجاوز معاملاتهم التوصيات المعلنة قد يكون ذا جدوى في المراكز ذات الخبرة تحت المراقبة الدقيقة).

العلاج الثلاثي المعتمد على تيلابريفير أو بوسيفريفير

بشكل عام، تنطبق نفس موانع العلاج المزدوج بـ *PegIFN/RBV* على العلاج الثلاثي المعتمد على *TVR* أو *BOC* (*IFN-α* وريبافيرين، أعلاه). وبالنسبة لمرضى التشمع المعوض، ينبغي أن يتم العلاج بعناية خاصة حيث أن حدوث الآثار الجانبية (خصوصاً الاضطرابات الدموية والعداوى الشديدة) يزيد بشكل كبير في العلاج الثلاثي مقابل العلاج المزدوج *PegIFN/RBV*، خصوصاً عندما يكون الألبومين المصل أقل من 3.5 جرام/ديسيليتر أو الصفائح أقل من 100000 قبل بدء العلاج [36].

دواعي العلاج: من ينبغي علاجه؟

ينبغي التفكير في علاج كل المرضى المصابين بمرض كبد مزمن مرتبط بـ *HCV* لم يسبق لهم الحصول على علاج، ولديهم الرغبة في العلاج، ولا توجد موانع لديهم للعلاج. ينبغي جدولة العلاج، بدلاً من تأجيله لمرضى التليف المتقدم (درجة *METAVIR* من F3 إلى F4) والمرضى الذين لديهم مظاهر خارج الكبد هامة سريريًا (جلوبولينات بردية في الدم مصحوبة بأعراض أو *HCV* اعتلال كلية نتيجة مركبات مناعية معقدة . وبالنسبة للمرضى الذين ليس لديهم تليف أو تليفهم في حده الأدنى فإن فترة العلاج محل خلاف، ويمكن أن يكون العلاج مؤجل حتى التطور وتوفر علاجات جديدة. ينبغي أيضاً أن يضع قرار تأجيل علاج مريض معين تفضيل المريض وأولوياته، والتاريخ الطبيعي وخطر التدهور، ووجود أمراض مراقبة وعمر المريض. ينبغي أن يتم تقييم المرضى الذين تم تأجيل علاجهم بشكل دوري للبحث عن دليل على التقدم، وللنظر في إمكانية الإحالة للعلاج، ولمناقشة العلاجات الجديدة عند ظهورها.

بالنسبة للمرضى المصابين بـ *HCV* النمط الجيني 1 الذين فشلوا في اجتثاث *HCV* في علاج سابق بـ *PegIFN/RBV* أو بتوليفة *IFN-α* non-pegylated وريبافيرين، ينبغي التفكير في علاجهم بعلاج ثلاثي معتمد على *PI*. في هذه الحالة، يُحدث العلاج الثلاثي معدلات *SVR* تبلغ من 29% إلى 88%، بناءً على نوع عدم الاستجابة السابقة وعلى مرحلة مرض الكبد. تكون إعادة العلاج بـ *PegIFN/RBV*، بدون إضافة *PI*، مصحوبة بمعدلات *SVR* منخفضة. وبالنسبة لمرضى *HCV* الأنماط الجينية غير النمط الجيني 1 الذين فشلوا مع علاج سابق معتمد على *IFN-α*، يمكن التفكير في علاجهم بـ *PegIFN/RBV* بناءً على تقييم حذر لعمول مثل كفاية علاج سابق ومرحلة مرض الكبد. ينبغي أيضاً لقرار العلاج أو الانتظار أن يضع في الاعتبار التوفر المحتمل لعقاقير جديدة مضادة للفيروس.

التوصيات

- ينبغي التفكير في علاج كل المرضى المصابين بمرض كبد مزمن معوض بسبب *HCV* لم يسبق لهم الحصول على علاج (التوصية 1أ)
- ينبغي جدولة العلاج، لا تأجيله، بالنسبة لمرضى التليف الكبير (درجة *METAVIR* من F3 إلى F4) (التوصية 1أ)
- بالنسبة للمرضى الذين لديهم مرض أقل شدة، يمكن أن تتحدد الإحالة إلى العلاج وتوقيته حسب حالة الشخص (التوصية 1أ)

الدراسة	الاستجابة الفيروسيّة المستدامة (%)
SPRINT-2	
PegIFN/RBV 48 أسبوعًا	38
PegIFN/RBV 4 أسابيع ثم PegIFN/RBV + BOC فترة موجهة بالاستجابة	63
PegIFN/RBV 4 أسابيع ثم PegIFN/RBV + BOC 44 أسبوعًا	66
ADVANCE	
PegIFN/RBV 48 أسبوعًا	44
PegIFN/RBV + TVR 8 أسابيع ثم PegIFN/RBV فترة موجهة بالاستجابة	69
PegIFN/RBV + TVR 12 أسبوع ثم PegIFN/RBV فترة موجهة بالاستجابة	75
ILLUMINATE (مرضى لديهم eRVR فقط)	
PegIFN/RBV + TVR 12 أسبوع ثم PegIFN/RBV 12 أسبوعًا	92
PegIFN/RBV + TVR 12 أسبوع ثم PegIFN/RBV 36 أسبوعًا	88

(3) ينبغي تجنب العلاج الموجه بالاستجابة في وجود تشمع، حيث جدول العلاج الموصى به هو 4 أسابيع مرحلة تمهيدية بـ PegIFN/RBV متبوعاً بـ 44 أسبوعاً من PegIFN/RBV زائد BOC. تتنوع هذه التوصية من الحذر لا من بيانات تفصيلية خاصة بهذه الفئة من المرضى.

تسمح مرحلة الـ 4 أسابيع التمهيديّة بـ PegIFN/RBV تقييم التزام المرضى وتحمل العلاج، وكذا تقييم ما يسمى بـ 'حساسية IFN- α ' بالنسبة للمريض وبالتالي تقديم بعض التقييم لفرض SVR بالنسبة للمرضى الذين لم يسبق علاجهم ويحصلون على BOC. في الدراسة SPRINT-2، بالنسبة للمرضى الذين لديهم انخفاض في الـ RNA الخاص بـ HCV أقل من $1 \log_{10}$ وحدة دولية/مل في الأسبوع 4، كانت لديهم معدلات SVR تبلغ 4% و 28% و 38% في المجموعات 1 و 2 و 3 على التوالي. في المقابل، كانت معدلات SVR مرتفعة بالنسبة للمرضى الذين لديهم انخفاض أكثر من $1 \log_{10}$ وحدة دولية/مل: 51% و 81% و 79% في المجموعات 1 و 2 و 3 على التوالي. وبالفعل، فإن معدلات SVR لدى المرضى الذين يصلون إلى عدم رصد الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم خلال المرحلة التمهيديّة لم ترتفع بإضافة BOC: 97% و 90% و 90% في المجموعات 1 و 2 و 3 على التوالي.

تم بحث TVR لعلاج المرضى الذين لم يسبق علاجهم في اثنتين من تجارب المرحلة 3، ADVANCE و ILLUMINATE. في ADVANCE [38]، تم تسجيل المرضى الذين لم يسبق لهم الحصول على علاج وتم توزيعهم عشوائياً إلى ثلاث مجموعات علاج: حصلت المجموعة 1 (الضابطة، PR) على PegIFN/RBV زائد دواء وهمي لمدة 48 أسبوعاً. حصلت المجموعة 2 (T8PR) على 8 أسابيع من العلاج الثلاثي بـ TVR 750 مجم/كل 8 ساعات زائد PegIFN/RBV متبوعاً بـ 12 أسبوعاً من العلاج الثلاثي بـ TVR 750 مجم/كل 8 ساعات زائد PegIFN/RBV متبوعاً بـ 12 أسبوعاً من PegIFN/RBV موجه بالاستجابة. في كلا النزاعين T8PR و T12PR، اعتمدت فترة العلاج على قيم الـ RNA الخاص بـ HCV في الأسبوع 4 و 12. المجموعة التي كان الـ RNA الخاص بـ HCV لديها غير قابل للرصد في الأسبوع من 4 إلى 12، المسماة الاستجابة الفيروسيّة السريعة المطولة (eRVR؛ الجدول 3)، أوقفت العلاج في الأسبوع 24؛ بينما المرضى الذين كان الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم ممكن الرصد في أي من هذه النقاط الزمنية، واصلوا PegIFN/RBV حتى الأسبوع 48. كانت معدلات SVR هي 44% و 69% و 75% في المجموعات PR و T8PR و T12PR، على التوالي (الجدول 2). حقق المرضى الذين لديهم eRVR معدلات SVR مرتفعة للغاية مع نزاع العلاج لمدة 24 أسبوعاً في كل من النزاع T8PR (بنسبة 83%) والنزاع T12PR (بنسبة 89%). وبالنسبة للمرضى القلائل في النزاع PR الذين حققوا eRVR (بنسبة 8% فقط)، كان معدل SVR مرتفع أيضاً بشدة (بنسبة 97%). وبالنسبة

الخط الأول لعلاج التهاب الكبد سي المزمن: نتائج العلاجات الحالية ومؤشرات الاستجابة

بيانات المرحلة 3 الخاصة بتيلابريفير وبوسيفيرفير في عدوى النمط الجيني 1 التي لم يسبق علاجها في تجارب المرحلة 3 لـ BOC و TVR في علاج مرضى HCV-1 لم يسبق لهم الحصول على علاج، حققت نُمط العلاج الثلاثي معدلات SVR أعلى من العلاج المزدوج PegIFN/RBV. في الدراسة SPRINT-2 لـ BOC، تم توزيع المرضى عشوائياً على ثلاثة أذرع علاج [37]. حصل جميع المرضى على 4 أسابيع من العلاج التمهيدي بـ PegIFN/RBV. وقد تم تحديد العلاج التالي بحسب نتائج التوزيع العشوائي على أحد أذرع العلاج الثلاثة. حصلت المجموعة 1 (النزاع الضابط) على 44 أسبوعاً إضافياً من PegIFN/RBV زائد دواء وهمي. حصلت المجموعة 2 (النزاع الموجه بالاستجابة لـ BOC) على PegIFN/RBV زائد BOC 800 مجم ثلاث مرات يومياً. تم توجيه فترة العلاج بالاستجابة الفيروسيّة وقت العلاج، ولذا فإن المرضى الذين كان الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم غير قابل للرصد في الأسبوع 8 و 24 أوقفوا كل العقاقير في الأسبوع 28، بينما المرضى الذين كان الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم قابل للرصد في أي نقطة زمنية بين الأسبوع 8 و 24 أوقفوا BOC في الأسبوع 28، لكنهم استمروا بعدها على PegIFN/RBV لفترة علاج إجمالية تبلغ 48 أسبوعاً. حصلت المجموعة 3 (نزاع BOC محدد الفترة) على 44 أسبوعاً من PegIFN/RBV زائد BOC. كانت معدلات SVR هي 38% و 63% و 66% في المجموعات 1 و 2 و 3 على التوالي (الجدول 2). تم تحقيق معدلات SVR مشابهة في مجموعتي المرضى 2 و 3 الذين كان الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم غير قابل للرصد من الأسبوع 8 إلى 24، سواء أوقفوا كل العقاقير في الأسبوع 28 بعد 24 أسبوعاً من العلاج الثلاثي (جزء من المجموعة 2) أو واصلوا العلاج حتى الأسبوع 48 بعلاج ثلاثي لمدة 44 أسبوعاً (المجموعة 3) (معدلات SVR تبلغ 96% في كلتا المجموعتين). ومع هذا، بالنسبة للمرضى الذين كان الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم لا يزال ممكن الرصد في الأسبوع 8، كانت معدلات SVR عندما تم إيقاف BOC في الأسبوع 28 (مع استمرار العلاج المزدوج) أقل ممن اتموا مواصلة كعلاج ثلاثي حتى الأسبوع 48 (معدلات SVR تبلغ 66% مقابل 75%). وبناءً على هذه النتائج، وعلى تحليل لاحق للبيانات الفردية للمرضى أجرته وكالة الأدوية الأوروبية (EMA)، كان العلاج الموجه بالاستجابة الموصى به لمرضى HCV-1 الذين لم يسبق علاجهم ويحصلون على BOC كجزء من علاج ثلاثي هي كالتالي:

(1) يمكن للمرضى الذين لا يمكن رصد الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم في الأسبوع 8 ويظل غير قابل للرصد في الأسبوع 24 أن يوقفوا كل العقاقير في الأسبوع 28.

(2) المرضى الذين يمكن رصد الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم في أية نقطة زمنية بين الأسبوع 8 و 24 ينبغي أن يواصلوا العلاج الثلاثي حتى الأسبوع 36، ثم ينبغي إيقاف BOC ومواصلة PegIFN/RBV حتى الأسبوع 48.

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

الجدول 3. مراقبة الاستجابة وقت العلاج خلال العلاج المزدوج أو الثلاثي: تعريفات مستويات الاستجابة الفيروسية.

التعريف	الاختصار	توليفة العقار/مستوى الاستجابة
PegIFN/RBV		
الـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد بمقاييس حساسة في الأسبوع 4 من العلاج	RVR	استجابة فيروسية سريعة
الـ RNA الخاص بـ HCV ممكن الرصد في الأسبوع 4 لكنه غير ممكن الرصد في الأسبوع 12، ويظل هذا حتى نهاية العلاج	EVR	الاستجابة الفيروسية المبكرة
انخفاض أكثر من $2 \log_{10}$ وحدة دولية/مل عن خط الأساس لكن الـ RNA الخاص بـ HCV يمكن رصده في الأسبوع 12، ثم يكون غير ممكن الرصد في الأسبوع 24 ويظل هذا حتى نهاية العلاج	DVR	الاستجابة الفيروسية المتأخرة
انخفاض أقل من $2 \log_{10}$ وحدة دولية/مل في مستوى الـ RNA الخاص بـ HCV عن خط الأساس في الأسبوع 12 من العلاج	NR	الاستجابة الصفرية
انخفاض أكثر من $2 \log_{10}$ وحدة دولية/مل في مستوى الـ RNA الخاص بـ HCV عن خط الأساس في الأسبوع 12 من العلاج لكن الـ RNA الخاص بـ HCV ممكن الرصد في الأسبوع 24	PR	الاستجابة الجزئية
عودة ظهور الـ RNA الخاص بـ HCV في أي وقت خلال العلاج بعد نتيجة سلبية أو زيادة $1 \log_{10}$ وحدة دولية/مل من الحضيض	BT	الارتداد*
PegIFN/RBV + TVR		
الـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد بمقاييس حساسة في الأسبوع 4 و 12 من العلاج	eRVR	استجابة فيروسية سريعة مطولة
PegIFN/RBV + BOC		
الـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد بمقاييس حساسة في الأسبوع 8 من العلاج (بعد 4 أسابيع من BOC)	ER	الاستجابة المبكرة
الـ RNA الخاص بـ HCV ممكن الرصد بمقاييس حساسة في الأسبوع 8 من العلاج، لكنه سلبي في الأسبوع 12 (بعد 8 أسابيع من BOC)	LR	الاستجابة المتأخرة

* يسري التعريف أيضًا على نُظم TVR و BOC.

على التوالي [40-42]. كانت معدلات SVR لدى هؤلاء المرضى أعلى بقليل في أوروبا مقارنةً بها في الولايات المتحدة. تم تأكيد هذه النتائج في التجربة IDEAL التي قارنت اثنين من نُظم العلاج المصروح بها في الولايات المتحدة: حقق 41% من المرضى SVR عند علاجهم بـ IFN- α 2a مضاد للفيروسات (180 ميكروجرام/الأسبوع) زائد ريبافيرين معتمد على الوزن (1.0 إلى 1.2 جرام/اليوم) لمدة 48 أسبوعًا، مقابل 40% من المرضى الذين عولجوا بـ IFN- α 2b مضاد للفيروسات (1.5 ميكروجرام/كجم/الأسبوع) زائد ريبافيرين معتمد على الوزن (0.8 إلى 1.4 جرام/اليوم) لنفس الفترة (لم تختلف معدلات SVR بشكل كبير) [43].

بالإضافة إلى المرضى الذين ربما لديهم مانع للعلاج بـ PI، يمكن للعلاج المزدوج بـ PegIFN/RBV أن يحقق معدلات SVR عالية جدًا للمرضى المختارين الذين لديهم عدوى شديدة الحساسية لـ IFN- α ، وهو الأسلوب الذي يمكنه أن يتجنب التكلفة والآثار الجانبية الإضافية المصاحبة للعلاج بـ [44] PI. على سبيل المثال، أظهر تحليل لاحق لمجموعة فرعية أن العلاج المزدوج، في مرضى HCV النمط الجيني 1 مع النمط الجيني IL28B المتجاوب، حقق معدلات SVR مشابهة للعلاج الثلاثي المحتوي على BOC. وكان هذا صحيح أيضًا بالنسبة للمرضى الذين حققوا RVR خلال 4 أسابيع PegIFN/RBV مرحلة تمهيدية. يمكن أيضًا استخدام TVR مع فترة تمهيدية 4 أسابيع من العلاج المزدوج، وذلك بشكل مرجح لمن لديهم نمط جيني IL28B متجاوب. وفي ظل هذا الموقف، يمكن لتحقيق RVR أن يبرر مواصلة العلاج المزدوج بـ PegIFN/RBV دون إضافة TVR. في هذه الفئة من المرضى التي لديها استجابة عالية لـ IFN- α ، الميزة الأساسية للعلاج الثلاثي هي احتمالية تقصير فترة العلاج الإجمالية إلى 24 أسبوعًا بنظام يحوي TVR وإلى 28 أسبوعًا بنظام يحوي BOC. ومع العلاج المزدوج، ينبغي اختصار العلاج فقط إذا كان مستوى خط أساس الـ RNA الخاص بـ HCV أقل من 400.000 وحدة دولية/مل، وتم الحصول على RVR ولا يوجد مؤشر سلبي آخر لنتائج العلاج.

جرعة العقار عند علاج HCV النمط الجيني 1

ينبغي استخدام PegIFN- α 2a بجرعة تبلغ 180 ميكروجرام/الأسبوع، بينما ينبغي استخدام PegIFN- α 2b بالجرعة المعتمدة على الوزن البالغة 1.5 مجم/كجم/الأسبوع. في العلاج الثلاثي، ينبغي أن تكون جرعة ريبافيرين 1000-1200 مجم/اليوم بناءً

للمرضى الذين ليست لديهم eRVR، كانت معدلات SVR هي 39% و 50% و 54% في الأذرع PR و T8PR و T12PR، على التوالي.

كانت هذه البيانات هي الأساس للمرحلة 3 من دراسة التحسين [39] ILLUMINATE، والتي استعانت بتصميم دراسة معشاة لتقييم الفائدة النسبية للمرضى الذين يحققون eRVR بعد 12 أسبوعًا من المعالجة الثلاثية بـ TVR زائد PegIFN/RBV مع سواء 12 أو 36 أسبوعًا من العلاج المزدوج PegIFN/RBV. حصل جميع المرضى على 12 أسبوع من العلاج بـ TVR بجرعة 750 مجم/كل 8 ساعات زائد PegIFN/RBV. تم عشوائيًا توزيع المرضى ذوي eRVR للحصول على إما 12 أسبوع إضافي من PegIFN/RBV (T12PR24) أو 36 أسبوع إضافي من PegIFN/RBV (T12PR48). بالنسبة للـ 60% من المرضى الذين لديهم eRVR، كانت معدلات SVR هي 92% في مجموعة T12PR24 و 87.5% في مجموعة T12PR48 (الجدول 2). وبناءً على نتائج هاتين الدراستين، يمكن أن يتم تقصير فترة العلاج الإجمالية بالعلاج الثلاثي المحتوي على TVR إلى 24 أسبوعًا للمرضى الذين لم يسبق لهم العلاج ولديهم eRVR، بينما يحتاج العلاج إلى أن يستمر حتى الأسبوع 48 بالنسبة لمن ليست لديهم eRVR. بالنسبة لمرضى التشمع، يتم مواصلة العلاج بـ PegIFN/RBV حتى الأسبوع 48 بغض النظر عن حركات الـ RNA الخاص بـ HCV حيث كان، في التجربة ILLUMINATE، معدل SVR في المجموعة التي لديها eRVR أعلى عندما تمت مواصلة العلاج حتى الأسبوع 48 (92%) مقابل (67%). بالتالي، بناءً على هذه الدراسات الثلاث للمرحلة 3، التي قيمت BOC أو TVR في علاج مرضى نمط جيني 1 لم يسبق علاجهم، يمكن الخلوص إلى أن العلاج الثلاثي المشتمل على PegIFN/RBV مع أي من PIs هو العلاج المختار.

