

## توصيات الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد بشأن علاج التهاب الكبد 2015 C

الجمعية الأوروبية لدراسات الكبد\*

## مقدمة:

تعتبر الإصابة بفيروس التهاب الكبد (HCV) واحدة من أكثر مسببات الرئيسة لداء الكبد المزمن في جميع أنحاء العالم [1]. التأثير طويل الأمد للإصابة بفيروس التهاب الكبد متفاوتٌ للغاية، حيث يتراوح من تغيرات تشريحية دُنيا إلى تليف وتشمع كبدي واسع مصحوباً بسرطان الخلايا الكبدية (HCC) أو غير مصحوب به. وعدد الأشخاص المصابين بالحالة المزمنة حول العالم مُقدر بحوالي 160 مليون شخص، لكن معظم غير مدركين لإصابتهم. تطبيق المعايير المييدة للفحص الجموعي لفيروس التهاب الكبد C هو موضوع جدال جوهري بين مختلف الاختصاصيين. وقد تقدّمت العناية السريرية الخاصة بالمرضى المصابين بالأمراض المتعلقة بفيروس التهاب الكبد C بشكل كبير في العقدين المنصرمين، وذلك بفضل ازدياد الفهم الخاص بالفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض، وبسبب التطورات التي لحقت بإجراءات التشخيص، والتحسينات في العلاج والوقاية. وتهدف توصيات الجمعية الأوروبية لدراسات الكبد في علاج التهاب الكبد الفيروسي C لمساعدة الأطباء وغيرهم من مقدمي الرعاية الصحية، وكذلك المرضى وغيرهم من الأفراد المهمتين، في عملية صنع القرارات السريرية عن طريق شرح طرق العلاج الحالية المثلى للمرضى الذين يعانون من التهابات الكبد الفيروسي الحاد والمزمن. وتطبق هذه التوصيات إلى العلاجات التي تمت الموافقة عليها في الاتحاد الأوروبي في وقت نشرها.

## معايير الرعاية حتى عام 2014

إنّ الشفاء من الإصابة هو الهدف الأساسي من علاج التهاب الكبد الفيروسي (HCV) C. وحُدّدت الاستجابة الفيروسيّة المستدامة (SRV) بـ RNA الخاص بـ (HCV-RNA) غير القابل للرصد خلال 12 اسبوعاً (SRV12) أو 24 اسبوعاً (SRV24) بعد استكمال العلاج. تم الشفاء من الإصابة عند أكثر من 99% من المرضى الذين اكتسبوا الاستجابة الفيروسيّة المستدامة (SRV). وترتبط الاستجابة الفيروسيّة المستدامة بشكل عام بالجزء بوجود مرض الكبد عند المرضى بدون تشمع كبدي. ويظل المرضى المصابون بالتشمع الكبدي عرضةً لمضاعفات تهدد حياتهم؛ ومع ذلك فإن التليف الكبدي قد يتقهقر، كما أن المضاعفات الخطرة كالفشل الكبدي وفرط ضغط الدم البابي تصبح أخفض. تشير بيانات حديثة إلى انخفاض نسبة خطورة الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية (HCC) وجميع مسببات الوفاة بشكل ملحوظ، لكن لم تقض بذلك، عند المرضى المصابين بالتشمع الكبدي والذين شُفوا من التهاب الكبد C مقارنةً بالمرضى الذين لم يخضعوا للعلاج والذين لم يكتسبوا الاستجابة الفيروسيّة المستدامة [2,3]. قد يؤثر فيروس التهاب الكبد C على القدرة الإدراكية العصبية

ويرتبط الكبح الفيروسي الفعال باعتكاس تشوهات الرنين المغناطيسي الدماغى [4]. حتى عام 2011، كان الترافق ما بين الإنترفيرونات المضادة للفيروسات (PegIFN)-a و ribavirin، لمدة 24 أو 48 أسبوعاً، العلاج المصرح به لعلاج التهاب الكبد [5] C. بهذا التدبير، المرضى المصابون بـ HCV من النمط الوراثي 1 امتلكوا معدلات استجابة فيروسيّة مستدامة بما يقرب 40% في أمريكا الشمالية و 50% في أوروبا الشرقية. معدلات أعلى للاستجابة الفيروسيّة المستدامة تمّ التوصل لها عند المرضى المصابين بـ HCV من الأنماط الوراثية 2، 3، 5 و 6 (وصلت لحوالي 80% وأكثر بالنسبة للنمط الوراثي 2 مقارنةً بالأنماط 3، 5 و 6) ومعدلات متوسطة من الاستجابة الفيروسيّة المستدامة تمّ التوصل لها عند أولئك المصابين بـ HCV من النمط 4 [6].

في عام 2011، تم الترخيص لكل من telaprevir و boceprevir ليتم استخدامهما لعلاج عدوى HCV من النمط الوراثي 1. كان هذان الدواءان الدفعة الأولى من الجيل الأول للمضادات الفيروسيّة ذات المفعول المباشر. يهاجم الاثنان بروتياز السيرين 4A-NS3 والذان يشار لهما بمثبطات البروتياز. ويجب إعطاء كل من boceprevir و telaprevir بالترافق مع (PegIFN) و ribavirin. حيث حقق نظام العلاج الثلاثي معدلات أعلى من SVR منه من العلاج الثنائي المعتمد على الـ PegIFN-α و ribavirin وذلك عند الوصول للمرحلة الثالثة للتجارب السريرية في مرضى المصابين بـ HCV من النمط 1 والذين لم يتلقوا أي علاج سابق معتمد على المضادات الفيروسيّة، حيث كانت النتائج 65% إلى 75% على الترتيب [7-10]. مع ذلك، الآثار الجانبية لهذه التراكبات الثلاثية العلاجية وتكاليف الاستجابة الفيروسيّة المستدامة للمرضى المصابين بمراحل متقدمة من التليف الكبدي تشير إلى أنه لا ينبغي للمرضى المصابين بـ HCV من النمط الوراثي 1 أن يستمروا باستخدامهم بشكل مثالي، حيث أنّ هنالك خيارات أكثر فعالية وأفضل تحملاً أصبحت متوفرة.

ثلاثة من المضادات الفيروسيّة ذات التأثير المباشر على HCV رُخصت في المملكة المتحدة في عام 2014، ليتم استخدامها كجزء من العلاجات الترافقية ضد العدوى بـ HCV. صُرّح باستخدام sofosbuvir في يناير/كانون الثاني 2014، وهو مثبّط للنكليوتيد التناظري، والذي يعمل ضد طيف واسع من الأنماط الوراثية الخاصة بـ HCV الذي فيه يكون RNA بوليبيراز معتمداً على الـ RNA. أما الدفعة الثانية للجيل الأول مثبّط للبروتياز NS3-4A، الفعال تجاه الأنماط الوراثية 1 و 4، فقد صُرّح باستخدامه في يونيو/حزيران 2014. كما أنّ daclatasvir مثبّط NS5A الذي يعمل ضد طيف واسع من الأنماط الوراثية، قد صُرّح به في أغسطس/آب 2014.

كل من هذه المضادات الفيروسيّة ذات التأثير المباشر الثلاث يمكن استخدامها كمكون من نظام ترافق ثلاثي بوجود PegIFN-α والريبافيرين الذي يعود على الاستجابة الفيروسيّة المستدامة (SRV) بـ 60%-100% تبعاً للمضادات ذات التأثير المباشر المستخدمة، والنمط الوراثي، والوجود المسبق لتباديل الأحماض الأمينية القابلة للتقصي التي تمنح الفيروس القدرة على مقاومة المضادات الفيروسيّة ذات التأثير المباشر المستخدمة وشدة المرض الكبدي. على الرغم من أن هذه التراكبات يتم التسامح معها بشكل أفضل من التراكبات الثلاثية التي تتضمن الـ boceprevir أو telaprevir، إلا أنّ الآثار الجانبية والتعامل معها تبقى صعبة بسبب استخدام PegIFN-α والريبافيرين.

ومع التصريح لثلاثة جدد من مضادات فيروسيّة ذات تأثير مباشر على HCV، فإن التراكبات الحالية من IFN أصبحت مستخدمة بشكل واسع في أوروبا خلال عام 2014، بدايةً كجزء من برنامج الوصول المبكر، وبشكل خاص عند المرضى المصابين بالمراحل المتقدمة من مرض الكبد (بدرجة F3 أو F4 على مقياس METAVIR للتليف). الترافق ما بين ribavirin و sofosbuvir حُدّد في المرضى المصابين بـ HCV من النمط

Received 25 March 2015; accepted 25 March 2015

Coordinator: Jean-Michel Pawlotsky; Panel members: Alessio Aghemo (EASL governing board), David Back, Geoffrey Dusheiko, Xavier Forns, Massimo Puoti

Christoph Sarrazin

Correspondence: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland

.Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724

E-mail address: easloffice@easloffice.eu

مجلة طب الكبد 2010 المجلد 53 الصفحات 417-397



## 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.

مؤشر مصلي يقطع بأن عدوى HCV هي في طور التحصل الجديد الحاد. لن يكون جميع المصابين بالحالة الحادة من التهاب الكبد C موجب anti-HCV في التشخيص. وفي هذه الحالات، فإن التهاب الكبد المزمن C يتم كشفه إذا كانت المؤشرات السريرية والأعراض متوافقة مع الحالة الحادة لالتهاب الكبد C (الأنين أمينوترانسفيراز < [ALT] 10 مرات من الحد الأعلى المعتاد، اليرقان) في غياب التاريخ الخاص بالأمراض الكبدية المزمنة أو مسببات أخرى للحالة الحادة لالتهاب الكبد، و/أو كان المصدر المحتمل للعدوى قابلاً للتحديد. في جميع الحالات، فإن HCV RNA قابل للكشف خلال الحالة الحادة، على الرغم من أنه قد تحدث حالات قليلة، من الإصابة بـ HCV RNA، غير قابلة للكشف. يعتمد تشخيص التهاب الكبد C المزمن على التحري عن كل من الأجسام المضادة anti-HCV و HCV RNA في ظل وجود علامات بيولوجية و نسيجية خاصة بالتهاب الكبد المزمن. منذ أن كانت، في حال تم اكتساب عدوى HCV حديثاً، الإزالة التلقائية للفيروسات نادرة جداً خلال 4 إلى 6 أشهر من العدوى، فإنه يمكن يتم تشخيص التهاب الكبد C المزمن بعد تلك الفترة.

## توصيات

- تعتبر الأجسام المضادة Anti-HCV خطوة الفحص التشخيصي الأولى لعدوى HCV (A1).
- في حالة الاشتباه بالتهاب الكبد C الحاد أو مرضى المناعة الضعيفة فإنه يجب أن يكون فحص HCV RNA جزءاً من التقييم المبني (A1).
- إذا تم التأكد من وجود الأجسام المضادة anti-HCV، فإنه يجب التأكد من وجود HCV RNA بوساطة طريقة جزيئية حساسة (A1).
- يجب أن تتم إعادة الاختبارات الخاصة بـ HCV RNA بعد ثلاثة أشهر لاحقة على الأفراد الذين يكونون إيجابيين anti-HCV وسليبي HCV RNA، ولذلك للتأكد من الشفاء الحقيقي (A1).

## التحري عن التهاب الكبد C المزمن

يجب توسيع نطاق الحصول على العلاج بسبب الموافقة على نظم عالية الفعالية من علاجات التهاب الكبد C. كما أن هنالك نسبة كبيرة من المرضى المصابين بالتهاب الكبد C المزمن غير المدركين لإصابتهم. بالإضافة إلى أن هنالك حاجة إلى بيانات دقيقة حول انتشار فيروس التهاب الكبد HCV C وحالات الإصابة به لتحليل حجم الوباء في مناطق مختلفة بغرض تصميم تدخلات الصحة العامة. وهكذا فإن فحص التهاب الكبد C يكون مطلوباً لتحديد الأشخاص المصابين وإشراكهم في العناية والمعالجة، كما يجب تنفيذ التحري الهادف عن مؤشرات الإصابة بـ HCV. يمكن تحديد مجموعات معرضة لارتفاع خطر الإصابة بـ HCV، والتي يجب أن يتم فحصها. يجب أن يتم التحري عن ذلك في المجتمعات المعرضة للخطر وذلك بالاعتماد على الوباءات المحلية للإصابة بـ HCV. وبالإضافة للتشخيصات القائمة على أنزيم الفحص المناعي EIAs،

الوراثي (12 أسبوعاً) أو 3 (24 أسبوعاً)، والذي تحصل على معدلات SRV ما بين 80% – 95%. أما ترافق sofosbuvir و simeprevir الخالي من IFN مع أو بدون ribavirin فقد استُخدمت بالاعتماد على النتائج الخاصة بالمرحلة الثانية لدراسة COSMOS صغيرة الحجم في المرضى المصابين بالنمط 1 والذين حققوا استجابة فيروسية مستدامة بنسبة 93% – 100% من الحالات [11]. أظهرت البيانات الأولية التي تم جمعها من واقع الحياة في الولايات المتحدة الأمريكية أن معدلات الاستجابة الفيروسية المستدامة أقل قليلاً من المعدلات التابعة للمرضى الخاضعين لدراسة COSMOS المصابين بالنمط الوراثي 1: 82% SVR12 في دراسة SVR4 89% TRIO، في دراسة [12,13] TARGET. وأيضاً استُخدمت الترافق ما بين sofosbuvir و daclatasvir مع أو بدون ribavirin، بشكل واسع عند المرضى المصابين بالمرحلة المتقدمة من مرض الكبد في أرجاء أوروبا، وذلك بالاعتماد على نتائج دراسة المرحلة الثانية للمرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 والتي أشارت إلى معدلات SRV تتراوح ما بين 95% و 100% [14]. كان هذا الترافق جيد التحمل على مدار البرنامج المستخدم في المسيرة العلاجية، وابتظار البيانات من الحياة الواقعية.

ويدرك الفريق عدم التجانس لدخل كل فرد ونظام التامين الصحي عبر أوروبا والمناطق الأخرى، وبالتالي الضرورة الممكنة من مواصلة الاستفادة من النظم العلاجية التي تتضمن PegIFN-α و ribavirin، وبوجود أو عدم وجود الدفعة الأولى من الجيل الأول من مثبطات البروتينات telaprevir أو boceprevir. مع ذلك فإن مجيء مضادات فيروسات ذات تأثير مباشر جديدة لا يعني أن هذه الأنظمة موصى بها في عام 2015. ومن المؤمل أن يتم نشر توصيات محدثة ستعود إلى تسديد التكاليف (وخفض سعر الدواء) من أجل إحداث تناسق العلاج عبر مختلف البلدان والمناطق.

## المنهجية

إن توصيات الجمعية الأوروبية لدراسات الكبد هذه أعدت عن طريق فريق من الخبراء الذين اختبروا من قبل مجلس إدارة الجمعية. اعتمدت التوصيات على أكبر قدر ممكن من الأدلة التي حُصل عليها من الأبحاث المنشورة والعروض المقدمة في الاجتماعات الدولية، وفي حال كان الدليل غير متوفر، فإن الخبراء كانوا يقدمون خبراتهم وآراءهم الشخصية. واستُشهد بالأدلة والتوصيات حيثما كان ذلك ممكناً. وتدرجت الأدلة والتوصيات تبعاً للتدرج الخاص بتقييم التوصيات، نظام التطوير والتقييم (GRADE). قوة التوصيات هذه تعكس الجودة الخاصة بتلك الأدلة. تم النص على مبادئ نظام (15) [GRADE]. صُنفت الأدلة من حيث الجودة إلى ثلاثة مستويات: مرتفعة (A)، متوسطة (B)، منخفضة (C). يوفر نظام GRADE درجتين من التوصيات: قوية (1) أو ضعيفة (2) (الجدول 1). تنظر التوصيات إلى الأدلة كما يلي: كلما كانت جودة الدليل أعلى، كلما كان يميل أكثر لأن يحصل على توصية أقوى؛ وكلما زاد التباين في القيم والتفضيلات، بما يحقق المزيد من الارتياح، كلما كان يميل أكثر لأن يحصل على توصية أضعف. هذه التوصيات اعتمدت بالضرورة على الأدوية المرخصة الحالية، وسيتم تحديثها بشكل دائم، لتتبع الأدوية الجديدة المرخصة من قبل وكالة الأدوية الأوروبية.

## توصيات

## تشخيص التهاب الكبد C الحاد والمزمن

يعتمد تشخيص الإصابة بالتهاب الكبد الحاد والمزمن على التحري عن HCV RNA بوساطة طريقة جزيئية حساسة (الحد الأدنى للتحري < 15 واحدة عالمية [IU/ml]). الأجسام المضادة Anti-HCV قابلة لأن يتم التحري عنها بوساطة أنزيم فحص مناعي (EIA) عند معظم المرضى المصابين بعدوى HCV، لكن نتائج EIA قد تكون سلبية في المراحل المبكرة من التهاب الكبد C الحاد والمرضى المصابين بعقم الكبد المناعي. وبعد التخلص التلقائي من الفيروسات أو بعد استخدام العلاج الفيروسي، فإن الأجسام المضادة anti-HCV قد تستمر ف حالة غياب HCV RNA لكن قد تنخفض وتختفي في نهاية المطاف عند بعض الأفراد [16,17].

يمكن أن يتم التشخيص الواصل بالتهاب الكبد C الحاد فقط إذا تم توثيق حالة انقلاب تفاعلية المصل إلى أجسام مضادة لفيروس (anti-HCV HCV)، باعتبار أنه لا يوجد

التدرج	ملاحظات	جودة الدليل
A	من المستبعد جداً أن تقوم أبحاث إضافية أن تقوم بتغيير ثقتنا بالتقدير الخاص بالتأثير	مرتفع
B	من المرجح أن تؤثر أبحاث إضافية بشكل هام على تغيير ثقتنا بالتقدير الخاص بالتأثير وربما تغيير التقدير.	متوسط
C	من المرجح جداً أن تؤثر أبحاث إضافية بشكل هام على تغيير ثقتنا بالتقدير الخاص بالتأثير وربما تغيير التقدير، حيث أن التغيير في التقدير غير مؤكد	منخفض
التدرج	ملاحظات	التوصية
1	نوعية الأدلة هي من العوامل التي تدعم قوة التوصية، حيث عادت بنتائج هامة على المريض بالإضافة للتكلفة	قوي
2	التباين في الأولويات والقيم، أو مزيد من عدم اليقين. تتم التوصية بيقين أقل، تكلفة أعلى أو استهلاك للموارد	ضعيف

## توصيات

فإنه يمكن استخدام فحوص تشخيصية سريعة (RDTs) للتحري عن الأجسام المضادة anti-HCV. تستخدم الفحوص التشخيصية السريعة RDTs عدة مواد نسيجية بين خلوية (بيولوجية) متضمنة، المصل، البلازما وأيضاً عصا الإصبع الشعرية لفحص الدم بشكل كامل، أو لبعض المصابين السوائل الغموية، مما يسهل التحري دون الحاجة إلى الثقب الوريدي، أنبوب الطرد المركزي أو المخبري المتمرس.

## توصيات

- يجب أن يوصى بالتحري عن الإصابة بـ HCV في المجتمعات المستهدفة والمحددة تبعاً للوباء المحلي الخاص بالإصابة بـ HCV، وبشكل مثالي ضمن إطار الخطط الوطنية (A1)
- يجب أن يعتمد التحري عن الإصابة بـ HCV على اكتشاف الأجسام المضادة anti-HCV (A1)
- يمكن أن تُستخدم الفحوص التشخيصية السريعة بدلاً من أنزيمات الفحوص المناعية الكلاسيكية لتسهيل التحري عن الأجسام المضادة anti-HCV وتحسين فرص الحصول على الرعاية (B1)
- في حال تم الكشف عن الأجسام المضادة anti-HCV فإنه يجب التقصي عن HCV RNA بواسطة طريقة جزيئية حساسة لمعرفة المرضى الذين يمتلكون إصابة جارية (A1)

- الهدف من المعالجة هو علاج الإصابة من HCV لمنع حدوث تشمع كبدي، انهيار معاوضة تشمع الكبد، سرطان الخلايا الكبدية HCC، مظاهر خارج كبدية حادة والموت (A1)
- نقطة انتهاء العلاج هي عدم القدرة على الكشف عن HCV RNA بفحص حساس ( $\leq 15$  IU/ml) لـ 12 أسبوعاً (SRV12) و 24 أسبوعاً (SRV24) بعد انتهاء العلاج (A1)
- تقلل إبادة فيروس HCV، عند المرضى المصابين بمراحل متقدمة من التليف والتشمع الكبدي، انهيار المعاوضة كما تعمل على تقليل، إن لم يكن إنهاء، الخطر بحدوث سرطان الخلايا الكبدية HCC. يجب استمرار المراقبة الخاصة بسرطان الخلايا الكبدية عند هؤلاء المرضى (A1)
- تقلل إبادة فيروس HCV عند المرضى المصابين بانهيار معاوضة التشمع الكبدي، الحاجة لعملية زرع الكبد. التأثير متوسط إلى طويل الأمد للقضاء على فيروس HCV على البقاء غير معروف عند هؤلاء المرضى.

## التقييم ما قبل العلاج

يجب أن تراعى العلاقة العرضية ما بين الإصابة بـ HCV وأمراض الكبد، حيث أنه يجب تقييم حدة المرض الكبدي، كما ينبغي تحديد المعلمات المصلية الأساسية التي ستكون ذات فائدة في العلاج الذي سيتم اتباعه.

## البحث عن أسباب مرض الكبد

يجب التحقيق في الأسباب أو العوامل الأخرى التي تسبب مرض الكبد المزمن، والتي من المرجح أن تصيب التاريخ الطبيعي أو تدرج مرض الكبد، كما يجب أن يتم فحص جميع المرضى من أجل فيروسات أخرى كبدية التوجه، خصوصاً فيروس التهاب الكبد (HBV) و B، وفيروس عوز المناعة المكتسب البشري (HIV). كما يجب تقييم الاستهلاك الكمي للكحول، ويجب اعطاء استشارة محددة بإيقاف أي استخدام للكحول. ويجب تقييم أمراض مصاحبة محتملة، متضمنة إدمان الكحول، المناعة الذاتية، أمراض وراثية أو استقلابية كبدية (على سبيل المثال داء ترسب الأصبغة الدموي الجيني، السكري أو السمنة) وإمكانية حدوث تشمع كبدي ناشئ عن الأدوية.

## تقييم شدة المرض الكبدي

يوصى بتقييم شدة المرض الكبدي قبل البدء بالعلاج. يعتبر تحديد المرضى المصابين بتشمع كبدي أو تليف كبدي متقدم ذو أهمية خاصة، حيث تعتمد تكهنات سير المرض بعد العلاج على مرحلة التليف الكبدي. يمكن لغياب التليف الكبدي الجسم أن يمتلك أيضاً تشمماً هاماً لتراتبية المرض وربما توقيت العلاج. إن تقييم المرحلة الخاصة بالتليف الكبدي ليست مطلوبة في المرضى الذين يمتلكون دليلاً سريرياً على التشمع الكبدي. يحتاج المرضى

## الأهداف والنقاط النهائية لعلاج HCV

الهدف من العلاج هو علاج الإصابة بـ HCV بغية منع حصول مضاعفات كبدية متعلقة بـ HCV وأمراض خارج كبدية، كالتهاب الكبد التنخري، التليف، التشمع، انهيار معاوضة تشمع الكبد، سرطان الخلايا الكبدية HCC، مظاهر خارج كبدية حادة والموت. إن نقطة نهاية العلاج هي الاستجابة الفيروسيّة المستدامة والتي تتحدد بعدم القدرة على رصد HCV RNA لمدة 12 أسبوعاً (SVR12) أو 24 أسبوعاً (SVR24) بعد انتهاء العلاج، حيث يُجرّم بذلك بواسطة طريقة جزيئية حساسة بأخفض حد من الكشف  $\leq 15$  IU/ml. تمّ القبول بكلّ من SVR12 و SVR24 كنقاط انتهاء العلاج من قبل المنظمين في الولايات المتحدة وأوروبا، حيث تطابقوا بنسبة 99% [18]. أظهرت دراسات مطولة لاحقة أن استجابة فيروسية مستدامة تتوافق مع العلاج النهائي للإصابة بـ HCV في أكثر من 99% من الحالات [19].

## توصيات

- يجب تحديد العلاقة العرضية ما بين الإصابة بـ HCV وأمراض الكبد (A1)
- يجب أن يتم تقييم إسهام حالات المرافقة المرضية في تقدم مرض الكبد وتنفيذ التدابير الصحية المناسبة (A1)
- يجب فحص شدة المرض الكبدية بشكل سابق للعلاج. إن تحديد المرضى المصابين بالتشمع الكبدية له أهمية خاصة، حيث يختلف إندازهم، ويمكن تكييف علاجهم (A1)
- يمكن أن يتم تقييم مرحلة التليف الكبدية بوساطة طرائق غير تدخلية في البداية، مع الاحتفاظ بالخزاع الكبدية في الحالات المشكوك بها أو احتمالية وجود مسببات مرضية إضافية (A1)
- يجب أن يتم الكشف والتقييم الكمي لـ HCV RNA بوساطة فحص حساس بحد أدنى من الكشف  $15 \text{ IU/ml} \leq (A1)$
- يجب أن يتم فحص كل من النمط الوراثي والنمط تحت الوراثي 1 (1a/1b) لفيروس HCV بشكل سابق لبدء المعالجة والذي سوف يحدد خيار المعالجة (A1)
- التتميط الوراثي IL28B لا دور له في تحديد العلاج الخاص بالتهايب الكبد C بوجود المضادات الفيروسية ذات التأثير المباشر DAAs الجديدة (A1)
- لا يجب إجراء اختبار مقاومة HCV قبل المعالجة، بسبب ارتفاع معدلات الاستجابة الفيروسية طويلة الأمد SVR في كل من المرضى بدون أو مع كميات مكتشفة من المتغيرات المرتبطة بالمقاومة عند الخط الأساسي عن طريق دراسة تسلسل المجتمع (باستثناء المرضى المصابين بتحت النمط 1a والذين يحصلون على ترافق علاجي يتضمنان انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين ribavirin وسيميبريفير simeprevir (A1)

## موانع العلاج (مضادات الاستطباب)

انترفيرون IFN- $\alpha$  وريبافيرين ribavirin تمتلك الأنظمة العلاجية، الخاصة بمعالجة التهاب الكبد C المزمن والتي تحتوي الانترفيرون PegIFN- $\alpha$  وريبافيرين، فعلاً على موانع علاجية في مجموعات المرضى التالية: الاكتئاب المفرط، الدهان أو الصرع، النساء الحوامل أو الأزواج الذين ليسوا على استعداد للائتمثال لموانع حمل كافية، الأمراض الطبية الحادة المتزامنة والأمراض المصاحبة بما في ذلك أمراض شبكية العين، أمراض المناعة الذاتية الدرقية، أمراض الكبد غير المعاوضة.

لا يوصى باستخدام PegIFN- $\alpha$  في المرضى الذين لديهم العدد المطلق للعدلات  $< 1500/\text{mm}^3$  و/أو تعداد صفائح دموية  $\leq 9,000/\text{mm}^3$ . يمكن معالجة المرضى المصابين بأمراض الكبد المتقدمة والذين تقع معاييرهم خارج نطاق بطاقة التوصيات مراكز علاجية ذات خبرة وتحت العناية الدقيقة والموافقة المسبقة.

## المضادات الفيروسية ذات التأثير المباشر DAAs المصرح بها

بالاعتماد على المعرفة المتوفرة، لم يتم التصريح بموانع علاجية مطلقة تجاه DAAs في منطقة أوروبا في عام 2015. والحذر مطلوب إزاء استخدام

المصابون بالتشمع الكبدية إلى مراقبة خاصة بسرطان الخلايا الكبدية HCC. طالما أنه يمكن للتليف الكبدية الجسم أن يوجد في المرضى ذوي فحص طبيعى متكرر لترانسفيراز الألائين ALT، فإن تقييم حدة المرض يجب أن تنفذ بغض النظر عن مستويات ALT. لسنوات كان الخزاع الكبدية الطريقة المرجعية لتحديد درجة النشاط والتقدم التشريحي (تحديد المرحلة) الخاصين بالمرض. في حالة التهاب الكبد C المزمن، تقترح الأدلة الكبيرة أنه يمكن استخدام الطرائق اللا-ياضعة الآن بدلاً من الخزاع الكبدية للتقييم المسبق لشدة المرض الكبدية وذلك لبدء العلاج في مرحلة آمنة يمكن التنبؤ بها. يمكن استخدام قياس الصلابة الكبدية LSM لتقييم التليف الكبدية عند الأشخاص المصابين بالتهاب الكبد C المزمن، شرط أن يؤخذ بالحسبان العوامل التي قد تؤثر سلباً على أداء هذه الطريقة كالمسمنة. يمكن تطبيق لائحة معدة جيداً من المؤشرات الحيوية الخاصة بالتليف الكبدية. يؤدي كل من قياس الصلابة الكبدية والمؤشرات الحيوية بشكل جيداً في تحديد التشمع الكبدية أو عدم التليف الكبدية، لكنهما يوديان بشكل أقل في الحسم بالدرجة المتوسطة من تليف الكبد.