دور محتمل للعلاج المزدوج في عدوى النمط الجيني 1

يمكن للعلاج المزدوج أن يكون مناسبًا للمرضى الذين لم يسبق علاجهم المختارين بخصائص خط أساس تنتبأ باحتمالية عالية لـ RVR و SVR نتيجة لـ PegIFN/RBV. ويجب أن يوضع في الاعتبار توفير التكاليف والتحمل الأفضل للعلاج المزدوج. علاوة على هذا، يمكن أن تكون لدى المرضى العَرَضيين حالات مرضية مشتركة تتطلب دواءً معروفًا أو متنبأ بأن له تأثير عكسي مع عقاقير PIs الجيل الأول. في التجارب السريرية المحورية لتسجيل العلاج بـ PegIFN/RBV، تحققت SVR لـ 46% و 42% من المرضى المصابين بـ HCV النمط الجيني 1 عندما عولجوا بـ PegIFN- α 2a أو PegIFN- α 2b و ريبافيرين،

تعتمد جرعة ريبافيرين على النمط الجيني لـ HCV. ينبغي أن يحصل المرضى المصابين بـ HCV الأنماط الجينية 4 و 5 و 6 على جرعة ريبافيرين معتمدة على الوزن، أي 15 مجم/كجم من وزن الجسم. يمكن أن يتم علاج المرضى المصابين بالأنماط الجينية من النوع 2 و 3 بجرعة ثابتة تبلغ 800 مجم من ريبافيرين يوميًا، لكن من يبلغ مؤشر كتلة جسمهم (BMI) أكثر من 25 أو من لديهم عوامل خط أساس تشير إلى استجابة منخفضة (مقاومة أنسولين، أو متلازمة أيضية، أو تليف شديد، أو تشمع، أو تقدم العمر) ينبغي أن يحصلوا على جرعة ريبافيرين معتمدة على الوزن. لا يوجد داعي لاستخدام PIs الجيل الأول مع مرضى عدوى HCV من غير النمط الجيني 1.

التوصيات

- توليفة IFN-α مضاد الفيروسات وريبافيرين هي الرعاية المعيارية المصرح بها لالتهاب الكبد سي المزمن من الأنماط الجينية 2 و 3 و 4 و 5 و 6 (التوصية 1)
- ينبغي إعطاء ريبافيرين بجرعة معتمدة على الوزن تبلغ 15 مجم/كجم للأنماط الجينية 4 و 5 و 6 وجرعة ثابتة تبلغ 800 ملجم/اليوم للأنماط الجينية 2 و 3 (التوصية 2)
- مرضى الأنماط الجينية 2 و 3 الذين لديهم عوامل خط أساس تشير إلى استجابة منخفضة ينبغي أن يحصلوا على ريبافيرين معتمد على الوزن بجرعة تبلغ 15 مجم/كجم (التوصية ج2)

مراقبة العلاج

تشمل مراقبة العلاج مراقبة فعالية العلاج والسلامة والآثار الجانبية.

مراقبة فعالية العلاج

تعتمد مراقبة فعالية العلاج على القياسات المتكررة لمستويات الـ RNA الخاص بـ HCV. وينبغي استخدام مقاييس حساسة ودقيقة ذات نطاق ديناميكي واسع لتحديد الكمية. وينبغي استخدام نفس المقاييس، مثلًا من نفس المختبر، على كل مريض لقياس الـ RNA الخاص بـ HCV في نقاط زمنية مختلفة، للتأكد من اتساق النتائج [50-52]. ولمراقبة فعالية العلاج وتوجيه القرارات الخاصة بفترة العلاج، ينبغي القيام بقياسات مستوى الـ RNA الخاص بـ HCV في نقاط زمنية محددة. ينبغي القيام بالقياسات فقط إذا وعندما يكون لنتيجة القياس بعض التأثير على العلاج المجدول، أي إذا كانت النتيجة ستحدد أن العلاج ينبغي تركه (قوانين العبثية)، أو أن العلاج يمكن اختصاره (علاج موجه بالاستجابة)، أو أن العلاج كان ناجحًا (تقييم نهاية العلاج وتقييم SVR بعد العلاج). في العلاج المزدوج، ينبغي تقييم مستويات الـ RNA الخاص بـ HCV عند خط الأساس، والأسبوع 4، والأسبوع 12، والأسبوع 24، ونهاية العلاج، والأسابيع 12 و 24 بعد نهاية العلاج لتقييم SVR. في العلاج الثلاثي بـ BOC، ينبغي قياس الـ RNA الخاص بـ HCV في الأسابيع 4 و 8 و 12 و 24 ونهاية العلاج والأسابيع 12 أو 24 بعد نهاية العلاج. بالنسبة للعلاج BOC، هنا وفي أي مكان آخر في المبادئ التوجيهية، يشير توقيت تحديد كمية الـ RNA إلى أسابيع بعد بدء العلاج المزدوج التمهيدي. في العلاج الثلاثي بـ TVR (هنا على فرض عدم وجود علاج مزدوج تمهيدي)، ينبغي تقييم الـ RNA الخاص بـ HCV في الأسابيع 4 و 12 و 24 ونهاية العلاج وبعد 12 أو 24 أسبوعًا من نهاية العلاج.

على وزن الجسم بالنسبة لـ 800-1400، PegIFN-α2a، 750 مجم/كجم/كل 8 ساعات، بالرغم من أن بيانات التجارب السريرية المعروضة حديثًا أظهرت أن جرعة كل 12 ساعة (1125 مجم كل 12 ساعة) لا تعطي فعالية أقل مقارنة بالجدول المصرح به (750 مجم كل 8 ساعات) [45]. يتم إعطاء BOC بجرعة 800 مجم/كل 9-7 ساعات. ويلزم أخذ كلاً من PIs مع طعام. تحتاج كل جرعة TVR إلى أخذها مع وجبة خفيفة تحوي 20 جرام دهون. في دراسات المرحلة 3، كان TVR مصحوبًا بـ PegIFN-α2a، بينما تمت دراسة BOC مع كلا الـ IFNs المضادة للفيروسات (PegIFN). في دراسة معشاة، حقق العلاج TVR معدلات SVR مكافئة مستخدمة مع أحد هذه IFNs المضادة للفيروسات [46].

التوصيات

- توليفة PegIFN/RBV و TVR أو BOC هي الرعاية المعيارية المصرح بها لالتهاب الكبد سي المزمن من النمط الجيني 1 (التوصية 1). لا توجد مقارنة متكافئة تسمح بالتوصية بـ TVR أو BOC كعلاج مفضل
- ينبغي أن لا يحصل أبدًا مرضى التشمع على علاج مختصر في نظم العلاج BOC أو TVR (التوصية ب1)
- المرضى المختارين الذين لديهم احتمالية عالية لتحقيق SVR نتيجة لـ PegIFN/RBV أو لديهم موانع لاستخدام BOC أو TVR، يمكن علاجهم بالعلاج المزدوج عند استخدام العلاج التمهيدي لتحديد المرضى ذوي العدوى الحساسة لـ IFN-α. ينبغي أن تُناقش مع المريض احتمالية مواصلة العلاج المزدوج قبل بدء العلاج (التوصية ب2)
- يمكن أن يتم استخدام كلاً من جزيئات IFN-α المضادة للفيروسات، IFN-α2a المضادة للفيروسات (180 ميكروجرام/الأسبوع) و IFN-α2b المضادة للفيروسات (1.5 ميكروجرام/كجم/الأسبوع)، في علاج مزدوج أو ثلاثي (التوصية ب1)
- ينبغي إعطاء جرعات ريبافيرين بتابع التعليمات الخاصة بـ IFN-α مضاد الفيروسات للعلاج الثلاثي (التوصية ب2)
- ينبغي إعطاء ريبافيرين بجرعة معتمدة على الوزن تبلغ 15 مجم/كجم في علاج مزدوج (التوصية ب2)

المرضى الذين لم يسبق علاجهم المصابين بالأنماط الجينية 2 أو 3 أو 4 أو 5 أو 6 بالنسبة للمرضى المصابين بـ HCV الأنماط الجينية 2 و 3، تم الحصول على SVR في التجارب المحورية لدى 76% و 82% من الحالات بـ IFN-α2a مضاد للفيروسات زائد ريبافيرين و IFN-α2b مضاد للفيروسات زائد ريبافيرين، على التوالي. ذكرت مؤخرًا بعض دراسات الحياة الفعلية معدلات SVR أقل لعدوى النمط الجيني 3 [47، 48].

كان مرضى HCV النمط الجيني 4 ممثلين بمستوى ضعيف في التجارب المحورية على PegIFN/RBV. ولذا فإن أغلب البيانات عن معدلات SVR مستقاة من دراسات تالية. تتراوح معدلات SVR التي تم ذكرها بين 43% و 70% مع جدول الـ 48 أسبوع لـ IFN-α مضاد للفيروسات زائد ريبافيرين معتمد على الوزن. أظهرت بعض الدراسات معدلات SVR أقل لمرضى HCV النمط الجيني 4 الذين ينحدرون من أصول أوروبية مقارنة بالمرضى من مناطق جغرافية أخرى [49].

وبالنسبة لمرضى HCV النمط الجيني 2 أو 3 أو 4 أو 5 أو 6، تألف نظام الرعاية المعيارية من توليفة نوع واحد من نوعي IFN-α المضادة للفيروسات مع ريبافيرين. ينبغي استخدام IFN-α2a مضاد الفيروسات بجرعة تبلغ 180 ميكروجرام/الأسبوع، بينما ينبغي استخدام IFN-α2b مضاد الفيروسات بالجرعة المعتمدة على الوزن البالغة 1.5 ميكروجرام/كجم/الأسبوع.

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

في العلاج الثلاثي بـ BOC، كانت قوانين التوقف مستقاة بأثر رجعي من تحليل الدراسة SPRINT-2. ينبغي إيقاف كل العقاقير لو أن الـ RNA الخاص بـ HCV أكبر من 100 وحدة دولية/مل في أسبوع العلاج 12، وإذا كان الـ RNA الخاص بـ HCV ممكن الرصد في أسبوع العلاج 24، وبعدها في حالة الاختراق الفيروسي (BT). في النظم المعتمدة على TVR كانت قوانين التوقف منمذجة بأثر رجعي من قاعدة بيانات ADVANCE. ينبغي إيقاف كل العقاقير إذا كان الـ RNA الخاص بـ HCV أكبر من 1000 وحدة دولية/مل في الأسبوع 4 أو 12 من العلاج، وفي حالة BT بعدها.

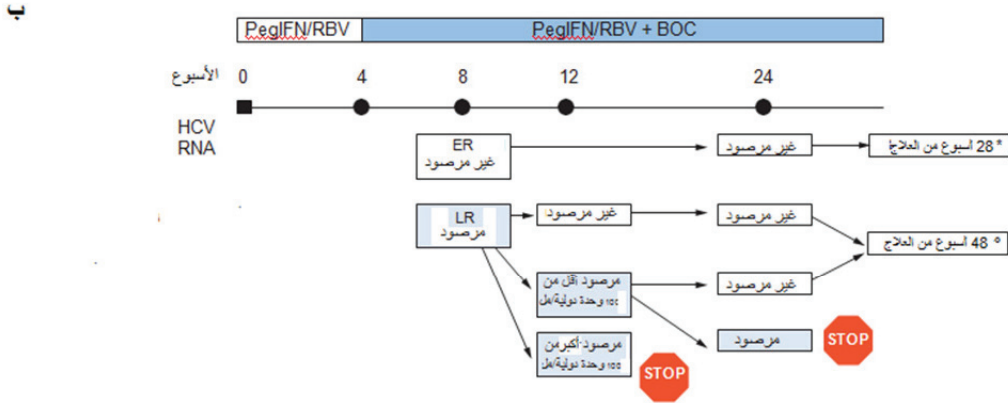
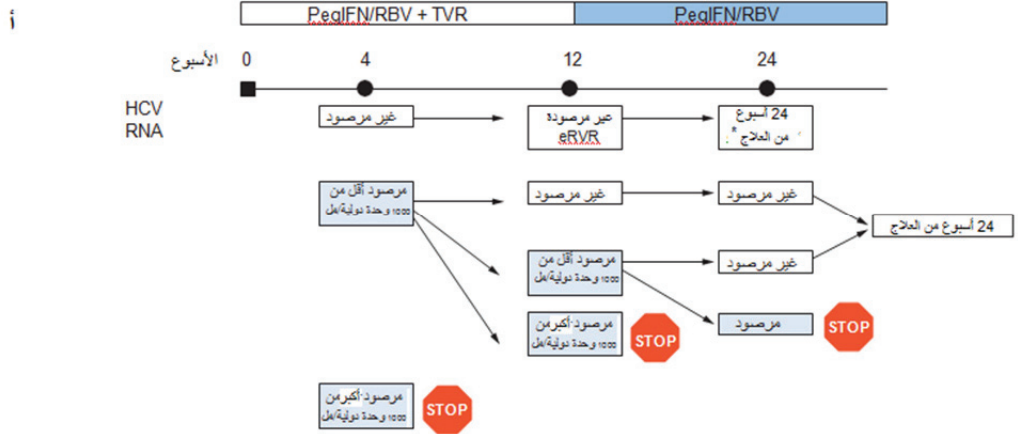
العلاج الثلاثي الموجه بالاستجابة الفيروسي

أدلة ومبادئ العلاج الموجه بالاستجابة لعلاج المرضى الذين لم يسبق علاجهم مذكورة في قسم 'بيانات المرحلة 3 الخاصة بتيلابريفير وبوسيفيريفير لعلاج عدوى النمط الجيني 1 التي لم يسبق علاجها'.
خوارزميات العلاج الخاصة بـ BOC و TVR، بما في ذلك توجيهات العلاج الموجه بالاستجابة وقوانين التوقف، معروضة في الشكل 1 أ و ب.

وبالنسبة للمرضى الذين يحصلون على علاج مزدوج، يمكن أن يتم استخدام خط الأساس المنخفض مقابل العالي لمستوى الـ RNA الخاص بـ HCV لتوجيه قرارات العلاج بناءً على الاستجابة الفيروسي للعلاج. لا يوجد اتفاق حالي على أفضل مستوى فاصل للـ RNA الخاص بـ HCV، والذي يتراوح بين 400.000 و 800.000 وحدة دولية/مل (\log_{10} 5.9-5.6 وحدة دولية/مل) [40، 53-59].

قوانين التوقف (العينية)

مع العلاج المزدوج، ينبغي إيقاف العلاج في الأسبوع 12 إذا كان انخفاض الـ RNA الخاص بـ HCV أقل من \log_{10} 2 وحدة دولية/مل. كان معدل SVR الذي حققه استمرار علاج هؤلاء المرضى أقل من 2%. بالنسبة لمرضى ذوي الـ HCV-RNA ممكن الرصد في الأسبوع 24، توجد احتمالية ضئيلة جداً لـ SVR تبلغ (3-1%) وينبغي إيقاف العلاج [40، 53، 58، 60]. تم وضع قانون الإيقاف هذا بواسطة تحليل البيانات عندما كانت مقاييس الرصد أقل حساسية من المقاييس المتاحة حالياً. منطقيًا، ينبغي مواصلة علاج المرضى الذين ليس لديهم RNA يمكن رصده باستخدام المقاييس الحالية.



* فقط لمرضى التليف في المراحل F0-F3 الذين لم يسبق علاجهم والمنتكسين
° مرحلة التليف وفترة BOC السابقة الموجهة بالاستجابة

الشكل 1. خوارزميات العلاج الخاصة باستخدام العلاج الثلاثي المشتتل على PegIFN/RBV وإما (أ) TVR أو (ب) BOC. **STOP**، وقف العلاج؛ eRVR، استجابة فيروسية سريعة مطولة؛ ER، استجابة مبكرة؛ LR، استجابة متأخرة.

- (2) ينبغي أن يُعالج لمدة 48 أسبوعًا المرضى الذين أصيبوا بـ HCV النمط الجيني 1 (وربما أيضًا من أصيبوا بالنمط الجيني 4) والذين يحققون EVR بدون RVR [61، 63-68].
- (3) يمكن أن يعالج مرضى HCV النمط الجيني 1 والاستجابة الفيروسيّة المتأخرة (DVR) لمدة 72 أسبوعًا، شريطة أن يكون الـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد في الأسبوع 24. لا تتوافر بيانات كافية بخصوص الأنماط الجينية الأخرى [61، 63-68]. (تشير التوصيات (2) و (3) بوضوح للمرضى المصابين بالنمط الجيني 1 الذين يتم علاجهم في وضع حيث لا تتوفر PIs أو توجد موانع لاستخدامها).
- (4) بالنسبة للمرضى المصابين بـ HCV الأنماط الجينية 2 و 3 مع RVR وجمل فيروسي منخفض عند خط الأساس (أقل من 400.000 وحدة دولية/مل)، يمكن التفكير في تقصير فترة العلاج إلى 16 أسبوعًا على حساب احتمالية أعلى بقليل للانتكاس بعد العلاج [54، 69-72].
- (5) بالنسبة لمرضى HCV الأنماط الجينية 2 و 3 الذين يعانون من تليف متقدم، أو تشمع، أو عوامل مشتركة تؤثر على الاستجابة (مقاومة للأدوية، متلازمة أيضية، تنكس دهني غير فيروسي)، ينبغي عدم التفكير في تقصير فترة العلاج إلى 16 أسبوع، حتى وإن كان الـ RNA الخاص بـ HCV منخفض عند خط الأساس وحققوا RVR. لا يوجد دليل كافي على تساوى الفعالية [55، 73-75].
- (6) مرضى الأنماط الجينية 2 و 3 الذين ليست لهم RVR ولديهم عوامل مشتركة سلبية تؤثر على الاستجابة يمكن علاجهم لمدة 48 أسبوعًا، شريطة أن يكون الـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد في الأسبوع 24 [41، 76].

بالنسبة للمرضى الذين يحصلون على علاج PegIFN/RBV مزدوج، أشكال العلاج الموجه بالاستجابة موضحة في الشكل 3 لـ HCV النمط الجيني 1 والشكل 4 لـ HCV الأنماط الجينية 2 و 3.

العلاج المزدوج الموجه بالاستجابة الفيروسيّة

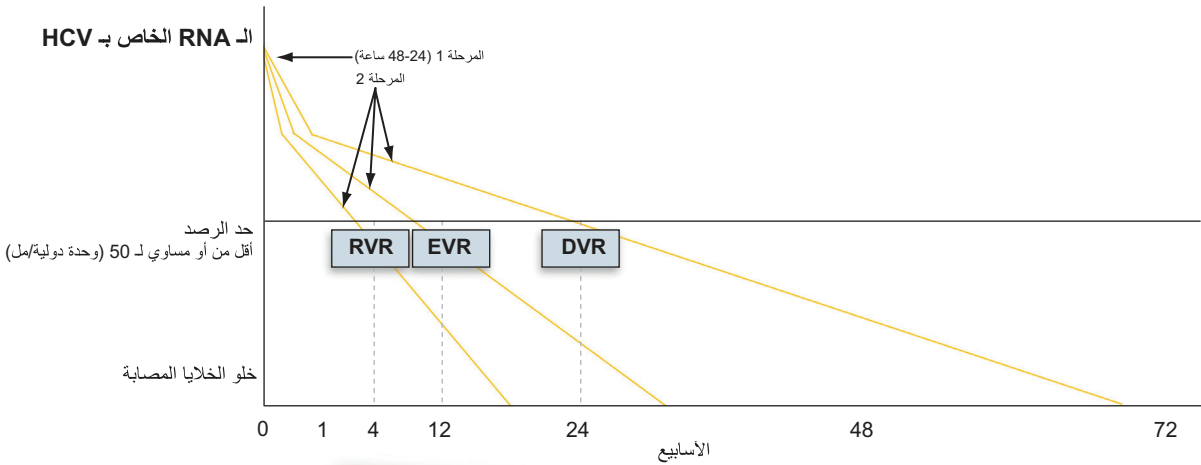
يمكن أن يتم تصميم فترة العلاج PegIFN/RBV حسب الاستجابة الفيروسيّة وقت العلاج. عند العلاج، ينبغي تقييم مستويات الـ RNA الخاصة بـ HCV في ثلاث نقاط زمنية بغض النظر عن النمط الجيني لـ HCV: خط الأساس والأسابيع 4 و 12. تتناسب احتمالية SVR بشكل مباشر مع سرعة اختفاء الـ RNA الخاص بـ HCV (الشكل 2).

ينبغي إيقاف العلاج في الأسبوع 12 إذا كان انخفاض الـ RNA الخاص بـ HCV أقل من 2 \log_{10} وحدة دولية/مل. وبالنسبة للمرضى الذين لديهم هبوط أكثر من 2 \log_{10} في الأسبوع 12 أو أن الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم غير ممكن الرصد في الأسبوع 12، يمكن تصنيفهم إلى ثلاث مجموعات وفقًا لاستجابتهم الفيروسيّة (الجدول 3).

- (1) تُعرّف الاستجابة الفيروسيّة السريعة (RVR) بأنها كون الـ RNA الخاص بـ HCV لا يمكن رصده في الأسبوع 4 من العلاج.
- (2) تُعرّف الاستجابة الفيروسيّة المبكرة (EVR) بأنها الـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد في الأسبوع 12. في بعض المنشورات، يُشار إلى هذا بـ EVR الكاملة (cEVR).
- (3) تُعرّف الاستجابة الفيروسيّة المتأخرة (DVR) بأنها هبوط أكثر من 2 \log_{10} في الـ RNA الخاص بـ HCV ممكن الرصد في الأسبوع 12، والـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد في الأسبوع 24. في بعض هذه المنشورات، يُشار إلى هذا بـ EVR الجزئية (pEVR).

تُصنّف عودة ظهور الـ RNA الخاص بـ HCV في أي وقت خلال العلاج بعد الاستجابة الفيروسيّة بأنها اختراق (BT). ينبغي تطبيق فترات العلاج التالية وفقًا للاستجابة الفيروسيّة:

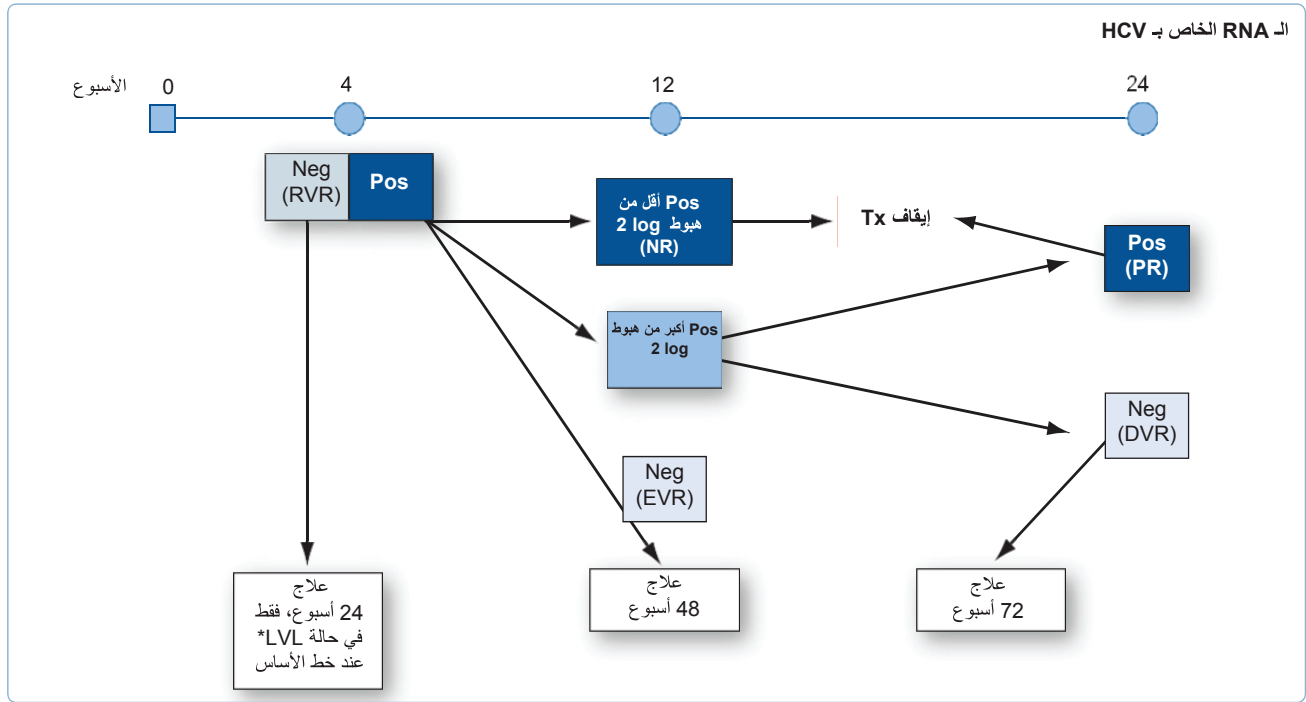
- (1) المرضى الذين أصيبوا بـ HCV النمط الجيني 1، مع RVR، يمكن علاجهم لمدة 24 أسبوعًا. وقد اقترح تحليل تلوي حديث أن هذا ينطبق فقط على من لديهم مستوى الـ RNA الخاص بـ HCV منخفض عند خط الأساس. وبقاء الشك فيما يتعلق بالحد الأدنى الذي ينبغي استخدامه للتمييز بين مستويات الـ RNA الخاص بـ HCV المرتفعة والمنخفضة عند خط الأساس، ينبغي علاج المرضى المصابين بـ HCV النمط الجيني 1 (وربما أيضًا المصابين بالنمط الجيني 4) مع مستوى فيروسي عند خط الأساس أقل من 400.000 وحدة دولية/مل لمدة 24 أسبوعًا، بينما من المنطقي إطالة العلاج لفترة إجمالية تبلغ 48 أسبوعًا لمرضى مستوى الـ RNA الخاص بـ HCV الأعلى عند خط الأساس [41، 56، 57، 59، 61، 62]. يقترح البعض حد أدنى أكثر ارتفاعًا.



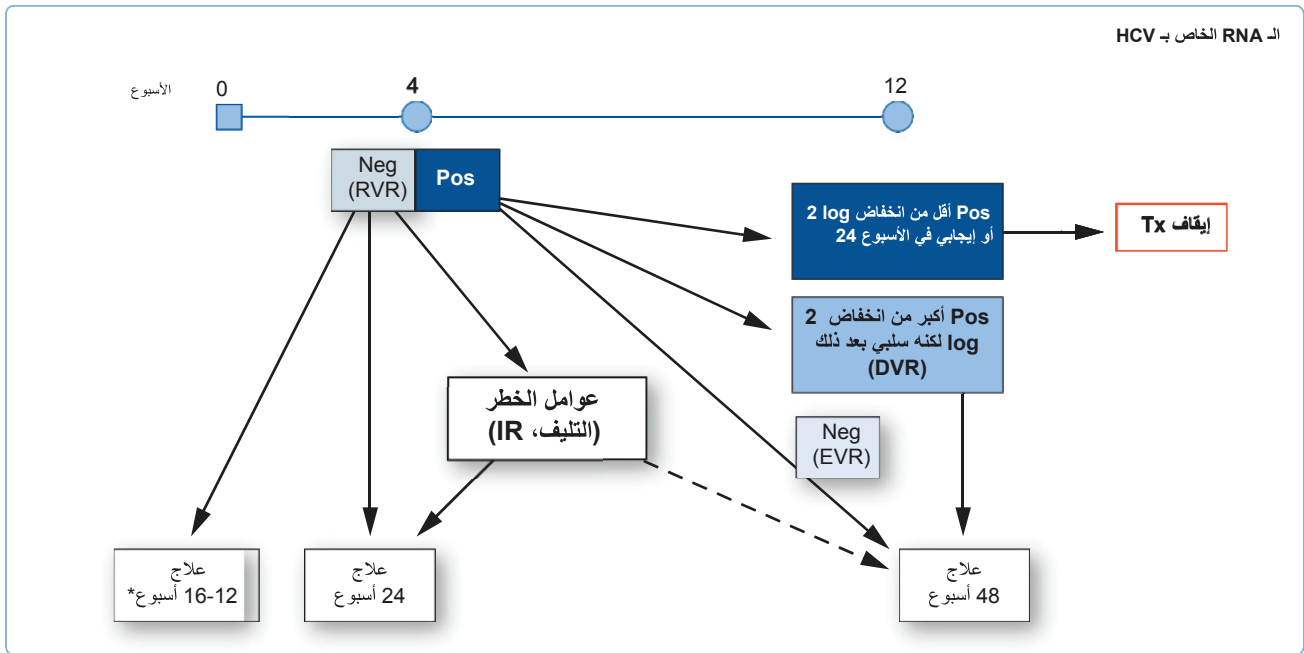
احتمالية SVR

DVR، الاستجابة الفيروسيّة المتأخرة؛ EVR، استجابة فيروسيّة مبكرة؛ RVR، استجابة فيروسيّة سريعة.

الشكل 2. احتمالية SVR وفقًا للاستجابة الفيروسيّة في الأسابيع الأولى من العلاج المزدوج بـ PegIFN/RBV.



الشكل 3. العلاج الموجه بالاستجابة لمرضى النمط الجيني 1 الذين يحصلون على علاج مزدوج بـ PegIFN/RBV (يسري أيضًا على النمط الجيني 4 عند درجة الدليل بـ2). DVR، الاستجابة الفيروسية المتأخرة؛ EVR، استجابة فيروسية ميكرو؛ Neg، الـ RNA الخاص بـ HCV غير مرصودة؛ NR، استجابة صفرية؛ Pos، الـ RNA الخاص بـ HCV مرصودة؛ PR، استجابة جزئية؛ RVR، استجابة فيروسية سريعة؛ Tx، علاج.



الشكل 4. العلاج الموجه بالاستجابة لمرضى الأنماط الجينية 2 و 3 الذين يحصلون على علاج مزدوج بـ PegIFN/RBV (يسري أيضًا على الأنماط الجينية 5 و 6، باستثناء الأسابيع 12-16، عند درجة دليل بـ2). DVR، الاستجابة الفيروسية المتأخرة؛ EVR، استجابة فيروسية ميكرو؛ IR، مقاومة الأنسولين؛ Neg، الـ RNA الخاص بـ HCV غير مرصودة؛ Pos، الـ RNA الخاص بـ HCV مرصودة؛ RVR، استجابة فيروسية سريعة؛ Tx، علاج.

مراقبة سلامة العلاج

كثيراً ما توجد أعراض شبيهة بالأنفلونزا بعد حقن IFN- α مضاد الفيروسات. ويتم السيطرة عليها بسهولة بواسطة الباراسيتامول وتميل إلى أن تخف بعد 4-6 أسابيع من العلاج. في كل زيارة، ينبغي تقييم المرضى بحثاً عن الآثار الجانبية السريرية، مثل التعب الشديد، والاكنتاب، والتهيج، واضطرابات النوم، وتفاعلات البشرة، وحة الصوت. ينبغي قياس مستويات هرمون المنبه الدرقي (TSH) كل 12 أسبوعاً خلال العلاج [77].

تشمل الآثار الجانبية الدموية لـ IFN- α مضاد الفيروسات وريبافيرين قلة العدلات، وفقر الدم، وقلة الصفائح، وقلة اللبغويات. ينبغي تقييم هذه المعاملات في الأسابيع 1 و 2 و 4 من العلاج وبفاصل زمنية من 4 إلى 8 أسابيع بعده. يزيد كلاً من BOC و TVR خطر فقر الدم، خصوصاً بالنسبة لمرضى تشمع الكبد.

الآثار العكسية (AEs) الجلدية شائعة خلال علاج HCV، في كل من النظم المزوجة والمحوية على PI. يمكن لـ TVR أن يسبب طفح جلدي، وهو ما قد يكون شديداً وقد يتطلب إيقافاً مبكراً لمكون TVR في العلاج. في تجارب TVR، كانت الآثار العكسية الجلدية المصاحبة للعلاج الثلاثي المعتمد على TVR مشابهة عمومًا لتلك التي لوحظت مع PegIFN/RBV، لكن حوالي نصف المرضى الذين عولجوا بـ TVR أبلغوا عن الإصابة بطفح جلدي [38]. وقد كان أكثر من 90% منها من الدرجة 1 أو 2 (خفيفة/متوسطة)، وفي أغلب الحالات، لم يحدث تقدم إلى درجة أشد. في عدد صغير من الحالات (6%)، أدى الطفح الجلدي إلى إيقاف TVR، وحينها شاع شفاء الأعراض. تم تصنيف حالات قليلة على أنها آثار عكسية جلدية شديدة (SCAR)، وهي مجموعة من الحالات النادرة التي يُحتمل أن تكون مهددة للحياة. لا تقترح معلومات وصف TVR إيقافاً بسبب الطفح الجلدي من الدرجة 1 أو 2، وهو ما يمكن علاجه باستخدام مطريات/مطريبات وكورتيكوستيرويدات موضعية. بالنسبة للطفح الجلدي من الدرجة 3، تُوجِب المعلومات الواردة الوقت الفوري لـ TVR، مع وقف ريبافيرين (مع أو بدون IFN- α المضاد للفيروسات) خلال 7 أيام من إيقاف TVR إذا لم يحدث تحسن (أو أقرب من ذلك إذا تدهورت الحالة). في حالة الشك أو تشخيص SCAR مؤكد، يجب إيقاف كل الأدوية.

التوصيات

خفض جرعات العلاج

ينبغي خفض جرعة IFN- α مضاد الفيروسات في حالة الآثار الجانبية الشديدة، مثل الأعراض السريرية للاكتئاب الشديد، وفي حالة الهبوط الشديد لعدد العدلات إلى أقل من 750/ملم³، أو هبوط عدد الصفائح لأقل من 50,000/ملم³. عند استخدام IFN- α 2a مضاد الفيروسات، يمكن أن يتم خفض الجرعة من 180 ميكروجرام/الأسبوع إلى 135 ميكروجرام/الأسبوع، ثم إلى 90 ميكروجرام/الأسبوع. عند استخدام IFN- α 2b مضاد الفيروسات، يمكن أن يتم خفض الجرعة من 1.5 ميكروجرام/كجم/الأسبوع إلى 1.0 ميكروجرام/كجم/الأسبوع ثم إلى 0.5 ميكروجرام/كجم/الأسبوع. ينبغي إيقاف IFN- α مضاد الفيروسات في حالة الاكتئاب الملحوظ، أو إذا انخفض عدد العدلات لأقل من 500/ملم³، أو انخفض عدد الصفائح لأقل من 25,000/ملم³. في حالة وعندما ترتفع أعداد العدلات أو الصفائح عن تلك القيم المتدنية، يمكن إعادة بدء العلاج، لكن بجرعة منخفضة. ينبغي أن تكون إيقافات العلاج بالإنترفيرون قصيرة قدر الإمكان. سوف يقلل الإيقاف الطويل لأخذ IFN فعالية العلاج وقد يسهم في ظهور مقاومة PI خلال العلاج الثلاثي. بالتالي، في الحالات حيث تحدد أعداد العدلات (والصفائح) وجود تأخر كبير في استئناف IFN، ينبغي ترك العلاج. لا يوجد دور للعلاج المزودج المطول الخالي من IFN مع ريبافيرين والجيل الأول من PIs لعلاج عدوى النمط الجيني 1. إذا حدث فقر دم كبير (هيموجلوبين أقل من 10 جرام/سيليتر)، ينبغي تعديل جرعة ريبافيرين بالخفض

المقاييس المعتمدة على PCR في الوقت الفعلي مع حد أدنى من الرصد يبلغ أقل من 15 وحدة دولية/ملي ينبغي استخدامها لمراقبة العلاج الثلاثي (التوصية ب1)

خلال العلاج الثلاثي لمرضى HCV النمط الجيني 1، ينبغي القيام بقياسات لـ RNA الخاص بـ HCV في الأسابيع 4، 8، 12، 24 ونهاية العلاج عند إعطاء BOC، وفي الأسابيع 4، 12، 24 ونهاية العلاج عند إعطاء TVR (التوصية ب2)

خلال العلاج المزودج لـ HCV من أي نمط جيني، ينبغي تقييم الـ RNA الخاص بـ HCV عند خط الأساس، والأسابيع 4، 12، 24 ونهاية العلاج (التوصية ب2)

يجب تقييم الاستجابة الفيروسيّة عند نهاية العلاج وكذا SVR بعد 12 أو 24 أسبوعاً من نهاية العلاج (التوصية ب1)

سواء كان مستوى الـ RNA الخاص بـ HCV عند خط الأساس منخفضاً أو مرتفعاً قد يكون هذا معياراً مفيداً لتوجيه قرارات العلاج خلال العلاج المزودج (التوصية ب2). مستوى الحد الأدنى الأكثر سلامةً لتمييز الـ RNA الخاص بـ HCV المرتفع والمنخفض عند خط الأساس هو 400,000 وحدة دولية/ملي (التوصية ب3)

ينبغي إيقاف العلاج المزودج لـ HCV من كل الأنماط الجينية في الأسبوع 12 إذا كان انخفاض الـ RNA الخاص بـ HCV أقل من $2 \log_{10}$ وحدة دولية/ملي وفي الأسبوع 24 إذا كان الـ RNA الخاص بـ HCV لا يزال ممكن الرصد (التوصية ب1)

ينبغي إيقاف العلاج الثلاثي بـ BOC إذا كان الـ RNA الخاص بـ HCV أكبر من 100 وحدة دولية/ملي في أسبوع العلاج 12 أو إذا كان الـ RNA الخاص بـ HCV ممكن الرصد في أسبوع العلاج 24 (التوصية ب1)

ينبغي إيقاف العلاج الثلاثي بـ TVR إذا كان الـ RNA الخاص بـ HCV أكبر من 1000 وحدة دولية/ملي في الأسابيع 4 أو 12 من العلاج (التوصية ب1)

ينبغي تصميم فترة العلاج المزودج حسب الاستجابة الفيروسيّة وقت العلاج في الأسابيع 4 و 12. تتناسب احتمالية SVR بشكل مباشر مع سرعة اختفاء الـ RNA الخاص بـ HCV (التوصية ب1)

بالنسبة للمرضى الذين يحصلون على علاج مزدوج ويحققون RVR ولديهم عيار فيروسي عند خط الأساس منخفض جداً (أقل من 400,000 وحدة دولية/ملي)، يمكن التفكير لهم في العلاج لمدة 24 أسبوعاً (النمط الجيني 1) أو 16 أسبوعاً (النمط الجيني 3/2). وإذا وُجِدَت مؤشرات سلبية للاستجابة (أي تليف/ تشمع متقدم، متلازمة أليضية، مقاومة للأسولين، تنكس دهني كبدية)، فإن الأدلة المنشورة للفعالية المتساوية للعلاج القصير ناقصة (التوصية ب2)

المرضى الذين يحصلون على علاج مزدوج للأنماط الجينية 2 أو 3، ولديهم أي مؤشر عكسي لـ SVR، والذين يحققون EVR أو DVR بدون RVR، يمكن علاجهم لمدة 48 أسبوعاً (التوصية ب2)

مرضى النمط الجيني 1 الذين يحصلون على علاج مزدوج ويُظهرون DVR، يمكن علاجهم لمدة 72 أسبوعاً، شريطة أن يكون الـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد في الأسبوع 24 (التوصية ب2)

والتعليم النفسي [91]، والعلاج الملاحظ بشكل مباشر [92-95]، ومجموعات دعم النظراء [88]، [96] وعمال دعم النظراء [97]. والعنصر الرئيسي للعلاج السريري الفعال لـ HCV من بين كل هذه الأمور، هو الوصول إلى فريق متعدد التخصصات، يشمل عمومًا على التقييم والمراقبة السريرية من الطبيب والتمريض، وخدمات معالجة إدمان الكحول والمخدرات، والخدمات النفسية، وخدمات العمل الاجتماعي، وخدمات الدعم الاجتماعي الأخرى (بما في ذلك دعم النظراء، إن توفر). تدابير زيادة الالتزام هي تعليم HCV متعدد التخصصات، وخدمات المراقبة، وتحديدًا مساعدة ممرضة متخصصة [98، 99]. بالنسبة للمرضى الأجانب، ينبغي التعامل مع صعوبات اللغة والفهم قبل بدء العلاج.

ولتعظيم احتمالية استعادة المرضى الذين يبدوون نُظم علاج HCV جديدة، ينبغي تخصيص موارد لتقييم وتجهيز المريض قبل العلاج، علاوة على مراقبة ودعم الالتزام بالعلاج [100، 218].

التوصيات

• ينبغي إعطاء علاج HCV ضمن فريق متعدد التخصصات
(التوصية أ1)

• ينبغي إعطاء مشورة لمرضى HCV بشأن أهمية الالتزام بتحقيق SVR
(التوصية أ1)

• بالنسبة للمرضى الذين لديهم صعوبات اجتماعية اقتصادية وبالنسبة للمهاجرين، ينبغي أن تكون خدمات الدعم الاجتماعي مكونًا من العلاج السريري لـ HCV
(التوصية ب2)

• بالنسبة للأشخاص الذين يتعاطون مخدرات بالحقن بشكل نشط، يُعد الوصول إلى برامج تقليل الأضرار حتمي
(التوصية أ1)

• ينبغي تقييم الدعم المعتمد على النظراء باعتباره وسيلة لتحسين العلاج السريري لـ HCV
(التوصية ب2)

• يمكن التفكير أيضًا في علاج مرضى HCV الذين يتعاطون المخدرات بشكل نشط، شريطة أن يوافقوا على الحصول على العلاج وأن يكونوا قادرين ومستعدين على الحفاظ على مواعيد منتظمة. أيضًا، ينبغي التفكير في احتمالية التفاعلات بين العقاقير بما في ذلك العقاقير المأخوذة بوصفة طبية وبغير وصفة طبية
(التوصية أ1)

تحصيص العوامل المشتركة

وزن الجسم. تؤثر زيادة وزن الجسم (BMI) بشكل سلبي على الاستجابة لـ PegIFN/RBV، حتى بعد تعديل الجرعات [101]. يُوصى بخفض وزن الجسم قبل العلاج، لكن البيانات التي تقترح أن هذا ربما يكون مصحوبًا بمعدلات SVR أفضل قليلة.

الدهون. ترتبط بشدة دورة حياة HCV بأبيض الدهون. بالتالي، أظهرت بعض العقاقير الخافضة للكوليسترول أنها تثبط تكرار HCV وقد تحسن معدل الاستجابة للعلاج، لكن هذه البيانات محدودة.

200 مجم في المرة الواحدة. يتسارع انخفاض الهيموجلوبين بإضافة PIs الجيل الأول إلى Pe-gIFN/RBV. قد يلزم خفض جرعة أسرع لمرضى الهيموجلوبين متسارع الانخفاض، تحديدًا إذا كان هيموجلوبين خط الأساس منخفضًا، وتحديدًا خلال العلاج الثلاثي. ينبغي إيقاف ريبافيرين إذا انخفض مستوى الهيموجلوبين إلى أقل من 8.5 جرام/ديسيلتر. كبديل، يمكن أن تُستخدم عوامل النمو لتمكين استمرار الجرعات العالية من IFN-α مضاد الفيروسات و/أو ريبافيرين (انظر أدناه) [40، 41، 53، 77-82].