يعزز الترابق ما بين المؤشرات الحيوية الدموية أو الترابق ما بين قياس الصلابة الكبدية والفحص الدموي من الدقة ويقلل الحاجة إلى الخزاع الكبدية لقطع الشك [20,21]. هذه الاختبارات تهتم بشكل خاص بالمرضى الذين يعانون من اضطرابات تجلط (تخثر) الدم. على الرغم من أنه يمكن أيضاً استخدام خزاع الكبد عبر الوريدي بشكل آمن في هذه الحالة بالإضافة إلى أنه يمكن تقييم الضغط البابي. يمكن أن يشار إلى الخزاع الوريدي في حالة النتائج المتناقضة مع المؤشرات غير التدخلية. أيضاً يمكن أن يُطلب فحص أنسجة في حالات المسببات المختلفة المعروفة أو المشتبه بها (مثلاً، الإصابة بكل من HCV و HBV معاً، متلازمة استقلابية، إدمان الكحول أو المناعة الذاتية).

## الكشف عن HCV RNA /التحديد الكمي والوراثي

يحدد الكشف عن HCV RNA الكمي للمرضى الذين خضعوا لعلاج ضد فيروسي. يجب صنع التحديد الكمي لـ HCV RNA بوساطة فحص قوي حساس، ويجب التعبير عن مستويات HCV RNA بـ UI/ml.

يجب أيضاً فحص، بشكل سابق لبدء العلاج، النمط الوراثي الخاص بـ HCV، بما فيه تحت النمط الوراثي 1. يجب أن يتم تنفيذ التتميط الوراثي/التتميط تحت الوراثي بوساطة فحص يميز بدقة ما بين تحت النمط 1a و [22] 1b.

إن اختبار مقاومة HCV قبل بدء علاجات الخط الأول غير مطلوب. في الواقع، إن وجود تغيرات مرتبطة بالمقاومة مسبقاً ضمن تسلسل الجماعة لا يمتلك تأثيراً كبيراً على نتائج المعالجة ولن تدعم القرار العلاجي (مع التوقع بالتأثير على تبدل Q80K في المرضى المصابين بتحت النمط 1a المعالجين بوساطة الترابق بين PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين ribavirin، وسيميبريفير simeprevir، انظر للأسفل).

## تحديد مورثات (جينات) المضيف

خسر التتميط الوراثي IL28B القيمة التنبؤية الخاصة بالأنظمة العلاجية عالية التأثير الخالية من الانترفيرون IFN-free. لهذا، فإن التتميط الوراثي IL28B مفيد فقط في الضبوط التي يكون فيها الانترفيرون PegIFN- $\alpha$  وريبافيرين ribavirin فقط متوفرة أو لاختيار علاج فعال من حيث التكلفة في حالة المحدودية الاقتصادية.

غير مرتبطة بالكبد.

توصيات

- يجب أن يتم تضمين جميع المرضى غير الحاصلين على علاج والمرضى الذين يتلقون علاجاً والمصابين بمرض كبدى مزمن معاً أو غير معاً بسبب HCV (A1).
- يجب إعطاء أولوية لمعالجة المرضى الذين يعانون من تليف أو تشمع كبدى متقدم (درجة METAVIR F3 إلى A1 (F4))
- يجب معالجة المرضى الذين يعانون التشمع الكبدى غير المعاوز (Child-Pugh B أو C) بشكل عاجل بوساطة أنظمة علاجية خالية من انترفيرون IFN-free.
- يجب إعطاء أولوية المعالجة بغض النظر عن مرحلة التليف الكبدى للمرضى الذين يعانون من عدوى مرافقة من HIV و HBV، المرضى قبل أو بعد عملية زرع الكبد، المرضى الذين يعانون مظاهر مرضية خارج كبدية كبيرة ( مثلأ، أعراض التهاب الأوعية الدموية المرتبطة بالكريو غلوبولينيميا Cryoglobulinemia المختلطة المتعلقة بـ HCV، اعتلال الكلى المرتبط بتعدد المناعة الخاصة بـ HCV ولمفوم الخلايا B اللاهودجكيني)، والمرضى الذين يعانون الوهن والتعب (A1)
- يجب تأويل المعالجة بغض النظر عن مرحلة التليف الكبدى للأفراد الذين هم بحال خطر انتقال فيروس HCV، بمن فيهم المستخدمون النشيطون لحقن المخدرات، الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال بممارسات جنسية عالية المخاطر، النساء اللواتي في عمر الإنجاب والذين يتمنون أن يصبحن حوامل، مرضى الديال الدموي، والسجناء (B1)
- تقرر المعالجة للمرضى الذين يعانون من تليف كبدى متوسط (درجة METAVIR (A2) (F2))
- يمكن أن يشار إلى العلاج وتوقيته بشكل فردي للأفراد غير المرضى أو المرضى بمرض بسيط (درجة METAVIR F0 إلى F1) ومن يتكون مظاهر خارج كبدية ممن لم يتم ذكرهم في الأعلى (B1)
- لا يوصى بالعلاج للمرضى ذوي عمر متوقع محدود تبعاً للإصابة بأمراض مصاحبة غير مرتبطة بالكبد (B1)

#### الأدوية المتوفرة في الاتحاد الأوروبي في 2015

وضعت أدوية HCV المتوفرة في الاتحاد الأوروبي ضمن الفقرة التالية والجدول رقم 3. كما ترد أيضاً تفاعلات الدواء-دواء المعروفة. ومن أجل قائمة أشمل من تفاعلات الدواء-دواء انظر الجدول رقم 4A-F و [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org). يجب استخدام كل من انترفيرون PegIFN- $\alpha$  و PegIFN- $\alpha$ 2a في جرعة 180 غ/الأسبوع، في حين يجب استخدام الانترفيرون PegIFN- $\alpha$ 2b بجرعة تعتمد على الوزن بـ 1.5 ميكروجرام/كغم/الأسبوع.

سوفوسبوفير sofosbuvir في المرضى الذين يعانون من الضعف الكلوي الحاد، حيث أن التأثير على اختلال وظائف الكلى في إزالة نواتج استقلاب سوفوسبوفير sofosbuvir ما يزال قيد التحقيق. وما يزال التوافق ما بين الباريتاڤريفير المعزز ريتوناڤير-ritonavir boosted paritaprevir، أو ميبيتاسفير ombitasvir، و dasabuvir تحت التقييم عند المرضى المصابين بتشمع الكبد Child-Pugh غير المعاوز وهو مضاد استقلابي في المرضى المصابين بتشمع الكبد Child-Pugh غير التعويضي. تجري الدراسات لفحص الحرائك الدوائية وأمان استخدام سيميڤريفير simeprevir عند المصابين بتشمع الكبد غير التعويضي.

#### مؤشرات العلاج: من هو الذي ينبغي معالجته؟

يجب اشراك جميع المرضى، الذين لم يحصلوا على المعالجة والمرضى الذين خُبروا مرض التليف الكبدى المعاوز أو غير المعاوز المُرجع إلى HCV؛ والذين يرغبون بالعلاج وليس لديهم مضادات استقلاب، في العلاج. تحديد الأولويات أمر ضروري (جدول رقم 2) لأنه ليس من الممكن معالجة كل مريض مصاب بـ HCV خلال العالم المقبل أو نحو ذلك. يسلم الفريق بصحة أن الأولويات ربما تكون مراعية للاعتبارات المحلية وأو المجتمعية.

يجب أن تعتمد أولوية العلاج على مرحلة التليف الكبدى، خطورة التقدم نحو مرحلة متقدمة من المرض، حدوث مضاعفات خارج كبدية ناتجة عن الإصابة بفيروس HCV وخطر انتقال الفيروس HCV. المعالجة يجب أن تكون في المرتبة الأولى للمرضى المصابين بمراحل متقدمة من التليف الكبدى (درجة METAVIR من F3 إلى F4)، متضمنة المصابين بتشمع كبدى لا معاوز والذين لديهم مضادات استقلابية تجاه استخدام الانترفيرون IFN- $\alpha$  لكن من الأمان معالجتهم بالأنظمة الترافقية الخالية من الانترفيرون IFN-free. في الواقع، تشير البيانات من التجارب السريرية وجماعات نموذجية من أرض الواقع إلى أن هؤلاء المرضى يستطيعون الاستفادة أكثر من علاج الإصابة بـ HCV في المدى القصير، وذلك بسبب ملاحظة انخفاض في مؤشري Child-Pugh و MELD وانخفاض حدوث أحداث سريرية. ومع ذلك، لا تزال الأدلة على تحسن التوقعات محدودة بشأن المرضى الذين يعانون من Child-Pugh أعلى من 12 و MELD أعلى من 20. يجب محاولة علاج المرضى المصابين بالأمراض غير المعاوزة بالعلاجات الخالية من الانترفيرون IFN-free فقط في مراكز ذات خبرة إلى أن تتجمع مزيد من بيانات السلامة والفعالية.

تتضمن مجموعات الأولوية المرتفعة المرضى المصابين بعدوى مرافقة من HIV أو HBV، المرضى قبل أو بعد عملية زرع الكبد، المرضى الذين يعانون من مظاهر خارج كبدية ضخمة (مثلأ، أعراض التهاب الأوعية الدموية المرتبطة بالكريو غلوبولينيميا Cryoglobulinemia المختلطة المتعلقة بـ HCV، اعتلال الكلى المرتبط بتعدد المناعة الخاصة بـ HCV ولمفوم الخلايا B اللاهودجكيني)، والمرضى الذين يعانون من الوهن والتعب، بغض النظر عن مرحلة التليف الكبدى التي لديهم.

يجب أن تؤوّل المعالجة بغض النظر عن مرحلة التليف الكبدى أو المظاهر خارج الكبدية في الأفراد المعرضين لخطر النقل الفيروسي، بمن فيهم المستخدمون النشيطون لحقن الأدوية، الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال بممارسات جنسية عالية المخاطر، النساء اللواتي في عمر الإنجاب والذين يتمنون أن يصبحن حوامل، مرضى الديال الدموي، والسجناء. ينبغي على مستخدمي حقن الأدوية والرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال بممارسات جنسية عالية الخطورة أن يكونوا حذرين من خطر الإصابة مرة أخرى كما يجب عليهم تطبيق تدابير وقائية بعد المعالجة الناجحة.

تقرر المعالجة للمرضى الذين يعانون من تليف كبدى متوسط (قياس METAVIR (F2)). إن كلاً من توقيت العلاج وطبيعة المعالجة للمرضى الذين يعانون من تليف كبدى بسيط أو لا يعانون منه (قياس METAVIR F0-F1) وبدون مظاهر حادة خارج خلوية، قابل للنقاش. ينبغي أن يأخذ قرار تأجيل معالجة مريض ما، النظر في أفضلويات المريض وأولوياته، التاريخ الطبيعى وخطورة تطور المرض، وجود أمراض مصاحبة، وعمر المريض. ينبغي تقييم مرضى العلاج المؤجل بانتظام للحصول على دليل عن التقدم، لإعادة النظر في دلالة العلاج، ومناقشة العلاجات الجديدة حالما تظهر وتصبح متاحة وبأسعار معقولة.

لا يوصى بالعلاج للمرضى ذوي عمر متوقع محدود تبعاً للإصابة بأمراض مصاحبة

## جدول رقم 2: دلائل علاج التهاب الكبد C المزمن، من الذي يجب أن يعالج ومتى؟

أولوية العلاج	مجموعة المرضى
المعالجة محددة (مستطبة)	جميع المرضى غير الحاصلين على علاج والمرضى الذين يتلقون علاجاً والمصابين بمرض كبدى مزمن معاوض أو غير معاوض
يجب اعطاء أولوية المعالجة	<ul style="list-style-type: none"> <li>المرضى الذين يعانون من تليف كبدى كبير (F3) أو تشمع كبدى (F4) بما فيه التشمع الكبدى غير المعاوض</li> <li>المرضى الذين يعانون من إصابة بـ HIV مصاحبة</li> <li>المرضى الذين يعانون من إصابة بـ HBV مصاحبة</li> <li>المرضى المشار لهم بزراعة الكبد</li> <li>المرضى الذين يعانون من تكرار الإصابة بـ HCV بعد زراعة الكبد</li> <li>المرضى الذين يعانون من مظاهر خارج كبدية هامة سريرياً</li> <li>المرضى الذين يعانون من الوهن والتعب</li> <li>الأفراد المعرضون لخطر انتقال فيروس HCV (المستخدمون للنشطن لحقن المخدرات، الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال بممارسات جنسية عالية المخاطر، النساء اللواتي في عمر الإنجاب والذين يتمنون أن يصبحوا حامل، مرضى التحال الدموي، والسجناء</li> </ul>
المعالجة مبررة	المرضى الذين يعانون من تليف كبدى متوسط (F2)
يمكن أن توجل المعالجة	الأفراد غير المرضى أو المرضى بمرض بسيط (F0-F1) ومن يمتلكون مظاهر خارج كبدية ممن لم يتم ذكرهم في الأعلى
لا يوصى بالمعالجة	المرضى ذوو عمر متوقع محدود تبعاً للإصابة بأمراض مصاحبة غير مرتبطة بالكبد

## جدول رقم 3: أدوية HCV المصرح بها في أوروبا 2015

المنتج	الوصف	الجرعة
انترفيرون PegIFN-α2a	محلول للحقن يحتوي على 180، 135، 90 ميكروغرام من انترفيرون	حقنة تحتوي 180 ميكروغرام (أو أقل في حال الحاجة لتخفيض الجرعة) تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً
انترفيرون PegIFN-α2b	محلول للحقن يحتوي على 50 ميكروغرام لكل 0.5 مل من انترفيرون	حقنة تحتوي 1.5 ميكروغرام/كغ (أو أقل في حال الحاجة لتخفيض الجرعة) تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً
ريبافيرين Ribavirin	كبسولة تحتوي 200 ميليغرام من ريبافيرين ribavirin	كبسولتان صباحاً وثلاث كبسولات مساءً في حال كان وزن الجسم أقل من 75 كغ أو ثلاث كبسولات صباحاً وثلاث كبسولات مساءً في حال كان وزن الجسم أكثر أو يساوي 75 كغ
سوفوسبوفير Sofosbuvir	أقراص تحتوي على 400 ميليغرام من سوفوسبوفير sofosbuvir	قرص واحد مرة واحدة يومياً (صباحاً)
سيمبيريغيفير Simeprevir	كبسولات تحتوي على 150 ميليغرام من سيمبيريغيفير simeprevir	كبسولة واحدة مرة واحدة يومياً (صباحاً)
داكلاتاسفير Daclatasvir	أقراص تحتوي على 30 أو 60 ميليغرام من داكلاتاسفير daclatasvir	قرص واحد مرة واحدة يومياً (صباحاً)
سوفوسبوفير/ليديباسفير Sofosbuvir/ledipasvir	أقراص تحتوي على 400 ميليغرام من سوفوسبوفير sofosbuvir و 90 ميليغرام من ليديباسفير ledipasvir	قرص واحد مرة واحدة يومياً (صباحاً)
باريتابريفير/أومبیتاسفير/ريتونايفير Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	أقراص تحتوي على 75 ميليغرام من باريتابريفير paritaprevir، 12.5 ميليغرام من أومبیتاسفير ombitasvir و 50 ميليغرام من ريتونايفير ritonavir	قرصان مرة واحدة يومياً (صباحاً)
داسابوفير Dasabuvir	أقراص تحتوي على 250 ميليغرام من داسابوفير dasabuvir	قرص واحد مرتين يومياً (صباحاً ومساءً)

ريبافيرين *ribavirin* يجب أن تكون جرعة الريبافيرين 1000 إلى 1200 ملغرام/اليوم، معتمدة على وزن الجسم (أقل من 75 كغ أو أكثر من 75 كغ، على التوالي).

يجب يحدد سوفوسبوفير *sofosbuvir* بجرعة 400 ملغرام (قرص واحد) مرة يومياً. يطرح حوالي 80% من سوفوسبوفير عن طريق الكلى، في حين تطرح 15% منه عن طريق البراز. معظم سوفوسبوفير المسترد من البول هو عبارة عن نكليوزيد استقلابي مشتق من عملية نزع الفوسفور (78%) GS-331007، في حين 3.5% يسترد كسوفوسبوفير. هذا يشير إلى أن الطرح الكلوي هو الطريق الأساسي لإزالة GS-331007 حيث يتم إفراز جزء كبير منه بنشاط. حالياً لا يمكن إعطاء توصية بشأن جرعة سوفوسبوفير للمرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي حاد (حيث يقدر معدل الترشيح الكبيبي [eGFR] < 30 مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup>) أو الذين يعانون من مرحلة نهائية من مرض كلوي تبعاً للتعرض لارتفاع GS-331007 (حتى 20 ضعفاً). لم يتم تغيير التعرض للسوفوسبوفير بشكل كبير عند المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدى ضعيف

لكنه ارتفع إلى 2.3 ضعفاً عند الذين يعانون من اعتلال كبدى متوسط. إن سوفوسبوفير ذو تحمل جيد بعد 12 إلى 24 أسبوعاً من الوصف. لوحظ الوهن والصداع كأثار جانبية أكثر انتشاراً (P20%) في الترافق مع الريبافيرين. كانت الآثار الضارة الأكثر انتشاراً (P20%) هي الوهن، الصداع، الغثيان، الأرق، وفقر الدم في الترافق مع انترفيرون PegIFN-α والريبافيرين. كما لوحظ ارتفاع طفيف في كيناز الكرياتينين، الأميلاز والليباز لكن بدون أعراض سريرية.

لا يستقلب سوفوسبوفير *sofosbuvir* من قبل السيٲٲوكروم P450، لكن يتم نقله بواسطة P-بينيدوغليكوان (P-gp). تقلل الأدوية، التي تكون محرضات قوية لـ P-بينيدوغليكوان، من تراكيز سوفوسبوفير في البلازما، كما قد تقود إلى تقليل الفعالية العلاجية. لهذا فإنه لا يجب أن يتم وصف سوفوسبوفير مع محرضات P-gp أخرى معروفة، كالريفامبين rifampin، كاربامازيبين carbamazepine، فينيتوين phenytoin أو عشبة القديس يوحنا St. John's wort. قد تحدث تداخلات محتملة

الموصى بها لهذا الترافق هي قرص واحد يؤخذ فمويماً مرة في اليوم مع أو بدون طعام. إفراز الليدياسفير، دون أن يطرأ عليه تغيير، من قبل المرارة هوة الطريق الرئيس للتخلص منه حيث يكون الإفراز من قبل الكلى في الحد الأدنى (حوالي 1%)، في حين يتم طرح السوفوسيفير أساساً عن طريق الكلى، كما أشر إلى ذلك سابقاً. كان متوسط عمر النصف الإتهائي لسوفوسيفير ومستقلبه الأساسي GS-331007 الذي يلي استخدام السوفوسيفير/ليدياسفير 0.5 و 27 ساعة على التوالي. كل من السوفوسيفير والليدياسفير ليسا ركيزتان للنواقل الامتصاصية الكبدية، كما أنّ GS-331007 ليس ركيزة للنواقل الكلوية.

**الجدول 4B: التداخلات الدوائية ما بين مضادات HCV مباشرة التأثير والعقاقير المنشطة غير المشروعة**

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Amphetamine	.	.	.	.	.
Cannabis	.	.	.	.	.
Cocaine	.	.	.	.	.
Diamorphine	.	.	.	.	.
Diazepam	.	.	.	.	.
Gamma-hydroxybutyrate	.	.	.	.	.
Ketamine	.	.	.	.	.
MDMA (ecstasy)	.	.	.	.	.
Methamphetamine	.	.	.	.	.
Phencyclidine (PCP)	.	.	.	.	.
Temazepam	.	.	.	.	.

SIM سيمبيريفير؛ DCV داكلاتسافير؛ SOF سوفوسيفير؛ SOF/LDV سوفوسيفير مضافاً إليه ليدياسفير؛ 3D باريتابريفير المدعم بريتونافير مضافاً إليه أومبنتاسفير وداسابوفير. لون المفتاح. الأخضر: لا تداخلات سريرية هامة متوقعة. لون الكهرمان: التداخلات متوقعة وقد تحتاج لتعديل الجرعة، تبديل توقيت التدبير العلاجي ومراقبة إضافية. اللون الأحمر: لا يجب يتم مشاركة هذه الأدوية. قد تتطلب بعض الأدوية تعديل الجرعة بالاعتماد على وظيفة الكبد. يرجى الرجوع إلى بطاقة المنتج لكل دواء على حدة للحصول على جرعة تم النصح بها. استخدم الرمز (أخضر، كهرمان، أحمر) لترتيب الأهمية السريرية الخاصة بالتداخلات الدوائية المعقدة على [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (جامعة ليفربول). للمزيد من تداخلات دواء-دواء ومجموعة أكثر اتساعاً من الأدوية، تدخلات دوائية مفصلة وتعديلات التجريع، عد إلى الموقع الإلكتروني الذي ذكر في الأعلى.

**الجدول 4C: تداخلات دواء-دواء ما بين مضادات HCV مباشرة التأثير والأدوية الخافضة للشحوم.**

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Atorvastatin	.	.	.	.	.
Bezafibrate	.	.	.	.	.
Ezetimibe	.	.	.	.	.
Fenofibrate	.	.	.	.	.
Fluvastatin	.	.	.	.	.
Gemfibrozil	.	.	.	.	.
Lovastatin	.	.	.	.	.
Pitavastatin	.	.	.	.	.
Pravastatin	.	.	.	.	.
Rosuvastatin	.	.	.	.	.
Simvastatin	.	.	.	.	.

SIM سيمبيريفير؛ DCV داكلاتسافير؛ SOF سوفوسيفير؛ SOF/LDV سوفوسيفير مضافاً إليه ليدياسفير؛ 3D باريتابريفير المدعم بريتونافير مضافاً إليه أومبنتاسفير وداسابوفير. ارتفاع معروف أو متوقع في تراكيز تينوفوفير في الأنظمة العلاجية المدعمة ومع الإفيايرينز وريبافيرين عندما يعطى السوفوسيفير مضافاً له ليدياسفير؛ يجب توخي الحذر وأيضاً الحاجة للرصد الكلوي المتكرر. لون المفتاح. الأخضر: لا تداخلات سريرية هامة متوقعة. لون الكهرمان: التداخلات متوقعة وقد تحتاج لتعديل الجرعة، تبديل توقيت التدبير العلاجي ومراقبة إضافية. اللون الأحمر: لا يجب يتم مشاركة هذه الأدوية. قد تتطلب بعض الأدوية تعديل الجرعة بالاعتماد على وظيفة الكبد. يرجى الرجوع إلى بطاقة المنتج لكل دواء على حدة للحصول على جرعة تم النصح بها. استخدم الرمز (أخضر، كهرمان، أحمر) لترتيب الأهمية السريرية الخاصة بالتداخلات الدوائية المعقدة على [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (جامعة ليفربول). للمزيد من تداخلات دواء-دواء ومجموعة أكثر اتساعاً من الأدوية، تدخلات دوائية مفصلة وتعديلات التجريع، عد إلى الموقع الإلكتروني الذي ذكر في الأعلى.

أخرى مع ريفابوتين rifabutin، ريفابنتين rifapentine ومودافينيل modafinil. لا تقارير عن وجود تداخلات دواء-دواء هامة محتملة أخرى، وبخاصة مع جميع العوامل ضد الفيروسات القهقرية antiretroviral agents التي تم اختبارها، والتي تتضمن إيمتريسيتابين emtricitabine، تينوفوفير tenofovir، ريليفيرين rilpivirine، إيفافيرينز efavirenz، دارونافير/ريتونايفير darunavir/ritonavir، ورالتيفير raltegravir، كما لا توجد تداخلات دواء-دواء محتملة مع ما تبقى من مضادات الفيروسات القهقرية antiretrovirals. الاستخدام المتزامن لكل من أمينودارون amiodarone (كما يمكن درونيدارون dronedarone) مع السوفوسيفير بالتوافق مع الداكلاستيفير daclatasvir، سيمبيريفير semiprevir أو ليدياسفير ledipasvir. **جدول رقم 4A: تداخلات الدواء-دواء ما بين مضادات HCV مباشرة التأثير، ومضادات HIV تجاه الفيروسات القهقرية.**

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Abacavir	.	.	.	.	.
Didanosine	.	.	.	.	.
Emtricitabine	.	.	.	.	.
Lamivudine	.	.	.	.	.
Stavudine	.	.	.	.	.
Tenofovir	.	.	.	.	.
Zidovudine	.	.	.	.	.
Efavirenz	.	.	.	*	.
Etravirine	.	.	.	.	.
Nevirapine	.	.	.	.	.
Rilpivirine	.	.	.	*	.
Atazanavir; atazanavir/ritonavir	.	.	.	*	.
Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	.	.	.	*	.
Fosamprenavir	.	.	.	*	.
Lopinavir	.	.	.	*	.
Saquinavir	.	.	.	*	.
Dolutegravir	.	.	.	.	.
Elvitegravir/cobicistat	.	.	.	*	.
Maraviroc	.	.	.	.	.
Raltegravir	.	.	.	.	.

SIM سيمبيريفير؛ DCV داكلاتسافير؛ SOF سوفوسيفير؛ SOF/LDV سوفوسيفير مضافاً إليه ليدياسفير؛ 3D باريتابريفير المدعم بريتونافير مضافاً إليه أومبنتاسفير وداسابوفير. ارتفاع معروف أو متوقع في تراكيز تينوفوفير في الأنظمة العلاجية المدعمة ومع الإفيايرينز وريبافيرين عندما يعطى السوفوسيفير مضافاً له ليدياسفير؛ يجب توخي الحذر وأيضاً الحاجة للرصد الكلوي المتكرر. لون المفتاح. الأخضر: لا تداخلات سريرية هامة متوقعة. لون الكهرمان: التداخلات متوقعة وقد تحتاج لتعديل الجرعة، تبديل توقيت التدبير العلاجي ومراقبة إضافية. اللون الأحمر: لا يجب يتم مشاركة هذه الأدوية. قد تتطلب بعض الأدوية تعديل الجرعة بالاعتماد على وظيفة الكبد. يرجى الرجوع إلى بطاقة المنتج لكل دواء على حدة للحصول على جرعة تم النصح بها. استخدم الرمز (أخضر، كهرمان، أحمر) لترتيب الأهمية السريرية الخاصة بالتداخلات الدوائية المعقدة على [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (جامعة ليفربول). للمزيد من تداخلات دواء-دواء ومجموعة أكثر اتساعاً من الأدوية، تدخلات دوائية مفصلة وتعديلات التجريع، عد إلى الموقع الإلكتروني الذي ذكر في الأعلى. ممنوع نظراً لجديده الخطر من ظهور أعراض تباطؤ القلب (حالة واحدة مميّزة تم رصدها). لم تعرف الآلية التي يتم بها التداخل إضافة إلى دور الأدوية المرافقة، مما يدعو للتحري عن ذلك. لوحظ تباطؤ القلب خلال ساعات إلى أيام من بدء تناول المضادات الفيروسية مباشرة التأثير DAAs، لكن الحالات التي لوحظت تصل إلى أسبوعين من بدء معالجة HCV.

يتوفر سوفوسيفير و ليدياسفير ضمن ترافق ثنائي الأدوية ثابت الجرعة حيث يحتوي على 400 ملغ سوفوسيفير و 90 ملغ من ليدياسفير في كل قرص. إنّ الجرعة

171% عند المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي بسيط، متوسط واحد، في حين كانت AUC لل GS-331007 أعلى بنسب 55%، 88%، و 451% على التوالي. وهكذا، فإنه لا توجد جرعة مطلوبة للمرضى الذين يعانون من ضعف كلوي بسيط أو متوسط، لكن لا توجد توصيات للجرعات التي يمكن إعطاؤها للمرضى الذين يعانون من ضعف كلوي حاد ( $eGFR > 30$  مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup>) أو من مرحلة انتهائية لمرض كلوي، في الوقت الحالي.

الأثران المعاكسان الأكثر شيوعاً تجاه هذه الترافق كانا الوهن والصداع. منذ أن احتوى الترافق على الليدياسفير والسوفوسيفير، فإن أية تداخلات تُحدّد مع الأدوية المفردة ستتم إضافتها إلى الترافق.

**جدول رقم 4E: تداخلات الدواء-دواء ما بين مضادات HCV مباشرة التأثير و أدوية الأوعية القلبية.**

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Antiarrhythmics	Amiodarone	.	.	.	.	.
	Digoxin	.	.	.	.	.
	Flecainide	.	.	.	.	.
	Vernakalant	.	.	.	.	.
Antiplatelet and anticoagulants	Clopidogrel	.	.	.	.	.
	Dabigatran	.	.	.	.	.
	Warfarin	.	.	.	.	.
Beta blockers	Atenolol	.	.	.	.	.
	Bisoprolol	.	.	.	.	.
	Propranolol	.	.	.	.	.
Calcium channel blockers	Amlodipine	.	.	.	.	.
	Diltiazem	.	.	.	.	.
	Nifedipine	.	.	.	.	.
Hypertension and heart failure agents	Aliskiren	.	.	.	.	.
	Candesartan	.	.	.	.	.
	Doxazosin	.	.	.	.	.
	Enalapril	.	.	.	.	.

SIM سيمبيريفير؛ DCV داكلتاسفير؛ SOF سوفوسيفير؛ SOF/LDV سوفوسيفير مضافاً إليه ليدياسفير؛ 3D باريتابريفير المدعم بريونافير مضافاً إليه أو مبيتاسفير وداسابوفير.

ارتفاع معروف أو متوقع في تراكيز تينوفوفير في الأنظمة العلاجية المدعمة ومع الإيفافيرينز و ريبافيرين عندما يعطى السوفوسيفير مضافاً له ليدياسفير؛ يجب توخي الحذر وأيضاً الحاجة للرصد الكلوي المتكرر.

لون المفتاح. الأخضر: لا تداخلات سريرية هامة متوقعة. لون الكهرمان: التداخلات متوقعة وقد تحتاج لتعديل الجرعة، تبديل توقيت التدبير العلاجي ومراقبة إضافية. اللون الأحمر: لا يجب يتم مشاركة هذه الأدوية.

قد تتطلب بعض الأدوية تعديل الجرعة بالاعتماد على وظيفة الكبد. يرجى الرجوع إلى بطاقة المنتج لكل دواء على حدة للحصول على جرعة تم النصح بها.

استخدم الرمز (أخضر، كهرمان، أحمر) لترتيب الأهمية السريرية الخاصة بالتداخلات الدوائية المعقدة على [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (جامعة ليفربول). للمزيد من تداخلات دواء ومجموعة أكثر اتساعاً من الأدوية، تداخلات دوائية مفصلة وتعديلات الجرعة، عد إلى الموقع الإلكتروني الذي ذكر في الأعلى.

تمّ إيجاز التداخلات المحتملة (المحددة) مع السوفوسيفير قبلاً. وبما أنّ كلاً من الليدياسفير والسوفوسيفير يتم نقلهم بواسطة P-gp وبروتين سرطان الثدي المقاوم (BCRP)، فإنّ أية أدوية مشاركة محفزة لـ P-gp لن تخفض فقط تراكيز السوفوسيفير بل أيضاً الليدياسفير في البلازما، مما يؤدي إلى تخفيض التأثير العلاجي. على الرغم من أنّ المشاركة مع الأدوية التي تكبح P-gp أو BCRP قد ترفع من التعرض للسوفوسيفير والليدياسفير، لكن النتائج السريرية غير متوقعة. أحدي نطاقات التركيز الخاصة بتداخلات الليدياسفير كانت تشيبت P-gp و/أو BCRP حيث أنه قد يرفع الليدياسفير من امتصاصية الأمعاء للأدوية المشاركة. وهكذا فإنّ الحذر مبرر مع ركائز P-gp التي تمت دراستها بشكل جيد كالديغوكسين digoxin والدايباتران dabigatran، لكن أيضاً يحتمل أن تكون مع الأدوية

متوقعة وقد تحتاج لتعديل الجرعة، تبديل توقيت التدبير العلاجي ومراقبة إضافية. اللون الأحمر: لا يجب يتم مشاركة هذه الأدوية.

قد تتطلب بعض الأدوية تعديل الجرعة بالاعتماد على وظيفة الكبد. يرجى الرجوع إلى بطاقة المنتج لكل دواء على حدة للحصول على جرعة تم النصح بها.

استخدم الرمز (أخضر، كهرمان، أحمر) لترتيب الأهمية السريرية الخاصة بالتداخلات الدوائية المعقدة على [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (جامعة ليفربول). للمزيد من تداخلات دواء-دواء ومجموعة أكثر اتساعاً من الأدوية، تداخلات دوائية مفصلة وتعديلات الجرعة، عد إلى الموقع الإلكتروني الذي ذكر في الأعلى.

إنّ تعرض البلازما لليدياسفير (AUC) كان متشابهاً عند المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي حاد والمرضى الشواهد الذين يمتلكون وظيفة كلوية طبيعية. تشير تحاليل الحرائك الدوائية في المجتمع للمرضى الذين يعانون من HCV أن التشمع الكبدي (ومن ضمنه التليف

**الجدول رقم 4D: تداخلات دواء-دواء ما بين مضادات HCV مباشرة التأثير وأدوية الجهاز العصبي المركزي**

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Anti-depressants	Amitriptyline	.	.	.	.	.
	Citalopram	.	.	.	.	.
	Duloxetine	.	.	.	.	.
	Escitalopram	.	.	.	.	.
	Fluoxetine	.	.	.	.	.
	Paroxetine	.	.	.	.	.
	Sertraline	.	.	.	.	.
	Trazodone	.	.	.	.	.
	Trimipramine	.	.	.	.	.
	Venlafaxine	.	.	.	.	.
Anti-psychotics	Amisulpiride	.	.	.	.	.
	Aripiprazole	.	.	.	.	.
	Chlorpromazine	.	.	.	.	.
	Clozapine	.	.	.	.	.
	Flupentixol	.	.	.	.	.
	Haloperidol	.	.	.	.	.
	Olanzapine	.	.	.	.	.
	Quetiapine	.	.	.	.	.
Risperidone	.	.	.	.	.	

SIM سيمبيريفير؛ DCV داكلتاسفير؛ SOF سوفوسيفير؛ SOF/LDV سوفوسيفير مضافاً إليه ليدياسفير؛ 3D باريتابريفير المدعم بريونافير مضافاً إليه أو مبيتاسفير وداسابوفير.

ارتفاع معروف أو متوقع في تراكيز تينوفوفير في الأنظمة العلاجية المدعمة ومع الإيفافيرينز و ريبافيرين عندما يعطى السوفوسيفير مضافاً له ليدياسفير؛ يجب توخي الحذر وأيضاً الحاجة للرصد الكلوي المتكرر.

لون المفتاح. الأخضر: لا تداخلات سريرية هامة متوقعة. لون الكهرمان: التداخلات متوقعة وقد تحتاج لتعديل الجرعة، تبديل توقيت التدبير العلاجي ومراقبة إضافية. اللون الأحمر: لا يجب يتم مشاركة هذه الأدوية.

قد تتطلب بعض الأدوية تعديل الجرعة بالاعتماد على وظيفة الكبد. يرجى الرجوع إلى بطاقة المنتج لكل دواء على حدة للحصول على جرعة تم النصح بها.

استخدم الرمز (أخضر، كهرمان، أحمر) لترتيب الأهمية السريرية الخاصة بالتداخلات الدوائية المعقدة على [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (جامعة ليفربول). للمزيد من تداخلات دواء ومجموعة أكثر اتساعاً من الأدوية، تداخلات دوائية مفصلة وتعديلات الجرعة، عد إلى الموقع الإلكتروني الذي ذكر في الأعلى.

الكبدى (اللامعروض) لم يمتلك أثراً سريرياً متعلقاً بالتعرض للدايباسفير. في حين إنّ التعديل غير مطلوب على جرعة السوفوسيفير الليدياسفير للمرضى الذين يمتلكون ضعفاً كلوياً بسيطاً أو متوسطاً، فإنه لم يتم اختيار أمان استخدام ترافق السوفوسيفير والليدياسفير عند المرضى المصابين بضعف كلوي حاد ( $eGFR < 30$  مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup>) أو في حالة المرحلة الانتهائية من مرض كلوي يتطلب غسيل كلوي. بالنسبة للمرضى الذين يمتلكون وظيفة كلوية طبيعية ( $eGFR < 80$  مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup>) فإنّ مختصر الباقية تحت المنحنى (AUC) للسوفوسيفير كانت أعلى بنسب 61%، 107%، و



يعانون من ضعف كبدى حاد (Child-Pugh C). لم يدرَس السيمبيريفير على نطاق واسع عند مثل هؤلاء المرضى، لكن استُخدمَ إعدادات الحياة الواقعية. ومع ذلك، فإن التعرض للسيمبيريفير يحدث بشكل أكبر بكثير في هذه المجموعة، ولا يوصى بالسيمبيريفير لهؤلاء المرضى

التعديل على جرعة السيمبيريفير غير مطلوب عند المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي بسيط، متوسط، حاد. لم تتم دراسة أمان وفعالية السيمبيريفير عند المرضى الذين يكون لديهم تصفية للكرياتينين  $creatinine$  أقل من 30 مل/دقيقة أو في مرحلة نهائية من مرض كلوي، من ضمنهم المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى. مع ذلك، وبسبب أن السيمبيريفير رابط بروتيني قوي، فإنه من غير المرجح أن يؤدي غسيل الكلى إلى إزالة السيمبيريفير.

التأثيرات الجانبية، بما لا يقل عن تواتر 3% أعلى في المرضى الذين يحصلون على السيمبيريفير ضمن ترافق مع الإنترفيرون PegIFN- $\alpha$  والريبافيرين، كانت الطفح الجلدي (بما في ذلك الحساسية للضوء)، الحكّة، والغثيان. ولأن السيمبيريفير هو مثبط للنواقل الكبدية OATP1B1 و [MPP2 23]، وقد لوحظ فرط بسيط عبر ليبلوربين الدم غير مصحوب بتغيرات في المعلمات الكبدية في حوالي 10% من الحالات. ولأن الأنزيم الأساسي الذي يتدخل في استقلاب السيمبيريفير هو CYP3A4، فإنه من غير الموصى به مشاركة السيمبيريفير مع المركبات، التي تعتبر محفزات أو مثبطات متوسطة أو قوية لـ CYP3A4، طالما أن ذلك قد يؤدي إلى تعرض كبير أخفض أو أعلى للسيمبيريفير، على التوالي. إن عدداً من المركبات هي مضادات استقلاب عند المرضى الذين يحصلون على السيمبيريفير، بما في ذلك مضادات الاختلاج (كاربامازيبين carbamazepine، أوكسكاربازيبين oxcarbazepine، فينوباربيتال phenobarbital، فينيتوين phenytoin)، المضادات الحيوية (إريثروميسين erythromycin، كلاريثروميسين clarithromycin، تيليثروميسين telithromycin)، مضادات البكتريا المخاطية (مضادات المتفطرات) (ريفامبين rifampin، ريفابوتين rifabutin، ريفابنتين rifapentine)، مضادات الفطريات الجهازية (إيتراكونازول itraconazole، كيتوكونازول ketoconazole، بوساكونازول posaconazole، فلوكونازول fluconazole، فوريكونازول voriconazole)، الديكساميثازون dexamethasone الجهازى، سيسابريد cisapride، منتجات عشبية (شوكة الجميل، عشبة القديس جون) وعدد من مضادات الفيروسات القهقرية، بما في ذلك الأنظمة المعتمدة على الكوبيسيتات cobicistat-based، إيفافيرينز efavirenz، إيترافيرين etravirine، نيفيرابين nevirapine، ريتونافير رitonavir، ومثبط بروتيناز الـ HIV المدعم أو غير المدعم بريتونافير. لا يمتلك كل من الرالتيفرافير raltegravir، مارافيروك maraviroc، ريليفيرين rilpivirine، تينوفوفير tenofovir، إيمتريسيتابين emtricitabine، لاميفودين lamivudine والأباسفير abacavir تداخلات دوائية مع السيمبيريفير ويمكن استخدامها بشكل آمن عند المرضى الذين يحصلون على هذا الدواء. هناك حاجة لتعديلات على الجرعة لبعض مضادات عدم الانتظام، الوارفارين warfarin، مانعات قنوات الكالسيوم، مثبطات HMG كو أنزيم A ريدوكتاز والمهدئات/مزيلة القلق. لا تغيرات مطلوبة على الجرعات عند استخدامها في ترافق مع المثبطات المناعية كالتاكروليموس والسيروليموس، على الرغم من أنه يوصى بالفحص الدوري لتراكيز المثبطات المناعية في الدم. في المقابل، استخدام السيمبيريفير مع السيكلوسبورين cyclosporine أدى إلى ارتفاع كبير في تراكيز السيمبيريفير في البلازما (تبعاً لمثبطات نواقل الامتصاص الكبدية)، وهي لا يوصى بمشاركتها في الأدوية.

يجب إعطاء داكلاتسفير Daclatasvir في جرعة من 60 ملغ (قرص واحد)، أو 30 ملغ (قرص واحد) عندما توجد حاجة لجرعة مخفضة، مرة في اليوم. حوالي 90% من الداكلاتسفير يتم التخلص منه عن طريق البراز (نصفه كدواء لم يطرأ عليه تغيير) وأل من 10% يتم إفرازه في البول (بشكل أساسي كدواء لم يطرأ عليه تغيير). تشير الحرائك الدوائية للداكلاتسفير عند العينات غير المصابة بـ HCV والمصابة بضعف كبدى بسيط (Child-Pugh A)، متوسط (Child-Pugh B)، وحاد (Child-Pugh C) إلى أن التعرض لكامل الداكلاتسفير (الدواء الرابط أو غير الرابط للبروتينات) يكون أقل عند العينات المصابة بضعف كبدى. مع ذلك، فإن الضعف الكبدى لا يمتلك تأثير سريري هام على تراكيز الدواء الحر من الداكلاتسفير... وهكذا، فإن التعديل على الجرعة الخاصة بالداكلاتسفير لا يكون مطلوباً عند المرضى المصابين بضعف كبدى بسيط (Child-Pugh A)، متوسط (Child-Pugh B) أو حاد (Child-Pugh C).

التي، بشكل جزئي، تُنقل بوساطة هذه البروتينات (مثال: البسكرين aliskrein، أملوديبين amlodipine، بوبرينورفين buprenorphine، كارفيديلول carvedilol، سيكلوسبورين cyclosporine). تعتبر مشاركة الأميودارون (ويمكن درونيدارون) مع السوفوسوفير/ليدياسفير مانعا استقلابياً تبعاً للظهور الجدية لأعراض تباطؤ القلب. (انظر في الأعلى، آلية التداخل غير معروفة).

جدول رقم 4F: تداخلات الدواء-دواء ما بين مضادات HCV مباشرة التأثير والمثبطات المناعية.

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Azathioprine	•	•	•	•	•
Cyclosporine	•	•	•	•	•
Etanercept	•	•	•	•	•
Everolimus	•	•	•	•	•
Mycophenolate	•	•	•	•	•
Sirolimus	•	•	•	•	•
Tacrolimus	•	•	•	•	•

سيمبيريفير؛ DCV داكلاتسفير؛ SOF سوفوسوفير؛ SOF/LDV سوفوسوفير مضافاً إليه ليدياسفير؛ 3D باريتانيرفين المدعم بريتونافير مضافاً إليه أوميباتسفير وداسابوفير. ارتفاع معروف أو متوقع في تراكيز في الأنظمة العلاجية المدعمة ومع الإيفافيرينز وريبافيرين عندما يعطى السوفوسوفير مضافاً له ليدياسفير؛ يجب توخي الحذر وأيضاً الحاجة للرصد الكلوي المتكرر. لون المفتاح. الأخضر: لا تداخلات سريرية هامة متوقعة. لون الكهرمان: التداخلات متوقعة وقد تحتاج لتعديل الجرعة، تبديل توقيت التدبير العلاجي ومراقبة إضافية. اللون الأحمر: لا يجب يتم مشاركة هذه الأدوية.

- قد تتطلب بعض الأدوية تعديل الجرعة بالاعتماد على وظيفة الكبد. يرجى الرجوع إلى بطاقة المنتج لكل دواء على حدة للحصول على جرعة تم النصح بها.
- استخدم الرمز (أخضر، كهرمان، أحمر) لترتيب الأهمية السريرية الخاصة بالتداخلات الدوائية المعتمدة على [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (جامعة ليفرول). للمزيد من تداخلات دواء-دواء ومجموعة أكثر اتساعاً من الأدوية، تداخلات دوائية مفصلة وتعديلات التجريب، عد إلى الموقع الإلكتروني الذي ذكر في الأعلى.

إن استخدام روسوفاستاتين rosuvastatin أيضاً غير موصى به (يعتقد أن ذلك يعود لتثبيط OATP من قبل ليدياسفير) وغير مستبعد التداخلات مع سلاسل أخرى. من المهم أن ترصد التفاعلات العكسية للسلتاتين statin. وبما أن انحلالية الليدياسفير تنخفض بارتفاع درجة الحموضة pH، فإن الأدوية التي ترفع من درجة حموضة الوسط المعوي (مضادات الحموضة، مضادات مستقبلات H<sub>2</sub>، مثبطات المضخات البروتونية) قد تخفف بشكل مرجح تراكيز الليدياسفير. قد تعطى مضادات مستقبلات H<sub>2</sub> معاً أو 12 ساعة على حدة في جرعة لا تتجاوز 40 ملغ للفاموتيدين famotidine ومثبطات مضخات البروتون معاً في جرعة مشابهة للأوميرازول 20 omperazole ملغ.

قد يعطى الليدياسفير/سوفوسوفير مع جميع مضادات الفيروسات القهقرية. ومع ذلك، وتبعاً لارتفاع في تراكيز التينوفوفير tenofovir عند تواجد محسن للحركية الدوائية (ريتونافير أو كوبيسيتات cobicistat) في أنظمة مضادات الفيروسات القهقرية، يجب أن تستخدم هذه التراكبات (أي: أتانانتيفير atazanavir/ريتونافير، دارونافير darunavir/ريتونافير، لوبينافير lopinavir/ريتونافير، إلفيتيفرافير elvitegravir/كوبيسيتات، دارونافير/كوبيسيتات، وجميع المرافقات مع التينوفوفير/إيمتريسيتابين emtricitabine) بتوخي الحذر، مع رصد كلوي متكرر في حال لم تكن البدائل متوفرة. لا يوجد حالياً بيانات آمنة وفعالة خاصة بتراكبات السوفوسوفير والليدياسفير المستخدمة المدعمة ببروتيناز HIV، كما أنه لم يتم التخفيف من التداخل الدوائي حتى بعد الاستخدام الجيد لـ 12 ساعة. أيضاً، تم رفع التينوفوفير في الأنظمة المحتوية على إيفافيرينز efavirenz-containing، والحذر مطلوب.

يجب أن يعطى السيمبيريفير Simeprevir في جرعة من 150 ملغ (كبسولة واحدة) مرة في اليوم. يرتبط السيمبيريفير بشكل واسع مع بروتينات البلازما (> 99.9%)، بروتين الألبومين بشكل أساسي. يخضع السيمبيريفير بشكل أساسي للاستقلاب التأكسدي من قبل نظام CYP3A الكبدى. تحدث الإزالة عم طريق الإفراز الصفراوي، بينما يكون الإفراز الكلوي ضئيلاً. يكون متوسط الحالة المستقرة لـ AUC لسيمبيريفير 2.4 ضعفاً أعلى في العينات غير المصابة بـ HCV والذين يعانون من ضعف كبدى متوسط (Child-Pugh B). وإنه أعلى بـ 5.2 ضعفاً في العينات غير المصابة بـ HCV والذين

تمت دراسة الحرائك الدوائية لداكلاتسفير بجرعة 60 ملغ فموية واحدة في العينات غير المصابة بـ HCV لكنهم مصابون بضعف كلوي. قُدِّرَ AUC للداكلاتسفير غير المقيد بـ 18% / 39%، و 51% أعلى للعينات التي لديها معدل إزالة الكرياتينين 60، 30، 15 مل/دقيقة، على التوالي، وذلك بالنسبة للعينات التي لديها وظيفة كلوية طبيعية. العينات التي تحتاج لعملية غسل كلوى حصلت على ارتفاع بقيمة 27% في AUC للداكلاتسفير وارتفاع بقيمة 20% في AUC غير المقيد بالمقارنة مع العينات التي تمتلك وظيفة كلوية طبيعية. وهكذا فإنه لا يوجد تعديل مطلوب على جرعة الداكلاتسفير للمرضى الذين يعانون من أية درجة من الضعف الكلوي.

أكثر تأثير جانبي تم رصده للداكلاتسفير كان الوهن، الصداع والغثيان.

إنّ الداكلاتسفير ركازة للـ CYP3A4، وركازة ومثبط للـ P-gp. بالإضافة لذلك، هو مثبط لكل من OATP1B1 و BCRP. يمنع الاستخدام المشترك للداكلاتسفير مع كل من الأدوية قوية التحفيز للـ CYP3A4 و P-gp والذين يخفضون التعرض للداكلاتسفير. هذا يتضمن مضادات الاختلاج (كاربامازيبين carbamazepine، فينيتوين phenytoin، أوكسكاربازيبين oxcarbazepine، فينوباربیتال phenobarbital)، مضادات البكتريا المخاطية (المتطدرات) (ريفامبين rifampin، ريفابوتين rifabutin، ريفابنتين rifapentine)، الديكساميثازون dexamethasone الجهازية وعشبة القديس جون. ترفع مثبطات CYP3A4 من كميات الداكلاتسفير في البلازما، وبالتالي، فإنه يوصى بتعديل الجرعة. ينبغي تخفيض جرعة الداكلاتسفير إلى 30 ملغ مرة في اليوم مع أتانانافير/ريتونايفير والأنظمة المضادة للفيروسات القهقرية المحتوية على الكوبيسيتات. في المقابل، تقترح بيانات أخيرة أن لا ضرورة للتعديل على الجرعة سواء أكانت للدارونافير/ريتونايفير أو لوبينافير/ريتونايفير. وفي الدراسة ALLY-2 على المرضى المصابين بالـ HIV الذين يحصلون على السوفوسوفير والداكلاتسفير، فإم المرضى الذين يحصلون على نظام يعتمد على الدارونافير darunavir-based والذين حصلوا داكلاتسفير بجرعة مخفضة 30 ملغ (بالاعتماد على البيانات الأصلية لدراسة الاتانانافير/ريتونايفير) قد امتلكوا معدل SVR12 أقل، وبشكل خاص خلال 8 أسابيع من العلاج، مشيرة إلى الحاجة إلى الجرعة المعروفة من الداكلاتسفير في المرضى الذين لديهم مثبطات البروتياز هذه. يوصى برفع جرعة الداكلاتسفير إلى 90 ملغ في حال وجود الإفافيرونز efavirenz (أنزيم محفز). تبعاً للنقص في البيانات فلا يوصى بالمثل بالنسبة للإيرتافيرونز ertavirine ونيفيرابين nevirapine، حيث أن كلاهما محفزان أنزيميّان. لا توجد تداخلات دوائية مع التينوفوفير tenofovir، إمبريتسيتابين emtricitabine، أباسيفير abacavir، لاميفودين lamivudine، زيدوفودين zidovudine، ستافودين stavudine، ريليفيرين rilpivirine، رالتيفرافير raltegravir، دولوتيفرافير dolutegravir أو مارافيروك maraviroc.

ينبغي تخفيض جرعة داكلاتاسفير أيضاً إلى 30 ملغ مع المضاد البكتيرية لاريثروميسين clarithromycin، تيليثروميسين telithromycin، إيريثروميسين erythromycin، والمضادات الفطرية كيتوكونازول ketoconazole، إيتراكونازول itraconazole، بوساكونازول posaconazole وفوريكونازول voriconazole. أجريت دراسات على عوامل تخفيض الحموضة (فاموتيدين famotidine، أوميبرازول omeprazole)، إسكيتالوبرام وماتع حمل يؤخذ عن طريق الفم بدون تعديل على جرعة الداكلاتسفير أو الأدوية المشاركة. على الرغم من ذلك، وتبعاً لتنشيط الداكلاتسفير لبعض البروتينات الناقلة، فإنّ الرصد مطلوب في حال استخدام الدايبغتراتن dabigatran وديغوكسين digoxin وركائز P-gp الأخرى.

#### الباريتايفير المدعم بالريتونايفير **ritonavir-boosted paritaprevir** أو ميبيتاسفير **ombitasvir** وداسابوفير **dasabuvir**.

يعتبر الباريتايفير مثبطاً لبروتياز 4A-NS3 والذي يستقلب بشكل أساسي من قبل CYP3A4 ويعطى مع جرعة منخفضة من الريتونايفير المثبط للـ CYP3A4 كمحسن للركيزة الدوائية. وهذا يتيح الاستخدام لمرة واحدة يومياً وجرعة أقل من المطلوبة في حال عدم وجود الريتونايفير. يعتبر الأوميبيتاسفير مثبطاً للـ NS5A الذي يعطى بجرعة ثابتة بالتوافق مع الباريتايفير/ريتونايفير. والجرعة الموصى بها لهذا التوافق هي قرصان من ريتونايفير/باريتايفير/أوميبيتاسفير (50 ملغ/75 ملغ/12.5 ملغ لكل قرص) يؤخذان عن طريق الفم مرة واحدة في اليوم مع الطعام. يعتبر الداسابوفير مثبط غير نكليوزيدي لـ RNA بوليميراز لفيروس HCV المعتمد على RNA بأقراس من 250 ملغ تستخدم مرتين يومياً بالتوافق مع ريتونايفير/باريتايفير/أوميبيتاسفير للمرضى المصابين بالنمط الوراثة 1.

يتم إفراز الباريتايفير غالباً في البراز. يظهر الأوميبيتاسفير حركية خطية، وغالباً يتم التخلص في البراز. يستقلب الداسابوفير في الكبد، وغالباً يتم طرح مُستقلبه بشكل رئيس عن طريق الإفراز الصفراوي والإزالة البرازية مع طرح كلوي بالحد الأدنى.

تظهر نتائج الحرائك الدوائية للدراسات المتعلقة بالضعف الكبدي، في المرضى الذين يعانون ضعفاً كبدياً شديداً (Child-Pugh C)، ارتفاع AUC الباريتايفير بحوالي 9.5 ضعفاً في حين انخفض الأوميبيتاسفير 54% وارتفع الداسابوفير 3.3 ضعفاً. وتبعاً للنتيجة، فإنّ التعديل على الجرعة ليس مطلوباً للمرضى الذين يعانون من ضعف كبدي بسيط (Child-Pugh A) ولا تعديل جرعة متوقع للمرضى الذين يعانون من ضعف كبدي متوسط (Child-Pugh B). في المقابل، فإنّ هذا التوافق هو مضاد استقلابي للمرضى الذين يعانون من ضعف كبدي شديد (Child-Pugh C).

ارتفع AUC الباريتايفير بنسبة 45% في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي حاد (معدل طرح الكرياتينين 15-29 مل/دقيقة)، و 114% للريتونايفير، 50% للداسابوفير. لا تعديل مطلوب على الجرعة للمرضى الذين يعانون من ضعف كلوي بسيط، متوسط أو شديد في الوقت الحالي. من غير المعروف إن يتم إزالة الباريتايفير، الأوميبيتاسفير و/أو الداسابوفير بشكل جزئي عن طريق الغسل الكلوي.

كان التعب والغثيان هما التأثيران الجانبيان المرصودان الأكثر شيوعاً للتوافق ما بين باريتايفير المدعم بريتونايفير، أوميبيتاسفير وداسابوفير.

يُستقلب الباريتايفير بشكل أساسي من قبل CYP3A4، في حين يستقلب الداسابوفير من قبل CYP2C8 ويخضع الأوميبيتاسفير للتمتؤ (التحلل المائي). على الرغم من ذلك، فإنه يمكن لكل من الأوميبيتاسفير و الداسابوفير أن يُستقلبا من قبل CYP3A4. قد تقوم النواقل بلعب دوراً هاماً مع مثبط الباريتايفير OATP1B1/B3، P-gp و BCRP في التخلص من هذه الأدوية. قد يقوم الداسابوفير والريتونايفير أيضاً بتنشيط P-gp و BCRP. بالنظر إلى مواصفات استقلاب هذه الأدوية وتواجد الريتونايفير، فإنّ هنالك احتمالية لحدوث تداخلات دواء-دواء. تم تشريع برنامج تداخل دواء-دواء شامل بالاعتماد على الإرشادات التنظيمية لكل من الوكالة الأوروبية للأدوية ومنظمة الصحة والدواء الأمريكية. من الهام الأخذ بعين الاعتبار مواصفات التداخل الدوائي للمركبات كترافق (بوجود أو عدم وجود الداسابوفير)، بسبب امتلاك الأدوية لتأثيرات مشتركة تجاه بعضها البعض.