ينبغي إيقاف العلاج فورًا في حالة وهيج التهاب الكبد (مستويات ALT أعلى من الطبيعي بـ 10 أضعاف، إذا لم تكن موجودة بالفعل وقت بدء العلاج) أو إذا حدثت عدوى بكتيرية شديدة في أي موضع، بغض النظر عن عدد العدلات.

ينبغي عدم خفض جرعات BOC أو TVR خلال العلاج، حيث أن هذا سيكون في صالح تطوير مقاومة للمضاد الفيروسي. بالنسبة لـ PIs، ينبغي إما إيقاف العلاج تمامًا، بسبب الآثار الجانبية، أو أن تتم مواصلته بنفس الجرعة شريطة وصف علاج مساعد. وينبغي أن يتم القرار في الاعتبار نوع الآثار الجانبية واحتمالية تحقيق SVR مع العلاج المستمر. بمجرد أن يتم إيقاف BOC أو TVR، يجب أن لا يُعاد إعطاءهما في نفس مسار العلاج.

تدابير لتحسين معدلات نجاح العلاج

ينبغي القيام بتدابير بسيطة لتحسين الالتزام بالعلاج حيث أن هذا أثبت أنه مصحوب بمعدلات SVR أعلى بكثير.

الالتزام بالعلاج

يكون الالتزام الكامل بكل من IFN-α مضاد الفيروسات وريبافيرين مصحوبًا بمعدلات SVR أحسن. ويُوصى بأن يتم مراجعة خفض الجرعات وأن تُعاد الجرعة الأمثل بأسرع ما يمكن وذلك للحفاظ على ومداومة أقصى تعرض لكل عقار. تم تعريف الالتزام بعلاج HCV على أنه الحصول على حوالي 80% من الجرعات المقررة من IFN-α مضاد الفيروسات وريبافيرين لحوالي 80% من فترة العلاج، لكن هذا التعريف لا يفرق بين الجرعات المفوتة وإيقافات العلاج [83]. يكون التعرض لـ IFN بأقل من الحد الأمثل هو بشكل أساسي نتيجة للإيقاف المبكر للعلاج وليس الجرعات المفوتة عرضيًا [84]. وجدير بالذكر أن كلاً من الأطباء [85] والمرضى [86] يبالغون في تقدير الالتزام بعلاج HCV. يمكن أيضًا للتعرض لـ IFN بأقل من الحد الأمثل أن يسمح بظهور متغيرات مصحوبة بمقاومة في النظم التي تحوي DAA، خصوصًا خلال المرحلة المبكرة من العلاج.

قبل بدء علاج مضاد للفيروسات، يجب أن يتم توجيه المرضى بشأن الجدول والآثار الجانبية المتوقعة خلال العلاج. يجب أن يتم أيضًا توجيه المرضى بشأن التدابير الوقائية والعلاجية لتخفيف هذه الآثار الجانبية، على سبيل المثال باستخدام مضادات حمى، أو مسكنات، أو مضادات اكتئاب (انظر أدناه). يجب أن تتم جدولة زيارات متابعة دورية لمناقشة تقدم العلاج والسيطرة على الآثار الجانبية. ينبغي تسهيل الوصول إلى الأطباء أو فريق التمريض المتخصص في حال حدوث آثار جانبية وذلك لخفض معدلات التوقف إلى الحد الأدنى. ينبغي وضع إجراءات لاستدعاء المرضى في حالات تفويت المواعيد.

تشمل أمثلة للإستراتيجيات التي كانت ناجحة لتعزيز التقييم السريري، الالتزام بالعلاج وتحقيق SVR تشمل رعاية متكاملة معتمدة على الرعاية في المستشفى [87] والرعاية الأولية [88]، والرعاية الصحية عن بُعد المعتمدة على المجتمع [89]، والتعليم الموجه من الممرضات [90]،

يكون هو الاستجابة الأولى لفقر الدم في هذه الحالة، وأن خفض الجرعة بسبب فقر الدم لا يؤثر على احتمالية SVR [111].

في الوقت الحالي، لا يوجد دليل واضح يشير إلى أن قلة العدلات خلال العلاج PegIFN/RBV له تأثيرات عكسية. وبينما يمكن لتناول عامل محفز للمستعمرة المحببة (G-CSF) أن يُمكن المرضى من البقاء على علاج HCV أو استئنافه، وُجد في مراجعة مجموعة دليل ضعيف على أن هذا يُحسن احتمالية SVR مقارنةً بـ خفض جرعة IFN. التأثيرات العكسية لـ G-CSF خفيفة. وكان التقييم الاقتصادي غير حاسم [112].

معدلات إيقاف العلاج بسبب قلة الصفيحات نادرة ويمكن بشكل عام لمرضى عدد الصفيحات المنخفض أن يبدؤوا بالعلاج PegIFN/RBV دون زيادة في نوبات النزف الكبرى. يمكن لمناهضات مستقبل ثرومبوبويتين أن ترفع عدد الصفيحات الدموية. ويتوافر اثنان منها حالياً، هما روميبلوستيم والثرومبوباج. وقد أثبت الأخير أنه يزيد عدد الصفيحات لدى مرضى التشمع المرتبط بـ HCV الذين لديهم قلة صفيحات [113]. وقد أُعطِيَ لكلا العالِمَيْن تصريح تسويق للاستخدام على مرضى قلة الصفيحات المناعية الرئيسية غير المستجيبين للعلاجات التقليدية. ولا تزال التجارب السريرية مستمرة مع هذان المناهضان في قلة الصفيحات المرتبطة بـ HCV [113]. توجد موافقة من FDA على استخدام الثرومبوباج لبدء ومواصلة العلاج مضاد الفيروسات المعتمد على IFN- α لعلاج مرضى HCV المصابين بقلة الصفيحات. اعتمدت الموافقة فقط على البيانات المستقاة من دراسات على العلاج PegIFN/RBV المزدوج. حُذِر الوريد الباطني مضاعفة محتملة ومتخوف منها نتيجة ارتفاع أعداد الصفيحات في هذه الحالة، تحديداً لمرضى التشمع المتقدم. بالتالي، ينبغي أن يكون هدف العلاج الداعم هو زيادة عدد الصفيحات إلى مستوى آمن لكن ليس في المدى العادي.

مضادات الاكتئاب. للاكتئاب تأثير سلبي شديد على نوعية الحياة المرتبطة بالصحة خلال العلاج PegIFN/RBV وكان هو السبب الأكثر شيوعاً لإيقاف العلاج في التجارب المحورية. ينبغي مراجعة المرضى، الذين لديهم تاريخ و/أو علامات اكتئاب، لطبيب نفسي قبل بدء العلاج وذلك لتقييم الخطر. وينبغي أن يكونوا تحت متابعة نفسية بعدها إن لزم الأمر. ينبغي بدء علاج مضاد للاكتئاب خلال العلاج إذا اعتُقد أنه مناسب، كما تلزم متابعة مناسبة وذلك لتقرير ما إذا كان يلزم إيقاف العلاج بـ IFN أم لا.

يكون ضعف التواصل الاجتماعي مصحوباً بظهور اكتئاب جديد خلال العلاج بـ IFN. ولا تكون المراضة المشتركة النفسية مصحوبة بالالتزام الأقل، أو الاكتمال المنخفض للعلاج، أو SVR المنخفض خلال العلاج IFN [218]. تشمل الموانع النفسية ذات الصلة بعلاج HCV الاضطرابات النفسية الكبرى الحادة وغير المتحكم فيها. وبالرغم من أن البيانات متعارضة، تُظهر الدراسات أن مضادات الاكتئاب الاتقانية يمكنها أن تقلل الاكتئاب الذي سببه IFN، تحديداً بالنسبة لمن لديهم اكتئاب سابق أو طويل. والأعراض الخاصة بالاكتئاب شديدة الاستجابة لمضادات الاكتئاب السيروتونينية. يمكن أن تتم معالجة الآثار العكسية النفسية المصاحبة لـ IFN بدون تعديل الجرعات أو إيقاف IFN [218]. ينبغي أن لا يتم الخلط بين التهيج والقلق الناتج عن قلة النوم بسبب IFN وبين الاكتئاب وأن يتم العلاج بشكل ملائم بمزيلات الفلق بدلاً من المنومات أو مضادات الاكتئاب [115].

الكحول. لتعاطي الكحول تأثير على الالتزام بالعلاج [102]. وبالتالي ينبغي أن يُنصح المرضى بإيقاف أو خفض تعاطي الكحول قبل بدء العلاج. مرضى HCV الذين يتعاطون الكحول لكنهم قادرين على الالتزام بمسار كامل لعلاج HCV لديهم معدلات SVR مشابهة لتلك عند من لا يتعاطون الكحول [103، 104]. علاج المرضى غير القادرين على الامتناع عن الكحول ينبغي أن يكون مناسباً للشخص، ومركزاً على قدرته على الالتزام بالدواء والمواعيد. مرضى التهاب الكبد سي الذين يتعاطون الكحول بشكل مستمر خلال العلاج يستفيدون من الدعم الإضافي خلال العلاج مضاد الفيروسات [102-105].

المتلازمة الأيضية. تسرع مقاومة الأنسولين ومرض السكري من النوع الثاني، بمعزل عن أسباب المرض، تقدم مرض الكبد وتزيد من خطورة ظهور HCC. كما تقلل أيضاً الاستجابة لتوليفة PegIFN/RBV المعيارية. ومع هذا، يبدو من غير المرجح أنها قد تقلل أيضاً الاستجابة للنظم المحتوية على [107] PI. لا تحمل العدوى في ذاتها خطر أعلى للمتلازمة الأيضية، لكنها قادرة على تشويش استتباب الجلوكوز من خلال العديد من الآليات المباشرة وغير المباشرة، وهو ما يؤدي إلى كلٍ من مقاومة الأنسولين داخل وخارج الكبد. تتم ترجمة هذا إلى خطر أعلى لظهور مرض السكري من النوع الثاني لمن هم عرضة لهذا. يمكن لـ HCV أن يسبب أيضاً تنكس دهني كبدي، خصوصاً لمرضى النمط الجيني 3، بالرغم من أن التأثير السريري للتنكس الدهني 'الفيروسي' محل نقاش. ربما كنتيجة لمقاومة الأنسولين التي سببها HCV، وبالرغم من شاكلة الدهون المستجيبة بشكل متناقض، يزيد الخطر القلبي الوعائي بشكل متوسط في التهاب الكبد سي المزمن. بالتالي، تُعد التدابير الصيدلانية واستهداف نمط حياة حلول مضمونة في التهاب الكبد سي المزمن مع التغيرات الأيضية. ومع هذا فإن نتائج محاولات زيادة معدلات SVR مع PegIFN/RBV بواسطة استخدام محسسات أنسولين ليست نهائية ولا تترر استخدام هذه الفئة من العقاقير لهذا الغرض [107].

العلاج الداعم

عوامل النمو. اقترح أن استخدام عوامل النمو الدموية مفيد في الحد من الحاجة لخفض جرعات العلاج. يمكن استخدام الإريثروپويتين الماشوب (EPO) للحصول على أو تحسين مستويات الهيموجلوبين وذلك لتجنب خفض جرعة ريبافيرين أو إيقافها. بالرغم من أنه لم يتم إلى اليوم تصميم تجارب استباقية تُظهر بشكل محدد أن استخدام EPO له تأثير إيجابي على SVR إلا أنه يتم استخدامه على نطاق عريض لتمكين الحفاظ على الجرعات الكبيرة من ريبافيرين ولتحسين نوعية الحياة خلال العلاج [108]. يمكن أخذ EPO عندما ينخفض مستوى الهيموجلوبين لأقل من 10 جرام/دسيلتر، ويُعابر بعدها للحفاظ على مستويات الهيموجلوبين بين 10 و 12 جرام/دسيلتر. ومع هذا، لا يوجد إجماع عام بخصوص استخدام EPO، وتحديد بشأن الجرعة المثالية، ومنافع العلاج، والمخاطر المحتملة، والفعالية الاقتصادية، كما أن تكلفة EPO لا يتم تسديدها في العديد من الدول الأوروبية [109-110]. وفقر الدم أكثر تجزراً خلال العلاج الثلاثي المعتمد على PI مقارنةً به خلال العلاج بـ PegIFN/RBV. في دراسة رصدية، قارنت تناول EPO مقابل خفض جرعة ريبافيرين كاستجابة لفقر الدم خلال العلاج الثلاثي المعتمد على BOC، لم يتأثر معدل SVR بـ خفض جرعة ريبافيرين. وقد أوحى النتائج بأن خفض جرعة ريبافيرين ينبغي أن

ينبغي أن يظل مرضى التشمع الذين يحققون SVR تحت المراقبة بحثًا عن HCC كل 6 شهور بالموجات فوق الصوتية، وبحثًا عن دوالي المريء بالتنظير إذا كانت الدوالي موجودة في تنظير ما قبل العلاج (بالرغم من أن النزف المريئي الأول نادرًا ما يُلاحظ بعد SVR). يمكن لوجود عوامل مشتركة لمرض الكبد، مثل تاريخ من تعاطي الكحول و/أو مرض السكري من النوع الثاني، أن يحدد ما إذا كان تقييم إضافي ضروري أم لا.

عودة العدوى بعد العلاج الناجح لـ HCV

يبقى بعض التخوف من أن عودة العدوى نتيجة لانكاسة أو سلوك خطر دائم قد تلغي الفائدة المحتملة للعلاج. المعدلات المبلغ عنها بشأن عودة العدوى عقب علاج HCV ناجح بين المرضى المعرضين لخطر عالي، مثل PWID، منخفضة، بتقدير خطر 1-5% في العام [116-120، 218].

التوصيات

- المرضى غير المصابين بالتشمع ولديهم SVR ينبغي أن يُعاد اختبارهم بحثًا عن ALT والـ RNA الخاص بـ HCV في الأسبوع 48 بعد العلاج، ثم يتم صرفهم إذا كان ALT عادي والـ RNA الخاص بـ HCV سلبي (التوصية ج2)
- ينبغي أن يخضع مرضى التشمع الذين يعانون من SVR للمراقبة بحثًا عن HCC كل 6 شهور بالموجات فوق الصوتية (التوصية ب1)
- ينبغي تطبيق المبادئ التوجيهية لعلاج فرط ضغط الدم البابي والدوالي، بالرغم من أن نزف الدوالي الدال نادرًا ما تتم رؤيته لدى المرضى المعرضين لخطر منخفض بعد تحقيق SVR (إلا إذا وُجِدَت واستمرت أسباب أخرى لضرر الكبد المستمر) (التوصية أ2)
- ينبغي عدم استبعاد مرضى الاستخدام المستمر للمخدرات من علاج HCV استنادًا إلى الخطر المتصور لعودة العدوى (التوصية ب1)
- بعد SVR، ينبغي مراقبة عودة عدوى HCV من خلال تقييم سنوي للـ RNA الخاص بـ HCV على PWID الذين يواصلون السلوك الخطر (التوصية ب2)

Retreatment of non-sustained virological responders to pegylated IFN- and ribavirin

يوجد عدد كبير من مرضى التهاب الكبد سي من النمط الجيني 1 الذين حصلوا على علاج سابق بـ IFN-α مضاد للفيروسات أو IFN-α معياري وريبافيرين لم يحققوا SVR مع ذلك العلاج. يمكن أن يتم تقسيم هؤلاء المرضى بشكل واسع إلى ثلاث مجموعات وفقًا لنمط الاستجابة والفشل الفيروسي خلال العلاج المزودج. تنطبق هذه المصطلحات حاليًا بشكل روتيني على معايير اختيار المرضى للتجارب السريرية، وفي وصف نتائج التجارب السريرية.

- (1) **الانتكاس الفيروسي:** المرضى الذين لا يمكن رصد الـ RNA الخاص بـ HCV لديهم عند نهاية العلاج، لكنهم لا يحققون SVR.
- (2) **الاستجابة الفيروسية الجزئية:** المرضى الذين لديهم انخفاض أكبر من $2 \log_{10}$ وحدة دولية/مل في الـ RNA الخاص بـ HCV في الأسبوع 12 من العلاج، لكنهم لا يحققون أبدًا عدم إمكانية رصد الـ RNA الخاص بـ HCV.

- ينبغي أن يكون الالتزام الكامل بكل العقاقير مضادة للفيروسات هو الهدف من أجل تحسين معدلات SVR ولتقليل خطر ظهور مقاومة محددة للعقار (التوصية أ1)
- يؤثر وزن الجسم بشكل عكسي على الاستجابة لـ IFN-α مضاد الفيروسات وريبافيرين (التوصية أ2). قد يؤدي خفض وزن الجسم لدى المرضى الذين عندهم زيادة وزن قبل العلاج إلى زيادة احتمالية SVR (التوصية ج2)
- تكون مقاومة الأنسولين مصحوبة بفشل العلاج بالنسبة للعلاج المزودج (التوصية ب2). لا توجد لمحضات الأنسولين فعالية مثبتة في تحسين معدلات SVR لدى المرضى المقاومين للأنسولين (التوصية ج2)
- ينبغي إعطاء مشورة للمرضى كي يقلعوا عن تعاطي الكحول خلال العلاج مضاد الفيروسات (التوصية ج2)
- في العلاج المزودج، استخدام EPO عندما ينخفض مستوى الهيموجلوبين لأقل من 10 جرام/ديسيليلتر يمكنه أن يقلل الحاجة لتقليل جرعة ريبافيرين (والذي يمكنه، في المقابل، أن يقلل من احتمالية تحقيق SVR) (التوصية ج2)
- بالنسبة للمرضى الذين يحصلون على علاج ثلاثي معتمد على BOC/TVR، ينبغي أن يكون خفض جرعة ريبافيرين هو الاستجابة الأولى لفقير الدم الخطير (التوصية ب1)
- لا يوجد دليل على أن قلة العدلات خلال العلاج بـ PegIFN/RBV تكون مصحوبة ببنوبات عداوى أكثر (التوصية ج2)، أو أن استخدام G-CSF يقلل معدل العداوى و/أو يحسن معدلات SVR (التوصية ب2)
- المرضى الذين لديهم تاريخ و/أو علامات اكتئاب ينبغي أن يراجعوا طبيب نفسي قبل العلاج (التوصية ج2). المرضى الذين يظهر عليهم اكتئاب خلال العلاج ينبغي علاجهم بمضادات اكتئاب. ويمكن للعلاج الاتقاني مضاد الاكتئاب أن يقلل من حدوث الاكتئاب لبعض الأشخاص خلال العلاج، دون أي تأثير على SVR (التوصية ج2)

متابعة ما بعد العلاج للمرضى الذين يحققون SVR

ينبغي أن يعاد اختبار المرضى غير المصابين بالتشمع الذين يحققون SVR وذلك بحثًا عن الـ RNA الخاص بـ HCV بعد العلاج بـ 48 أسبوعًا. إذا كان الـ RNA الخاص بـ HCV لا يزال غير ممكن الرصد، يمكن أن يتم اعتبار العدوى على أنها مجتنة تمامًا ولا يلزم إعادة الاختبار بحثًا عن الـ RNA الخاص بـ HCV. بما أن قصور الغدة الدرقية قد يحدث بعد إيقاف العلاج، ينبغي أن يتم أيضًا تقييم مستويات TSH بعد عام وعامين من العلاج. ينبغي أن يتم إخضاع مرضى العوامل المشتركة لمرض الكبد الموجودة سلفًا (لا سيما تاريخ من تعاطي الكحول و/أو مرض السكري من النوع الثاني) بشكل حذر ودوري لتقييم سريري كامل، حسب الحاجة.

باختصار، توجد استعادة كبيرة من إعادة العلاج بالعلاج الثلاثي المحتوي على PI للمرضى الذين حققوا من قبل فشل فيروسي مع العلاج بـ PegIFN/RBV. وقد لوحظت منافع العلاج الثلاثي مقارنةً بالعلاج المزدوج بالنسبة لمرضى أنماط الفشل المتمثل في الانتكاس السابق، والاستجابة الجزئية، والاستجابة الصفريّة. وتختلف النظم المستخدمة لـ BOC و TVR في الدراستين تمامًا، لكنها حققت معدلات SVR متشابهة. لم يتم استخدام BOC بشكل مكثف على مرضى الاستجابة السابقة الصفريّة. الدراسة PROVIDE التي أجريت على المرضى الذين كانوا في الأذرع الضابطة من دراسات المرحلة 2 أو 3 والذين تم تصنيفهم فيها كأصحاب استجابة صفريّة، ثم أعيد علاجهم بعدها بعلاج ثلاثي يحوي BOC، أظهرت معدلات SVR تبلغ 38%، مع نتائج أفضل لمن كان لديهم انخفاض أكبر من 1 log في الـ RNA الخاص بـ HCV خلال الأسابيع الـ 4 التمهيدية [123].

لمرضى التشمع نتائج متدنية في كل مجموعات العلاج كما أن العلاج الموجه بالاستجابة غير مخصص به لمرضى التشمع، بغض النظر عن الاستجابة العلاجية السابقة للعلاج المزدوج. بالنسبة للمنتكسين غير المصابين بالتشمع، يمكن أن يتم استخدام العلاج الموجه بالاستجابة مع أي عقار. يحتاج أصحاب الاستجابة السابقة الجزئية أو الصفريّة لفترة علاج كاملة مع أي عقار وينبغي عدم استخدام العلاج الموجه بالاستجابة.