يعتبر الريتونايفير مثبطاً قوياً لـ CYP3A4، لهذا، فإن مشاركتها مع الأدوية التي تستقلب من قبل هذا الأنزيم قد ينتهي إلى ارتفاع ملحوظ في تراكيز البلازما. عدد من الأدوية هي مضادات استقلابية لأن تعرض البلازما المرتفع قد يؤدي إلى حوادث شديدة وجادة، تتضمن هذه الأدوية: الفوزوسين alfuzosin، أمينودارون aminodarone، أستيميزول astemizole، تيرفينادين terfenadine، سيسابريد cisapride، مشتقات الأروغوت ergot، لوفاستاتين lovastatin، سيميفاستاتين simevastatin، أتورفاستاتين atorvastatin، الميذازولام الفموي oral midazolam، تريازولام triazolam، كويتيابين quetiapine، كوينيدين quinidine، سالميتيرول salmeterol، سيلدينافيل sildenafil عندما تستخدم من أجل ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي. أيضاً، إنّ المحفزات الأنزيمية التي قد تقلل من الفعالية الفيروسية هي مضادات استقلابية، على سبيل المثال، الكاربامازيبين carbamazepine، فينيتوين phenytoin، فينوباربیتال phenobarbital، ريفامبين rifampicin، عشبة القديس جون، إنزولتاميد enzlutamide، والمثبطات الأنزيمية التي قد ترفع من التعرض للباريتايفير، مثل، المضاد الفطري أزول azole، بعض المضادات الحيوية من الماكروليدات.

بالإضافة لمضادات الاستطباب، هناك أدوية أخرى تحتاج لأن يمارس معها الحذر، وقد يكون هناك دافع لأن تُعدّل الجرعة، تبديل توقيت الاستخدام أو مراقبة إضافية. يجب أن يؤخذ كلّ من أتانانافير atazanavir ودارونافير darunavir بدون الريتونايفير أو مثبطات بروتيياز أخرى تكون مضادات استقلابية. إنّ الإفافيرونز efavirenz، إيترافيرين etravirine ونيفيرابين nevirapine مضادات استقلابية، وينبغي استخدام الريليفيرين rilpivirine بالتزامن مع مراقبة متكررة للـ ECG. قد يتم ارتفاع التعرض لكل من الرالتيفرافير raltigrafin والنيفارابين nevaripin، لكن هذا لا يرتبط بمسائل الأمان. لا ينبغي استخدام اليتيفرافير/كوبيسيتات بسبب التأثير الزائد الإضافي.

- تكون استجابات معالجة HCV عند الأشخاص المصابين بـ HCV و عدوى HIV مرافقة HCV/HIV coinfectd مع المرضى المصابين بـ HCV فقط (A1) HCV monoinfected
- وبغض النظر تكلفة هذه العلاجات، فإن الأنظمة الخالية من الانترفيرون IFN-free هي الخيارات الأفضل عندما تكون متوفرة عند المصابين فقط بـ HCV HCV monoinfected والمصابين بعدوى HIV مرافقة HIV-coinfected الذين لا يعانون من تشمع كبدي، أو يعانون من تشمع كبدي معاوض (Child-Pugh A) أو غير معاوض (Child-Pugh B/C)، وذلك بسبب تأثيرها الفيروسي، سهولة الاستخدام وقابليتها للتحمل (A1)
- يمكن استخدام ذات النظام العلاجي الخالي من الانترفيرون IFN-free في حال الإصابة بعدوى HIV مرافقة كما في المرضى غير المصابين بـ HIV، طالما أن النتائج الفيروسية للمعالجة متطابقة (A1)

شُرحت الخيارات العلاجية لكل نمط وراثي في الأسفل، متبوعاً بملخص عن البيانات المتاحة لكل خيار، ولُخصت في الجدولين 5 و6.

#### علاج العدوى بـ HCV من النمط الوراثي 1

تتوفر ستة خيارات علاجية في 2015 للمرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 1، بما في ذلك نظامان علاجيان يحتويان على انترفيرون IFN-containing وأربعة أنظمة علاجية خالية من انترفيرون IFN-free. لا ينبغي استخدام الترافق ما بين سوفوسوفير وريبارفيرين من قبل المرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 1. في حال عدم توفر أي من الخيارات المقترحة، يظل الترافق الثنائي للانترفيرون PegIFN-α والريبارفيرين، أو الترافق الثلاثي للانترفيرون PegIFN-α، الريبارفيرين والتيلابريفير أو البوسيفير، مقبولاً للمرضى الذين من المرجح أن يستجيبوا لهذه الأنظمة العلاجية إلى أن تصبح مضادات فيروسية مباشرة التأثير DAAs جديدة متوفرة وبأسعار معقولة؛ انظر ارشادات الممارسة السريرية لـ EASL السابقة [5,24].

الخيارات التي تحتوي على انترفيرون IFN-containing

النمط الوراثي 1، الخيار الأول الذي يحتوي على انترفيرون

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 1 بترايق أسبوعي من انترفيرون PegIFN-α، ريبافيرين بالاعتماد على الوزن اليومي (1000 أو 1200 ملغ للمرضى < 75 كغ أو ≤ 75 كغ، على التوالي) وسوفوسوفير بشكل يومي (400ملغ) لمدة 12 أسبوع (A1)

**تعليقات:** قُيم هذا الترافق في الطور الثالث من تجربة NEUTRINO في المرضى ممن لم يتلقوا علاجاً سابقاً [25]. كان معدل الاستجابة الفيروسية المستدامة 89% SVR (291/259) و 92% (225/207) لتحت النمط 1a و 82% (66/54) لتحت النمط 1b. حصل المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدي على معدل SVR أقل من الذين لا يعانون منه (80% vs 92%)، على التوالي). لم يختار المرضى الذين فشلوا في هذا النظام مغايرت لـ HCV مقاومة لسوفوسوفير. لم تقدم بيانات خاصة بالطور الثاني لهذا النظام العلاجي في المرضى الذين فشل علاج الانترفيرون PegIFN-α والريبارفيرين لديهم بشكل مسبق. بالرغم من هذا، تنبأت منظمة الغذاء والأدوية الأمريكية، بالاعتماد على معدلات SVR في الدراسات التاريخية وتجربة NEUTRINO، بأن 78% من المرضى، الذين فشل علاج الانترفيرون PegIFN-α والريبارفيرين لديهم بشكل مسبق سوف يحققوا استجابة فيروسية مستدامة مع الترافق الثلاثي لـ انترفيرون PegIFN-α، ريبافيرين وسوفوسوفير (على الرغم من النماذج المختلفة أسفرت عن توقعات مختلفة قليلاً)

- يمكن أن تحدث تداخلات دواء-دواء عدة ومعقدة مع مضادات HCV مباشرة التأثير HCV DAAs، بشكل خاص عند استخدامها مع الترافقات الخالية من انترفيرون IFN-free. يجب تطبيق قواعد صارمة في هذا الصدد. وتبعاً للمعلومات المجموعة، فإنه يمكن أن يتم إيجاد التوجيه الخاص بمضادات الاستطباب وتعديلات الجرعات ضمن الجداول ذات الأرقام 4A إلى 4F الخاصة بهذه التوصيات و ضمن الموقع الإلكتروني www.hep-druginteractions.org حيث يتم تحديثها بشكل منتظم (B1)
- لا يوصى باستخدام الأنظمة المعتمدة على الكوبيسيئات cobicistat-based، إيفافيرينز، إيترافيرين، نيفيرابين، ريتونايفير، أي مثبط بروتياز HIV، مدعم أو غير مدعم بالريتونايفير، للمرضى المصابين بـ HIV والذين يحصلون على السيميبيريفير (A1)
- يجب تعديل الجرعة اليومية من داكلاتاسفير إلى 30 ملغ للمرضى المصابين بـ HIV الذين يحصلون على أتانانافير/ريتونايفير، وإلى 90ملغ عند المرضى الذين يحصلون على إيفافيرينز (B2)
- لم يتم رصد تداخل دواء-دواء بين السوفوسوفير ومضادات الفيروسات القهقرية (A2)
- يمكن استخدام الجرعة الثابتة من ترافق السوفوسوفير والديدياسفير مع جميع مضادات الفيروسات القهقرية. على الرغم من ذلك، لا ينبغي استخدام هذا النظام مع ترافق تينوفوفير/إيمترسيبتابين مع أتانانافير/ريتونايفير، دارونافير/ريتونايفير، لوبينافير/ريتونايفير أو إيفيتيفير/كوبيسيئات عند الإمكان، أو تستخدم مع الحذر مع المراقبة الكولية المتكررة (B1)
- لا ينبغي استخدام الترافق باريتابريفير المدعم بريتونايفير، أو ميبتاسفير والداسابوفير مع إيفافيرينز، إيترافيرين أو نيفيرابين، وينبغي استخدام ريليفيرين بحذر بالإضافة لمراقبة تخطيط القلب. ينبغي أخذ أتانانافير و دارونافير بدون ريتونايفير ومثبطات البروتياز الأخرى التي تكون مضادات استطباب مع هذا الترافق. لا ينبغي استخدام إيفيتيفير/كوبيسيئات مع هذا النظام العلاجي بسبب التأثير الزائد الإضافي (B1)

معالجة التهاب الكبد C المزمن، بما في ذلك المرضى غير المصابين بالتشمع والمرضى المصابين بالتشمع (Child-Pugh A) المعاوض

في عام 2015 ومابعد، سوف ينتفع المرضى ممن لم يتلقوا علاجاً من قبل والذين تلقوا علاجاً، المصابون بمرض الكبد المعاوض وغير المعاوض، من خيارات واسعة للترافق الدوائي. ستعتمد الاستجابات على النمط الوراثي/تحت النوع لفيروس HCV، شدة المرض الكبدي و/أو النتائج السابقة للمعالجة.

وبغض النظر عن تكلفة هذه العلاجات، فإن الأنظمة الخالية من الانترفيرون IFN-free هي الخيارات الأفضل عندما تكون متوفرة، وذلك بسبب تأثيرها الفيروسي، سهولة الاستخدام وقابليتها للتحمل. تتشابه المؤشرات عند المصابين فقط بـ HCV HCV monoinfected والمصابين بعدوى HIV مرافقة HIV-coinfected. على الرغم من ذلك، لربما يصبح من الحاجة أن تتم تعديلات علاجية أو تعديلات على الجرعة في النهاية تبعاً لتداخلات دواء-دواء (انظر في الأعلى، تداخلات دواء-دواء).

(48/29) من المرضى الذين يمتلكون درجة F4 (التشمع الكبدي). ومع ذلك، كان معدل SVR، عند المرضى الذين حصلوا على العلاج لمدة 24 أسبوعاً، أقل عند أولئك، الذين رُصد لديهم HCV RNA، من أولئك الذين لم يُرصد لديهم HCV RNA في الأسبوع الرابع من المعالجة (69% vs 93%، على التوالي) [29,30]. تم تحقيق الاستجابة الفيروسيّة المستدامة SVR في 79% من المرضى (53/42) وذلك عند المرضى الذين لم يحصلوا على علاج سابق ومصابين بعدوى HIV مرافقة والذين يخضعون لهذا النظام العلاجي [31].

عند مرضى الإصابة المفردة الذين انتكسوا سابقاً تجاه العلاج IFN- $\alpha$ /ribavirin-based، فإنّ الاستجابة الفيروسيّة المستدامة SVR24 قد تحققت لدى 86% (149/128) من المرضى المصابين بتحت النمط 1b و 70% (111/78) من المصابين بتحت النمط 1a. في المرضى المصابين بالنوع الجيني a1، تحققت SVR24 في 78% من المرضى بدون تبديل و 47% من المرضى الذين لديهم تبديل Q80K مرصود عند خط الأساس [32]. معدل SVR عند المرضى المنتكسين المصابين بعدوى HIV مرافقة كان 87% (15/13) في دراسة أخرى [31].

في الطور الثالث من دراسة ATTAIN، تحققت SVR12 في 70% (145/101) من المستجيبين جزئياً، و 44% (234/102) من غير المستجيبين للعلاج IFN- $\alpha$ /ribavirin-based والذين تمت معالجتهم بترافق ثلاثي انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسيميبيفير، مقابل 68% (146/100) و 46% (238/110) من ذات المجموعات التي حصلت على تيلابريفير، على التوالي [33]. في دراسة أخرى على المرضى المصابين بعدوى HIV مرافقة، تحققت SVR24 لدى 70% (10/7) من المستجيبين الجزئيين، ولدى 54% (28/15) من غير المستجيبين [31].

#### الخيارات الخالية من انترفيرون IFN-free

النمط الوراثي 1، الخيار الأول الخالي من انترفيرون

- يمكن معالجة المرضى المصابين بالنمط الوراثي الأول من HCV بواسطة جرعة ثابتة من ترافق خالٍ من الانترفيرون IFN-free يتألف من السوفوسوفير (400 ملغ) ولديباسفير (90 ملغ) في قرص واحد يؤخذ مرة يومياً (A1)
- ينبغي معالجة المرضى غير المصابين بالتشمع الكبدي، الذين حصلوا أو لم يحصلوا على علاج مسبق، بواسطة جرعة ثابتة من هذا الترافق لمدة 12 أسبوعاً بدون ريبافيرين (A1)
- ربما تقصر مدة المعالجة إلى 8 أسابيع للمرضى الذين لم يحصلوا على علاج مسبق وغير مصابين بالتشمع الكبدي إذا كان الخط الأساسي لمستوى HCV RNA لديهم تحت 6 مليون IU/ml (Log 6.8). ويجب أن يتم ذلك مع الحذر، خاصة في المرضى المصابين بالتليف الكبدي F3، في انتظار العرض التوضيحي من دقة ثبات مستوى HCV RNA خلال هذه المجموعة من القيم والتأكيد من الحياة الواقعية بأن 8 أسابيع من المعالجة كافية لتحقيق معدلات عالية من (B1) SVR
- ينبغي أن يحصل المرضى، الذين يعانون من تشمع كبدي معاوض ولديهم مضادات استطبابية تجاه استخدام الريبافيرين أو تحملهم ضعيف للريبافيرين خلال المعالجة، على جرعة ثابتة من ترافق السوفوسوفير والديباسفير لمدة 24 أسبوعاً بدون ريبافيرين (B1)
- يمكن أن تكون المعالجة مطولة إلى 24 أسبوعاً بواسطة جرعة ثابتة من ترافق السوفوسوفير ولديباسفير مع الريبافيرين لعلاج المرضى الذين حصلوا على علاج سابقاً والذين يعانون من تشمع كبدي معاوض ومتنبئات سلبية للاستجابة، كتعداد صفائح < 75x103/ميكرو لتر.

[26]. بشكل مشابه، لا توجد بيانات لهذا النظام العلاجي في المرضى الذين فشل علاج الانترفيرون PegIFN- $\alpha$  والريبافيرين مع تيلابريفير أو بوسيبيريفير بشكل مسبق. كان معدل SVR12 مع الترافق الثلاثي لانترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسوفوسوفير 74% في المرضى الذين فشلوا في تحقيق SVR بعد تحصلهم على انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين ومثبط بروتياز مجال التحقيق بشكل مفرد أو ضمن ترافق مع مثبط لانكوزيدي لبوليميراز الـ RNA لفيروس HCV المعتمد على الـ [27] RNA. لا توجد بيانات مع هذا الترافق للمرضى المصابين بعدوى HIV مرافقة، وتم تضمين نسبة مرضى قليلين مصابين بالتشمع الكبدي. ومن غير المعروف ما إذا كان هنالك حاجة لمدة معالجة أطول في معظم المجتمعات صعبة العلاج.

تم عرض نتائج أولية من دراستين أمريكيتين ضخمتين وواقعتين. في HCV TARGET 2.0 [13] كان المعدل الكلي لـ SVR4 مع الترافق الثلاثي لـ انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسوفوسوفير 85% (164/140)؛ 55% من المرضى لم يحصلوا على علاج مسبق و 45% من المرضى حصلوا على علاج مسبق. تم تحقيق SVR4 في 90% (127/114) من المرضى غير المصابين بالتشمع الكبدي، و فقط 70% (37/26) من المرضى المصابين بالتشمع. في دراسة TRIO في الحياة الواقعية، والتي تضمنت 58% من المرضى الذين لم يحصلوا على علاج مسبق و 42% من المرضى ممن حصلوا على علاج مسبق، تحققت SVR12 في 81% (138/112) من المرضى الذين لم يحصلوا على علاج مسبق وغير مصابين بالتشمع الكبدي، و 81% (31/25) من المرضى الذين لم يحصلوا على علاج مسبق ومصابين بالتشمع الكبدي، و 77% (39/30) من المرضى ممن حصلوا على علاج مسبق وغير المصابين بتشمع كبدي، و 62% (85/53) من المرضى ممن حصلوا على علاج مسبق ومصابين بالتشمع الكبدي (يقصد العلاج) ويحصلون على انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسوفوسوفير [28].

النمط الوراثي 1، الخيار الثاني الذي يحتوي على انترفيرون

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 1 بترافق أسبوعي من انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين بالاعتماد على الوزن اليومي (1000 أو 1200 ملغ للمرضى < 75 كغ أو  $\leq 75$  كغ، على التوالي) وسيميبيفير (150 ملغ) بشكل يومي (A1)
- لا يوصى بهذا الترافق للمرضى المصابين بتحت النمط 1a والذين لديهم تبديل Q80K مُكتشف في تنالي بروتياز الـ NS3 عند الخط الأساس، حيث تم الفحص بواسطة التسلسل السكاني (تحاليل سلسلة مباشرة) (A1).
- ينبغي استخدام السيميبيفير لمدة 12 أسبوعاً في ترافق مع انترفيرون PegIFN- $\alpha$  وريبافيرين. ثم ينبغي استخدام انترفيرون PegIFN- $\alpha$  وريبافيرين بمفردهما لمدة 12 أسبوعاً إضافياً (مدة العلاج الكاملة 24 أسبوعاً) وذلك للمرضى الذين لم يحصلوا على علاج مسبق والمرضى المنتكسين، بمن فيهم مرضى التشمع الكبدي، ولمدة 36 أسبوعاً إضافياً (مدة العلاج الكاملة 48 أسبوعاً) لنوي الاستجابة الجزئية وغير المستجيبين، بمن فيهم مرضى التشمع الكبدي (B1)
- ينبغي مراقبة مستويات HCV RNA خلال المعالجة. ينبغي إيقاف المعالجة في حال كانت مستوى HCV RNA  $\geq 25$  IU/ml في الأسبوع الرابع، الثاني عشر والرابع والعشرين من المعالجة (A2)

**تعليقات:** قُيِّمَ هذا الترافق في الطور الثالث من QUEST-1 و QUEST-2 من التجارب السريرية على المرضى الذين لم يحصلوا على علاج مسبق [29,30]. كانت معدلات SVR الكلية 80% (264/210) و 81% (257/209) على التوالي. في التحليلات المستمدة من كلا التجريبتين، حقق المرضى المصابون بتحت النمط 1b استجابة فيروسيّة مستدامة SVR في 85% من الحالات (267/228). حقق المرضى المصابون بتحت النمط 1a استجابة فيروسيّة مستدامة SVR في 84% من الحالات (165/138) عندما لم يوجد تبديل Q80K مرصود في تسلسل بروتياز NS3 عند الخط الأساسي. كانت الاستجابة الفيروسيّة المستدامة SVR فقط 58% (84/49) عندما رُصد تبديل Q80K عند الخط الأساسي بواسطة التسلسل السكاني. تم تحقيق الاستجابة الفيروسيّة المستدامة SVR بواسطة هذا النظام في 84% (378/317) من المرضى الذين يمتلكون درجة F0-F2، METAVIR 73% (60/82) من المرضى الذين يمتلكون درجة F3، و 60%

جدول رقم 5: التوصيات العلاجية للمرضى المصابين بعدوى HCV فقط أو HCV/HIV مرافقة مع التهاب كبد C مزمن بدون تشمع كبدي، بمن فيهم المرضى غير الحاصلين على علاج المرضى الذين فشلوا في العلاج القائم على PegIFN-α والريبافيرين.

المرضى	PegIFN-α RBV، وسيميبريفير	سوفوسبوفير و RBV	سوفوسبوفير وليديباسفير	باريتايفير المدعم بريوتنافير، أو مييتاسفير و داسابوفير	باريتايفير المدعم بريوتنافير و أومييتاسفير	سوفوسبوفير وسيميبريفير	سوفوسبوفير وداكلاتاسفير
النمط الوراثي 1a	12 أسبوعاً، بعدها 12 أسبوعاً ل PegIFN-α و RBV (للذين لم يحصلوا على علاج أو المتكسبين) أو 36 أسبوعاً (للمستجيبين الجزئيين أو غير المستجيبين)	لا	8 إلى 12 أسبوعاً بدون RBV	12 أسبوعاً مع RBV	لا	12 أسبوعاً بدون RBV	12 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 1b	12 أسبوعاً	لا	12 أسبوعاً بدون RBV	12 أسبوعاً مع RBV	لا	12 أسبوعاً بدون RBV	12 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 2	12 أسبوعاً	لا	لا	لا	لا	لا	12 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 3	12 أسبوعاً	لا	24 أسبوعاً	لا	لا	لا	12 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 4	12 أسبوعاً، بعدها 12 أسبوعاً ل PegIFN-α و RBV (للذين لم يحصلوا على علاج أو المتكسبين) أو 36 أسبوعاً (للمستجيبين الجزئيين أو غير المستجيبين)	لا	12 أسبوعاً بدون RBV	لا	12 أسبوعاً مع RBV	12 أسبوعاً بدون RBV	12 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 5 أو 6	12 أسبوعاً	لا	لا	لا	لا	لا	12 أسبوعاً بدون RBV

جدول رقم 6: التوصيات العلاجية للمرضى المصابين بعدوى HCV فقط أو HCV/HIV مرافقة مع التهاب كبد C مزمن معاوض بدون تشمع كبدي (Child-Pugh A)، بمن فيهم المرضى غير الحاصلين على علاج والمرضى الذين فشلوا في العلاج القائم على PegIFN-α والريبافيرين.

المرضى	PegIFN-α RBV، وسيميبريفير	سوفوسبوفير و RBV	سوفوسبوفير وليديباسفير	باريتايفير المدعم بريوتنافير، أو مييتاسفير و داسابوفير	باريتايفير المدعم بريوتنافير و أومييتاسفير	سوفوسبوفير وسيميبريفير	سوفوسبوفير وداكلاتاسفير
النمط الوراثي 1a	12 أسبوعاً، بعدها 12 أسبوعاً ل PegIFN-α و RBV (للذين لم يحصلوا على علاج أو المتكسبين) أو 24 أسبوعاً (للمستجيبين الجزئيين أو غير المستجيبين)	لا	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV، أو 24 أسبوعاً مع RBV في حال مؤشرات العلاج السلبية	12 أسبوعاً مع RBV	لا	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 1b	12 أسبوعاً	لا	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً مع RBV في حال مؤشرات العلاج السلبية	12 أسبوعاً مع RBV	لا	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 2	12 أسبوعاً	لا	16 إلى 20 أسبوعاً	لا	لا	لا	12 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 3	12 أسبوعاً	لا	لا	لا	لا	لا	24 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 4	12 أسبوعاً، بعدها 12 أسبوعاً ل PegIFN-α و RBV (للذين لم يحصلوا على علاج أو المتكسبين) أو 24 أسبوعاً (للمستجيبين الجزئيين أو غير المستجيبين)	لا	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV، أو 24 أسبوعاً مع RBV في حال مؤشرات العلاج السلبية	لا	24 أسبوعاً مع RBV	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV
النمط الوراثي 5 أو 6	12 أسبوعاً	لا	لا	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع RBV، أو 24 أسبوعاً بدون RBV

- يمكن معالجة المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 من فيروس HCV بواسطة نظام خال من انترفيرون IFN-free يضم جرعة ثابتة من ترفاق أومبنتاسفير (12.5 ملغ)، باريتابريفير (75 ملغ) وريتونافير (50 ملغ) في قرص مفرد واحد (قرصان مرة يومياً مع الطعام)، وداسابوفير (250 ملغ) (قرص واحد مرتان يومياً) (A1)
- ينبغي أن يحصل المرضى المصابون بتحت النمط 1b بدون تشمع كبدي على هذا الترفاق لمدة 12 أسبوعاً بدون ريفابيرين (A1)
- ينبغي أن يحصل المرضى المصابون بتحت النمط 1b مع تشمع كبدي على هذا الترفاق لمدة 12 أسبوعاً مع ريفابيرين معتمد على الوزن اليومي (1000 أو 1200 ملغ للمرضى < 75 كغ أو 75 كغ، على التوالي) (A1)
- ينبغي أن يحصل المرضى المصابون بتحت النمط 1a بدون تشمع كبدي على هذا الترفاق لمدة 12 أسبوعاً مع ريفابيرين معتمد على الوزن اليومي (1000 أو 1200 ملغ للمرضى < 75 كغ أو 75 كغ، على التوالي) (A1)
- ينبغي أن يحصل المرضى المصابون بتحت النمط 1a مع تشمع كبدي على هذا الترفاق لمدة 24 أسبوعاً مع ريفابيرين معتمد على الوزن اليومي (1000 أو 1200 ملغ للمرضى < 75 كغ أو 75 كغ، على التوالي) (A1)

**تعليقات:** تعتمد هذه التوصية على نتائج الطور الثالث لسبع تجارب. في I-SAPPHIRE، كانت معدلات (307/322) 95% SVR12 في تحت النمط 1a، 98% (151/148) في تحت النمط 1b، وذلك في المرضى الذين لم يتحصلوا على علاج مسبق وغير المصابين بالتشمع الكبدي وتمت معالجتهم بهذا الترفاق مجتمعاً مع الريفابيرين لمدة 12 أسبوعاً [40]. في PEARL-IV، كانت معدلات (185/205) 90% SVR12 و97% (100/97) بدون ومع الريفابيرين، على التوالي، في المرضى المصابين بتحت النمط 1a الذين لم يتحصلوا على علاج مسبق وغير مصابين بالتشمع الكبدي. في III-PEARL، كانت معدلات (207) 99% (209/SVR12) و99% (210/209) بدون ومع الريفابيرين، على التوالي، في المرضى المصابين بتحت النمط 1b الذين لم يتحصلوا على علاج مسبق وغير مصابين بالتشمع الكبدي [41].

في دراسة I-TURQUOISE على المرضى المصابين بعدوى HIV مراقبة والذين لم يتحصلوا على علاج مسبق وغير مصابين بالتشمع الكبدي ومستقرين على مضادات الفيروسات القهقرية التي تحتوي انازانايفير atazanavir أو رaltegravir، كانت معدلات (29/31) 93% SVR12 و91% (32/29) بعد 12 أو 24 أسبوعاً من العلاج، على التوالي؛ تحققت SVR12 في 91% (56/51) من مصابي تحت النمط 1a و100% (7/7) من مصابي تحت النمط 1b [42].

في المرضى الذين خضعوا لعلاج مسبق وغير المصابين بالتشمع الكبدي (فشلوا تجاه انترفيرون PegIFN-α وريفابيرين) الذين تم علاجهم في دراسة I-SAPPHIRE II بواسطة هذا الترفاق والريفابيرين لمدة 12 أسبوعاً، كانت معدلات SVR12 96% (166/173) في مصابي تحت النمط 1a و97% (123/119) في مصابي تحت النمط 1b. وبشكل شامل، كانت معدلات (82/86) 95% SVR12 في المنتكسين سابقاً، 100% (65/65) عند المستجيبين بشكل جزئي سابقاً و95% (146/139) عند غير المستجيبين سابقاً [43]. تحققت SVR في 100% (91/91) من الحالات بدون ريفابيرين و97% (88/85) مع ريفابيرين في المرضى المصابين بتحت النمط 1b والذين تحصلوا على هذا الترفاق في تجربة II-PEARL [44].

كانت معدلات (191/208) 92% SVR بعد 12 أسبوعاً و96% (172/165) بعد 24 أسبوعاً من الترفاق ما بين البار تريفير المدعم بريوتونايفير، أومبنتاسفير وداسابوفير

**تعليقات:** اعتمدت هذه التوصيات على نتائج الطور الثالث لثلاث تجارب ION-1، ION-2 و ION-3 [34-36]. في ION-1، حقق المرضى غير الخاضعين لعلاج مسبق بمن فيهم 16% مصابون بالتشمع الكبدي المعاوز، استجابة فيروسية مستدامة 12 SVR12 في 99% (214/211) و97% (217/211) من الحالات بعد 12 أسبوعاً من جرعة ثابتة لترفاق السوفوسوفير ولديباسفير بدون أو مع الريفابيرين، على التوالي. كانت معدلات (212) 98% (217/SVR12) و99% (217/215) بعد 24 أسبوعاً من ذات الترفاق بدون أو مع الريفابيرين، على التوالي. في ION-3، كانت معدلات SVR12 في المرضى الذين لم يحصلوا على علاج مسبق وغير المصابين بالتشمع الكبدي (F3) في 13% فقط من المرضى الذين خضعوا للجرعة الكبديّة) 94% (215/202) بدون ريفابيرين لـ 8 أسابيع، 93% (216/201) مع ريفابيرين لـ 8 أسابيع و95% (216/205) بدون ريفابيرين لمدة 12 أسبوعاً. كان العدد المطلق لحالات الانتكاس بعد العلاج، مع ذلك، أعلى في ذراع الـ 8 أسابيع: 215/11، 216/9، و216/3 على التوالي. أشارت تحليلات خاصة لإمكانية علاج المرضى، الذين لديهم مستوى > 6.8 Log HCV RNA مليون واحدة دولية/مل عند القيمة القاعدية، خلال 8 أسابيع فقط [36].

ومع ذلك، يمكن لتحديد مستوى RNA أن يكون غير دقيق ضمن هذا المجال من القيم بواسطة فحوص HCV RNA المتوفرة الحالية، كما أنّ هنالك حاجة لأن يتم التأكيد من الحياة الواقعية على أن 8 أسابيع علاجية كافية باستخدام هذا الترفاق. وبشكل مثير للاهتمام، كان معدل التنكس 1% (84/1) و1% (96/1) في المرضى الإنث اللواتي خضعوا للعلاج لمدة 8 أسابيع بواسطة السوفوسوفير ولديباسفير بدون أو مع ريفابيرين، على التوالي، و8% (129/10) و7% (114/8) عند الذكور، بشكل متتالي، في دراسة ION-3 [36]. في الطور الثاني لدراسة أخرى، أعطى ترفاق السوفوسوفير ولديباسفير لمدة 12 أسبوعاً بدون ريفابيرين للمصابين بالنمط الوراثي الأول من HCV والذين يعانون من عدوى HIV مرافقة، بمن فيهم 13 لم يعالجوا تجاه إصابتهم بـ HIV و37 يحصلون على علاج مضاد للفيروسات القهقرية. حقق جميع المرضى ما عدا واحداً (98%) [37] SVR12.

في ION-2، معدلات SVR12 عند المرضى الذين حصلوا على علاج (بشكل سابق، PegIFN-α وريفابيرين أو PegIFN-α، ريفابيرين وأياً من تيلابريفير أو بوسيفيريفير)، ومن ضمنهم 12% مصابون بالتشمع الكبدي، كانت 94% (109/102) و96% (111/107) بدون أو مع ريفابيرين، على التوالي. وكانت معدلات SVR، بعد 24 أسبوعاً من العلاج، 99% (109/108) و(111/110)، على التوالي [37]. أظهر تحليل متكامل، لـ 513 مريضاً مصاباً بالنمط الوراثي 1 والذين يعانون من تشمع كبدي معاوز وتم علاجهم بجرعة ثابتة من ترفاق سوفوسوفير ولديباسفير، مع أو بدون الريفابيرين في الطورين الثاني والثالث لدراسات مختلفة، أنّ معدلات SVR12 الكلية 95% (322/305) بعد 12 أسبوعاً و98% (191/188) بعد 24 أسبوعاً من المعالجة [38]. لم يؤثر أيّ من مدة المعالجة ولا الريفابيرين على SVR12 في المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج مسبق (معدلات SVR12 بين 96% و100%). في المقابل، كانت معدلات SVR12، عند المرضى الذين حصلوا على علاج مسبق، 90% بعد 12 أسبوعاً بدون ريفابيرين، 96% بعد 12 أسبوعاً مع ريفابيرين، و98% بعد 24 أسبوعاً بدون ريفابيرين، و100% بعد 24 أسبوعاً مع ريفابيرين. ارتبط تعداد الصفحات < 110/103، مع معدل أخفض من SVR من بين المرضى الذين حصلوا على علاج مسبق (بالاعتماد على 28 مريضاً) [38].

في دراسة SIRIUS، أسفرت جرعة ثابتة، من ترفاق سوفوسوفير ولديباسفير مع ريفابيرين أو ذات الترفاق بدون ريفابيرين لمدة 24 أسبوعاً، في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدي معاوز والذين فشلوا في تحقيق SVR بعد العلاج بـ انترفيرون PegIFN-α، ريفابيرين وأياً من تيلابريفير أو بوسيفيريفير، إلى معدلات (74/77) 96% SVR و97% (77/75)، على التوالي [39].

مصائب بالتشمع الكبدي، و 75% (55/41) من المرضى الذين لم يحصلوا سابقاً على علاج ومصائب بالتشمع الكبدي: كانت معدلات SVR (64/74) 87% و (70/35) 76% في المرضى الذين خضعوا لعلاج سابق وغير مصائب بالتشمع الكبدي والمصائب بالتشمع الكبدي، على التوالي (يقصد العلاج) [28].

الخيار 4، لمعالجة النمط الوراثي 1، الخال من انترفيرون IFN-free

- يمكن معالجة المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 من فيروس HCV بواسطة ترافق خال من انترفيرون IFN-free مكون من سوفوسوفير يومي (400 ملغ) داكلاتاسفير يومي (60 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (A1)
- بالاعتماد على بيانات لترافقات أخرى خالية من انترفيرون IFN-free، يوصى بإضافة ريبافيرين يومياً بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ) للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي) لمن هم مصابون بالتليف الكبدي (B1)
- للمرضى المصابين بالتشمع الكبدي ولديهم مضادات استجابية تجاه استخدام الريبافيرين، فإنه يجب الأخذ بتمديد فترة العلاج إلى 24 أسبوعاً بالاعتبار.

**تعليقات:** نشرت نتائج الطور IIb بالنسبة لهذا الترافق عند المرضى غير المصابين بالتشمع الكبدي [14]. مع 24 أسبوعاً من المعالجة كانت معدلات 14/SVR 100% و 15/15، بدون ومع الريبافيرين، على التوالي) في المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج مسبقاً، و 100% (21/21) و 95% (21/19) بدون ومع الريبافيرين، على التوالي، في المرضى الذين لم يستجيبوا لترافق الانترفيرون Peg-IFN-a، ريبافيرين وأياً من تيلابريفير أو بوسيفريفير. تحققت SVR في 98% (41/40) من المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج سابقاً بدون ريبافيرين (المرضى المتبقي قيد من متابعة العلاج) وذلك مع 12 أسبوعاً من المعالجة. وسيتم تقديم بيانات واسعة من الحياة الواقعية من برامج الوصول المبكر الأوربية في عام 2015.

علاج الإصابة بالنمط الوراثي 2 من فيروس HCV

إن الخيار العلاجي الأفضل في الدرجة الأولى للمرضى المصابين بالنمط الوراثي 2 هو ترافق السوفوسوفير والريبافيرين الخالي من انترفيرون IFN-free. قد تكون خيارات أخرى مفيدة في عدد صغير من المرضى الذين فشلوا تجاه هذا النظام العلاجي، في حال لم تكن هذه الخيارات متوفرة، فإنه يمكن اعتبار ترافق انترفيرون PegIFN-a و ريبافيرين مقبولاً، وذلك تبعاً لما نُشر سابقاً في إرشادات الممارسة السريرية من EASL [5].

الخيار العلاجي 1 للنمط الوراثي 2

- يجب أن تتم معالجة المرضى المصابين بالنمط الوراثي 2 من فيروس HCV بواسطة ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ) للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي) و سوفوسوفير يومي (400 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (A1)
- ينبغي أن تمتد المعالجة إلى 16 أو 20 أسبوعاً لمرضى المصابين بالتشمع الكبدي، خاصةً إذا كانوا ممن خضعوا لعلاج سابقاً (B1)

**تعليقات:** نُشرت نتائج من الطور الثالث لأربعة تجارب. في تجربة FISSON تمت معالجة المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج سابقاً لمدة 12 أسبوعاً [25]، فكان معدل SVR (69/73) 95%. كان معدل الاستجابة أفضل في المرضى غير المصابين بالتشمع الكبدي (97% مقابل 83% في المرضى بدون ومع تشمع كبدي، على التوالي). تضمنت تجربة

بالإضافة للريبافيرين عند المرضى الذين لم يسبق أن حصلوا على علاج وأولئك الذين حصلوا على علاج المصابين بالتشمع كبدي معاوض في تجربة TURQUOISE-II. تحققت SVR12 في 92% (261/239) من المصابين بالنمط الوراثي 1a و 99% (119/118) من المصابين بالنمط الوراثي [45] 1b. في المرضى الذين يمتلكون مستوى a-بروتين جيني > 20 α-fetoprotein نانو غرام/مل، تعداد صفائح 109 x 90 ≥/ل ومستوى البومين ≤ 35 غ/ل قبل المعالجة، كانت معدلات الانتكاس 1% (87/1) و 0% (68/0) بعد 12 أو 24 أسبوعاً من المعالجة، على التوالي؛ وفي المرضى الذين لديهم مستوى a-بروتين جيني > 20 α-fetoprotein نانو غرام/مل و/أو تعداد صفائح 109 x 90 >/ل و/أو مستوى البومين < 35 غ/ل قبل المعالجة، كانوا 21% (48/10) و 2% (45/1) بعد 12 أو 24 أسبوعاً من المعالجة على التوالي [45].

الخيار 3، لمعالجة النمط الوراثي 1، الخال من انترفيرون IFN-free

- يمكن معالجة المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 من HCV بترافق خال من انترفيرون IFN-free من سوفوسوفير يومي (400 ملغ) وسيميفريفير يومي (150 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (A1)
- يوصى بريبافيرين إضافي يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ) للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي) وذلك للمرضى المصابين بالتشمع الكبدي، بالاعتماد على البيانات مع ترافقات خالية من انترفيرون أخرى.
- يجب أن تؤخذ إطالة مدة العلاج إلى 24 أسبوعاً، بالاعتبار، عند المرضى المصابين بالتشمع ولديهم مضادات استجابية تجاه استخدام الريبافيرين (B1)

**تعليقات:** هذه التوصية تعتمد على نتائج الطور IIb من تجربة COSMOS. في المجموعة الأولى، تمت معالجة 80 من غير المستجيبين السابقين لعلاج انترفيرون PegIFN-a و ريبافيرين بدرجة METAVIR F0 إلى F2، لمدة 12 أو 24 أسبوعاً، مع أو بدون ريبافيرين. كانت معدلات (13/14) 93% SVR12 و (27/26) 96% ل 12 أسبوعاً من المعالجة بدون أو مع ريبافيرين، على التوالي، و 93% (15/14) و 79% (24/19) ل 24 أسبوعاً من المعالجة بدون أو مع ريبافيرين على التوالي. في المجموعة الثانية، تمت معالجة 87 من غير الخاضعين لعلاج مسبق ومن غير المستجيبين لعلاج سابق بدرجة METAVIR F3-F4، لمدة 12 أو 24 أسبوعاً بدون أو مع ريبافيرين. كانت معدلات SVR12 (13/14) 93% و (27/25) 93% ل 12 أسبوعاً من المعالجة بدون أو مع ريبافيرين، على التوالي، و 100% (16/16) و 93% (30/28) لمدة 24 أسبوعاً من المعالجة بدون أو مع ريبافيرين على التوالي. جميع الذين فشلوا فيروسيماً كانوا تابعين لانتكاس ما بعد العلاج [11].

تشير نتائج أولية من دراسات أمريكية واسعة على الحياة الواقعية للسوفوسوفير وسيميفريفير بأنه تم تحمل هذا الترافق بشكل جيد وعاد بمعدلات SVR عالية، والتي هي بالرغم من ذلك أقل من التي تم رصدها في تجربة COSMOS، بشكل خالص في المرضى الذين يعانون من ضعف كبدي حاد [13,28]. هذه الدراسات ليست نهائية مثل قيمة الإضافة من الريبافيرين لترافق السوفوسوفير-سيميفريفير (إضافة الريبافيرين كانت عند تبعاً لتقدير الواسف وربما تأثرت بمعايير مختلفة لمعالجة أولية). في HCV [13] TARGET 2.0، كان المعدل الإجمالي لمستوى (269/303) 89% SVR4. تحققت SVR4 في 92% (123/113) من المرضى غير المصابين بالتشمع الكبدي، و 87% (180/156) من المرضى المصابين بالتشمع الكبدي، و 75% (81/61) من المرضى المصابين بالتشمع الكبدي اللامعاوض مسبقاً. كانت SVR4 متكررة في المرضى المصابين بتحت النمط 1b أكثر من المصابين بتحت النمط 1a: 95% (88/93) و 89% (53/47)، على التوالي، تحققت SVR4 في 81% (54/44) من المرضى الذين فشلوا في علاج سابق بالانترفيرون PegIFN-a، ريبافيرين وأياً من التيلابريفير و بوسيفريفير، بما في ذلك 85% (20/17) من غير المصابين بالتشمع الكبدي و 79% (34/27) من المصابين بالتشمع الكبدي. أظهرت بيانات أولية من دراسة TRIO على الحياة الواقعية أن SVR12 في 88% (88/68) من المرضى الذين لم يحصلوا سابقاً على علاج وغير

الوراثي 3، فإن ترفاق انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسوفوسوفير يبدو ذي قيمة. يبدو الترفاق الخالي من انترفيرون والذي يتألف من سوفوسوفير وداكلاتاسفير، مع أو بدون ريبافيرين، خياراً جاذباً للمرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 3. يُعتبر ليديباسفير أقل تأثيراً من داكلتاسفير تجاه النمط الوراثي 3 داخل الزجاج؛ في التجارب السريرية مع الليديباسفير، فإن الأدوار الخاصة بليديباسفير وريبافيرين بالتفراف مع سوفوسوفير لم يتم حسمها في غياب العينات الشواهد الذين يتعالجون بسوفوسوفير وريبافيرين لوحدهما. وهكذا، على الرغم من استخدام هذا الترفاق، ودراسات مستقلة ما تزال في الانتظار ضمن مجتمعات أكبر بما في ذلك عينات شواهد مناسبة، فإنه لا يوصى باستخدام ترفاق السوفوسوفير وليديباسفير في المرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 3.

في حال لن تتوفر أي من هذه الخيارات، يمكن اعتبار الترفاق ما بين PegIFN- $\alpha$  وريبافيرين مقبولاً، تبعاً إرشادات الممارسة السريرية من قبل [EASL 5].

#### الخيار العلاجي 1 للنمط الوراثي 3

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 3 بوساطة ترفاق من انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي)، وسوفوسوفير يومي (400 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (B1)
- هذا الترفاق هو خيار قيم في المرضى الذين فشلوا في تحقيق SVR بعد العلاج المعتمد على السوفوسوفير والريبافيرين (B1)

تعليقات: قِيم هذا الترفاق في 10 مرضى مصابين بالنمط الوراثي 3، ممن لم يسبق أن خضعوا لعلاج وغير مصابين بالتشمع الكبدي. حقق تسعة منهم SVR، بينما الواحد المتبقي فقد خسر إكمال العلاج [50]. بالإضافة، البيانات الخاصة بهذا الترفاق في المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 3، تكون متاحة من الطور IIb من تجربة LONESTAR-2، في الأفراد الذين لم يسبق أن خضعوا لعلاج [49]، وحققوا SVR في 83% (24/20) من الحالات، بمن فيهم 12/10 مريضاً مصاباً بالتشمع الكبدي. على الرغم من هذا، يشير التأثير العام على مختلف الأنماط الوراثة للسوفوسوفير وأيضاً المعدلات العالية من SVR مع أنماط وراثية أخرى (89% (291/259) بشكل شامل للأنماط الوراثة 1 و 4 إلى 6)، إلى أنه يمكن استخدام هذا الترفاق بشكل آمن في المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 3. في دراسة أخرى، تحققت SVR في 91% (22/20) من الحالات، وذلك في المرضى المصابين بالنمط الوراثي 3 والذين انتكسوا بعد العلاج بالسوفوسوفير وريبافيرين وتمت إعادة معالجتهم بترفاق ثلاثي من PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين و سوفوسوفير بلمدة 12 أسبوعاً.

#### الخيار العلاجي 2 للنمط الوراثي 3

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 3 بوساطة ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي)، وسوفوسوفير يومي (400 ملغ) لمدة 24 أسبوعاً (A1)
- يعتبر هذا العلاج أقل من الأفضل للمرضى الذين سبق وأن خضعوا لعلاج والمرضى الذين فشلوا في تحقيق SVR بعد المعالجة بالسوفوسوفير بالإضافة لريبافيرين، والذين ينبغي أن يُعطوا خيارات علاجياً بديلاً (B1)

POSITRON من مرضى اعتُبروا غير مؤهلين أو غير متحملين للانترفيرون IFN، والذين تمت معالجتهم بوساطة السوفوسوفير وريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً [46]. تحققت SVR في 93% (109/101) من الحالات. بمقارنة مدة 12 و مدة 16 أسبوعاً من العلاج في تجربة [FUSION 46]، فقد تحققت SVR في 82% (39/32) و 89% (35/31) من الحالات، على التوالي، 60% (10/6) و 78% (9/7) في المرضى المصابين بالتشمع الكبدي على التوالي. يشره هذا إلى إمكانية استعادة المرضى المصابين بالتشمع الكبدي من معالجة أطول من 12 أسبوعاً. في تجربة [VALENCE 47]، كانت معدلات SVR بعد 12 أسبوعاً من العلاج، 97% (30/29) في الأفراد الذين لم يخضعوا لعلاج سابقاً وغير المصابين بالتشمع الكبدي، 100% (2/2) في المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج سابقاً والمصابين بالتشمع الكبدي، 91% (33/30) في المرضى الذين سبق وخضعوا لعلاج وغير المصابين بالتشمع الكبدي، و 88% (8/7) في المرضى الذين سبق وخضعوا لعلاج والمصابين بالتشمع الكبدي. في دراسة أخرى، تحققت SVR في 1 من 2 مرضى، متنكسين بعد المعالجة بالسوفوسوفير وريبافيرين، والذين تمت معالجتهم لمدة 24 أسبوعاً بوساطة سوفوسوفير وريبافيرين. كان الترفاق ما بين السوفوسوفير وريبافيرين جيد التحمل في جميع هذه الدراسات. لم تلاحظ اختراقات فيروسية في المرضى الخاضعين للعلاج بانتظام، ولم ترتبط الانتكاسات مع الاختيار لمُتغيرات مقاومة HCV.

#### الخيار العلاجي 2 للنمط الوراثي 2

- يمكن معالجة المرضى الذين خضعوا لعلاج سابقاً والمصابين أو غير المصابين بالتشمع الكبدي، بوساطة انترفيرون PegIFN- $\alpha$  أسبوعياً، ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي)، وسوفوسوفير يومي (400 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (B1)

تعليقات: في الطور IIb من دراسة [LONESTAR-2 49]، كان معدل SVR 96% في دراسة مركزية مفردة على 23 مريضاً مصابون بالنمط الوراثي 2 وخضعوا لعلاج سابقاً، منهم 14 مصابون بالتشمع الكبدي، حيث حصلوا على انترفيرون PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسوفوسوفير. في دراسة أخرى، تمت معالجة 4/4 من المرضى المتنكسين بعد العلاج بالسوفوسوفير وريبافيرين، بوساطة ترفاق ثلاثي من PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسوفوسوفير لمدة 12 أسبوعاً، وتم تحقيق [SVR 48].

#### الخيار العلاجي 3 للنمط الوراثي 2

- يمكن معالجة المرضى الذين خضعوا لعلاج سابقاً والمصابين أو غير المصابين بالتشمع الكبدي، بوساطة ترفاق، خالي من الانترفيرون IFN-free، من سوفوسوفير يومي (400 ملغ) وداكلاتاسفير يومي (60 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (B1)

تعليقات: إن داكلتاسفير فعال تجاه النمط الوراثي 2 ضمن الزجاج، في تجربة الطور الثاني، حقق 92% (26/24) من المرضى المصابين بالنمط الوراثي 2، SVR بعد 24 أسبوعاً من العلاج بوساطة سوفوسوفير وداكلاتاسفير. بالاعتماد على بيانات أخرى، أنماط وراثية أصعب في العلاج، من المحتمل أن تكون 12 أسبوعاً كافية لأن يؤخذ هذا النظام من قبل المرضى الذين فشلوا في الخيارات الأخرى.

#### معالجة الإصابة بفيروس HCV من النمط الوراثي 3

تتوفر ثلاث خيارات علاجية للمرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 3. يعتبر ترفاق السوفوسوفير والريبافيرين تحت المستوى الأمثل، بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدي والذين فشلوا سابقاً تجاه الانترفيرون والريبافيرين. وبالاعتماد على بيانات لأنماط وراثية أخرى ونتائج مجموعة صغيرة من المرضى المصابين بالنمط



علاج الإصابة بالنمط الوراثي 4 من فيروس HCV

تتوفر ستة خيارات علاجية في 2015 للمرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4، بما في ذلك نظامان يحتويان على انترفيرون IFN-containing، و أربعة أنظمة خالية من انترفيرون IFN-free. في حال لم يتوفر أي من هذه الخيارات، فإن ترفاق Peg-IFN-α وريبافيرين يعتبر مقبولاً، انظر إلى إرشادات الممارسة السريرية من EASL السابقة [5].

الخيارات التي تحتوي انترفيرون IFN-containing

الخيار 1 لمعالجة النمط الوراثي 4، الذي يحوي انترفيرون

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4 بوساطة ترفاق من PegIFN-α أسبوعي، ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو ≤ 75 كغ، على التوالي)، وسوفسوفير يومي (400 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (B1)

**تعليقات:** تم تقييم هذا الترفاق في الطور الثالث من تجربة NEUTRINO في المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج سابقاً [25]. كان معدل SVR في المرضى المصابين بالنمط 4 96% (28/27). المريض الذي فشل في هذا النظام لم يتم تحديد مقاومة تغيرات HCV لسوفسوفير. لا توجد بيانات متوفرة لهذا النظام في المرضى الذين خضعوا لعلاج سابقاً أو الذين لديهم عدوى HIV مرافقة. من غير المعروف فيما إذا كان هناك حاجة للمعالجة لفترة أطول في المجتمع صعب العلاج.

الخيار 2 لمعالجة النمط الوراثي 4، الذي يحوي انترفيرون

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4 بوساطة ترفاق من PegIFN-α أسبوعي، ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو ≤ 75 كغ، على التوالي)، وسيمبيريفير يومي (150 ملغ) (B1)
- ينبغي أن يوصف سيمبيريفير ل 12 أسبوعاً في ترفاق مع PegIFN-α وريبافيرين. عندها ينبغي وصف PegIFN-α وريبافيرين لوحدهما لمدة 12 أسبوعاً إضافية (مدة المعالجة الكلية 24 أسبوعاً) في المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج في السابق و الذين انتكسوا قبلاً، بمن فيهم المرضى المصابين بالتشمع الكبدي، 36 أسبوعاً إضافية (مدة المعالجة الكلية 48 أسبوعاً) في ذوي الاستجابة الجزئية السابقة أو غير المستجيبين، بمن فيهم الذين يعانون من التشمع الكبدي (B1)
- ينبغي مراقبة مستويات HCV RNA خلال المعالجة. ينبغي إيقاف المعالجة إذا كان مستوى HCV RNA ≥ 25 وحدة دولية/مل عند الأسبوع 4، الأسبوع 12 أو الأسبوع 24 (A2)

**تعليقات:** إن سيمبيريفير فعال تجاه النمط الوراثي 4 في الزجاج. تشير بيانات الطور الثالث في 107 مرضى مصابين بالنمط الوراثي 4 إلى أن ترفاق PegIFN-α، ريبافيرين وسيمبيريفير فعال في المرضى غير الخاضعين لعلاج سابقاً و المنتكسين مسبقاً لعلاج معتمد على انترفيرون IFN-based، لكنه أقل من الأفضل في المستجيبين بشكل جزئي سابقاً وغير المستجيبين [53]. في الواقع، تحققت SVR12 في 83% (35/29) من المرضى غير الخاضعين لعلاج سابقاً، 86% (22/19) من المنتكسين سابقاً، 60% (10/6) من المستجيبين جزئياً سابقاً، و 40% (40/16) من غير المستجيبين سابقاً. لم يمتلك أي من المرضى على تبديل Q80K قابل للاكتشاف في تسلسل بروتين NS3 عند القيمة القاعدية.

**تعليقات:** نُشِرت نتائج تجارب الطور III من أربعة تجارب، كان معدل SVR (102/183) 65% في تجربة FISSION على المرضى الذين لم يسبق أن خضعوا لعلاج والذين تمت معالجتهم لمدة 12 أسبوعاً. كان معدل الاستجابة أفضل في المرضى غير المصابين بالتشمع الكبدي (61% و 34% في المرضى بدون ومع التشمع الكبدي، على التوالي). ضمت تجربة POSITRON مرضى غير مؤهلين أو غير متحملين للعلاج المعتمد على الانترفيرون IFN-based والذين تمت معالجتهم لمدة 12 أسبوعاً بوساطة سوفسوفير وريبافيرين [46]؛ تحققت SVR في 61% (98/60) من الحالات. بالمقارنة مع 12 و 16 أسبوعاً من المعالجة في تجربة FUSION [46]، فإن SVR تحققت في 30% (24/19) و 62% (63/39) من الحالات، على التوالي، 19% (26/5) و 61% (64/19) في المرضى المصابين بالتشمع الكبدي، على التوالي. في تجربة [51] VALENCE، كانت معدلات SVR بعد 24 من المعالجة 94% (92/86) في من لم يسبق أن خضعوا لعلاج وغير مصابين بالتشمع الكبدي، 92% (13/12) في المرضى الذين لم يسبق أن خضعوا لعلاج ومصاحبون بالتشمع الكبدي، و 60% (45/27) في المرضى الذين سبق و خضعوا لعلاج المصابون بالتشمع الكبدي. تشير هذه النتائج إلى أن 24 أسبوعاً هي مدة مناسبة لهذا النظام في المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 3، وأن هذا النظام هو علاج أقل من الأفضل في المرضى الذين سبق و خضعوا للعلاج ومصاحبون بالتشمع الكبدي. في دراسة أخرى، حقق المرضى المصابون بالنمط الوراثي 3 ممن انتكسوا بعد المعالجة بسوفسوفير و ريبافيرين، و تمت معالجتهم لمدة 24 أسبوعاً بوساطة سوفسوفير و ريبافيرين، SVR فقط في 63% (38/24) نت الحالات، مشيرة إلى أن هذا النظام أقل من الأفضل لهؤلاء المرضى [48].

الترفاق ما بين سوفسوفير و ريبافيرين كان جيد التحمل وقليل من المرضى أوقفوا العلاج. لم يتم ملاحظة أية اختراقات فيروسية في المرضى المرضى الخاضعين للعلاج بانتظام، ولم ترتبط الانتكاسات مع الاختيار لمتغيرات مقاومة HCV.

الخيار العلاجي 3 للنمط الوراثي 3

- يمكن علاج المرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 3 والمصابين بالتشمع الكبدي، بوساطة ترفاق خالي من انترفيرون IFN-free من سوفسوفير يومي (400 ملغ) وداكلتاسفير يومي (60 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (A1)
- يجب أن يحصل المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج في السابق والمرضى الذين خضعوا لعلاج سابقاً والمصابون بفيروس HCV من النمط الوراثي 3 والذين يعانون من التشمع الكبدي، على هذا الترفاق مع ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو ≤ 75 كغ، على التوالي) لمدة 24 أسبوعاً، بانتظار المزيد من البيانات المقارنة ما بين 12 أسبوعاً مع ريبافيرين و 24 أسبوعاً مع أو بدون ريبافيرين في هذا المجتمع (B1)

**تعليقات:** في الطور IIb من تجربة هذا الترفاق لمدة 24 أسبوعاً [14]، كان معدل SVR (16/18) 98% في المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج في السابق والمصابون بالنمط الوراثي 3 من HCV ولا يعانون من التشمع الكبدي. في الطور الثالث من تجربة ALLY-3، تمت معالجة المرضى لمدة 12 أسبوعاً بوساطة ترفاق سوفسوفير وداكلتاسفير، بدون ريبافيرين. كانت معدلات SVR12 97% (73/75) و 58% (19/11) في المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج سابقاً ولا يعانون من التشمع الكبدي والذين يعانون من التشمع الكبدي، على التوالي؛ وكانوا 94% (34/32) و 69% (13/9) في المرضى الذين سبق و خضعوا لعلاج والذين لا يعانون من التشمع الكبدي أو الذين يعانون منه، على التوالي [52]. كان هذا النظام جيد التحمل، مع حوادث حادة نادرة، لا شيء من الذي أدى إلى وقف العلاج. أثر الاستبدال الموجود مسبقاً في تسلسل بروتين NS5A معروف بأنه يمنح المقاومة تجاه داكلتاسفير في القيمة الابتدائية على استجابة غير معروفة في هذا النمط الوراثي.