تُعد قوانين التوقف بسبب العينية مطابقة لتلك التي تسري على المرضى الذين لم يسبق علاجهم بكل من BOC و TVR. يكون فشل العلاج مصاحب بقوة لظهور المقاومة الفيروسيّة. الأهمية طويلة المدى للمقاومة الفيروسيّة غير معروفة لكن، بالنسبة للمرضى الذين لديهم فرصة ضئيلة للاستجابة للعلاج الثلاثي المعتمد على PI (أصحاب الاستجابة الصفريّة السابقة المصابين بالتشمع)، توازن احتمالية الشفاء ينبغي أن يوضع مقابل التطور المستمر والسريع لمضادات فيروسات فموية جديدة واحتمالية أن العلاج الفاشل بـ PI قد يكون له تأثير على فعالية العوامل المستقبلية (بانتقاء أنواع مقاومة لـ PI).

ينبغي أن لا يُعاد علاج المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لـ BOC بـ TVR أو العكس.

التوصيات

- المرضى المصابين بـ HCV النمط الجيني 1 الذين فشلوا في اجتثاث HCV في علاج سابق بـ PegIFN/RBV ينبغي التفكير في إعادة علاجهم بالتوليفة الثلاثية من PegIFN/RBV و PI (التوصية 1)
- الاستجابة السابقة لعلاج معتمد على IFN هي مؤشر هام لنجاح العلاج الثلاثي، مع كون المنتكسين لديهم معدلات شفاء أعلى من أصحاب الاستجابات الجزئية، والذين لديهم بدورهم معدلات شفاء أعلى من أصحاب الاستجابات الصفريّة. إذا كان نمط الاستجابة السابقة للعلاج المزدوج غير موثوق بشكل واضح، ينبغي عدم علاج المريض بعلاج مختصر موجه بالاستجابة (التوصية 2)
- لمرضى التشمع وأصحاب الاستجابات الصفريّة السابقة فرصة شفاء أقل وينبغي عدم علاجهم بعلاج موجه بالاستجابة بأي PI (التوصية 2)
- المرضى المصابين بـ HCV من أنماط جينية غير النمط الجيني 1 والذين فشلوا مع علاج سابق بـ IFN-α غير مضاد للفيروسات، مع أو بدون ريبافيرين، يمكن أن يُعاد علاجهم بـ IFN-α مضاد للفيروسات وريبافيرين (التوصية 2)

(3) الاستجابة الفيروسيّة الصفريّة: المرضى الذين لديهم انخفاض أقل من $2 \log_{10}$ وحدة دولية/مل في الـ RNA الخاص بـ HCV في الأسبوع 12 من العلاج.

ينبغي أن يتم الإقرار بأن نسبة كبيرة من المرضى الذين لديهم تاريخ من فشل العلاج بـ PegIFN/RBV ليس لديهم سجل دقيق لنمط عدم استجابتهم. مرضى النمط الجيني 1 الذين يفشلون في تحقيق SVR بـ PegIFN/RBV لديهم احتمالية ضئيلة لتحقيق SVR عند إعادة علاجهم بنفس العقاقير بنفس الجرعات. لا تتجاوز الاحتمالية 10-15% لأصحاب الاستجابة الصفريّة السابقة و 30-40% لمن حققوا استجابة/انتكاسة. غير مصرح باستخدام BOC و TVR لأنماط جينية غير النمط الجيني 1. وبالتالي يمكن أن يُعاد علاج مرضى الأنماط الجينية غير النمط الجيني 1 بـ PegIFN/RBV إذا كانت لديهم حاجة ماسة للعلاج و/أو إذا كان هناك دليل على قلة التعرض إما لـ IFN-α مضاد للفيروسات أو ريبافيرين خلال مسار العلاج الأول (نتيجة لتعديل الجرعات أو ضعف الالتزام). يمكن التفكير في فترات علاج أطول (48 أسبوعاً للأنماط الجينية 2 و 3، و 72 أسبوعاً لمرضى النمط الجيني 4)، خصوصاً لمرضى DVR في الدورة الأولى من العلاج.

لا يُوصى بعلاج مداومة بجرعة منخفضة من مضاد للفيروسات حيث أنه لم يُظهر فعالية عامة في الوقاية من مضاعفات التهاب الكبد سي المزمن على المدى الطويل. مع التطوير السريري الحالي لعدد من العقاقير الجديدة لعلاج عدوى HCV المزمن، وصى للمرضى الذين فشلوا في الاستجابة لمسار أول من PegIFN/RBV بأن يُدرجوا في تجارب سريرية بهذه العقاقير الجديدة إن أمكن.

العلاج الثلاثي لمرضى النمط الجيني 1 الذين اختبروا فشلاً فيروسيّاً خلال علاج PegIFN/RBV مزوج سابق - نتائج دراسات المرحلة 3 مع BOC و TVR

تم حالياً إجراء دراسات المرحلة 2 و 3 باستخدام BOC و TVR على المرضى الذين لم يحققوا SVR بالرغم من علاج سابق بعلاج مزدوج مضاد للفيروسات. سجلت الدراسة RESPOND-2، التي استخدمت BOC، إجمالي 403 مريضاً لديهم انتكاس سابق أو استجابة جزئية [121]. المرضى أصحاب الاستجابة الصفريّة السابقة لم يتم إدخالهم في هذه الدراسة. تم علاج كل المرضى بعلاج تمهيدي لمدة 4 أسابيع بـ PegIFN/RBV. تم بعد ذلك توزيع المرضى عشوائياً إلى ثلاث مجموعات. حصلت المجموعة 1 على PegIFN/RBV لمدة 44 أسبوعاً إضافياً (إجمالي 48 أسبوعاً). حصلت المجموعة 2 على علاج موجه بالاستجابة، مع حصول كل المرضى على PegIFN/RBV و BOC لمدة 32 أسبوعاً إضافياً (حتى 36 أسبوعاً). بالنسبة لمرضى المجموعة 2 أصحاب الـ RNA الخاص بـ HCV غير ممكن الرصد في الأسبوع 8 و 12، أكملوا العلاج عند الأسبوع 36؛ بينما المرضى أصحاب الـ RNA الخاص بـ HCV ممكن الرصد في الأسبوع 8 لكنه سلبي في الأسبوع 12، واصلوا الحصول على PegIFN/RBV منفرداً من الأسبوع 36 حتى الأسبوع 48. حصلت المجموعة 3 على PegIFN/RBV و BOC لمدة 44 أسبوعاً إضافياً. كانت معدلات SVR هي 21% و 59% و 66% في المجموعات 1 و 2 و 3 على التوالي. أظهر تحليل للمجموعات الفرعية أن معدلات SVR لدى مرضى الانتكاسة السابقة تبلغ 29% و 69% و 75%، ولدى المرضى أصحاب الاستجابة الجزئية السابقة تبلغ 7% و 40% و 52% في المجموعات 1 و 2 و 3 على التوالي. في الدراسة REALIZE، التي استخدمت TVR، تم توزيع عشوائياً لـ 663 مريضاً أصحاب انتكاسة سابقة، أو استجابة جزئية، أو استجابة صفريّة، إلى ثلاث مجموعات [122]. حصلت المجموعة PR48 (الضابطة) على PegIFN/RBV لمدة 48 أسبوعاً، وحصلت المجموعة T12PR48 على PegIFN/RBV لمدة 48 أسبوعاً مع TVR (أي علاج ثلاثي) لمدة 12 أسبوعاً، وحصلت المجموعة T12PR48 التمهيدية على دواء مماثل للمجموعة T12PR48 لكنهم سبقوا بـ 4 أسابيع تمهيدية بـ PegIFN/RBV. كانت معدلات SVR الإجمالية 17% و 64% و 66% للمجموعات الثلاث على التوالي. أشار تحليل للمجموعات الفرعية إلى أن معدلات SVR بلغت 24% و 83% و 88% لأصحاب الانتكاسات السابقة، و 15% و 59% و 54% لأصحاب الاستجابات الجزئية السابقة، و 5% و 29% و 33% لأصحاب الاستجابات الصفريّة السابقة.

يوصى بالعلاج بشدة لمرضى التشمع المعاوز، وذلك للوقاية من مضاعفات عدوى HCV المزمنة التي تحدث حصراً في هذه المجموعة في المدى من القصير إلى المتوسط. بالفعل، أظهرت الدراسات على المجموعات الكبيرة والتحليلات التلوية أن SVR لدى مرضى التليف المتقدم مصحوبة بانخفاض كبير في معدل الإصابة بانهيار المعاوضة السريرية و HCC [124، 125]. ومع هذا، كانت معدلات SVR مع PegIFN/RBV أقل لدى مرضى التليف أو التشمع المتقدم مقارنة بمرضى التليف من الخفيف إلى المتوسط. وعلى الرغم من تفوق العلاج المزدوج فإن معدلات SVR كاستجابة للعلاج الثلاثي المشتمل على PI لمرضى النمط الجيني 1 تأثرت أيضاً سلبياً بمرحلة التليف.

ينبغي الاعتناء الشديد عند مراقبة وعلاج الآثار الجانبية للعلاج المزدوج والثلاثي لدى هذه المجموعة من المرضى، الذين هم أكبرنا عموماً ولديهم تحمّل أسوأ من المصابين بمرض كبد أقل تقدماً. تؤكد البيانات المنبئة المعدل الكبير من الآثار الجانبية والآثار العكسية خلال علاج مرضى التشمع بنظم تحوي PI، خصوصاً من لديهم عدد صفائح أقل من 100,000/ملم³ ومستويات البومين مصل أقل من 35 جرام/دسيليتر عند خط الأساس [36]. ولهذا السبب فإن العلاج الثلاثي المعتمد على PI بالنسبة للمصابين بمرض كبد متقدم معاوز ينبغي القيام به في مراكز مرجعية. لا يوجد دور للعلاج الثلاثي الحالي للمصابين بمرض كبد منهار المعاوضة. ونتيجة لفرط ضغط الدم الباهي و فرط نشاط الطحال، قد تكون أعداد الكريات البيضاء والصفائح عند خط الأساس منخفضة لدى مرضى التشمع. الآثار الجانبية الدموية أكثر لدى أصحاب التشمع مقارنةً بها لدى غير أصحاب التشمع [126]، وقد تمنع العلاج. قد تكون عوامل النمو مفيدة تحديداً في هذه المجموعة. على سبيل المثال، تم استخدام مانهض الترومبوبويتين الترومبوجاز لزيادة عدد الصفائح لدى مرضى HCV المصابين بتشمع، ويمكن لأعداد الصفائح الأعلى أن تُمكن من أخذ IFN-α [113]. قد يوجد خطر خثار وريد باهي، تحديداً إذا تم الحصول على أعداد صفائح عالية لمرضى التشمع المتقدم. لهذا، ينبغي استخدام الترومبوجاز بحذر وببساطة لرفع الصفائح إلى مستوى منخفض لكنه أكثر سلامة. بعض النظر عن تحقيق SVR، ينبغي أن يخضع مرضى التشمع لمراقبة دورية لحدوث HCC و فرط ضغط الدم الباهي، حيث أن خطر المضاعفات ينخفض لكنه لا ينعدم عندما يتم اجتناب عدوى HCV.

التوصيات

- ينبغي معالجة مرضى التشمع المعاوز، في حالة عدم وجود موانع، للوقاية من المضاعفات من قصيرة إلى متوسطة المدى
(التوصية ب2)
- مراقبة وعلاج الآثار الجانبية، خصوصاً لدى مرضى فرط ضغط الدم الباهي، وانخفاض عدد الصفائح، والبومين المصل المنخفض، ينبغي أن يتم بعناية خاصة. ربما تكون عوامل النمو مفيدة لهذه المجموعة
(التوصية ج2)
- ينبغي أن يخضع المرضى المصابين بالتشمع لمراقبة دورية بحثاً عن HCC، بغض النظر عن SVR
(التوصية أ1)

المرضى الذين لديهم مؤشر لزراعة الكبد

زراعة الكبد (LT) هي العلاج المختار للمصابين بمرض كبد في المرحلة الأخيرة. ومع هذا فإن انتكاسة التهاب الكبد سي بسبب عودة عدوى الطعم شائعة عالمياً بعد الزراعة [127].

بالنسبة للمرضى الذين ينتظرون زراعة، يمنع العلاج مضاد الفيروسات عودة عدوى الطعم إذا تحققت SVR [128-130]. لدى أكثر من نصف المرضى موانع لاستخدام PegIFN/RBV، كما أن نتائج العلاج ضعيفة بشكل عام في هذه المجموعة من الأفراد المصابين بمرض كبد في مرحلة متقدمة جداً. يشار بالعلاج مضاد الفيروسات لمرضى وظائف الكبد المصونة (تشايلد-بوف أ) حيث مؤشر الزراعة لهم هو HCC. بالنسبة لمرضى التشمع من فئة تشايلد-بوف ب، قد يتم تقديم علاج مضاد للفيروسات على حسب حالة الشخص في المراكز ذات الخبرة، وبشكل مفضل بالنسبة للمرضى الذين لديهم مؤشرات استجابة جيدة، مثل المرضى المصابين بـ HCV الأنماط الجينية 2 أو 3، أو المرضى أصحاب مستوى الـ RNA الخاص بـ HCV المنخفض عند خط الأساس. ينبغي عدم علاج مرضى التشمع من فئة تشايلد-بوف ج بنظم معتمدة على IFN-α، وذلك بسبب وجود خطر عالي لمضاعفات مهددة للحياة [128-130].

بالنسبة لأولئك الأشخاص المصابين بمرض كبد شديد الذين يمكن علاجهم قبل الزراعة، ينبغي أن يبدأ العلاج مضاد الفيروسات بأسرع ما يمكن، وهذا بهدف تحقيق SVR [130]، أو على الأقل تحقيق سلبية الـ RNA الخاص بـ HCV في المصل وقت الزرع [128، 129]. يمكن أن يتم بدء العلاج بجرعات منخفضة من IFN-α مضاد الفيروسات وربايفيرين، عقب نظام جرعة منخفض التسارع، أو بجرعات كاملة. في الحالة الأخيرة، يلزم خفض الجرعات وإيقاف العلاج في 50% من الحالات. الآثار العكسية الدموية (فقر الدم، وقلة العدلات، وقلة الصفائح) شائعة تحديداً بالنسبة للمرضى المصابين بمرض الكبد في المرحلة الأخيرة بسبب فرط ضغط الدم الباهي. لهذا يتطلب العلاج مراقبة عن كثب وتعديل الجرعات. قد يكون استخدام عوامل النمو (EPO) وفيلجراستيم مفيداً للسيطرة على الآثار الجانبية الدموية. لا توجد بيانات منشورة تصف استخدام النظم المعتمدة على PI في علاج مرضى قائمة الانتظار المصابين بمرض كبد متقدم جداً. يُظهر كلاً من TVR و BOC سمية دموية وخطر أكبر للعدوى الشديدة، وبالتالي فإن شاكلة الآثار الجانبية في مجموعة المرضى هذه قد تكون ذات تحدي خاص.

التوصيات

- بالنسبة للمرضى الذين ينتظرون الحصول على زراعة، يمنع العلاج مضاد الفيروسات، عند الاعتقاد في جدواه، عودة عدوى الطعم إذا تحققت SVR
(التوصية ب2)
- يمكن أن يبدأ العلاج مضاد الفيروسات أثناء انتظار زراعة الكبد، وذلك بهدف تحقيق SVR أو على الأقل سلبية الـ RNA الخاص بـ HCV في المصل قبل زراعة الكبد
(التوصية ج2)
- بالنسبة للمرضى المصابين بالتشمع من فئة تشايلد-بوف ب، يتم تقديم العلاج مضاد الفيروسات حسب حالة الشخص في المراكز ذات الخبرة، وبأفضلية للمرضى الذين لديهم مؤشرات استجابة جيدة
(التوصية ج2)
- ينبغي عدم علاج مرضى التشمع من فئة تشايلد-بوف ج بالنظم الحالية مضادة الفيروسات المعتمدة على IFN-α، وهذا بسبب الخطر العالي لحدوث مضاعفات مهددة للحياة
(التوصية أ1)
- يمكن أن يتم بدء العلاج بجرعات منخفضة من IFN-α مضاد الفيروسات وربايفيرين، عقب نظام جرعة منخفض التسارع، أو بجرعات كاملة. في الحالة الأخيرة، يلزم خفض الجرعات وإيقاف العلاج في 50% من الحالات
(التوصية ج2)

- المرضى الذين لديهم انتكاسة عدوى HCV عقب الزراعة ينبغي التفكير في علاجهم بمجرد أن يثبت التهاب الكبد المزمن ويتأكد هيستولوجيًا (التوصية ب2). يتنبأ التليف الكبير أو فرط ضغط الدم البابي بعد عام واحد من الزرع بالتقدم السريع للمرض وخسارة الطعم، كما يشير إلى عجلة العلاج بمضاد للفيروسات (التوصية ب2)
- بالنسبة للمرضى المصابين بعدوى HCV النمط الجيني 1، يمكن أن يتم استخدام علاج ثلاثي المعتمد على PI، لكن تلتزم مراقبة مستمرة وتعديل جرعة تاكروليموس وسيكلوسبورين (التوصية ب1)
- رفض الطعم نادر لكنه قد يحدث خلال العلاج بـ IFN-α (التوصية ج2). ينبغي القيام بخزعة كبد كلما تدهورت اختبارات الكبد مع العلاج بمضاد الفيروسات (التوصية ج2)

علاج المجموعات الخاصة

عدوى HIV المشتركة

يتسارع تدهور مرض الكبد لدى المرضى المصابين بعدوى HIV-HCV مشتركة، تحديدًا بالنسبة لمن لديهم عدد خلايا CD4 موجبة منخفض وضعف في وظائف المناعة. ولهذا السبب ينبغي التفكير مبكرًا في العلاج المضاد للفيروسات القهقرية (لفيروسات النسخ العكسي) لمرضى عدوى HIV-HCV المشتركة [143]. إذا كان المريض يعاني من عوز مناعي شديد مع عدد خلايا CD4 موجبة أقل من 200 خلية/ميكروليتر، ينبغي تحسين عدد CD4 باستخدام علاج مضاد (لفيروسات القهقرية) عالي الفعالية قبل بدء علاج مضاد لـ HCV. خلال العلاج PegIFN/RBV، ينبغي تجنب دايدانوسين، وستافودين، وزيدوفيدين. دور أباكافير محل جدال ولا تمنع بيانات منشورة حديثًا استخدامه مع ريبافيرين [144]. ينبغي تقييم شدة مرض الكبد قبل العلاج بواسطة خزعة كبد أو تقييم لا غزوي (اختبارات سيرولوجية أو LSM).

دواعي استعمال علاج HCV مطابقة لتلك الخاصة بمرضى عدوى HCV الأحادية [145]. ينبغي استخدام نفس نظام IFN-α مضاد الفيروسات على مرضى عدوى HIV المشتركة كما هو الحال مع المرضى غير المصابين بـ HIV. بالنسبة للمرضى الذين يحصلون على علاج مزدوج بـ PegIFN/RBV، لا تحدد البيانات المنشورة بوضوح جرعة ريبافيرين المفضلة والفترة الأمثل للعلاج. بالنسبة للأنماط الجينية 2 و 3، يمكن التوصية بجرعة ثابتة 800 ملجم/اليوم ريبافيرين. وبالنسبة لمرضى HCV النمط الجيني 1، يكون إجمالي التعرض العلاجي لريبافيرين مصحوبًا باحتمالية تحقيق SVR [146]. ومع هذا فإن فعالية ريبافيرين المعتمد على الوزن (من 1 إلى 1.2 جرام/اليوم) لا تتفوق بشكل واضح على العلاج محدد الجرعة (800 ملجم/اليوم) [147]. وقد ارتبطت الجرعة الأعلى بخفض أكبر في الهيموجلوبين. ولمعرفة الأنماط الجينية لـ HCV سهلة العلاج، لم يتم عمل مقارنة معشاة لعلاج الـ 48 أسبوع مقابل

انتكاسة عدوى HCV عالمية بالنسبة للمرضى ممن لديهم الـ RNA الخاص بـ HCV يمكن الرصد وقت زراعة الكبد [127]. يتسارع مسار المرض لدى مرضى الكبد المرتبط بـ HCV بالنسبة لمن يحصلون على زراعة كبد ويظهر على حوالي ثلثهم تشمع خلال 5 سنوات بعد الزراعة [131، 132]. وقد أثبت العلاج الناجح أن له تأثير إيجابي على كل من الطعم وبقاء المريض على قيد الحياة [133]. المرضى الذين يصابون بانتكاس عدوى HCV عقب الزراعة ينبغي التفكير في علاجهم بمجرد أن يثبت التهاب الكبد المزمن ويتأكد هيستولوجيًا. لهؤلاء المرضى عمومًا خلفية أفضل للعلاج مقارنة بالمرحلة الحادة من عودة العدوى والتهاب الكبد المرتبط بذلك، أي كبت مناعة أقل، وحالة سريرية محسنة تضمن تحمل أفضل، وخطر أقل لإثارة رفض الطعم عند العلاج المعتمد على IFN-α. يُعد وجود تليف كبير أو فرط ضغط دم بابي بعد عام واحد من الزراعة مؤشرًا للتقدم السريع للمرض وخسارة الطعم، ويشير إلى الحاجة العاجلة لعلاج مضاد للفيروسات [134، 135]. بالنسبة للمرضى المصابين بمرض متقدم أقل، مثل المصابين بتليف مقصور على القناة البابية ولا يوجد فرط ضغط دم بابي، ينبغي أن تكون الحاجة للعلاج مقيمة باحتمالية الاجتثاث الفيروسي المستدام وبخطر المضاعفات المصاحبة للعلاج بمضاد الفيروسات. ومع هذا، لدى مرضى تليف الطعم الأقل شدة فرصة أفضل لتحقيق SVR مقارنة بمن عندهم مرض أكثر تقدمًا.