**تعليقات:** تعتمد هذه التوصية على نتائج تجربة I-PEARL، في المرضى غير الخاضعين لعلاج سابق والذين خضعوا لعلاج سابقاً بالمصابين بالنمط الوراثي 4 وتمت معالجتهم لمدة 12 أسبوعاً بواسطة باريتابريفير المدعم بريتونافير و أوميتاسفير (بدون داسابوفير) مع ريبافيرين، وتحققت SVR في 100% (42/42) و 100% (49/49) من الحالات، على التوالي [55]. بشكل هام، تضمنت هذه الدراسة فقط المرضى الذين لا يعانون من التشمع الكبدي. ستتضمن دراسة جارية المرضى المصابين بالنمط الوراثي 4 مع التشمع الكبدي لنفس المدة من المعالجة التي يحتاجها هذا النظام العلاجي.

الخيار 3 لمعالجة النمط الوراثي 4، الخالي من انترفيرون

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4 بواسطة تراقف خالٍ من انترفيرون IFN-free من سوفوسوفير يومي (400 ملغ) وسيميبريفير يومي (150 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (B2)
- يوصى بإضافة ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي) للمرضى مصابين بالتشمع الكبدي، وذلك بالاعتماد على بيانات لترافقات أخرى (B2)
- يجب أخذ تمديد الفترة العلاجية، 24 أسبوعاً، بالاعتبار في المرضى المصابين بالتشمع الكبدي ولديهم مضادات استجابية تجاه استخدام الريبافيرين (B2)

**تعليقات:** لا توجد بيانات لهذا التراقف في المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4. وبالرغم من ذلك، ونظراً للفعالية ضد الفيروسية لكل من سوفوسوفير وسيميبريفير تجاه هذا النمط الوراثي، فإنه من المرجح أن يمكن استقراء نتائج تجربة COSMOS في المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 [11].

الخيار 4 لمعالجة النمط الوراثي 4، الخالي من انترفيرون

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4 بواسطة تراقف خالٍ من انترفيرون يتألف من سوفوسوفير يومي (400 ملغ) وداكلاتاسفير يومي (60 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (B2).
- يوصى بإضافة ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي) للمرضى مصابين بالتشمع الكبدي، وذلك بالاعتماد على بيانات لترافقات أخرى (B2)
- يجب أخذ تمديد الفترة العلاجية، 24 أسبوعاً، بالاعتبار في المرضى المصابين بالتشمع الكبدي ولديهم مضادات استجابية تجاه استخدام الريبافيرين (B2)

**تعليقات:** لا توجد بيانات لهذا التراقف في المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4. وبالرغم من ذلك، ونظراً للفعالية ضد الفيروسية لكل من سوفوسوفير وداكلاتاسفير تجاه هذا النمط الوراثي ضمن الزجاج (داخل الزجاج)، فإنه من المرجح أن يمكن استقراء النتائج من المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1.

علاج الإصابة بالنمطين الوراثيين 5 و6 من فيروس HCV

إنَّ الخيارات العلاجية الثلاث للمرضى المصابين بفيروس HCV من النمطين 5 و6 هي: التراقف الثلاثي ما بين Peg-IFN-a، ريبافيرين وسوفوسوفير، التراقف الخالي من انترفيرون IFN-free ما بين سوفوسوفير و ليديباسفير، والتراقف الخالي من انترفيرون IFN-free ما بين سوفوسوفير وداكلاتاسفير. في حال لم يتوفر أيُّ من هذه الخيارات فإنَّ تراقف PegIFN-a وريبافيرين يعتبر مقبولاً [5].

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4 بواسطة جرعة ثابتة من تراقف خالي من انترفيرون والذي يتألف من سوفوسوفير (400 ملغ) و ليديباسفير (90 ملغ) في قرص مفرد يوصف مرة في اليوم (A1)
- ينبغي معالجة المرضى المصابين بالتشمع الكبدي، من ضمنهم الذين لم يخضعوا على علاج في السابق والذين خضعوا لعلاج سابقاً، بواسطة هذه الجرعة الثابتة من التراقف لمدة 12 أسبوعاً بدون ريبافيرين (A1)
- بالاعتماد على بيانات المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 من HCV، فإنَّه ينبغي معالجة المرضى المصابين بالتشمع الكبدي المعاوز، بمن فيهم الذين لم يخضعوا لعلاج سابقاً والذين خضعوا لعلاج سابقاً، بواسطة هذه الجرعة من التراقف لمدة 12 أسبوعاً مع ، ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي) (B1)
- ينبغي أن يحصل المرضى، المصابون بالتشمع الكبدي المعاوز ولديهم مضادات استجابية تجاه استخدام الريبافيرين أو ضعاف التحمل للريبافيرين في المعالجة، على الجرعة الثابتة من تراقف سوفوسوفير و ليديباسفير لمدة 24 أسبوعاً بدون ريبافيرين.
- بالاعتماد على بيانات المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي الأول، يمكن إطالة فترة العلاج بواسطة الجرعة الثابتة من تراقف سوفوسوفير و ليديباسفير مع الريبافيرين إلى 24 أسبوعاً في المرضى الخاضعين لعلاج سابقاً والذين يعانون من تشمع كبدي معاوز وسالوا التنبؤ للاستجابة، كما في تعداد الصفائح < 175x103/ميكرو لتر (B1)

**تعليقات:** قيمت تجربة SYNERGY فعالية وأمان التراقف ما بين سوفوسوفير و ليديباسفير بدون ريبافيرين في المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4. بعد 12 أسبوعاً من العلاج، حقق 95% (21/20) SVR (المريض المتقي انسحب بالرضى عند الأسبوع الرابع) [54]. ليس واضحاً فيما إذا كان بالإمكان تقصير مدة العلاج إلى 8 أسابيع (كما هو الحال في بعض المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 بالاعتماد على نتائج دراسة ION-3) بسبب النقص في بيانات النمط الوراثي 4.

الخيار 2 لمعالجة النمط الوراثي 4، الخالي من انترفيرون

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4 والذين يعانون من التشمع الكبدي بواسطة نظام خالٍ من انترفيرون IFN-free يشمل على الجرعة الثابتة من تراقف الأوميتاسفير (12.5 ملغ)، باريتابريفير (75 ملغ) و ريتونافير (50 ملغ) في قرص واحد مفرد (قرصان مرة يومياً مع الطعام)، لمدة 12 أسبوعاً مع ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي)، بدون داسابوفير (A1)
- ينبغي معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 4 والذين يعانون من التشمع الكبدي، بواسطة الجرعة الثابتة من تراقف الأوميتاسفير (12.5 ملغ)، باريتابريفير (75 ملغ) و ريتونافير (50 ملغ) في قرص مفرد واحد (قرصان مرة يومياً مع الطعام)، لمدة 24 أسبوعاً مع ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو < 75 كغ، على التوالي)، بدون داسابوفير، بانظر المزيد من البيانات (B1)

**تعليقات:** إنَّ ليديباسفير فعال تجاه كلِّ من النمطين الوراثيين 5 و6 ضمن الزجاج. لا تتوفر بيانات لهذا الترافق تجاه النمط الوراثي 5. وُصِفَ ترافق السوفوسوفير وليديباسفير لمدة 12 أسبوعاً بدون ريبافيرين في المرضى الذين لم يسبق أن خضعوا لعلاج والذين سبق وخضعوا لعلاج المصابون بالنمط الوراثي 6، والذي قاد لمعدل SVR (24/25) 96% [56].

الخيار العلاجي 3 للنمط الوراثي 5 أو 6

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 5 أو 6 بوساطة ترافق يتألف من PegIFN- $\alpha$  أسبوعي، ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو  $\leq$  75 كغ، على التوالي، وسوفوسوفير يومي (400 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (B1)

**تعليقات:** تم تقييم هذا الترافق في الطور الثالث من تجربة NEUTRINO في المرضى الذين لم يخضعوا سابقاً لعلاج [25]. حقق كلُّ من المريض الوحيد بالنمط الوراثي 5 وجميع المرضى المصابين بالنمط الوراثي 6، استجابة فيروسية مستدامة SVR. لم يتم تقديم بيانات حول هذا النظام في المرضى الذين لم يخضعوا سابقاً لعلاج. من غير المعروف فيما إذا كان هناك حاجة للمعالجة لفترة أطول في المجتمع صعب العلاج.

الخيار العلاجي 2 للنمط الوراثي 5 أو 6

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 5 أو 6 بوساطة ترافق خالٍ من انترفيرون IFN-free يحتوي على سوفوسوفير يومي (400 ملغ) وداكلاتاسفير يومي (60 ملغ) لمدة 12 أسبوعاً (B1)
- يوصى بإضافة ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو  $\leq$  75 كغ، على التوالي) للمرضى مصابين بالنتشم الكبدية، وذلك بالاعتماد على بيانات لتراقات أخرى (B1).
- يجب أخذ تمديد الفترة العلاجية، ل 24 أسبوعاً، بالاعتبار في المرضى المصابين بالنتشم الكبدية ولديهم مضادات استقلابية تجاه استخدام الريبافيرين (B1)

**تعليقات:** إنَّ داكلاتاسفير فعال تجاه كلِّ من النمطين الوراثيين 5 و6 ضمن الزجاج. لا تتوفر بيانات حول هذا الترافق تجاه هذين النمطين الوراثيين النادرين.

#### المراقبة العلاجية

تتضمن المراقبة العلاجية مراقبة التأثير والأمان العلاجي والتأثيرات الجانبية.

#### مراقبة أمان المعالجة

تعتمد مراقبة الأمان العلاجي على القياس المتكرر لمستويات HCV RNA. ينبغي استخدام فحص حساس ودقيق مع مجموعة ديناميكية كبيرة من التقدير الكمي. ينبغي استخدام ذات الفحص، بشكل مثالي من نفس المختبر، لقياس HCV RNA في كل مريض عند نقاط زمنية مختلفة، وذلك لضمان الاتساق في النتائج [57-59].

وتبعاً لمراقبة الأمان العلاجي، ينبغي أن تنفذ قياسات مستوى HCV RNA عند نقاط زمنية محددة. ينبغي أن تتم القياسات من أجل فحص المرضى الملتزمين بالعلاج. من أجل بعض الأنظمة، يمكن أن تُحسَم النتائج، التي حُصِلَ عليها، في حال كان ينبغي التخلي عن المعالجة (قاعدة اللا جدوى) أو أن تُختصر (المعالجة التي حققت استجابة). في جميع الحالات، تشير مراقبة مستوى HCV RNA فيما إذا كان المعالجة ناجحة (فحص SVR عند نهاية وبعد نهائية العلاج). يُعرَف القليل عن تأثير الحساسية التحليلية والحدود الدنيا للكشف أو التعداد الكمي لفحوص HCV RNA المختلفة لتقييم جدوى المعالجة وتحديد مدتها.

- يمكن معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 5 أو 6 بوساطة ترافق خالٍ من انترفيرون IFN-free من جرعة ثابتة من سوفوسوفير (400 ملغ) وليديباسفير (90 ملغ) في قرص واحد يوصف لمرة واحدة يومياً (A1)
- ينبغي معالجة المرضى غير المصابين بالنتشم الكبدية، الذين لم يخضعوا لعلاج سابقاً والذين خضعوا لعلاج سابقاً، بوساطة هذه الجرعة الثابتة من الترافق لمدة 12 أسبوعاً بدون ريبافيرين (B1)
- بالاعتماد على بيانات المرضى المصابين بفيروس HCV النمط 1، ينبغي معالجة المرضى المصابين بالنتشم الكبدية المعاوز، بمن فيهم المرضى الذين لم يخضعوا سابقاً لعلاج والذين خضعوا سابقاً لعلاج، بوساطة هذه الجرعة الثابتة من الترافق لمدة 12 أسبوعاً مع ريبافيرين يومي بالاعتماد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم < 75 كغ أو  $\leq$  75 كغ، على التوالي) (B1)
- يجب أن يحصل المرضى المصابون بالنتشم الكبدية المعاوز ولديهم مضادات استقلاب تجاه استخدام الريبافيرين أو لديهم تحمل ضعيف للريبافيرين، على الجرعة الثابتة من ترافق السوفوسوفير وليديباسفير لمدة 24 أسبوعاً بدون ريبافيرين (B1)
- بالاعتماد على بيانات المرضى المصابين بفيروس HCV النمط 1، يمكن أن تمدد فترة المعالجة بوساطة الجرعة الثابتة من ترافق السوفوسوفير وليديباسفير مع ريبافيرين، إلى 24 أسبوعاً في المرضى الذين سبق وخضعوا لعلاج ويعانون من تشمع كبدية معاوز ومتبنيين سلبين للاستجابة كما في تعداد الصفائح < 75 x 10<sup>3</sup>/ميكرو لتر (B1)

## الأنظمة المحتوية على PegIFN-α

قد تظهر أعراض مشابهة للرشح بعد إعطاء حقن PegIFN-α. من السهل السيطرة على هذه الأعراض بوساطة الباراسيتامول والتي تميل لأن تصبح أخف بعد 4 إلى 6 أسابيع من العلاج. في كل زيارة، ينبغي أن يتم فحص المريض من أجل التأثيرات الجانبية السريرية، التعب الحاد، الاكتئاب، التهيج، اضطرابات النوم، ردود فعل جلدية وبحة الصوت. ينبغي قياس مستويات التيروسين والهيموغلوبين المحفز للغدة الدرقية (TSH) كل 12 أسبوعاً خلال العلاج [60].

تتضمن التأثيرات الجانبية الدموية للـ PegIFN-α والريبافيرين كلاً من قلة العدلات (نقص العدلات)، فقر الدم، قلة الصفائح (نقص الصفائح) وقلة اللبلاويات (نقص اللبلاويات). ينبغي فحص هذه المعايير في الأسبوع 1، 2 و 4 من العلاج و فترات من الأسبوع 4 و 8 بعد ذلك.

## الأنظمة التي تحتوي ريبافيرين Ribavirin-containing

قد يحدث فقر دم متوسط في الأنظمة الخالية من انترفيرون المحتوية على ريبافيرين؛ في الواقع، كان تناقص الهيموغلوبين (خضاب الدم) أعظم وأكثر شيوعاً عندما تم ربط المضادات الفيروسية مباشرة بالتأثير DAAS مع الريبافيرين مقارنةً بالأنظمة بدون ريبافيرين.

ظهرت تأثيرات كبيرة مشوهة و/أو قاتلة للجنين في كل أنواع الحيوانات التي تعرضت للريبافيرين. يجب أن تقوم النساء اللواتي من المحتمل أن يقمن بالإنجاب و/أو شركائهن الذكور باستخدام وسائل فعالة لمنع الحمل خلال فترة المعالجة ولمدة 6 أشهر بعد انتهاء العلاج.

## توصيات

- يجب أن تقوم النساء اللواتي من المحتمل أن يقمن بالإنجاب و/أو شركائهم الذكور، باستخدام وسائل فعالة لمنع الحمل خلال فترة المعالجة ولمدة 6 أشهر بعد انتهاء العلاج.

## الأنظمة التي تحتوي على مضادات فيروسية مباشرة التأثير DAA-containing

إن أنظمة مضادات فيروسية مباشرة التأثير DAA جيدة التحمل بشكل عام. إن كلاً من ترددات درجة عالية أو أحداث جديّة حادة تؤدي لإيقاف العلاج، منخفضة. بالرغم من ذلك، فإن بيانات المرضى المصابين بالتهشم الكبدي المعاوز او في المستقبليين للزراعة الكبدية، نادرة. ينبغي مراقبة الفعالية والسمية للأدوية المتزامنة المعطاة من أجل الأمراض المصاحبة وتداخلات دواء-دواء المحتملة، خلال المعالجة.

سيمبيريفير. قد يعاني المرضى الذين يحصلون على سيمبيريفير طفحاً وحساسية ضوئية بسيطين أو متوسطين؛ إن إجراءات الوقاية من الشمس والحد من السطوح الشمسية ضروريين. قد يحدث فرض لبيلروبين الدم، لكن الزيادة في تراكيز البيلروبين تكون أقل في المرضى الذين لا يحصلون على ريبافيرين. أظهر مرضى من أصل آسيوي تعرض أعلى للسيمبيريفير. في التجارب السريرية، ارتبطت تعرضات أعلى من السيمبيريفير بارتفاع تردد المنعكسات الحادة، بما في ذلك الطفح والحساسية للضوء.

- ينبغي استخدام فحص الوقت الحقيقي المعتمد على التفاعل التسلسلي للبوليميراز real-time PCR-based بعد أدنى من الكشف  $\leq 15$  واحدة دولية/مل، من أجل مراقبة مستويات HCV RNA خلال وبعد العلاج (A1)
- ينبغي قياس HCV RNA عند القيمة القاعدية وعند الأسبوع 4 و 12 (نهاية المعالجة)، وبعد 12 أو 24 أسبوعاً بعد انتهاء المعالجة، في المرضى الذين تعالجوا بوساطة ترافق ثلاثي من PegIFN-α، ريبافيرين، وسوفوسوفير لمدة 12 أسبوعاً (A2)
- ينبغي قياس HCV RNA عند القيمة القاعدية، الأسبوع 4، الأسبوع 12، الأسبوع 24 (نهاية المعالجة في المرضى الذين لم يسبق أن خضعوا لعلاج)، الأسبوع 48 (نهاية المعالجة في المرضى ذوي الاستجابة الجزئية السابقة أو غير المستجيبين سابقاً)، وبعد 12 أو 24 أسبوعاً بعد انتهاء العلاج، في المرضى الذين تعالجوا بوساطة ترافق ثلاثي من PegIFN-α، ريبافيرين و سيمبيريفير (12 أسبوعاً بالإضافة لـ 12 أو 36 أسبوعاً من PegIFN-α و ريبافيرين لوحدهما) (A2)
- ينبغي قياس HCV RNA عند القيمة القاعدية، الأسبوع 2 (تقييم الالتزام)، الأسبوع 4، الأسبوع 12 أو 24 (نهاية المعالجة في المرضى الذين تعالجوا لمدة 12 أو 24 أسبوعاً، على التوالي)، و 12 أو 24 أسبوعاً بعد انتهاء العلاج في المرضى الذين تعالجوا بوساطة نظام خالٍ من انترفيرون IFN-free (A2)

## قواعد إيقاف (اللاجدي)

تم تعريف قواعد اللاجدي فقط في حالة الترافق الثلاثي من PegIFN-α، ريبافيرين و سيمبيريفير.

## توصيات

- ينبغي إيقاف المعالجة في حال كان مستوى  $HCV RNA \geq 25$  واحدة دولية/مل في الأسبوع 4، الأسبوع 12 أو الأسبوع 24 من المعالجة، في حال استخدام الترافق الثلاثي من PegIFN-α، ريبافيرين، و سيمبيريفير (A2)
- يجب الأخذ بالاعتبار التبديل الفوري إلى نظام يحتوي على مضاد فيروسي مباشر التأثير يحتوي على انترفيرون أو نظام خالٍ من انترفيرون IFN-free بدون مثبط بروتياز (B1)
- لم يتم تعريف قواعد لاجدي تجاه أنظمة علاجية أخرى (A1)

في تجربة [11] COSMOS، كانت الانعكاسات الحادة الأكثر شيوعاً (>10%) التي رُصدت خلال 12 أسبوعاً من المعالجة بالسيميبريفير في تراقق مع السوفوسوفير بدون ريبافيرين، الوهن (25%)، الصداع (21%)، الغثيان (21%)، الأرق (14%) والحكة (11%). رُصد الكفح والحساسية الضوئية في 11% و 7% من العينات، على التوالي. ورُصد لكل من الدوار (16%) والإسهال (16%) كشائعين أيضاً.

لم يُدرَس أمان وفعالية السيميبريفير في المرضى المصابين بفيروس HCV والين يعانون من ضعف كلوي حاد أو مرحلة نهائية لمرض كلوي (معدل التخلص من الكرياتين تحت 30 مل/دقيقة) أو مرحلة نهائية لمرض كلوي، بمن فيهم المرضى الذين يقومون بالغسيل الكلوي.

**داكلاتاسفير.** يقترح ملف الأمان الكلي للداكلاتاسفير، سواء في التراقق مع سوفوسوفير مع أو بدون ريبافيرين أو في تراقق مع PegIFN-α وريبافيرين، بأنّ الانعكاسات الحادة الأكثر شيوعاً لهذا الدواء هو الوهن، الصداع والغثيان.

**سوفوسوفير وليدياسفير.** إنّ النسبة من المرضى الذين أوقفوا العلاج بشكل نهائي تبعاً لحوادث حادة خلال العلاج كانوا 0%، <1% و 1% للمرضى الذين حصلوا على سوفوسوفير وليدياسفير لـ 8، 12، و 24 أسبوعاً على التوالي؛ و 0%، 2% و 2% للمرضى الذين حصلوا على علاج م تراقق سوفوسوفير وليدياسفير بالإضافة للريبافيرين لمدة 8، 12 و 24 أسبوعاً، على التوالي.

في دراسات سريرية، كان الوهن والصداع أكثر شيوعاً في المرضى المعالجين بوساطة سوفوسوفير وليدياسفير مقارنة بالدواء الوهمي. كان الانعكاس الدوائي الحاد متسقاً مع ملف الأمان المعروف للريبافيرين، وذلك عندما وُصف السوفوسوفير وليدياسفير مع الريبافيرين، ينبغي أن يتم التحقق من الوظيفة الكلوية بشكل دائم في المرضى الحاصلين على سوفوسوفير.

**باريتابريفير المدعم بريوتنافير، أوميتاسفير و داسابوفير.**

إنّ الحوادث الحادة الأكثر شيوعاً التي تمت مواجهتها في التجارب السريرية لهذا التراقق كانت الحكة، والتعب، والغثيان، والوهن والأرق، وذلك بالاعتماد على تحليل أمان متكامل. التأثيرات الجانبية الأكثر تردداً في الحوادث كانت متعلقة بالريبافيرين، لكن الحكة كانت متعلقة بالنظام الثلاثي من المضادات الفيروسية مباشرة التأثير DAAS 3. حدثت الأحداث السيئة الحادة في <2.5% من الحالات. حدث إيقاف العلاج تبعاً للأحداث السيئة الحادة في 1-2% في كل دراسة. كانت انخفاضات الهيموغلوبين متنسقة مع انحلال الدم الناجم عن الريبافيرين، وتم التخلص بشكل كبير في الأسبوع 4 بعد المعالجة. قد تتطلب انخفاضات الهيموغلوبين انقاص جرعة الريبافيرين. حدثت ارتفاعات ألانين أمينو ترانسأميناز ALT المصلية العرضية خلال الأسابيع الأربعة الأولى من المعالجة، لكن تم التخلص منها جميعاً بدون تدخل ومع معالجة مستمرة بوساطة DAAS، لم يكن أيّ منها متزامناً مع ارتفاعات البيليروبين. لوحظت ارتفاعات عابرة غير مباشرة في بليروبين المصل في المرضى الذين يحصلون على ريبافيرين، والتي تُرجع إلى تثبيط نواق البيليروبين OATP1B1 و OATP1B3 من قبل الباريتابريفير والتي ترتبط بالتدخل الدموي. لوحظت ترددات أعظم من ارتفاعات كلية البيليروبين في المرضى المصابين بالشمع الكبدي. رُبط استخدام الأدوية التي تحتوي على الإستروجين بخطر ارتفاعات ألانين أمينو ترانسأميناز.

- ينبغي فحص المرضى الذين يحصلون على PegIFN-α و ريبافيرين، من أجل التأثيرات الجانبية السريرية كل زيارة، في حين أنه ينبغي فحص التأثيرات الجانبية الدوائية عند الأسبوع الثاني والأسبوع الرابع من العلاج و فترات منفصلة في الأسبوع 4 إلى الثامن (A1)
- ينبغي التحقق من الوظيفة الكلوية بشكل دائم في المرضى الذين يحصلون على سوفوسوفير (B1)
- يمين أن يشاهد طفح وارتفاعات بيليروبين غير مباشرة بدون ارتفاعات لأمينو ترانسأميناز TLA مع السيميبريفير (A1)
- لوحظت ارتفاعات بيليروبين غير مباشرة بشكل نادر مع التراقق ما بين الباريتابريفير المدعم بريوتنافير، أوميتاسفير و داسابوفير (A1)
- لا توجد حاجة لتعديل الجرعة من السيميبريفير، سوفوسوفير، وليدياسفير أو داكلاتاسفير في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي بسيط، متوسط أو حاد. لم يتم تحديد الجرعة المناسبة من السوفوسوفير للمرضى الذين لديهم eGFR >30 مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup>، بعد (B2)
- لا حاجة لتعديل الجرعة من السوفوسوفير بالإضافة لليدياسفير أو داكلاتاسفير للمرضى الذين يعانون من ضعف كلوي ضعيف، متوسط، أو حاد (Child-Pugh) (B2)
- لوحظت مستويات تعرض أعلى مع التراقق الذي يحتوي كلاً من باريتابريفير المدعم بريوتنافير، أوميتاسفير و داسابوفير في المرضى الذين يعانون ضعفاً كبدياً حاداً، ويتطلب أمانهم في هذه المجموعة دراسات إضافية (B2)

#### مراقبة تداخلات دواء-دواء

من الهام أن تتم مراجعة جميع الأدوية التي تؤخذ من قبل المرضى، بما في ذلك الأدوية خلال الإجراءات المضادة وأدوية النفاهة. أيضاً، ينبغي طرح الأسئلة الجديدة التالية: (i) هل جميع الأدوية المرافقة ضرورية خلال الفترة الخاصة بعلاج HCV (إنه من الممكن أن يتم إيقاف دواء ما، كالمستأين لمدة تمتد من 8 إلى 12 أسبوعاً)؟ (ii) في حال كان الجواب لا، هل هناك بديل في الصف العلاجي نفسه بدون تداخل دوائي؟ أخيراً، (iii) هل يمكن إدارة تداخل دوائي بوساطة أيّ من تغيير الجرعة أو خطة رصد واضحة؟ انظر فوق لأجل تداخل دواء-دواء محدد وتعديلات الجرعة.

#### توصيات

- ينبغي مراقبة الأمان والسمية للأدوية المرافقة التي تعطى من أجل أمراض مصاحبة واحتمالية حدوث تداخلات دوائية خلال المعالجة (A1)
- ينبغي، عند الإمكانية، إيقاف الدواء المرافق المتداخل خلال فترة معالجة HCV أو ينبغي تبديل الدواء المرافق المتداخل مع دواء بديل أقل احتمالية في التداخل (B1)

ينبغي تخصيص موارد للمريض للفحص قبل المعالجة والتحضير، وذلك لتحقيق أقصى حد من احتمالات الإفادة للمرضى الذين بدأوا نظام علاجي جديد تجاه HCV، كما هو الحال لمراقبة ودعم الامتثال للعلاج، والتي تصبح أسهل مع الأنظمة العلاجية الجديدة. يمتلك استهلاك الكحول تأثيراً على الامتثال للعلاج [71]. ينبغي أن يتم نصح المرضى بعد ذلك لإيقاف أو التقليل من استهلاك الكحول قبل البدء بالمعالجة. ينبغي أن تكون المعالجة، للمرضى غير القابلين للامتثال عن الكحول، مزوَّدة للفرد، مركزة على قابليتهم للامتثال للمداواة والمواعيد. يستفيد المرضى المصابون بالتهاب الكبد C والذين ما زالوا يستهلكون الكحول من دعم إضافي خلال العلاج ضد الفيروسي [71-74]. ينبغي على الصيدلانيين أن يقوموا بتقديم المشورة حول تداخلات الدواء-دواء المحتملة.