الفعالية المنشورة مقصورة على الخبرة مع العلاج المزدوج Peg-IFN/RBV، بالرغم من ظهور تقارير أولية للعلاج الثلاثي المعتمد على PI لمرضى ما بعد الزراعة. بالعلاج المزدوج، تبلغ احتمالية SVR في حالة ما بعد الزراعة 30% إجمالاً، مع معدلات استجابة أفضل للمرضى المصابين بـ HCV النمط الجيني 2 أو 3 مقارنة بالنمط الجيني 1 [136-138]. ولكون ضعف وظائف الكلية شائع لدى الحاصلين على زراعة كبد، تحتاج جرعات ريبافيرين إلى تعديلها بناءً على هذا. تكون الفعالية المنخفضة نسبيًا للعلاج PegIFN/RBV، بالنسبة للحاصلين على زراعة المصابين بـ HCV، هي جزئيًا على الأقل بسبب المعدل العالي للأثر الجانبية الذي يتطلب تعديلات متكررة في الجرعة وإيقافات للعلاج. فقر الدم هو السبب الأكثر شيوعًا لإيقاف العلاج في هذه الحالة (40%-10 من المرضى) [136، 137]. لهذا، تمت التوصية باستخدام EPO، لكن بدون دليل داعم يُظهر أن معدلات SVR تتعزز بهذا. يمكن أن يُلاحظ قصور وظائف الكبد خلال العلاج بـ IFN-α، كما أن رفض الطعم سبب مهم لهذا [139]. عندما تتدهور نتائج اختبارات الكبد بشكل كبير خلال مسار العلاج مضاد الفيروسات، ينبغي القيام بخزعة كبد لتشخيص السبب ولتوجيه قرارات العلاج. لا يوجد دليل على استعادة من علاج المداومة IFN-α مضاد الفيروسات منخفض الجرعة بالنسبة للمرضى الذين لا يحققون SVR مع العلاج المزدوج.

تُعد التفاعلات بين العقاقير مهمة تحديدًا في حالة ما بعد الزراعة. IFN-α وريبافيرين خاليان نسبيًا من التفاعلات الكبيرة. PIs، TVR، BOC، مثبطات قوية لسيتوكروم 3A4 p450 الكبدي (CYP3A)، الإنزيم الرئيسي المسؤول عن أيض تاكروليموس وسيكلوسبورين. بسبب التناول المشترك لهذه العقاقير مع PI زيادة هائلة في التعرض لتاكروليموس أو سيكلوسبورين [140، 141]. بالتالي، يتطلب بدء نُظْم تحوي PI خفض فوري وجذري لجرعة سيكلوسبورين أو تاكروليموس. بالإضافة إلى هذا، يتطلب إيقاف PI استعادة فورية لجرعة العلاج التحضيري كابنة المناعة. يظهر أن العلاج المعتمد على PI يمكن إعطاؤه بحذر بعد الزراعة، لكن لا توجد إلى الآن خبرة منشورة تؤكد ذلك [142].

عدوى HBV المشتركة

بالنسبة لمرضى عدوى HCV-HBV المشتركة، غالباً ما يكون مستوى الـ DNA الخاص بـ HBV منخفضاً أو غير ممكن الرصد، بالرغم من أنه قد يتذبذب بشكل كبير، وعادةً ما يكون HCV هو المحرك الرئيسي لنشاط التهاب الكبد المزمن. ينبغي تمييز المرضى بعناية بسبب الحالة التناسخية لكل من HBV و HCV، وينبغي بحث عدوى فيروس التهاب الكبد دلتا. عندما يتناسخ HCV ويسبب مرض الكبد، ينبغي علاجه بـ PegIFN/RBV. باتباع نفس القواعد المنطبقة على المرضى أصحاب العدوى الأحادية. تكون معدلات SVR في هذه المجموعة مطابقة بشكل كبير لتلك التي لدى المصابين بعدوى HCV أحادية، أو ربما أعلى [152]. يوجد خطر محتمل لإعادة تنشيط HBV خلال أو بعد اختفاء [153]. HCV. في تلك الحالة، أو إذا كان تناسخ HBV ممكن الرصد بمستوى كبير، قد يُشار باستخدام علاج HBV مصاحب مضاهي لـ نوكلوزيد/نوكلويتيد، بالرغم من أنه قد توجد تفاعلات دوائية مع PIs. لا تتوافر معلومات عن استخدام علاج ثلاثي معتمد على PI لهذه المجموعة من المرضى، بالرغم من أنه ينبغي استخدام PIs الخاصة بـ HCV لعلاج المرضى أصحاب العدوى المشتركة من HBV و HCV النمط الجيني 1.

التوصيات

- ينبغي أن يتم علاج المرضى بـ IFN-α مضاد للفيروسات، وريبافيرين، و PIs باتباع نفس القواعد الخاصة بمرضى العدوى الأحادية (التوصية 2ب)
- إذا كانت تناسخات HBV عند مستويات كبيرة، قبل أو أثناء أو بعد اختفاء HCV، يمكن أن يُشار بعلاج HBV مصاحب مضاهي نوكلوزيد/نوكلويتيد (التوصية 2ج)

علاج المصابين بالأمراض المشتركة

مرضى الديال الدموي. عدوى HCV شائعة لدى مرضى الديال الدموي وتكون مصحوبة بخطر عالي لحدوث كل أنواع الوفاة المسببة والمرتبطة بالكبد. ومع هذا، يبقى المرض القلبي الوعائي هو السبب الرئيسي لوفاة مرضى الديال بغض النظر عن حالة HCV. وكما هو الحال دائماً، تتطلب أهلية مريض الديال للعلاج مضاد الفيروسات اعتبارات خاصة لحالة الأمراض المشتركة، حيث أن مرض الكبد قد يكون ذو تأثير ضعيف على معدلات المراضة والوفاة المتوقعة لذلك المريض. يمكن أن يتسارع ضرر الكبد المصاحب لـ HCV بواسطة كبت المناعة، ويمكن لـ IFN-α أن يتسبب في رفض الطعم الكلوي. ولهذه الأسباب، ينبغي التفكير في العلاج مضاد الفيروسات لكل مرضى الديال الدموي الذين سيكثرون مرشحين لزراعة الكلى. وما يعكس التخوف من استخدام ريبافيرين في هذه الحالة هو أن أغلب البيانات المنشورة تصف استخدام المعالجة الأحادية بـ IFN-α، على الأغلب في دراسات صغيرة تستخدم IFN-α تقليدي [154]. ويمكن استخدام IFN-α مضاد الفيروسات وقد يكون مصحوباً بمعدلات SVR محسنة [155، 156]. يتراكم IFN-α مضاد الفيروسات في المرضى المصابين بضعف وظائف كلوية متقدم، وبالتالي يلزم خفض الجرعة. جرعة PEG IFN-α2a الموصى بها في هذه الحالة هي 135 ميكروجرام/الأسبوع. يمكن أن يفكر الأطباء ذوي الخبرة في علاج (من) بتوليفة من PegIFN/RBV والتي قد تعزز معدلات [157] SVR. يُعد من الجوهري النظر في جرعات ريبافيرين حسب حالة الشخص بمقدار 200 ملجم/اليوم أو 200 ملجم/كل يومين أو 200 ملجم ثلاث مرات أسبوعياً بعد الديال الدموي والدعم الأساسي المكون للدم. لا تكشف دراسات الحرائك الدوائية على المصابين بمرض كلوي في المرحلة النهائية أي تأثير كبير لقصور وظائف الكلى على التعرض للعقار،

علاج الـ 24 أسبوع. ينبغي القيام بمراقبة الحركيات الفيروسية خلال العلاج وينبغي علاج المرضى وفقاً لاستجاباتهم الفيروسية في الأسابيع 4 و 12. بالنسبة لمرضى الأنماط الجينية المستجيبة الذين يحققون سلبية الـ RNA الخاص بـ HCV في المصل بعد 4 أسابيع (RVR)، قد تكون فترة 24 أسبوع علاج كافية. وبالنسبة لمن يحققون EVR، لكن ليس RVR، يوصى بفترة 48 أسبوعاً بغض النظر عن النمط الجيني لـ HCV. بالنسبة لنمط جيني محدد عولج بمعالجة مزدوجة بـ PegIFN/RBV، تُعد معدلات SVR أقل بشكل عام للمصابين بعدوى مشتركة مقارنة بمرضى عدوى HCV أحادية. المرضى الذين لديهم HIV إيجابي وقد أصيبوا بـ HCV النمط الجيني 1، سواء لم يسبق علاجهم من HCV أو سبق علاجهم منه، ينبغي التفكير في إعطائهم علاج ثلاثي مضاد فيروسات لـ HCV مع IFN-α مضاد للفيروسات، وريبافيرين، و TVR. BOC تظهر البيانات المعروضة حديثاً أن هذه التوليفات يمكن استخدامها بشكل آمن مع نظم منتقاة مصاحبة مضادة للفيروسات لعلاج HIV، وأن معدلات SVR تتعزز بالاشتراك على PI لـ HCV [148، 149]. في تلك الدراسات، شملت المضادات الفيروسية لـ HIV المسموح بها مضاهاة نوكلوزيد، وإيفافيرينز، ورتاجرافير، وأنواع مختارة من مثبطات بروتياز لـ HIV محفزة بريتونايفير. سوف توضح البيانات المتنبقة التفاعلات السريرية للعقاقير بين TVR و BOC ومضادات فيروسات HIV المثبت. العلاج التعاوني الذي يضم طبيب الكبد، وطبيب HIV، والصيدلي، والوعي بالتفاعلات المعروفة والمحتملة بين العقاقير، سوف يكون هو المفتاح لاستخدام آمن وتناجح لـ HCV DAAs هذه والمستقبلية لمرضى HIV الإيجابي [150].

تم نشر المبادئ التوجيهية الإجماعية لعلاج HCV الحاد لدى الأشخاص المصابين بـ HIV في 2011 [151]. وبغض النظر عن النمط الجيني المسبب للعدوى، أوصت المبادئ التوجيهية بتوليفة IFN-α مضاد الفيروسات والريبافيرين المعتمد على الوزن للعلاج. يمكن أن يتم تحديد فترة العلاج بواسطة حركيات الاستجابة، مع إعطاء علاج الـ 24 أسبوعاً لمن لديهم سلبية RNA في المصل بعد 4 أسابيع (RVR)، وعلاج الـ 48 أسبوعاً لمن تأخرت سلبية RNA الأولى في المصل لديهم أكثر من 4 أسابيع.

التوصيات

- دواعي الاستعمال لعلاج HCV لدى المصابين بعدوى HCV/HIV مشتركة مطابقة لتلك الخاصة بالمصابين بعدوى HCV أحادية (التوصية 2ب)
- يمكن أن يُستعان بنفس نظام IFN-α مضاد الفيروسات لمرضى العدوى المشتركة مع HIV كما هو الحال مع المرضى غير المصابين بعدوى HIV، بالرغم من أنه يمكن التفكير في إطالة العلاج لمرضى الأنماط الجينية 2 و 3 الذين يُظهرون حركيات فيروسية مبكرة بطيئة (التوصية 2ب)
- مرضى HIV المصابين أيضاً بـ HCV النمط الجيني 1 ينبغي التفكير لهم في العلاج الثلاثي المحتوي على TVR أو المحتوي على BOC، لكن ينبغي إعطاء عناية خاصة لتقليل أو تجنب التفاعلات المحتملة بين العقاقير (التوصية 1ب)
- مرضى HIV الذين لديهم تشخيص عدوى HCV حادة ينبغي علاجهم بـ PegIFN/RBV، مع اعتماد الفترة على الحركيات الفيروسية بمعزل عن النمط الجيني لـ HCV (التوصية 2ب)

البيانات الخاصة بعدوى HCV بعد زراعة القلب نادرة ومثيرة للجدل، مع إظهار الدراسات لمعدلات بقاء على قيد الحياة لا تتغير أو منخفضة للمرضى المصابين بـ HCV. لا توجد دراسات على مخاطر ومنافع العلاج مضاد الفيروسات على هؤلاء المرضى ولا يزال خطر رفض الطعم عند العلاج بـ IFN-α غير واضح. في هذا السياق، لا يمكن التوصية بعلاج عدوى HCV المزمنة بالنسبة للحاصلين على زراعة قلب، وينبغي أن يتم تقييم دواعي الاستعمال على أساس كل حالة على حدة، إذا كانت عدوى HCV مهددة للحياة.

تصنف المبادئ التوجيهية الدولية عدوى HCV المزمن كمانع لزراعة الرئة [165]. وقد أوصى بعض الكُتاب بعلاج المرشحين لزراعة الرئة قبل الزراعة، لكن الخبرة محدودة في هذا الطريق. لا تتوافر أية بيانات عن تأثير عدوى HCV وعلاجها بعد زراعة بنكرياس أو أمعاء دقيقة.

التوصيات

التوصيات

- يمكن لعلاج HCV قبل زراعة الكلية أن يُجنّب وفاة المرضى المرتبطة بالكبد بعد الزراعة، وقد يقي من قصور وظائف الطعم الكلوي لأسباب متعلقة بـ HCV. وحيثما أمكن، ينبغي إعطاء العلاج مضاد الفيروسات لمن يُحتمل حصولهم على زراعة قبل أن يوضعوا في قائمة زراعة الكلية (التوصية ب1)
- يكون العلاج مضاد الفيروسات المعتمد على IFN-α مصحوبًا بخطر عالي لرفض الطعم الكلوي، وينبغي تجنبه إلا إذا كان هناك سبب قوي للعلاج مضاد الفيروسات، مثل التهاب كبد صفراوي ركودي شديد (التوصية أ1)

- مرضى الديال الدموي، خصوصًا من يُعتبرون مرشحين مناسبين لزراعة الكلى، ينبغي التفكير لهم في العلاج مضاد الفيروسات (التوصية أ2)
- ينبغي أن يشمل العلاج مضاد الفيروسات IFN-α مضاد للفيروسات بجرعة منخفضة بالقدر المناسب (التوصية أ1)
- يمكن استخدام ريبافيرين بجرعات منخفضة جدًا، لكن بحذر (التوصية ب2)
- يمكن أن يتم استخدام كلاً من BOC و TVR بحذر مع مرضى ضعف تصفية الكرياتينين، ومن المرجح أن يكون تعديل الجرعة غير ضروري (التوصية ج1)

مدمني المخدرات النشطين والمرضى الذين يحصلون على استبدال مداوم ثابت. مجموعات PWID كبيرة السن المصابة بـ HCV والمزمن وتتناول العلاج بمعدل ضعيف يشكلون نسبة كبيرة من المصابين بمرض الكبد المتقدم وكذا الوفاة المرتبطة بالكبد [166، 167]. في العديد من الدول حيث PWID هي المجموعة الرئيسية المصابة بـ HCV، يرجع 20-25% من الوفيات بين المصابين بـ HCV إلى مرض الكبد و 30-15% إلى أسباب مرتبطة بالمخدرات [17]. يبلغ انتشار HCV بين PWID حوالي 65% [168-170] وأكثر من 80% بين PWID المدى الطويل [169]. HCV الأنماط الجينية 1a، و 1b، و 3a شائعة بين [171 PWID]، بينما 4d شائع بين PWID في أوروبا [172، 173]، و 6 شائع في جنوب شرق آسيا [7]. الإصابة بـ HCV لدى PWID تبلغ 45-5% سنويًا [174، 175]. تشمل العوامل المصاحبة لـ HCV بين PWID كون المصاب أنثى [176]، والعرقية [177]، والسكن غير المستقر [178]، والحقن المتكرر للكوكايين [176، 179]، وقضاء فترة في السجن [180]، وشبكات تبادل الحقن [181] واستعادة أدوات الحقن [179]. ويمكن للتغطية العالية لبرامج خفض الضرر المشترك (مثل، برامج تبادل الإبر وعلاج الاستبدال الأفيوني [OST]) أن تقلل الإصابة بـ HCV [182، 218].

بالرغم من المفاهيم المغلوطة المنتشرة بين المرضى والعاملين في الرعاية الصحية، لم يتم الإبلاغ عن سمية كبد بسبب الهيروين [183] أو الميثادون [184]. أحيانًا ما يزيد الوبورينورفين ناقلات الأمين [185]. نادرًا ما يسبب ميثيلينيدايوكسيميثامفيتامين (MDMA)

الحاصلون على زراعة عضو صلب غير كبدي. يمكن أن تكون عدوى HCV، لدى الحاصلين على زراعة كلية، مصحوبة بمعدل أكبر من تقدم تليف الكبد. تُظهر أغلب الدراسات على مجموعات زراعة الكلية أن إيجابية HCV تكون مصحوبة بضعف الطعم الكلوي وبقاء المريض على قيد الحياة. يعكس جزئيًا ضعف معدل بقاء الطعم على قيد الحياة معدل وفيات مرضى أعلى. بالإضافة إلى هذا، سوف تؤثر حالات خاصة مرتبطة بـ HCV، مثل التهاب كبيبات الكلى وزيادة خطر السكري، على نتائج الطعم. تكون إيجابية HCV مصحوبة بزيادة معدلات الوفاة لجميع الأسباب وللأسباب المرتبطة بالكبد، بالرغم من أن المرض القلبي الوعائي يبقى هو السبب الرئيسي لوفاة المريض [161]. يُعد التشمع مؤشر هام لضعف معدل البقاء على قيد الحياة بعد زراعة الكلية، ويُوصى بعمل تقييم لمرحلة تليف الكبد لكافة المرشحين لزراعة الكلية الذين لديهم HCV إيجابي [162]. بالنسبة للمرضى المصابين بتشمع مثبت وقد فشل معهم علاج HCV بمضاد الفيروسات (أو أنهم غير مؤهلين للحصول عليه)، قد تكون زراعة الكلية وحدها ممنوعة وينبغي التفكير في الزراعة المشتركة للكبد والكلية [163].

يكون علاج عدوى HCV المزمن بـ PegIFN/RBV بالنسبة لمن يحصلون على زراعة كلية مصحوبًا بخطر الرفض الخلوي الحاد أو المزمن بنسبة 30% أو أكثر، مما ينتج عنه خسارة الطعم وانخفاض معدل بقاء المريض على قيد الحياة. لهذا، لعلاج PegIFN/RBV مخاطر إضافية على هؤلاء المرضى، ويجب أن يضع قرار إعطاء علاج مضاد للفيروسات هذه المخاطر في الحسبان. وحيثما أمكن، ينبغي أن يُعالج من يصلحون للحصول على زراعة الكلية من التهاب الكبد سي قبل الزراعة [164].

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

فشل الكبد الحاد نتيجة لسمية كبد مباشرة [186] ولا يُعرّف إلا القليل عن سمية الكبد المرتبطة بالميثامفيتامين [187]. يمكن أن يكون الاستخدام اليومي للحشيش (الغيب الهندي) مصحوبًا بتليف كبد أكثر تقدمًا، بعد التعديل بسبب الكحول والمرض [188]، وبالتنكس الدهني الكبدي [189]. يكون فرط تعاطي الكحول مصحوبًا بخطر أعلى للتشمع [190]. يمكن للتدخين التبغ أن يزيد تقدم التهاب والتليف [19]، لكن توجد حاجة لمزيد من الدراسات [218].

يمكن أن يتم التفكير في علاج PWID من HCV، شريطة أن يرغبوا في الحصول على العلاج وأن يكونوا قادرين ومستعدين للالتزام بمواعيد منتظمة. تتوفر المبادئ التوجيهية للتقييم قبل العلاج للمصابين بـ [17-24] HCV. تقترح دراسات النمذجة أن تطبيق علاج HCV على PWID يمكنه أن يقلل من انتقال المرض [9]، [191]. لا يكون وجود تاريخ IDU واستخدام حديث لمخدر عند بدء العلاج مصحوبًا بـ SVR أقل ويجب اتخاذ قرار العلاج لكل حالة على حدة. PWID ذوي المشاكل الاجتماعية المستمرة وأو الذين لديهم تاريخ من المرض النفسي أو تعاطي متكرر للمخدرات خلال العلاج معرضين لخطر ضعف الالتزام وانخفاض احتمالية تحقيق SVR ويحتاجون لمراقبتهم عن قرب خلال العلاج، كما يحتاجون أيضًا للتدابير دعم أكثر. تشمل العوامل المصاحبة باستقلالية لضعف الالتزام والفشل في إكمال العلاج، بين مدمني المخدرات، تدني مستويات التعليم وعدم استقرار السكن [84]. تشمل العوامل المصاحبة باستقلالية لـ SVR المتدنية، بين مدمني المخدرات، ضعف التواصل الاجتماعي [192]، ووجود تاريخ لاكتئاب غير معالج [193]، والاستخدام المتكرر المستمر للمخدرات خلال العلاج [193]، [218].