## توصيات

- ينبغي إيصال المعالجة تجاه HCV خلال فريق متعدد التخصصات، مع خبرة في فحص وعلاج HCV (A1)
- ينبغي أن يتم نصح المرضى المصابين ب HCV بضرورة الامتثال من أجل تحقيق SVR (A1)
- ينبغي أن تكون خدمة الدعم الاجتماعي النفسي مكوناً من التدبير السريري تجاه HCV في المرضى الذين يعانون من مساوئ اجتماعية واقتصادية والمهاجرين (B2)
- إنَّ النفاذ إلى برنامج للحد من تعاطي المخدرات إلزامي في الأشخاص الذين يتعاطون المخدرات عن طريق الحقن بنشاط (A1)
- ينبغي أن يُعَمِّد الدعم المعتمد على الأقران كوسيلة لتحسين التدبير السريري تجاه HCV (B2)
- ينبغي أن يتم نصح المرضى للامتثال عن الكحول خلال فترة العلاج ضد الفيروسي. ينبغي يحصل المرضى الذين يقومون باستهلاك الكحول خلال المعالجة، على دعم إضافي خلال العلاج ضد الفيروسي (A1)
- يمكن أن تُؤخذ المعالجة تجاه HCV لمتعاطي المخدرات النشيطين من المرضى، بعين الاعتبار بشرط أن يرغبوا في الحصول على العلاج قادرون ومستعدون للحفاظ على المواعيد بانتظام. أيضاً، إنَّ تداخلات الدواء-دواء التي تتعلق بالعقاقير الموصوفة أو غير الموصوفة بحاجة لأن تُؤخذ بعين الاعتبار (A1)

## متابعة ما بعد المعالجة للمرضى الذين يحققون SVR

ينبغي أن يتم إعادة اختبار المرضى الذين يحققون SVR ولا يعانون من التشمع الكبدي، من أجل HCV RNA عند الأسبوع 48 بعد المعالجة. في حال لم يتم الكشف عن HCV RNA، تعتبر أنَّ الإصابة قد شُفيت نهائياً ولا حاجة لإعادة اختبار HCV RNA. ينبغي فحص مستويات التيروكسين و TSH بعد سنة وستين من المعالجة، طالماً أنَّ القصور الدرقي قد يحدث بعد إيقاف العلاج بالانترفيرون، وذلك في حال كان المريض يحصل على النترفيرون. ينبغي أن يخضع المرضى الذين يعانون من عوامل تساعد على حدوث

تخفيضات الجرعة العلاجية ينبغي تخفيض جرعة PegIFN- $\alpha$  في حالة التأثيرات الجانبية الحادة، كالأعراض السريسية أو الاكتئاب الحاد، وإذا تم التأكد من انخفاض أعداد العدلات (الكريات البيض العذلة) تحت 3م/650، أو كانت تعداد الصفائح تحت 3م/50000. يمكن تخفيض الجرعة من 180 إغ/الأسبوع إلى 135 إغ/الأسبوع، وثم إلى 90 إغ/الأسبوع، في حال استخدام PegIFN- $\alpha$ 2a. يمكن تخفيض الجرعة من 1.5 إغ/كغ/الأسبوع إلى 1.0 إغ/كغ/الأسبوع ومن ثمَّ إلى 0.5 إغ/كغ/الأسبوع، في حال استخدام PegIFN- $\alpha$ 2b. ينبغي إيقاف PegIFN- $\alpha$  في حال تم تشخيص الاكتئاب، هبوط تعداد العدلات تحت 3م/500 أو هبوط تعداد الصفائح تحت 3م/25000. في حال وعند ارتفاع تعداد العدلات أو الصفائح عن القيمة الدنيا، يمكن إعادة بدء المعالجة، لكن بجرعة مخفضة. انقطاعات المعالجة بالانترفيرون يجب أن تكون مقصودة ما أمكن. يجب أن يؤخذ التبديل إلى خيار خالٍ من الانترفيرون في الحسبان في المرضى الذين يحتاجون إلى إيقاف العلاج بالانترفيروني.

في حال حدوث فقر دم كبير (الهيموغلوبين < 10 غ/دل)، ينبغي تعديل جرعة الريبافيرين إلى قيمة أخفض بـ 200 ملغ. قد يتطلب تخفيض بشكل أسرع للجرعة عند المرضى الذين يحدث لديهم انخفاض هيموغلوبين سريع، بشكل خاص إذا كانت القيمة القاعدية للهيموغلوبين منخفضة. ينبغي إيقاف وصف الريبافيرين في حال هبوط مستوى الهيموغلوبين تحت 8.5 دلي/60-68].

ينبغي إيقاف المعالجة حالاً في حال اندلاع التهاب الكبد (مستويات ALT أعلى بعشر مرات من الطبيعي، إن لم يكن موجوداً بالفعل في بداية المعالجة) أو حدثت عدوى بكتيرية شديدة في أي موقع، بغض النظر من تعداد العدلات. ينبغي فحص أيَّة أعراض مرئية وإجراء فحص فونوسكوبي خلال فترة المعالجة.

لا يوجد مطلب لتعديلات جرعة السوفوسوفير، سيميبريفير، داكلاتاسفير، سوفوسوفير-ليديباسفير، أو باريتابريفير/أومبيتاسفير/داسابوفير المدعم بريتونافير. يجب إيقاف المعالجة في حال حدوث حوادث معاكسة شديدة، كتعفن الدم في المرضى الذين يعانون من تشمع كبد معاوض. لم تعرف التأثير على الفعالية والعدد المسموح به من أيام إيقاف المعالجة، ومدة إعادة المعالجة للمرضى الذين أعادوا البدء بعد انقطاع بوساطة علاج خالٍ من انترفيرون IFN-free.

## التدابير الرامية إلى تحسين الامتثال للعلاج

يرتبط الامتثال الكامل لجميع الأدوية مع معدلات SVR عالية. في المقابل، يرتبط التعرض دون الحد الأمثل للعلاج مع اختراقات فيروسية أو انتكاس ما بعد المعالجة والبروز لتغيرات مرتبطة بالمقاومة، خاصة في الطور المبكر للمعالجة. ينبغي تنفيذ تدابير بسيطة لتحسين الامتثال للمعالجة.

قبل بدء العلاج الفيروسي، يجب أن يتم إعلام المرضى عن الجدول اليومي وعن التأثيرات الجانبية المحتملة (في حال كانت الأنظمة الدوائية تحتوي على انترفيرون وريبافيرين، أو خالية من انترفيرون IFN-free) ليتوقعوها خلال المعالجة. يجب أن يتم إعلام المرضى عن التدابير الوقائية والعلاجية لتخفيف حدة هذه التأثيرات الجانبية، على سبيل المثال، باستخدام خافضات الحرارة، المسكنات أو مضادات الاكتئاب في حال كانوا يحصلون على انترفيرون. يجب جدولة زيارات المتابعة المنتظمة فيمكن بذلك مناقشة تقدم المعالجة وتبديل الآثار الجانبية. يجب أن توضع إجراءات إعادة استدعاء المرضى في حالات التخلف عن المواعيد.

العنصر المفتاحي في التدبير السريري الفعال تجاه HCV هو الوصول لفريق متعدد التخصصات، يتضمن بشكل عام الطبيب ومساعدة ومراقبة تمريضية سريرية، علم الفيروسات، خدمات المخدرات والكحول، خدمات العدوى بـ HIV، الدعم النفسي للحالات المختارة، الصيدلة، والعمل الاجتماعي وخدمات الدعم الاجتماعية الأخرى (بما في ذلك دعم الأقران، إن توفر). تدابير زيادة الامتثال تكون متعددة التخصصات. تتضمن خدمات تعليم ومراقبة HCV و، خاصة، المساعدة من قبل مرضة متخصصة [69,70]. من أجل المرضى الأجانب، ينبغي معالجة اللغة وصعوبات الفهم قبل البدء بالمعالجة.

تشير دراسات عدة إلى أنَّ المرضى الذين فشلوا في تحقيق SVR بعد المعالجة ب PegIFN-α وريبيفيرين لوحدهما، لا يستجيبون بشكل مختلف تجاه الأنظمة العلاجية الخالية من انترفيرون من المرضى الذين لم يسبق أن خضعوا لعلاج. وبهذا الشكل، فإنه ينبغي إعادة معالجة هؤلاء المرضى بواسطة نظام خالٍ من انترفيرون IFN-free تبعاً للتوصيات التي تم ذكرها في الأعلى (الجدولين 5 و 6).

إعادة المعالجة للمرضى المصابين بالنمط الوراثة الأول والذين فشلوا بعد تراقف ثلاثي من PegIFN-α، ريبافيرين، وأيا من التيلابريفير أو بوسيبريفير (جدول 7)

اختُبرت الأنظمة العلاجية الخالية من انترفيرون في المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثة 1 والذين لم يحققوا استجابة فيروسية مستدامة SVR بعد المعالجة بتراقف ثلاثي من PegIFN-α، ريبافيرين وأيا من تيلابريفير أو بوسيبريفير. إنَّ الخبرة في إعادة العلاج لهؤلاء المرضى بواسطة تراقف من سوفوسوفير و سيميبريفير، مع أو بدون ريبافيرين، لمدة 12 أسبوعاً، محدودة بالرصد الجاري للمجموعات من واقع الحياة. في دراسة TARGET 2.0 على المجموعة، كان التراقف الثلاثي مؤشراً سلبياً هاماً تجاه [13] SVR4. إنَّ دور تواجد، عند بداية المعالجة، تغيرات مرتبطة بالمقاومة لمثبط البروتياز، غير معروف. في دراسة شبكة TRIO على الحياة الواقعية [28]، كان معدل SVR12 للسوفوسوفير وسيميبريفير 82% (33/27) في المرضى الذين فشلوا في التراقف الثلاثي العلاجي، وليس مختلفاً عم المرضى الذين فشلوا في PegIFN-α وريبيفيرين لوحدهما (80% [80/60]). أدت إعادة المعالجة بواسطة تراقف الـ PegIFN-α، ريبافيرين وسوفوسوفير لهؤلاء المرضى إلى معدلات SVR من 73% (40/29) و 67% (36/24)، على التوالي [28].

أدت معالجة المرضى الذين لا يعانون من تشمع كبد، والذين فشلوا في التراقف العلاجي الثلاثي، لمدة 24 أسبوعاً بواسطة تراقف السوفوسوفير وداكلاتاسفير إلى معدلات SVR من 95% (21/19) و 100% (21/21) بدون ومع الريبافيرين، على التوالي [14]. في تجربة ION-2، كانت معدلات SVR في المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدية وتمت إعادة معالجتهم بالسوفوسوفير وليديباسفير لمدة 12 أسبوعاً، بدون أو مع ريبافيرين، 96% (52/50) و 100% (51/50)، على التوالي؛ وكانت 97% (36/35) و 100% (38/38) بعد 24 أسبوعاً من العلاج بدون ومع ريبافيرين، على التوالي [35]. من الجدير بالملاحظة بأنه في تجربة ION-2، كانت معدلات SVT في المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدية والمعاد معالجتهم بالسوفوسوفير وليديباسفير لمدة 12 أسبوعاً، بدون أو مع ريبافيرين، 86% (18/12) و 85% (13/11)، على التوالي؛ ارتفعت معدلات SVR إلى 100% (14/14) و 10% (13/13) بعد 24 من العلاج بدون ومع الريبافيرين على التوالي [35]. في دراسة SIRIUS، كانت معدلات SVT مع السوفوسوفير المضاف لـ لاديباسفير، لكل من 12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً بدون ريبافيرين، 96% (77/74) و 97% (77/75)، على التوالي [39].

إعادة العلاج للمرضى الذين فشلوا بعد نظام علاجي يحتوي على واحد أو أكثر من الدفعة الثانية من المضادات الفيروسية مباشرة التأثير DAAs (جدول 7)

يمتلك سوفوسوفير حاجزاً عالياً تجاه المقاومة، تم بشكل استثنائي رصد تغيرات ذات معنى في مقاومة HCV سريرياً مع السوفوسوفير، واختفت بشكل سريع مع انقطاع المعالجة. لهذا، ينبغي أن تتضمن استراتيجيات إعادة المعالجة على السوفوسوفير.

مرض كبدية موجودة مسبقاً (لا سيما، تاريخ من تناول الكحول و/أو وجود النمط الثاني من السكري) بعناية وبشكل دوري ضمن فحص سريري، حسب الحاجة.

ينبغي أن يبقى المرضى، الذين يعانون من التشمع الكبدية ويحققون استجابة فيروسية مستدامة SVR، تحت المراقبة من أجل سرطان الخلايا الكبدية HCC كل 6 أشهر بالأموح فوق الصوتية، ومن أجل دوالي المري بواسطة التنظير في حال وجدت الدوالي في التنظير السابق للمعالجة (على الرغم ندرة مشاهدة النزف الدوالي الأول بعد SVR). قد يحدد وجود عوامل تساعد على حدوث مرض كبدية موجودة مسبقاً كالتاريخ في تناول الكحول و/أو وجود النمط الثاني من السكري ضرورة إجراء فحوص إضافية. المدة الدقيقة لمراقبة سرطان الخلايا الكبدية HCC في المرضى الذين يعانون من تليف أو تشمع كبدية متقد والذين يحققون استجابة فيروسية مستدامة، غير معروفة في المرحلة الحالية من المعرفة، لكن لأجل غير مسمى على الأرجح. في الواقع، أظهرت دراسات المتابعة طويلة الأمد بعد تحقيق SVR، بالرغم من أنها خفضت بشكل كبير بالمقارنة مع المرضى غير المعالجين أو الذين لم يحققوا SVR، أنَّ الخطر من تطور HCC يبقى موجوداً في المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدية والذين قضاوا [2,3] HCV. سيتم تحديد مستوى الخطر في دراسات مرتقبة.

لا يزال هناك بعض الفلق من أنَّ الإصابة مرة أخرى بسبب السلوك الخطر المتكرر أو المستمر قد تبطل مفعول الفائدة المحتملة للمعالجة. معدلات منخفضة تم رصدها من الإصابة مرة أخرى بعد المعالجة الناجحة لـ HCV من بين المرضى الذين هم في خطر مرتفع، كالناس الذين يقومون باستخدام المخدرات أو الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال، بتقدير مخاطر 1-5% سنوياً [79-75]. ومع ذلك فإنَّ سهولة العلاج الخالي من انترفيرون قد ترفع من أرجحية إعادة الإصابة. تبعاً لتحقيق استفادة قصوى من العلاج، ينبغي التأكيد على مخاطر إعادة الإصابة للمرضى الذين هم في خطر، كما أنه ينبغي التعزيز الإيجابي للتعليمات السلوكية.

توصيات

- ينبغي إعادة اختبار المرضى الذين حققوا SVR ولا يعانون من التشمع الكبدية من أجل ALT و HCV RNA عند الأسبوع 48 بعد المعالجة، والتوصل إذا ما كان ALT عادي و HCV RNA سلبى (B1)
- ينبغي أن يخضع المرضى المصابون بالتشمع الكبدية، وربما المرضى الذين يعانون من تليف كبدية متقدم (F3)، والذين حققوا SVR، إلى مراقبة HCC كل 6 أشهر بواسطة الأمواج فوق الصوتية (B1)
- ينبغي أن تُنفذ المبادئ التوجيهية لتدبير ارتفاع ضغط الدم البابي والدوالي، على الرغم من أنَّ الدليل على حدوث نزف الدوالي نادراً ما يشاهد في المرضى الذين هم في خطر ضعيف بعد تحقيق SVR (ما لم توجد وتستم أسباب إضافية لحصول ضرر كبدية) (A2)
- لا ينبغي إقصاء المرضى الذين يتعاطون المخدرات من معالجة HCV على أساس المخاوف المتوقعة من حصول إعادة إصابة (B1)
- ينبغي أن يُشرح الخطر من إعادة الإصابة للأفراد الذين يقومون بسلوك خطر، للتعديل إيجابياً على السلوك الخطر (B1)
- بعد تحقيق SVR، ينبغي القيام بالمراقبة تجاه إعادة الإصابة بـ HCV من خلال الفحص السنوي لـ HCV RNA في المرضى الذين يتعاطون المخدرات أو الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجل بتصرفات خطيرة (B2)

الأدوية المستخدمة، استخدام الريبافيرين، مدة المعالجة). يبقى من غير المعروف إن كان فحص التسلسل الجيني للـ HCV الهدف (اختبار مقاومة HCV) مساعداً قبل المعالجة لاتخاذ قرار، كما أنه ينبغي اتخاذ القرار العلاجي بالاعتماد على هذه النتيجة.

بشكل بيهي، ينبغي إعادة معالجة المرضى الذين فشلوا باستخدام أنظمة تحتوي على DAA بواسطة ترافق خالٍ من انترفيرون يحتوي على دواء باحجز عالٍ تجاه المقاومة (حالياً، سوفوسوفير)، بالإضافة إلى واحد أو اثنين من أدوية أخرى، بدون مضادات استطبابية مع الأدوية التي سبق وصفها، وذلك من الناحية المثالية. بالاعتماد على نتائج تجمعات المرضى صعبة العلاج، ينبغي أن تكون إعادة المعالجة لمدة 12 أسبوعاً مع الريبافيرين، أو أن تمتد إلى 24 أسبوعاً مع أو بدون ريبافيرين (لا توجد بيانات لمقارنة هذين النهجين).

يمكن إعادة معالجة المرضى الذين فشلوا تجاه السوفوسوفير لوحده أو السوفوسوفير مضافاً إليه للريبافيرين أو سوفوسوفير مضافاً إليه لـ PegIFN-α وريبافيرين، بواسطة ترافق من سوفوسوفير مضافاً إليه سيميبيفير

في المقابل، المرضى يتعرضون لمثبط بروتياز (سيميبيفير، باريتابريفير)، مثبط NS5A (داكلتاسفير- ليديباسفير، أوميتاسفير) أو مثبط HCV بوليميراز لا نكلوزيدي (داسابوفير) والذين فشلوا في تحقيق SVR تجاه الفيروسات المحددة مع استبدال الأميني الحمضي في مناطق بروتياز NS5A، NS3، والبوليميراز، على التوالي، مما يمنح المقاومة الدوائية. تتخفف تدريجياً المقاومة الفيروسية نسبياً تجاه مثبطات البروتياز و، ربما أيضاً بشكل أكثر ببطء، المقاومة الفيروسية تجاه مثبطات البوليميراز غير النكلوزيدية، إلى أن تصبح أقل من أن يتم كشفها بواسطة طرائق لسلسلة المجتمع (التحليل التسلسلي المباشر) خلال عدة أشهر إلى سنتين بعد انتهاء المعالجة. بالمقابل، المقاومة الفيروسية تجاه مثبطات NS5A تتناسب وتبقى كامنة لسنوات عدة، ربما للأبد، بعد أن يتم اختيار هذه الفيروسات بواسطة نظام علاجي يحتوي على مثبط للـ [86-NS5A]. حالياً، لا توجد هناك بيانات تدعم بحزم توصيات إعادة العلاج، والتي يجب أن تعتمد على دليل غير مباشر (النمط الوراثي لـ HCV، معرفة التوصيفات الخاصة بالمقاومة تجاه الأدوية الموصوفة، عدد من

جدول رقم 7: التوصيات العلاجية لإعادة المعالجة للمرضى المصابين فقط بـ HCV، أو المصابين بعدوى مرافقة HCV/HIV مع التهاب الكبد C المزمن والذين فشلوا في تحقيق SVR في علاج فيروسي مسبق يحتوي واحداً أو أكثر DAA(s)

المعالجة الفاشلة	النمط الوراثي	سوفوسوفير وليديباسفير	باريتابريفير المدعم بريتونافير، أوميتاسفير وداسابوفير	باريتابريفير المدعم بريتونافير، أوميتاسفير	سوفوسوفير وسيميبيفير	سوفوسوفير وداكلتاسفير
PegIFN-a، ريبافيرين و أياً من تيلابريفير أو بوسيبريفير	النمط الوراثي 1	لا	لا	لا	لا	لا
	النمط الوراثي 1	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
النمط سوفوسوفير لوحده، بالترايق مع ريبافيرين أو بالترايق مع PegIFN-a وريبافيرين والنمط 1	النمط الوراثي 2 أو 3	لا	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
	النمط الوراثي 4	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
	النمط الوراثي 5 أو 6	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
PegIFN-a، ريبافيرين و سيميبيفير	النمط الوراثي 1 أو 4	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
	النمط الوراثي 1	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا
PegIFN-a، ريبافيرين وداكلتاسفير	النمط الوراثي 2 أو 3	لا	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
	النمط الوراثي 4	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا
	النمط الوراثي 5 أو 6	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
سوفوسوفير وسيميبيفير	النمط الوراثي 1 أو 4	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي



المعالجة الفاشلة	النمط الوراثي	سوفوسوفير ولديباسفير	باريتابريفير المدعم بريتونافير، أو مبيتاسفير وداسابوفير	باريتابريفير المدعم بريتونافير، أو مبيتاسفير وداسابوفير	سوفوسوفير وسيميبريفير	سوفوسوفير وداكلاتاسفير
سوفوسوفير وداكلاتاسفير	النمط الوراثي 1	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا
أو	النمط الوراثي 2 أو 3	لا	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
سوفوسوفير ولديباسفير	النمط الوراثي 4	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا
	النمط الوراثي 5 أو 6	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
باريتابريفير المدعم بريتونافير، أو مبيتاسفير وداسابوفير	النمط الوراثي 1	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي
باريتابريفير المدعم بريتونافير، أو مبيتاسفير	النمط الوراثي 4	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	لا	لا	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي	12 أسبوعاً مع ريبافيرين أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين في حالة F3 أو التشمع الكبدي

حالياً، لا توجد هناك بيانات تدعم بحزم توصيات إعادة العلاج، والتي يجب أن تعتمد على دليل غير مباشر والأخذ بالاعتبار النمط الوراثي لـ HCV، التوصيفات المعروفة الخاصة بالمقاومة تجاه الأدوية الموصوفة، عدد من الأدوية المستخدمة، استخدام الريبافيرين، مدة المعالجة تكون هذه التوصيات عرضة للتغير عند توفر المزيد من البيانات.

نظام يحتوي سوفوسوفير مع داكلاتاسفير أو لديباسفير، بوساطة تراقف يحتوي على سوفوسوفير وسيميبريفير (النمط الوراثي 1 و4). إن استراتيجية إعادة المعالجة غير واضحة من أجل المرضى المصابين بالأنماط الوراثية 2، 3، 5 أو 6 والذين فشلوا بعد استخدام نظام يحتوي على سوفوسوفير وداكلتاسفير أو لديباسفير؛ يمكن أن تُطرح إعادة المعالجة بنفس الخيار، بشرط إقافة الريبافيرين أو تمديد فترة المعالجة حتى 24 أسبوعاً. ينبغي إعادة معالجة المرضى الذين فشلوا بعد استخدام تراقف ثلاثي من باريتابريفير المدعم بريتونافير، أو مبيتاسفير وداسابوفير، بوساطة نظام علاجي معتمد على سوفوسوفير. إن استراتيجيات قيمة و آمان إعادة المعالجة بربط ثلاثة أدوية، بما فيها سوفوسوفير، مثبت بروتيياز ومثبذ NS5A، غير معروفة.

يستطيع المرضى الذين لا يعانون من حاجة عاجلة للمعالجة أن ينتظروا إلى أن يتوفر المزيد من البيانات و/أو أن تصبح خيارات علاجية بديلة متوفرة.

(النمط الوراثي 1 أو 4)، سوفوسوفير بالإضافة لداكلتاسفير (جميع الأنماط الوراثية) أو سوفوسوفير بالإضافة للديباسفير (الأنماط الوراثية 1، 4، 5 أو 6)، مع باريتابريفير المدعم بريتونافير، أو مبيتاسفير وداسابوفير (النمط الوراثي 1)، أو مع باريتابريفير المدعم بريتونافير أو مبيتاسفير (النمط الوراثي 4). في دراسة ماء، أدت إعادة المعالجة لـ 12 أسبوعاً بوساطة سوفوسوفير بالإضافة للديباسفير مع ريبافيرين إلى SVR في 98% (51/50) من المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 الذين فشلوا في معالجة سابقة بوساطة سوفوسوفير بالإضافة لدواء وهمي، أو سوفوسوفير بالإضافة لريبافيرين أو سوفوسوفير بالإضافة لـ PegIFN- $\alpha$  وريبافيرين [87].

ينبغي إعادة معالجة المرضى المصابين بالتمطين الوراثيين 1 و 4 والذين فشلوا بعد استخدام نظام يربط PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسيميبريفير بوساطة تراقف من سوفوسوفير مع داكلتاسفير أو لديباسفير. ينبغي إعادة معالجة المرضى الذين فشلوا بعد استخدام نظام يربط PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين، وداكلتاسفير بوساطة تراقف من سوفوسوفير مع سيميبريفير (النمط الوراثي 1 و4).

ينبغي إعادة معالجة المرضى المصابين بالتمطين الوراثيين 1 و 4 والذين فشلوا بعد استخدام نظام يحتوي على سوفوسوفير وسيميبريفير، بوساطة تراقف من سوفوسوفير مع داكلتاسفير أو لديباسفير، بينما ينبغي إعادة معالجة المرضى الذين فشلوا بعد استخدام

- يجب إعادة معالجة المرضى الذين فشلوا بعد المعالجة بوساطة ترافق PegIFN-α وريبيفيرين، كمرضى لم يسبق أن خضعوا للعلاج، وذلك تبعاً للتوصيات المذكورة أعلاه فيما يتعلق بالنمط الوراثي لفيروس (HCV A1)
  - ينبغي إعادة معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي 1 والذين فشلوا بعد المعالجة بوساطة نظام ترافق ثلاثي من PegIFN-α، ريبافيرين و أياً من تيلابريفير أو بوسيبيريفير، بوساطة ترافق، خالٍ من انترفيرون IFN-free، يتضمن سوفوسوفير ولبديباسفير أو سوفوسوفير وداكلتاسفير، مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (A1)
  - تعتمد توصيات إعادة المعالجة بعد الفشل لاستخدام أنظمة علاجية من الدفعة الثانية المضادة لـ HCV المعتمدة على DAA، على دليل غير مباشر وخاضعة للتغيير عندما تصبح بيانات إضافية متوفرة (A1)
  - ينبغي معالجة المرضى الذين فشلوا تجاه نظام حاي على DAA من الدفعة الثانية، مع أو بدون PegIFN-α، مع أو بدون ريبافيرين، بوساطة نظام خالٍ من انترفيرون لمدة 12 أسبوعاً مع ريبافيرين معتمد على الوزن. يمكن الأخذ بعين الاعتبار تمديد فترة العلاج لمدة 12 أسبوعاً مع ريبافيرين، وخاصة في المرضى الذين يعانون من مرض كبدي متقدم، بما في ذلك التليف الكبدي المنتشر (F3) والتشمع الكبدي (F4) ((B2
  - يمكن إعادة معالجة المرضى الذين فشلوا تجاه السوفوسوفير لوحده أو سوفوسوفير بالإضافة لريبافيرين أو سوفوسوفير بالإضافة لـ PegIFN-α وريبيفيرين، بوساطة ترافق من سوفوسوفير بالإضافة لسيميبيفير (النمط الوراثي 1 أو 4)، سوفوسوفير بالإضافة لداكلتاسفير (كافة الأنماط الوراثية) أو سوفوسوفير بالإضافة لليديباسفير (الأنماط الوراثية 1، 4، 5 أو 6)، أو من باريتابريفير المدعم بريتونايفير، أو ميبيتاسفير و داسابوفير (النمط الوراثي 1)، أو من باريتابريفير المدعم بريتونايفير وأوميتاسفير (النمط الوراثي 4) (B2)
  - ينبغي إعادة معالجة المرضى المصابين بفيروس HCV النمط الوراثي ض أو 4 والذين فشلوا تجاه نظام علاجي يضم PegIFN-α، ريبافيرين و سيميبيفير، بوساطة ترافق من سوفوسوفير مع داكلتاسفير أو ليديباسفير (B2)
- ينبغي إعادة معالجة المرضى الذين فشلوا تجاه استخدام نظام علاجي يضم PegIFN-α، ريبافيرين و داكلتاسفير، بوساطة ترافق من سوفوسوفير و سيميبيفير (في ال كانو مصابين بالنمط الوراثي 1 أو 4). ينبغي إعادة معالجة المرضى المصابين بأنماط وراثية أخرى بوساطة الترافق من سوفوسوفير وداكلتاسفير (الأنماط الوراثية 2، 3، 5 و 6) أو بوساطة الترافق من سوفوسوفير و ليديباسفير (النمطان الوراثيان 5 و 6) (B2)
- ينبغي إعادة معالجة المرضى المصابين بالأنماط الوراثية 1 أو 4 والذين فشلوا تجاه نظام علاجي يحتوي على سوفوسوفير و سيميبيفير، بوساطة ترافق من سوفوسوفير مع داكلتاسفير (النمط الوراثي 1 و 4). ينبغي إعادة معالجة المرضى المصابين بأنماط وراثية أخرى بوساطة الترافق المؤلف من سوفوسوفير وداكلتاسفير (الأنماط الوراثية 2، 3، 5، 6) أو بوساطة الترافق المؤلف من سوفوسوفير و ليديباسفير (النمطان الوراثيان 5 و 6) لمدة 24 أسبوعاً (B2)
- ينبغي إعادة معالجة المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 والذين فشلوا تجاه ترافق ثلاثي مؤلف من باريتابريفير المدعم بريتونايفير، أو ميبيتاسفير و داسابوفير، بوساطة نظام يعتمد على سوفوسوفير، مثال، سوفوسوفير و سيميبيفير، سوفوسوفير وداكلتاسفير أو سوفوسوفير و ليديباسفير (B2)
- بشكل بديل، يمكن للمرضى الذين ليسوا بحاجة ماسة للمعالجة أن ينتظروا إلى أن تتوفر المزيد من البيانات و/أو أن تصبح خيارات علاجية بديلة متوفرة (A1) إن كلاً من الفعالية والأمان، الخاصين بالنظام الترافقي الذي يحتوي على سوفوسوفير، مثبط NS3 بروتيياز و مثبط NS5A بروتيياز، غير معروفين في المرضى الذين فشلوا تجاه نظام علاجي حاي على (B2 DAA) الفائدة، من اختبار مقاومة فيروس HCV (أي، تحديد التسلسل الخاص بالمنطقة الهدف الخاصة بـ DAA) قبل إعادة العلاج، غير معروفة في المرضى الذين فشلوا تجاه أي من الأنظمة العلاجية المحتوية على (B2 DAA)

## علاج المرضى الذين يعانون من مرض كبدي شديد

المرضى الذين يعانون من تشمع كبدي غير معاوض بدون مؤشر لعملية زرع الكبد

الهدف الرئيس من العلاج المضاد لـ HCV في المرضى الذين يعانون من تشمع كبد لا معاوض وغير المنتظرين على لائحة الزرع، هو تحقيق تحسن في وظيفة الكبد والبقاء على قيد الحياة. خضع النظام العلاجي لمدة 48 أسبوعاً، المؤلف من سوفوسوفير وريبيفيرين، للتقييم في المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدي وارتفاع ضغط الدم البابي [88]. النتائج الأولية أظهرت حالة ممتازة في الاستجابة العلاجية وتحسينات طفيفة في اختبارات وظائف الكبد. لم يتم رصد الفوائد السريرية طويلة الأمد والتأثير الخاص بهذه المعالجة على الضغط البابي.