غالبًا ما يكون لدى PWID المصابين بـ HCV أمراض مشتركة معقدة اجتماعية وطبية ونفسية، وهو ما يُعقد القرارات المتعلقة بالرعاية [194]. وتُعد قلة المعرفة والتصورات غير الدقيقة بشأن HCV حواجز للحصول على رعاية [195]، [196] HCV. تشمل العوامل المصاحبة لعدم الحصول على علاج HCV تقدم العمر [197]، والأقلية العرقية [197]، وتعاطي المخدرات المستمر أو السابق [194]، [198-200]، والتعاطي المستمر للكحول [197]، [198]، ومرض الكبد المتقدم [199]، والمرض الطبي مشترك الأمراض [197]، [200]، والمرض النفسي [197]، [199]، وعلاج الاستبدال الأفيوني (OST) [194]، [198]. بعض هذه العوامل ذات صلة بـ PWID [218].

تم إعطاء علاج HCV بشكل ناجح لمدمني المخدرات من خلال نماذج سريرية مختلفة، بما في ذلك داخل عيادات التهاب الكبد الفيروسي ومرض الكبد في مستشفيات عامة، وعيادات علاج الإدمان، وعيادات OST، وسجون، وعيادات مجتمعية. استراتيجيات تعزيز الالتزام بالعلاج المذكورة في قسم 'الالتزام بالعلاج' [218].

بشكل عام، أظهرت الدراسات أن وجود تاريخ IDU لا يؤثر على الالتزام [84]، [85]، أو إكمال العلاج [84]، [201] أو SVR. بالفعل، للتعاوي الحديث للمخدرات عند بدء العلاج تأثير محدود على الالتزام [84]، [85]، أو إكمال العلاج [202-204]، أو [203-206] SVR. ومع هذا، ذكرت دراسة معدل متدني لاكتمال العلاج بالنسبة لمن تعاطوا مخدرات حديثًا عند بدء العلاج [202]. لا يبدو أن التعاطي العرضي للمخدرات خلال العلاج يؤثر على الالتزام [84]، أو إكمال العلاج [84]، [204]، أو [206]، [204] SVR. ومع هذا، لوحظ معدل متدني للالتزام [84]، [85] و [207]، [94] SVR لدى الأشخاص الذين يتعاطون المخدرات بشكل متكرر (يوميًا/كل يومين) خلال العلاج. عندما يحدث التوقف فإنه غالبًا ما يحدث مبكرًا خلال العلاج [208]. وبالنسبة للمرضى الملتزمين، ليس لتعاطي الكحول تأثير سلبي على [102] SVR. ليس لعلاج HCV تأثير على العلاج المعتمد على العقاقير أو زيادة تعاطي العقاقير [206]، [218].

استبعدت برامج التطوير السريري لـ DAA الأفراد أصحاب التعاطي النشط للمخدرات، لكن الكثير من التجارب احتوت من هم في OST. لم يتم عرض بيانات نتائج العلاج والسلامة المعتمدة على DAA في تجارب سريرية على مجموعات من الأفراد الموجودين في OST. تم إجراء دراسات تفاعلات الأدوية على TVR وميثادون [209] وبوبرينورفين [210]، بدون ملاحظة تفاعلات سريرية هامة. أجريت دراسات التفاعلات أيضًا على BOC مع ميثادون وبوبرينورفين، ولم تُلاحظ تغيرات سريرية هامة في التعرض لميثادون وبوبرينورفين [211]، [212]، [218].

بالإضافة إلى OST، يكثر استخدام مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان والمهدئات على المرضى أو يتم استخدامها مع المرضى المصابين بمشكلات إيمان. يمكن أن يتم استخدام سيالوبرام، والأكثر ترجيحًا سيالوبرام، مع كلا PIs الخاصين بـ HCV. يمكن اعتبار زولبيديم آمن. وبسبب تثبيط CYP3A4 بواسطة PIs، ينبغي عدم أخذ ميدازولام والبرازولام مع BOC و TVR. وينبغي عدم أخذ بيموزيد مع BOC و TVR. يتورط CYP3A4 أيضًا في أيض سيرترالين وميرتازابين. في المقابل، يمكن التفكير في أولانزابين بدون تفاعلات كبيرة. ويبدو أن فلوكستين وباروكستين آمنان مع BOC و TVR [213-216]، [218].

بالطبع، لم يتم إجراء دراسات حرائك دوائية على تعاطي العقاقير الترفيهية وغير المشروعة. ومع هذا فإن الأهمية العملية بالنسبة للمرضى الذين لديهم خلفية تعاطي مخدرات واضحة. الهيروين، باعتباره مشتق ثنائي الأسيتيل 3،6- من المورفين، يحدث له أيض جيد بشكل رئيسي بواسطة CY-P3A4. وبسبب هذا، تُعد زيادة مستويات الهيروين ممكنة عند استخدام BOC أو TVR. ولسوء الحظ لا تتوفر بيانات عن الحرائك الدوائية. وبالنسبة لتتراهيدروكانابينول (THC)، من غير المرجح حدوث تفاعل جذري. وينبغي تجنب الاستخدام المتزامن لأمفيتامين (MDMA) وإكستاسي (PMA، PMMA). يمكن أن تكون تبعات الجرعة الزائدة قاتلة بسبب فرط الحرارة، أو اضطراب النظم القلبي، أو فشل الكبد. وبسبب تعقد أيض الكوكايين فإن تأثير الاستخدام المصاحب لـ BOC أو TVR من الصعب التنبؤ به وينبغي تجنبه. ويسري الأمر نفسه على تعاطي الكوكايين الكراك (الكوكايين الصلب). يمكن لتفاعلات الباربيتورات والبنزوديازيبينات مع TVR و BOC أن تزيد مستويات الباربيتورات والبنزوديازيبينات (مما ينتج عنه جرعة ميدازولام يُحتمل أن تكون مهددة للحياة)، كما تقلل أيضًا من مستويات TVR و BOC، وبالتالي تؤثر على الفعالية مضادة الفيروسات. باختصار، ينبغي تجنب تعاطي العقاقير غير المشروعة خلال العلاج مضاد الفيروسات بـ TVR و BOC [217-219].

نسبة المرضى الذين لديهم تاريخ من IDU الخاضعين لزراعة كبد من أجل تشمع مرتبط بـ HCV أو HCC هي 5-10% [220]، [221]. العودة لتعاطي المخدرات بعد الزراعة نادرة [220]، [221]. تشمل معايير الاختيار لزراعة الكبد: 6-24 شهور من الامتناع عن تعاطي المخدرات، ومرض نفسي متحكم فيه، ووجود شبكات دعم اجتماعي ثابتة [221]، [222]. ولا يُعد OST مانعًا [218]، [220]، [222-228].

- ينبغي أن يتم اختبار روتيني وطوعي لـ PWID بحثًا عن الأجسام المضادة لـ HCV وإن كانت النتيجة سلبية فكل 6-12 شهر (التوصية ب1)
- ينبغي تزويد PWID بمعدات حقن عقاقير نظيفة ووصول إلى OST كجزء من برامج خفض الضرر المنتشر، بما في ذلك داخل السجون (التوصية ب1)
- ينبغي أن يشمل التعليم ما قبل العلاجي مناقشات لانتقال HCV، وعوامل الخطر المصاحبة لتقدم التليف، والعلاج، وخطر عودة العدوى، واستراتيجيات خفض الضرر (التوصية ب1)
- ينبغي تقديم المشورة لـ PWID من أجل تخفيف تعاطي الكحول، أو الامتناع إذا كان هناك دليل على مرض كبد متقدم (التوصية أ1)
- ينبغي تقديم المشورة لـ PWID من أجل تخفيف تعاطي الحشيش (القطب الهندي)، أو الامتناع إذا كان هناك دليل على مرض كبد متقدم (التوصية ب2)
- ينبغي التفكير في علاج PWID من HCV بالنظر لكل حالة على حدة وتقديم العلاج في إطار فريق متعدد التخصصات (التوصية أ1)
- ينبغي أن يشمل التقييم قبل العلاجي تقييم للسكن، والتعليم، والمشاكل الثقافية، والتواصل الاجتماعي والدعم، والحالة المالية، والتغذية، وتعاطي الكحول والمخدرات. ينبغي أن يتم ربط PWID بخدمات الدعم الاجتماعي ودعم النظراء، إن توفر هذا (التوصية أ1)
- لا يكون وجود تاريخ IDU واستخدام حديث لمخدر عند بدء العلاج مصحوبًا بـ SVR أقل ويجب اتخاذ قرار العلاج لكل حالة على حدة (التوصية ب1)
- من يتعاطون المخدرات والكحول أو أي مرضى آخرين لديهم مشاكل اجتماعية مستمرة و/أو تاريخ لمرض نفسي، ومن يتعاطون المخدرات بشكل متكرر خلال العلاج، معرضون لخطر تدني الالتزام وانخفاض احتمالية تحقيق SVR. ويحتاجون إلى مراقبتهم أكثر عن كثب خلال العلاج كما يحتاجون لدعم متعدد التخصصات أكثر كثافة (التوصية ب1)
- توجد حاجة لتقييم سلامة وفعالية TVR و BOC على PWID (التوصية ج1)
- يمكن أن يتم استخدام TVR و BOC على PWID في OST (التوصية ب1). لا يتطلب العلاج TVR و BOC ميثادون محدد وتعديل جرعة بوبرينورفين، لكن ينبغي الاهتمام بمراقبة علامات السمية الأفيونية أو الانسحاب (التوصية ب1)
- ينبغي التفكير في استخدام TVR و BOC على PWID حسب كل حالة على حدة، لكن من لديهم مرض كبد مبكر يمكن أن يُنصَحوا بانتظار مزيد من البيانات و/أو التطور المحتمل لعلاجات محسنة معتمدة على DAA (التوصية ب1)
- ينبغي زيادة الوعي بأن زراعة الكبد هي خيار علاجي لمن لديهم تاريخ IDU (التوصية ب2)
- ليس OST ممانع لزراعة الكبد وينبغي عدم نصح المنخرطين في OST بخفض أو إيقاف العلاج (التوصية أ1)

عدوى HCV المزمنة شائعة أيضًا بين المصابين بفقر الدم المنجلي. لم يتم نشر تجارب على علاج مضاد فيروسات لهذه المجموعة. عولجت حالات فردية بـ PegIFN/RBV بشكل ناجح. وفي غياب الدراسات المنشورة لفحص سلامة BOC و TVR في علاج مرضى الاعتلالات الهيموجلوبينية، لا يوجد سبب للاعتقاد أن هذان العقاران ممنوع استعمالهما تحديدًا. فكلاهما مصحوب بفقر الدم عند استخدامه مع PegIFN/RBV، وبالتالي قد توجد حاجة لنقل الدم.

الاعتلالات الهيموجلوبينية. الاعتلال الهيموجلوبيني شائع الارتباط بالتهاب الكبد سي المزمن هو التلاسيميا الكبرى، وهو ما يتطلب نقل دم متكرر وهو شائع في البلدان حيث إمدادات فرز الدم قد تكون، أو كانت، أقل مما هو مثالي. في التجارب السريرية القليلة المنشورة، كان لدى هؤلاء المرضى معدل أعلى للإصابة بفقر الدم خلال العلاج PegIFN/RBV. لهذا، يمكن علاجهم بعلاج توليفة معيارية، لكن ينبغي علاج هذه المضاعفات بعناية بعوامل نمو ونقل دم عند الحاجة [229].

بجرعة 1.5 ميكروجرام/كجم/الأسبوع، لمدة 24 أسبوعًا. يمكن أن يعاد علاج المرضى الذين يفشلون في تحقيق SVR بهذا النظام لمدة 48 أسبوعًا، مع أو بدون ريبافيرين بالجرعات المعتادة. وبالنسبة للمصابين بعدوى النمط الجيني 1 الذين يفشلون في الاستجابة لمعالجة أحادية بـ IFN-α، يمكن أن يتم التفكير أيضًا في علاج ثلاثي معتمد على PI ومشتمل على TVR أو BOC. لا يوجد حاليًا دواعي لأخذ IFN-α كتنقيح بعد التعرض في غياب انتقال HCV موثق.

التوصيات

- يوصى بالمعالجة الأحادية بـ IFN-α مضاد للفيروسات (IFN-α2a) مضاد للفيروسات، 180 ميكروجرام/كجم/الأسبوع، لمدة 24 أسبوع) لمرضى التهاب الكبد سي الحاد، وتحقق SVR فيما يصل إلى 90% من المرضى المعالجين (التوصية ب2)

- المرضى الذين يفشلون في الاستجابة للمعالجة الأحادية ينبغي إعادة علاجهم بـ PegIFN/RBV أو بعلاج ثلاثي معتمد على PI (التوصية ج2)

منظور العلاجات الجديدة والتي في طور الظهور

غيرت مثبطات البروتياز، و TVR، و BOC علاج عدوى HCV المزمن لكنها لم تبدل. وهي مصرح بها فقط لعدوى النمط الجيني 1، وتبقى نتيجة العلاج الثلاثي معتمدة على استخدام IFN وعلى حساسية المريض والفيروس للعلاج بـ IFN وريبافيرين. بالتالي، كان التأثير الأكبر على علاج مرضى HCV النمط الجيني 1 الذين لم يسبق علاجهم وعلى علاج مرضى HCV النمط الجيني 1 الذين انتكسوا بعد علاج سابق بـ PegIFN/RBV. الآثار الجانبية للعلاج الثلاثي كبيرة، تحديدًا بالنسبة للمرضى المصابين بتشمع. تبقى معدلات الاستجابة لعلاج ثلاثي بالنسبة للمرضى أصحاب الاستجابة السابقة الجزئية والصفيرية لـ PegIFN/RBV مخيبة للآمال، تحديدًا بالنسبة للمصابين بتشمع، وبالرغم من فترة علاج أطول.

في هذه الأثناء، نحتمى بنتائج التجارب على عقاقير DAA والتوليفات، بما في ذلك النظم الخالية من IFN [25]. وقد تم الإبلاغ عن معدلات SVR تتجاوز 90% بالنسبة لفترة العلاج البالغة 12 أسبوعًا. تواصل أغلب الدراسات التركيز على عدوى النمط الجيني 1، ويستبعد أغلبها التشمع. ومع هذا، يتشارك الأطباء والمرضى التفاوض بأن مضادات الفيروسات التي تظهر حديثًا سوف تعالج كافة الأنماط الجينية، مع تحقيق الشفاء للغالبية ومع القليل من الآثار الجانبية في علاج قصير الفترة. وما يعكس هذا التفاؤل هو أن العديد من الأطباء ومرضى HCV من كافة الأنماط الجينية يختارون إرجاء، بدلاً من الانتقال إلى العلاج المزدوج أو الثلاثي. يُرجح أن تقييم مرحلة مرض الكبد هو العامل الرئيسي الذي يؤثر على ذلك الخيار. ومع هذا، يتباين بين الخبراء الحد الأدنى اللازم للإرجاء مقابل العلاج الفوري، ومن المرجح أنه يتغير كاستجابة لنتائج أحدث التجارب. كنتيجة لقصور العلاج المزدوج والثلاثي، وما يعكس تفاؤنا بشأن العقاقير محل التطوير، فإن عياداتنا ممثلة بالمرضى المشحونين بتوقعات كبرى لكنها واقعية بأنهم سوف ينالوا الشفاء بواسطة نظام مضاد للفيروسات غير مؤلم، وليس في المستقبل البعيد. وحيثما أمكن، ينبغي

ينبغي أن تتم متابعة منتظمة للمرضى الذين لم يُعالجوا من التهاب الكبد سي المزمن ومن فشلوا في الاستجابة لعلاج سابق. وينبغي توثيق سبب (أسباب) عدم العلاج وفشل العلاج بوضوح. بالنسبة للمرضى الذين فشل معهم علاج سابق بـ PegIFN/RBV أو علاج ثلاثي معتمد على PI، ينبغي أن يوثق بوضوح نمط الاستجابة الفيروسيّة والفشل. ينبغي أن تشمل المراجعة تقييم لأهلية المريض لتجارب سريرية بحثية على DAAS، والأهلية لإعادة العلاج بعقاقير مرخصة حديثًا، عند توفرها. أوصت المبادئ التوجيهية السابقة بعمل خزعة كبد كل 3 إلى 5 سنوات. وبالطرق غير الغزوية، يمكن عمل فحص أكثر تكرارية. بالتالي، ينبغي تقييم المرضى غير المعالجين كل فترة تتراوح من عام إلى عامين بطريقة لا غزوية. وينبغي أن يخضع المصابون بالتشمع لفحص محدد بحثًا عن HCC كل 6 شهور.

التوصيات

- ينبغي أن يتم بانتظام متابعة مرضى التهاب الكبد سي المزمن الذين لم يُعالجوا وكذا من فشل معهم علاج سابق (التوصية ج2)
- الطرق غير الغزوية للتليف الذي يتقدم مناسبة بأفضل شكل لتقييم المتابعة بفواصل زمنية (التوصية ج2)
- يجب أن تتم مواصلة الفحص إلى أجل غير مسمى بحثًا عن HCC لدى مرضى التشمع (التوصية ا2)

علاج التهاب الكبد سي الحاد

أغلب مرضى التهاب الكبد سي الحاد عديمي الأعراض، لكن يُتوقع معدل عالي من الإزمان (90-50%). المرض المصحوب بأعراض، وكون المريضة أنثى، وحدائة السن، وتعدد الأشكال الجينية في الناحية السابقة للجنين IL28B كلها كانت معاملات مصحوبة بالاختفاء الفيروسي العفوي، لكن لا أحد من هذه المعاملات يتنبأ بدقة بالشفاء العفوي على المستوى الفردي.

ينبغي التفكير في العلاج مضاد الفيروسات لمرضى التهاب الكبد سي الحاد، وذلك لمنع التقدم إلى التهاب كبد سي مزمن. وقد تم الإبلاغ عن معدلات SVR عالية (أكبر من 90%) مع المعالجة الأحادية بـ IFN-α مضاد الفيروسات، وذلك تحديدًا في سلسلة من المرضى المصحوبين بأعراض، بغض النظر عن النمط الجيني لـ HCV. المعالجة التوليفية بريبافيرين لا تزيد معدل SVR في هذه الحالة، لكن قد يتم التفكير فيها خلال علاج المرضى أصحاب الاستجابة البطيئة والمؤثرات السلبية الأخرى للاستجابة للعلاج [230-236]. لا تتوفر بيانات عن استخدام العلاج الثلاثي على هذه المجموعة.

لم تثبت بعد بشكل قوي النقطة الزمنية المثالية لبده العلاج. يُقدر بعض الباحثين أن بده ارتفاع ALT، مع أو بدون أعراض سريرية، قد يكون هو النقطة الزمنية المثالية للعلاج [237-240]. وقد اقترح أيضًا أنه ينبغي متابعة المرضى بتحديد كمية الـ RNA الخاص بـ HCV كل 4 أسابيع وأنه ينبغي فقط علاج من يبقى HCV لديهم إيجابيًا بعد 12 أسبوعًا من بداية الظهور [241]. ينبغي أن يعتمد علاج التهاب الكبد سي الحاد على علاج أحادي بـ IFN-α مضاد للفيروسات، أي IFN-α2a مضاد للفيروسات بجرعة 180 ميكروجرام/الأسبوع، أو IFN-α2b مضاد للفيروسات

- [7] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and assignment web resource. *Hepatology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26744> [Epub ahead of print, PubMed PMID: 24115039].
- [8] Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342–355.
- [9] Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. *Hepatology* 2007;46:623A.
- [10] Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;54:1137–1144.
- [11] van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799–1812.
- [12] Esteban JI, Saulede S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148–162.
- [13] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–431.
- [14] John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010;53:245–251.
- [15] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:448–458.
- [16] Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010.
- [17] McDonald SA, Hutchinson SJ, Bird SM, Mills PR, Dillon J, Bloor M, et al. A population-based record linkage study of mortality in hepatitis C-diagnosed persons with or without HIV coinfection in Scotland. *Stat Methods Med Res* 2009;18:271–283.
- [18] Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* 2011;31:331–339.
- [19] Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009;29:89–99.
- [20] Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:657–665.
- [21] Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57:663–670.
- [22] Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Medkour F, Pawlowsky JM, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54:1123–1129.
- [23] Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010;51:201–209.
- [24] Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: a case-control study. *Hepatol Res* 2006;36:201–208.
- [25] Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C – one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:595–610.
- [26] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–725.
- [27] Chevaliez S, Pawlowsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048.
- [28] Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:S43–S48.
- [29] Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
- [30] Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–1126.

تشجيع المرضى على المشاركة في التجارب السريرية، وهو أمر ضروري من أجل التطوير المناسب وترخيص العقاقير والنظم الجديدة مضادة الفيروسات. ويبدو من المرجح أنه سيتوفر تنفق ثابت من العقاقير إلى الأسواق. ومع هذا، سيكون للعديد من هذه العقاقير القليل من التعرض للمجموعات صعبة العلاج المصابة بتشمع، أو فشل كبد، أو فشل كلوي، أو عدوى HIV مصاحبة وأشكال أخرى من كبت المناعة. ومن غير المرجح أيضاً أن يكون لها تعرض كبير للمرضى المصابين بأمراض أخرى تتطلب العلاج بعدد من العقاقير التي سوف تتفاعل بعدد من الطرق مع مضادات الفيروسات الجديدة. نحتاج للحذر في رفع سقف التوقعات للمرضى الذين من الصعب علاجهم. ونحتاج أيضاً للتركيز على المشكلات المستقبلية المحتملة لتقديم الخدمة، وهي المشكلة التي لا تتناولها هذه المبادئ التوجيهية إلى حد كبير. كما أن تراكم المرضى الذين من الصعب علاجهم، بالإضافة إلى “تخزين” المرضى الذين من السهل علاجهم نسبياً، متبوعاً كل هذا بتسويق وتوفر عدد من نظم DAA، سوف يخلق تحدي عملي ولوجيستي كبير. يحتاج الأطباء إلى اكتساب الخبرة المناسبة، وتطوير توفير خدمة مناسبة، وضمان تمويل ملائم ومتناسب لعلاج هذه المجموعة. وسوف يؤدي الفشل في تحقيق أي من هذه النواحي إلى الحد من السعة الكبيرة المحتملة نتيجة للتطورات الحديثة والمستمرة على العقاقير.

تعارض المصالح

أليسيو أجهيمو: منحة ودعم بحث: Roche, Gilead Sciences. المجلس الاستشاري: Roche. تحدث وتدریس: Roche, Janssen, Merck. هيلموت ديولدر: لا إقصاحات ذات صلة. ديفيد موتيمر: مستشار لدى Roche, MSD, Janssen, Gilead, Boehringer-Ingelheim, BMS, AbbVie. فرانيسكو نيجرو: مستشار لدى Roche, MSD, Janssen, Gilead. تمويل أبحاث غير محدود من Roche و Novartis. جيرت روبايس: المجلس الاستشاري: Merck, Gilead, Janssen. تحدث وتدریس: Janssen, Merck. منحة ودعم بحث: Merck. ستيفان ريدر حضر المجالس الاستشارية و/أو عمل كمستشار لدى Janssen, MSD, Roche, Boehringer. فابيان زوليم: مستشار لدى Janssen و BMS و Gilead. شكر يشكر المساهمون أندرو فيرجوسون و (Lampyr Media (<http://lampyrmedia.com/>) على المساعدة التحريرية.

المراجع

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
- [2] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107–115.
- [3] Hepatitis C. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:65–69.
- [4] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;31:30–60.
- [5] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe, a review of available epidemiological data. Geneva: European Association for the Study of the Liver; 2013. www.easl.eu.
- [6] Rantala M, van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Eur Surveill* 2008;13(21): <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880>>.

- [31] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [32] Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
- [33] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
- [34] Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:e118.
- [35] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
- [36] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multi-centre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434–441.
- [37] Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–1206.
- [38] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.
- [39] Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014–1024.
- [40] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [41] Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- [42] Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350–1359.
- [43] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–593.
- [44] Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012;143:e601–e605.
- [45] Buti M, Agarwal K, Horsmans YJ, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. OPTIMIZE trial: non-inferiority of twice-daily telaprevir vs. administration every 8 h in treatment-naive, genotype 1 HCV infected patients. In: 63rd annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 9–13; 2012 [abstract LB8].
- [46] Marcellin P, Forns X, Goester T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 h with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459–468, [quiz e414].
- [47] Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:554–563.
- [48] Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012;56:2039–2050.
- [49] De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology* 2012;55:336–342.
- [50] Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:3880–3891.
- [51] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007;46:22–31.
- [52] Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010;52:832–838.
- [53] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
- [54] Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1897–1903.
- [55] Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124–134.
- [56] Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954–960.
- [57] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451–458.
- [58] Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600–609.
- [59] Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97–103.
- [60] Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645–652.
- [61] Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43–50.
- [62] Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25–31.
- [63] Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs. 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086–1097.
- [64] Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688–1694.
- [65] Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 vs. 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451–460.
- [66] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503–512, [512 e501].
- [67] Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010;52:1201–1207.
- [68] Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, Zeuzem S, Herrmann E. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:884–890.
- [69] Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 vs. 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35–42.
- [70] Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609–2617.
- [71] von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522–527.

- [72] Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 vs. 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553-559.
- [73] Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-651.
- [74] Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721-727.
- [75] Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-999.
- [76] Berg T, Shiffman ML, Zeuzem S, Berg CP, de Figueiredo-Mendes C, Dore GJ, et al. 48 Weeks of peginterferon alfa-2a/ribavirin improves SVR24 and decreases relapse across HCV genotype 2/3 patient subgroups not achieving a rapid virological response: N-CORE study. *J Hepatol* 2013;58:S323.
- [77] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-S244.
- [78] Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273-1279.
- [79] Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alfa. *Hepatology* 2007;46:371-379.
- [80] Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-1311.
- [81] Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450-1458.
- [82] Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974-984.
- [83] Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C - building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:14-27.
- [84] Grebely J, Matthews GV, Hellard M, Shaw D, van Beek I, Petoumenos K, et al. Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. *J Hepatol* 2011;55:76-85.
- [85] Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011;31:516-524.
- [86] Smith SR, Wahed AS, Kelley SS, Conjeevaram HS, Robuck PR, Fried MW. Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment. *Ann Pharmacother* 2007;41:1116-1123.
- [87] Evon DM, Simpson K, Kixmiller S, Galanko J, Dougherty K, Golin C, et al. A randomized controlled trial of an integrated care intervention to increase eligibility for chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1777-1786.
- [88] Grebely J, Knight E, Genoway KA, Viljoen M, Khara M, Elliott D, et al. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:270-277.
- [89] Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med* 2011;364:2199-2207.
- [90] Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrilles-Blanc V, Niang B, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:781-785.
- [91] Schmidt C, Schulte B, Gansefort D, Goelz J, Gerken G, Scherbaum N, et al. Optimizing HCV therapy: the impact of psychoeducation on retention and SVR in opiate substituted patients. *Hepatology* 2011;54:821A-822A.
- [92] Lindenburg CE, Lambers FA, Urbanus AT, Schinkel J, Jansen PL, Krol A, et al. Hepatitis C testing and treatment among active drug users in Amsterdam: results from the DUTCH-C project. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:23-31.
- [93] Waizmann M, Ackermann G. High rates of sustained virological response in hepatitis C virus-infected injection drug users receiving directly observed therapy with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) and once-daily ribavirin. *J Subst Abuse Treat* 2010;38:338-345.
- [94] Grebely J, Raffa JD, Meagher C, Duncan F, Genoway KA, Khara M, et al. Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1519-1525.
- [95] Bonkovsky HL, Tice AD, Yapp RG, Bodenheimer Jr HC, Monto A, Rossi SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2757-2765.
- [96] Sylvestre DL, Zweben JE. Integrating HCV services for drug users: a model to improve engagement and outcomes. *Int J Drug Policy* 2007;18:406-410.
- [97] Norman J, Walsh NM, Mugavin J, Stoope MA, Kellsall J, Austin K, et al. The acceptability and feasibility of peer worker support role in community based HCV treatment for injecting drug users. *Harm Reduct J* 2008;5:8.
- [98] Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:368-373.
- [99] Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:203. [author reply 203].
- [100] Weiss JJ, Alcorn MC, Rabkin JG, Dieterich DT. The critical role of medication adherence in the success of boceprevir and telaprevir in clinical practice. *J Hepatol* 2012;56:503-504.
- [101] Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-644.
- [102] Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607-1616.
- [103] Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334-340.
- [104] Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcató L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110:167-171.
- [105] Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188-199.
- [106] Serfaty L, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012;61:1473-1480.
- [107] Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, Pandya PK, Sheikh MY, Vierling JM. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2012;56:464-473.
- [108] Thevenot T, Cadranel JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377-383.
- [109] Stickel F, Helbling B, Heim M, Geier A, Hirschi C, Terziroli B, et al. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19:77-87.
- [110] Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnavi B. Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:88-93.
- [111] Poordad F, Lawitz EJ, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, et al. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction vs. erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. *J Hepatol* 2012;56:S559.
- [112] Tandon P, Doucette K, Fassbender K, Vandermeer B, Durec T, Dryden DM. Granulocyte colony-stimulating factor for hepatitis C therapy-associated neutropenia: systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat* 2011;18:e381-e393.
- [113] McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-2236.
- [114] Homeida S, Ebdon C, Batty P, Jackson B, Kolade S, Bateman C, et al. New thrombopoietin receptor agonists for platelet disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012;48:293-301.
- [115] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57:1379-1390.

- [116] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40:S336-S338.
- [117] Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004;39:1540-1543.
- [118] Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:148-154.
- [119] Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058-1069.
- [120] Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281-1284.
- [121] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
- [122] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
- [123] Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:81, [e84; quiz e85].
- [124] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-288, [288 e281].
- [125] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-2593.
- [126] Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54:1014-1020.
- [127] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-687.
- [128] Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389-396.
- [129] Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719-728.
- [130] Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255-262.
- [131] Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-256.
- [132] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
- [133] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679-687.
- [134] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830-836.
- [135] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492-499.
- [136] Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-650.
- [137] Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746-1756.
- [138] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274-287.
- [139] Selzner N, Guindi M, Renner EL, Berenguer M. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol* 2011;55:207-217.
- [140] Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011;54:20-27.
- [141] Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng HP, et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology* 2012;56:1622-1630.
- [142] Coilly A, Roche B, Botta-Fridlund D, Leroy V, Pageaux P, Si-Ahmed S, et al. Efficacy and safety of protease inhibitors for severe hepatitis C recurrence after liver transplantation: a first multicentric experience. *J Hepatol* 2012;56:S21.
- [143] Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-1713.
- [144] Solas C, Pambrun E, Winnock M, Salmon D, Poizot-Martin I, Dominguez S, et al. Ribavirin and abacavir drug interaction in HIV-HCV coinfecting patients: fact or fiction? *AIDS* 2012;26:2193-2199.
- [145] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.
- [146] Opravil M, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, Snoeck E, Chung RT, Tietz A, et al. The dose-response relationship of peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of patients coinfecting with HIV-HCV. *HIV Clin Trials* 2012;13:33-45.
- [147] Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142-152.
- [148] Dieterich D, Soriano V, Sherman K, Girard P-M, Rockstroh J, Adiwijaya B, et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected patients: a 24-week treatment interim analysis. In: 19th conference on retroviruses and opportunistic infections, seattle, WA, March 5-8; 2012 [abstract 46].
- [149] Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir vs. placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:597-605.
- [150] Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55:1620-1628.
- [151] European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011;25:399-409.
- [152] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecker WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688-694.
- [153] Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487-1490.
- [154] Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1071-1081.
- [155] Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, et al. Pegylated interferon alpha-2a vs. standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. *Gut* 2008;57:525-530.
- [156] Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D, et al. Low-dose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:242-248.
- [157] Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tsai HB, Hung PH, Hsu SJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009;58:314-316.

- [158] Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, et al. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:619-628.
- [159] van Heeswijk R, Vandevorde A, Boogaerts G, De Paep E, van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S492.
- [160] Basu PP, Siriki R, Shah NJ, Farhat S, Mittimani K, Atluri S, et al. Telaprevir with adjusted dose of ribavirin in naïve CHC-G1: efficacy and treatment in CHC in hemodialysis population. *Target C (RCT)*. *J Hepatol* 2013;58:S30-S31.
- [161] Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165-1171.
- [162] Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-437.
- [163] Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874-880.
- [164] Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613-624.
- [165] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.
- [166] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajdien M, et al. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011;18:32-41.
- [167] Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006;101:1771-1777.
- [168] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
- [169] Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008;168:1099-1109.
- [170] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571-583.
- [171] Pybus OG, Cochrane A, Holmes EC, Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect Genet Evol* 2005;5:131-139.
- [172] van Asten L, Verhaest I, Lamzira S, Hernandez-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, et al. Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *J Infect Dis* 2004;189:292-302.
- [173] de Bruijne J, Schinkel J, Prins M, Koekkoek SM, Aronson SJ, van Ballegoijen MW, et al. Emergence of hepatitis C virus genotype 4: phylogenetic analysis reveals three distinct epidemiological profiles. *J Clin Microbiol* 2009;47:3832-3838.
- [174] van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, et al. Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. *Eur J Epidemiol* 2007;22:183-193.
- [175] Mehta SH, Astemborski J, Kirk GD, Strathdee SA, Nelson KE, Vlahov D, et al. Changes in blood-borne infection risk among injection drug users. *J Infect Dis* 2011;203:587-594.
- [176] Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, Li K, Sherlock CH, Rekart ML, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *CMAJ* 2001;165:889-895.
- [177] Maher L, Li J, Jalaludin B, Chant KG, Kaldor JM. High hepatitis C incidence in new injecting drug users: a policy failure? *Aust N Z J Public Health* 2007;31:30-35.
- [178] Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health* 2009;9:270.
- [179] Roy E, Alary M, Morissette C, Leclerc P, Boudreau JF, Parent R, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence among Canadian intravenous drug users. *Int J STD AIDS* 2007;18:23-27.
- [180] Bruneau J, Daniel M, Kestens Y, Abrahamowicz M, Zang G. Availability of body art facilities and body art piercing do not predict hepatitis C acquisition among injection drug users in Montreal, Canada: results from a cohort study. *Int J Drug Policy* 2010;21:477-484.
- [181] Aitken C, Lewis J, Hocking J, Bowden D, Hellard M. Does information about IDUs' injecting networks predict exposure to the hepatitis C virus? *Hepat Monthly* 2009;9:17-23.
- [182] Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 2011;106:1978-1988.
- [183] Rehm J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:137-143.
- [184] Kreek MJ, Dodes L, Kane S, Knobler J, Martin R. Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. *Ann Intern Med* 1972;77:598-602.
- [185] Petry NM, Bickel WK, Piasecki D, Marsch LA, Badger GJ. Elevated liver enzyme levels in opioid-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine. *Am J Addict* 2000;9:265-269.
- [186] Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998;29:394-397.
- [187] Karch SB, Stephens BG, Ho CH. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *J Forensic Sci* 1999;44:359-368.
- [188] Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:63-71.
- [189] Hezode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;134:432-439.
- [190] Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998;27:1730-1735.
- [191] Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012;55:49-57.
- [192] Dore GJ, Hellard M, Matthews GV, Grebely J, Haber PS, Petoumenos K, et al. Effective treatment of injecting drug users with recently acquired hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:e121-e122.
- [193] Alvarez-Uria G, Day JN, Nasir AJ, Russell SK, Vilar FJ. Factors associated with treatment failure of patients with psychiatric diseases and injecting drug users in the treatment of genotype 2 or 3 hepatitis C chronic infection. *Liver Int* 2009;29:1051-1055.
- [194] Conway B, Grebely J, Tossonian H, Lefebvre D, de Vlaming S. A systematic approach to the treatment of HIV and hepatitis C virus infection in the inner city: a Canadian perspective. *Clin Infect Dis* 2005;41:S73-S78.
- [195] Grebely J, Genoway KA, Raffa JD, Dhadwal G, Rajan T, Showler G, et al. Barriers associated with the treatment of hepatitis C virus infection among illicit drug users. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:141-147.
- [196] Doab A, Treloar C, Dore GJ. Knowledge and attitudes about treatment for hepatitis C virus infection and barriers to treatment among current injection drug users in Australia. *Clin Infect Dis* 2005;40:S313-S320.
- [197] Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Giordano TP, Petersen LA, El-Serag HB. Importance of patient, provider, and facility predictors of hepatitis C virus treatment in veterans: a national study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:483-491.
- [198] Gidding HF, Law MG, Amin J, Macdonald GA, Sasadeusz JJ, Jones TL, et al. Predictors of deferral of treatment for hepatitis C infection in Australian clinics. *Med J Aust* 2011;194:398-402.
- [199] Bini EJ, Brau N, Currie S, Shen H, Anand BS, Hu KQ, et al. Prospective multicenter study of eligibility for antiviral therapy among 4084 U.S. veterans with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1772-1779.
- [200] Kanwal F, Hoang T, Spiegel BM, Eisen S, Dominitz JA, Gifford A, et al. Predictors of treatment in patients with chronic hepatitis C infection - role of patient vs. nonpatient factors. *Hepatology* 2007;46:1741-1749.
- [201] Robaey G, Van Vlierberghe H, Mathei C, Van Ranst M, Bruckers L, Buntinx F. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:159-166.
- [202] Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009;49:561-573.
- [203] Papadopoulos V, Gogou A, Mylopoulou T, Mimidis K. Should active injecting drug users receive treatment for chronic hepatitis C? *Arq Gastroenterol* 2010;47:238-241.

- [204] Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, Karatapanis S, Tiniakou E, Papatheodoridis GV, et al. Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010;30:1454–1460.
- [205] Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, et al. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 2008;15:747–752.
- [206] Sasadeusz JJ, Dore G, Kronborg I, Barton D, Yoshihara M, Weltman M. Clinical experience with the treatment of hepatitis C infection in patients on opioid pharmacotherapy. *Addiction* 2011;106:977–984.
- [207] Sylvestre DL, Litwin AH, Clements BJ, Gourevitch MN. The impact of barriers to hepatitis C virus treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *J Subst Abuse Treat* 2005;29:159–165.
- [208] Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004;40:120–124.
- [209] van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, et al. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S491–S492.
- [210] Luo X, Trevejo J, Van Heeswijk R, Garg V. No significant effect of the HCV protease inhibitor telaprevir on pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine in HCV-negative volunteers. *Global Antivir J* 2011;7:116–117.
- [211] Hulskotte E, Feng H, Bruce R, Webster L, Xuan F, Lin W, et al. Pharmacokinetic interaction between HCV protease inhibitor boceprevir and methadone or buprenorphine in subjects on stable maintenance therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:169–170.
- [212] Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxi A, Foster G, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol* 2013;58:792–800.
- [213] Van Heeswijk R, Boogaerts G, De Paepe E, Van Solingen-Ristea R, Garg V, Beumont M. The pharmacokinetic interaction between escitalopram and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. In: Fifth international workshop on clinical pharmacology of hepatitis therapy, Boston, MA, June 23–24; 2010 [abstract 12].
- [214] Hulskotte EGJ, Gupta S, Xuan F, van Zutven MGJA, O'Mara E, Galitz L, et al. Coadministration of the HCV protease inhibitor boceprevir has no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in healthy volunteers. In: Sixteenth annual meeting of HEP DART, Koloa, Hawaii, December 4–8; 2011 [poster 121].
- [215] Garg V, Chandorkar G, Smith F, Alves K, van Heeswijk R. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin. In: Sixth International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, Cambridge, MA, June 22–23; 2011 [abstract PK_12].
- [216] Luo X, Van Heeswijk R, Alves K, Garg V. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of alprazolam and zolpidem in healthy volunteers. In: Sixth international workshop on clinical pharmacology of hepatitis therapy, Cambridge, MA, June 22–23; 2011 [abstract PK_11].
- [217] Maurer HH, Sauer C, Theobald DS. Toxicokinetics of drugs of abuse: current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. *Ther Drug Monit* 2006;28:447–453.
- [218] Robaey G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57:S129–S137.
- [219] Mauss S, Klinker H. Drug-Drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57:S125–S128.
- [220] Robaey G, Nevens F, Starkel P, Colle I, Van Eyken P, Bruckers L, et al. Previous intravenous substance use and outcome of liver transplantation in patients with chronic hepatitis C infection. *Transplant Proc* 2009;41:589–594.
- [221] De Gottardi A, Hilleret MN, Gelez P, La Mura V, Guillaud O, Majno P, et al. Injection drug use before and after liver transplantation: a retrospective multicenter analysis on incidence and outcome. *Clin Transplant* 2010;24:564–571.
- [222] Miró JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol* 2006;44:S140–S145.
- [223] Ranney DN, Acker WB, Al-Holou SN, Ehrlichman L, Lee DS, Lewin SA, et al. Marijuana use in potential liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2009;9:280–285.
- [224] Webb K, Shepherd L, Neuberger J. Illicit drug use and liver transplantation: is there a problem and what is the solution? *Transpl Int* 2008;21:923–929.
- [225] Kanchana TP, Kaul V, Manzarbeitia C, Reich DJ, Hails KC, Munoz SJ, et al. Liver transplantation for patients on methadone maintenance. *Liver Transpl* 2002;8:778–782.
- [226] Koch M, Banyas P. Liver transplantation and opioid dependence. *JAMA* 2001;285:1056–1058.
- [227] Liu LU, Schiano TD, Lau N, O'Rourke M, Min AD, Sigal SH, et al. Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1273–1277.
- [228] Murray KF, Carrithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407–1432.
- [229] Harmatz P, Jonas MM, Kwiatkowski JL, Wright EC, Fischer R, Vichinsky E, et al. Safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica* 2008;93:1247–1251.
- [230] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–1171.
- [231] Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108–S114.
- [232] Dienstag JL. Reply. *Gastroenterology* 2006;131:332–333.
- [233] Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283–1297, [quiz 1298].
- [234] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625–633.
- [235] Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98–107.
- [236] Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed vs. immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:497–506.
- [237] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006;13:34–41.
- [238] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–88.
- [239] Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858CD000369>.
- [240] Camma C, Licata A, Cabibbo G, Latteri F, Craxi A. Treatment of hepatitis C: critical appraisal of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:399–408.
- [241] Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60–64.