قيمت دراسة كلاً من الأمان والفعالية الهامة بالجرعة الثابتة من ترافق السوفوسوفير و ليديباسفير مع الريبافيرين لمدة 12 أو 24 أسبوعاً في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدي لا معاوض (قيمة Child-Pugh حتى 12) والمصابين بفيروس HCV من النمط الوراثي 1 أو 4 [89]. كانت معدلات SVR 87% (52/45) و 89% (47/42) بعد 12 و 24 أسبوعاً من المعالجة على التوالي؛ المعالجة كانت متساوية الفعالية في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدي Child-Pugh B و Child-Pugh C. كان هناك تأثير واضح للإزالة الفيروسية على الوظيفة الكبدية، مع تحسن كبير على قيم البيليروبين، الألبومين و INR، و كتيجة، في درجت Child-Pugh و MELD. تم رصد التحسن على الوظيفة الكبدية بعد 4 أسابيع من انقطاع المعالجة. وبالتالي فإنه سيكون من المهم تقييم فائدة إزالة HCV على الوظيفة الكبدية ولاحقاً البقاء على قيد الحياة في نقاط

- على الرغم من الفائدة طويلة الأمد للعلاج ضد الفيروسى لتقليل خطر حدوث HCC في المرضى الذين يخضعون لعملية استئصال أو نزع سرطان الخلايا الكبدية المرتبط بـ HCV غير معروفة، إلا أن هؤلاء المرضى كثيراً ما يعانون من تليف كبدى، ويجب أن يحصلوا على علاج ضد فيروسى مناسب من أجل مرضهم الكبدى، باتباع التوجيهات في الأعلى (B2)

المرضى ذوي المؤشر لعملية زراعة الكبدى

إنَّ زراعة الكبد هو العلاج الأمثل للمرضى الذين يعانون من مرحلة نهائية من مرض كبدى. بالرغم من ذلك، إنَّ عودة التهاب الكبد C تبعاً لإصابة الطعم **graft infection** هي أمر شامل في حال غياب الوقاية بعد عملية الزرع [93]، ويقل عمر الطعم في المرضى الذين يعانون من التهاب كبد C عائد.

هناك هدفان متكاملان لمعالجة الإصابة بـ HCV في المرضى الذين ينتظرون عملية زراعة الكبد: الوقاية من إصابة الطعم بعد عملية الزراعة (في جميع الحالات) وتحسين الوظيفة الكبدية قبل عملية الزراعة (في المرضى الذين يعانون من مرض كبدى لا معاوض). لربما من شأنه أن يكون قابلاً للنقاش أنه يمكن لمعالجة الإصابة بفيروس HCV أن تتحقق في الغالبية العظمى من المرضى بعد الزراعة، ولا حاجة لعلاج الإصابة بفيروس HCV قبل الزراعة، خاصةً بسبب أنه لا يمكن التنبؤ بالمدة العلاجية ضد الفيروسية في المرضى الذين ينتظرون على القائمة. مع ذلك، وقاية إصابة الطعم الكبدى يسهل إلى حد كبير تدبير مرحلة ما بعد الزرع. بالإضافة، إنَّ تحسن الوظيفة الكبدية توحى بالشطب من قائمة الانتظار عند بعض المرضى [94]، وهي استراتيجية مناسبة في الوضع الحالى من عدم الكفاية بالأعضاء [89]. أيضاً، خطر عودة الإصابة بـ HCC قد ينخفض من الناحية النظرية بوساطة العلاج ضد الفيروسى بعد الاستئصال؛ وبهذا، يمكن أن يتاح الاستئصال للمزيد من المرضى.

في دراسة منشورة مؤخراً [95]، تمت معالجة 61 مريضاً مصاباً بالنمط الوراثى 1 أو 4 ويعانون من تشمع كبدى Child-Pugh A، بوساطة سوفوسوفير وريبافيرين في مدة وصلت إلى 48 أسبوعاً قبل الزراعة؛ 46 منهم خضعوا للزراعة. يتألف المجتمع الفعالية الخاص بكل بروتوكول من 43 مريضاً بمستوى  $HCV RNA > 25$  واحدة دولية/مل عند توقيت الزراعة. من بينهم، 30 (70%) حصلوا على SVR12 بعد الزراعى، مما يعنى لا يوجد تكرار في العدوى. وكانت المدة التي كان فيها HCV RNA غير قابل للكشف هي أفضل مؤشر للاستجابة (HCV RNA غير قابل للكشف لأكثر من 30 يوماً متتالياً). هذا يؤكد على أنَّ الدراسة توصلت لفهم أنه قامت الأنظمة العلاجية الحالية من انترفيرون الموصوفة لأسابيع قليلة قبل الزراعة، بوقاية الطعم من الإصابة بـ HCV عند أغلب المرضى المعالجين. إنَّ الترافق ما بين سوفوسوفير وريبافيرين هو المعالجة الأمثل للمرضى المصابين بالنمك الوراثى 2، مع معدلات SVR عالية جداً. ومن أجل أنماط وراثية أخرى، ينبغى أن يوصف هذا الترافق حتى موعد الزراعة الكبدية فقط في حال لم تكن هناك معالجات مثلى أخرى.

زمنية لاحقة. تقترح هذه النتائج المبدئية أن المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدى الا معاوض يستفيدون من هذه الأنظمة العلاجية. ينبغى أن تؤخذ دلالة العلاج بعين الاعتبار في حال وجود أمراض مصاحبة والتي قد تؤثر على البقاء على قيد الحياة. إنَّ البيانات محدودة فيما يتعلق بالمرضى المصابين بمرض كبدى أكثر تقدماً ( $Child-Pugh > 12$ ).

توصيات

- يمكن إعادة معالجة المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدى الأ معاوض (Child-Pugh B و Child-Pugh C، وحتى 12 نقطة) والذين لا ينتظرون على قائمة الزرع الكبدى وغير مصابين بأمراض مصاحبة ملازمة أخرى قد تعرض حياتهم للخطر، بوساطة الترافق ما بين سوفوسوفير وريبافيرين لمدة 16-20 أسبوعاً (النمط الوراثى 2)، الجرعة الثابتة من ترافق سوفوسوفير ووليديباسفير (الأنماط الوراثية 1، 4، 5 و6)، أو الترافق مما بين سوفوسوفير وداكلاتاسفير (كافة الأنماط الوراثية)، مع ريبافيرين معتمد على الوزن لمدة 12 أسبوعاً (B1)
- ينبغى أن يحصل المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى لا معاوض ولديهم موانع لاستخدام الريبافيرين أو لديهم تحمل ضعيف للريبافيرين خلال المعالجة، على الجرعة الثابتة من سوفوسوفير ووليديباسفير (الأنماط الوراثية 1، 4، 5 و6)، أو الترافق ما بين سوفوسوفير وداكلاتاسفير (كافة الأنماط الوراثية) لمدة 24 أسبوعاً بدون ريبافيرين (B1)

المرضى المصابون بسرطان الخلايا الكبدية وبدون مؤشر لعملية زراعة الكبد

إنَّ فيروس HCV يسبب سرطان الخلايا الكبدية HCC في جميع أنحاء العالم، كما أنَّ معدلات الاعتلال والوفيات بسبب سرطان الخلايا الكبدية المرتبط بالإصابة بـ HCV أخذت بالتزايد، خاصةً في المناطق ذات الدخل المرتفع. يحدث HCC بمعدل 1-7% في السنة وذلك في المرضى المصابين بالتشمع الكبدى. يتعلّق الخطر بشدة التليف الكبدى من بين عوامل أخرى. ظهرت استجابة فيروسية مستدامة SVR بشكل مرتبطة مع تخفيض جميع مسببات الوفاة، وفيات الكبد والتخفيض من خطر حدوث HCC. فحصت عدة تحاليل بعدية العلاقة ما بين تحقق SVR والانخفاض في خطورة حدوث HCC، والتي تقترح أنَّ SVR ترتبط مع انخفاض [90,91] HCC. بالرغم من ذلك، معظم هذه الدراسات ذات قدرة على المراقبة والاستعادة، واعتمدت على تحقق SVR بوساطة المعالجات المعتمدة على انترفيرون IFN-based.

بالرغم من أن انترفيرون IFN قد ظهر لتحسين النتائج اللاحقة لنزع أو استئصال HCV، فإنَّه من الممكن أن تكون المعدلات العالية من SVR قد تحققت مع أنظمة علاجية جديدة خالية من انترفيرون التي يمكن أن تقلل من خطر عودة HCC بعد الاستئصال أو النزع [92]. إذا كان بالإمكان تقليل حدوث عودة HCC عبر هذه الاستراتيجية، فإنَّ يمكن لمعدلات أعلى من الاستئصال أو النزع بالإضافة لاستجابة فيروسية مستدامة SVR بوساطة المعالجة ضد الفيروسية، تقليل الحاجة اللاحقة لعملية الزراعة الكبدية من أجل سرطان الخلايا الكبدية المرتبط بـ HCV. بيانات لاحقة مطلوبة لتقييم تأثير الفعالية العالية للأنظمة الخالية من انترفيرون على خطر عودة HCC اللاحقة للاستئصال والنزع.

## توصيات

- يشار بضرورة العلاج ضد الفيروسى للمرضى الذين هم بانتظار زراعة الكبد، لأنه تقي من إصابة الطعم (A1)
- ينبغي أن يتم بدء المعالجة بأقرب وقت ممكن وذلك يرجع إكمال البرنامج العلاجي قبل الزراعة وتقييم الأثر الإزالة الفيروسية على وظيفة الكبد، لأن تحسينات كبيرة في الوظيفة الكبدية قد تقود إلى شطب الحالات المحددة من القائمة (B1)
- ينبغي معالجة المرضى الذين هم بانتظار زراعة الكبد، بواسطة نظام خالٍ من انترفيرون IFN-free، مبدئياً لمدة 12 أو 24 أسبوعاً، عملياً حتى عملية الزراعة، مع ريبافيرين (A1)
- يمكن معالجة المرضى الذين يمتلكون وظيفة كبدية مصونة (Child-Pugh A) ومن هم سيخضعون للزراعة بسبب HCC، بواسطة الترافق ما بين سوفوسوفير و ريبافيرين لمدة 16-20 أسبوعاً (النمط الوراثي 2)، بواسطة جرعة ثابتة من ترافق سوفوسوفير ولديباسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (الأنماط الوراثية 1، 4، 5 أو 6)، بواسطة الترافق باريتابريفير المدعم بريتونافير، أو ميبيتاسفير و داسابوفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (النمط الوراثي 1b) أو 24 أسبوعاً (النمط الوراثي 1a)، بواسطة الترافق باريتابريفير المدعم بريتونافير أو ميبيتاسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (النمط الوراثي 4)، بواسطة ترافق سوفوسوفير وسيميبريفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (النمطان الوراثي 1 و 4)، أو بواسطة الترافق سوفوسوفير وداكلتاسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (كافة الأنماط الوراثية) (B1)
- المعالجة مقبولة بواسطة PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسوفوسوفير لمدة 12 أسبوعاً للمرضى الذين يعانون من تشمع كبدى لا معاوض (Child-Pugh A) وهم في الانتظار لزراعة الكبد، وذلك في حال لم تتوفر ترافقات خالية من انترفيرون IFN-free (B2)
- يمكن معالجة المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى لا معاوض (Child-Pugh B أو C) وهم في انتظار زراعة الكبد، بواسطة الترافق من سوفوسوفير و ريبافيرين لمدة 16-20 أسبوعاً (النمط الوراثي 2)، بواسطة الجرعة الثابتة من ترافق سوفوسوفير ولديباسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (الأنماط الوراثية 1، 4، 5 أو 6)، أو بواسطة الترافق من سوفوسوفير وداكلتاسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (كافة الأنماط الوراثية)؛ ومع ذلك، البيانات محدودة للمرضى بدرجة Child-Pugh C < 12 نقطة أو بدرجة (A1 MELD > 20)
- لم تتم مناقشة التوقيت الأمر للمعالجة (أي، قبل الزراعة أو بعد الزراعة) لتحقيق أقصى درجة من البقاء على قيد الحياة، ويتطلب تقديراً فردياً (B2)
- إنَّ التقييم السريري والمخبر المتكرران ضروريان نظراً لمحدودية كمية بيانات الأمان المرصودة في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى لا معاوض وهم بانتظار زراعة الكبد (B2)

تكون المعالجة بواسطة PegIFN- $\alpha$ ، ريبافيرين وسوفوسوفير لمدة 12 أسبوعاً مقبولة في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى معاوض (Child-Pugh A) والذين هم بانتظار الزراعة الكبدية وذلك في حال عدم توفر الترافقات الخالية من الانترفيرون IFN-free، وذلك بالاعتماد على دراسة على 164 مريضاً مصاباً بالنمط الوراثي 1، نصفهم لم يسبق أن خضعوا لعلاج والتلت يعانون من التشمع الكبدى، والذين حققوا SVR4 في 85% من الحالات [13].

قُيِّم ترافق السوفوسوفير ولديباسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أو 24 أسبوعاً في المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1 و 4 والذين يعانون من تشمع كبدى معاوض (Child-Pugh A) أو غير معاوض (Child-Pugh B و C، حتى 12 نقطة) [89].

في مرضى Child-Pugh A، أظهرت بيانات من هذه الدراسة ودراسات أخرى بأن معدلات SVR12 على من 95%، في كل من الأفراد الذين لم يخضعوا سابقاً لعلاج والذين سبق وأن خضعوا لعلاج، بشكل مستقل عن مدة المعالجة. في المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدى المعاوض، أظهرت تحاليل أولية أن معدلات SVR12 88% (57/50) و 88% (42/37) في مرضى Child-Pugh B و C، على التوالي، بشكل مستقل عن مدة المعالجة [89]. عند الأسبوع 4 بعد المعالجة، تحسن رصيد MELD بنقطة إلى 8 نقاط في 64% (53/34) من مرضى Child-Pugh B وفي 70% (40/28) من مرضى Child-Pugh C. حُسِّنَت قيم Child-Pugh بحوالي 1 إلى 3 نقطة في حوالي ثلثي المرضى. كان توصيف الأمان الخاص بهذا الترافق جيداً ولم تُرَبَط أغلب الأحداث الحادة الجدية، بما فيها الموت، مع أدوية الدراسة. على الرغم من أنه لم تكن هذه الدراسة مصممة بشكل خاص لتقييم تأثير العلاج ضد الفيروسى في المرضى المنتظرين لعملية زراعة الكبد، لكن البيانات تدعم استخدام هذا الترافق في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى معاوض أو لا معاوض على قائمة الانتظار.

تُثِرَت بيانات عن فعالية وأمان ترافق الباريتابريفير المدعم بريتونافير، أو ميبيتاسفير و داسابوفير مع ريبافيرين في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى معاوض المصابون بالنمط الوراثي 1 [45]. يمتلك المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى معاوض المنتظرين لعملية زراعة الكبد بشكل نموذجي على أمراض كبدية وضغط دم بابي أكثر تقدماً من أولئك الذين شملتهم هذه الدراسة؛ ومع ذلك، فقد شُمل المرضى الذين لديهم مستويات ألبومين منخفضة (< 35 غ/دلي، مريضاً) وتعداد صفائح منخفض (< 100 ألف خلية/مل، 78 مريضاً). كانت معدلات SVR12 في المرضى الذين تعداد صفائحهم < 100 ألف خلية/مل، 89% و 97% في مدة 12 و 24 أسبوعاً من المعالجة، على التوالي. كانت معدلات SVR في المرضى الذين لديهم مستوى ألبومين < 35 غ/دلي، 84% و 89%، على التوالي. بهذا الشكل، يمكن لهذا الترافق أن يؤخذ بعين الاعتبار في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى معاوض HCC ممن هم على قائمة الانتظار.

تم تقييم ترافق السوفوسوفير وسيميبريفير مع أو بدون ريبافيرين ضمن جماعات كبيرة من الحياة الواقعية بما في ذلك عدداً كبيراً من المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدى [13]. كانت معدلات SVR4 في المرضى المصابين بعدوى HCV النمط الوراثي 1 ويعانون من تشمع كبدى معاوض، في حدود 90%. أظهرت بيانات أولية في 81 مريضاً مصاباً بالنمط الوراثي 1 ويعانون من تشمع كبدى لا معاوض، معدل SVR4 75% مع توصيف أمان جيد. مع ذلك، لم يُحَدَّد السيميبريفير في المرضى الذين يعانون من تشمع كبدى لا معاوض، ويرجع ذلك إلى تراكيز أدوية أعلى تمت ملاحظتها.

قُدِّمَت نتائج أولية لتجربة سريرية جارية تقوم بتقييم الفعالية والأمان للجرعة الثابتة من ترافاق سوفوسوفير ولديباسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أو 24 أسبوعاً [104]. تضمن المرضى من لم يسبق أن خضعوا لعلاج والأعظمية من المرضى الذين سبق وخضعوا لعلاج ومصابون بالنمط الوراثي 1 أو 4، بجميع مراحل التليف الكبد (من F0 إلى F4) بمن فيهم المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدي الا معاوض Child-Pugh B و Child-Pugh A، وكانت معدلات 108 (97% SVR/111) في مرضى 49 (94% F0-F3/51) في مرضى Child-Pugh A، و84% (44/37) في مرضى Child-Pugh B. كانت البيانات متوفرة في نمائنة مرضى من 5 Child-Pugh C منهم (625) حققوا SVR. لم يكن هناك اختلاف في التأثير ما بين 12 أسبوعاً و 24 أسبوعاً من العلاج، وحقق الترافاق توصيف أمان ممتاز. كما في المرضى المؤهلين مناعياً، تحسنت درجات MELD في الأسبوع 4 بعد المعالجة في أعظمية مرضى Child-Pugh A و B الذين حققوا إزالة فيروسية [104].

اختُبر كل من الفعالية ضد الفيروسية والأمان الخاصين بالترافاق باريتابريفير المدعم بريوتونافير، أو ميبتاسفير و داسابوفير مع ريبافيرين لمدة 24 أسبوعاً، في 34 مستقبلاً للزراعة المصابين بـ HCV النمط الوراثي 1 [105]. لم يسبق لجميعهم أن خضعوا للعلاج بعد الزراعة وعانوا من تليف كبدي بدرجات F2 – F0. حقق جميعهم ما عدا واحداً SVR12، بينما فقط رُصد في 6% من المرضى حوادث شديدة خطيرة، فقر دمن 17%، ومرضاً واحداً انقطع عن العلاج. وبسبب تداخل الدواء-دواء مع باريتابريفير المدعم بريوتونافير، فإنَّ التعديلات على الجرعة كانت مطلوبة خلال فترة المعالجة. يجب استقراء البيانات من المرضى الذين ليسوا في وضع تكرار ما بعد الزراعة، ذلك في حال كان المرضى مصابون بأكثر من مرض كبدي متقدم.

رُصدت بيانات من مجموعات الحياة الواقعية مع ترافاق سوفوسوفير وسيميبريفير مع أو بدون ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً. تحققت SVR12 في 91% (66/60) من المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1، أغلبهم ممن سبق وخضعوا للمعالجة مع ثلث يعاني من تليف كبدي متقدم أو تشمع كبدي معاوض [28]. قاد الترافاق سوفوسوفير وسيميبريفير إلى معدل SVR4 90% (68/61) في مجموعة دراسة TARGET من الحياة الواقعية، والتي كان فيها معظم المرضى ممن خضعوا سابقاً للعلاج وأكثر من النصف مصاباً بالتشمع الكبدي [106].

بيانات قليلة متوفرة حول الترافاق سوفوسوفير وداكلاتاسفير في وضع ما بعد الزراعة، أغلبها من مجموعات صغيرة من الحياة الواقعية. بالمجمل، تحققت SVR أكثر من 90% من الحالات، بما فيها المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الصفراوي التليفي [107]، مع هذا النظام جيد التحمل.

إنَّ معاودة الإصابة بـ HCV أمرٌ منتشر في المرضى الذين تمَّ لديهم اكتشاف لـ HCV RNA في وقت الزراعة الكبدية [93]. إنَّ البرنامج العلاجي الخاص بالمرض الكبدي المتعلق بـ HCV يكون مسرَّعاً في الشخص المستقبلي للكبد المزروع ويطور حوالي ثلثهم تشمعاً كبدياً خلال 5 سنوات ما بعد الزراعة [96,97]. يكون المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الركودي والمرضى الذين يعانون من تليف كبدي متوسط إلى منتشر أو ضغط بابي كبدي بعد سنة واحدة من الزراعة في خطر فساد طعم مرتفع، ويجب عليهم الحصول على معالجة ضد فيروسية على وجه السرعة [98,99].

أدت المعالجة بواسطة PegIFN-α وريبافيرين إلى معدلات SVR منخفضة وتم تحملها بشكل ضعيف عند مستقبلي الزراعة. ترفع الإضافة من تيلابريفير أو بوسيفريفير من معدلات SVR إلى 60%-70% في المرضى المصابين بالنمط الوراثي 1، لكن في المقابل تكرار حدوث عدة أحداث حادة. علاوةً على ذلك، إنَّ التعديلات على الجرعة الخاصة بمثبطات الكالسينيورين، وضرورة لتفادي السمية بسبب التداخلات الدواء-دواء. ومع ذلك، وتبدو الإزالة الفيروسية كمؤثر إيجابي على كل من الطعم وبقاء المريض على قيد الحياة [100,101].

استخدمت الدراسة الأولى لتقييم أمان وفعالية نظام خال من انترفيرون في المرضى المستقبليين للزراعة الكبدية والمصابين بـ HCV، ترافاقاً من سوفوسوفير وريبافيرين لمدة 24 أسبوعاً [102]. تضمنت المجموعة 40 مريضاً، ممن يعاني 40% منهم من التشمع الكبدي و 88% كانوا غير مستجيبين للمعالجة المعتمدة على انترفيرون IFN-based. قاد النظام إلى معدل SVR12 70% مع توصيف أمان ممتاز (أحداث حادة متقدمة في 15%، فقر دم في 20% وإلغاء المعالجة في 15%). تعديلات جرعة مثبط الكالسينيورين لم تكن مطلوبة بسبب النقص في التداخلات الكبرى للسوفوسوفير مع تاكروليموس tacrolimus أو سكيلوسبورين cyclosporine. إنَّ التأثير المفيد لإزالة HCV على الوظيفة الكبدية وبقاء المرضى على قيد الحياة بعد الزراعة الكبدية، مدعومٌ بواسطة بيانات من برنامج الاستخدام الروؤف للسوفوسوفير، والذي تضمَّن مرضى يعانون من إعادة إصابة بالتهاب كبدي C شديد ومتوسط عمر أقل من 12 شهراً بدون معالجة ضد فيروسية [103]. حصل المرضى على سوفوسوفير وريبافيرين مع أو بدون PegIFN-α طيلة مدة تصل إلى 48 أسبوعاً. كان معدل SVR12 59%. عانى خمسٌ وسبعون بالمئة من المرضى على تحسن سريري بالغ في آخر زيارة في الدراسة، بينما 22% من المرضى لم يتغيروا، 3% ساءت حالتهم السريرية و 13% ماتوا. تقترح هذه النتائج بأنَّ الإزالة الفيروسية تؤثر على البقاء على قيد الحياة في هؤلاء شديدي المرض، بشكل خالص أولئك الذين يعانون من تكرار إصابة شديدة مبكرة. قاد الترافاق سوفوسوفير وريبافيرين بعد عملية الزراعة الكبدية إلى معدل SVR عالٍ جداً في دراسة TARGET، وذلك عند مرضى الحياة الواقعية المصابين بالنمط الوراثي 2 [13].

- ينبغي أخذ جميع المرضى الذي يعانون من عودة HCV بعد الزراعة، بعين الاعتبار من أجل المعالجة (A1)
  - تتنبأ كل من المرحلة الحادة من التهاب الكبد الصفراوي أو وجود تليف كبدي متوسط إلى منتشر أو فرط ضغط الدم اليابسي، بتقدم سريع للمرض وفساد الطعم ويشير لمعالجة ضد فيروسية أكثر إلحاحاً (A1)
  - ينبغي معالجة المرضى الذين يعانون من عودة HCV بعد الزراعة بواسطة نظام علاجي خالٍ من انترفيرون IFN-free لمدة 12 أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين (A1)
  - يمكن معالجة المرضى الذين لا يعانون من التشمع الكبدي أو الذين يعانون من تشمع كبد معاوض (Child-Pugh A) بعد عملية الزراعة، بواسطة الترافاق من سوفوسوفير وريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (النمط الوراثي 2)، بواسطة الجرعة الثابتة من ترافاق السوفوسوفير مع ليديباسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (الأنماط الوراثية 1، 4، 5 أو 6)، أو بواسطة الترافاق من سوفوسوفير وداكلتاسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (كافة الأنماط الوراثية)، بدون لتعديلات جرعة المثبط المناعي (A1)
  - يمكن معالجة المرضى الذين لا يعانون من التشمع الكبدي أو الذين يعانون من تشمع كبد معاوض (Child-Pugh A) بعد عملية الزراعة بواسطة الترافاق من باريتابريفير المدعم بريتونايفير، أو أمبنتاسفير وداسابوفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (النمط الوراثي 1b) أو لمدة 24 أسبوعاً (النمط الوراثي 1a مع تشمع كبدي)، بواسطة الترافاق من باريتابريفير المدعم بريتونايفير و أمبنتاسفير لمدة 12 أو 24 أسبوعاً مع ريبافيرين (النمط الوراثي 4 بدون أو مع التشمع الكبدي، على التوالي)، أو بواسطة الترافاق من سوفوسوفير وسيمبيريفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (النمطان الوراثيان 1 و 4)، مع الحاجة لتعديلات جرعة المثبط المناعي أو، في حالة الترافاق سوفوسوفير-سيمبيريفير، الحاجة لتجنب سيكلوسبورين A cyclosporine (B1)
- يمكن معالجة المرضى الذين يعانون من تشمع كبدي لا معاوض (Child-Pugh B أو C) بواسطة الترافاق من سوفوسوفير وريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (النمط الوراثي 2)، بواسطة الجرعة الثابتة من ترافاق سوفوسوفير وليديباسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (الأنماط الوراثية 1، 4، 5 أو 6)، أو مع الترافاق من سوفوسوفير وداكلتاسفير مع ريبافيرين لمدة 12 أسبوعاً (كافة الأنماط الوراثية). في هؤلاء المرضى، يمكن البدء بجرعة ريبافيرين من 600 ملغ يومياً وتعديل الجرعة فيما بعد بالاعتماد على التحمل (B1)
- لا يُطلب تعديل على جرعة تاكروليموس tacrolimus أو سيكلوسبورين cyclosporine مع سوفوسوفير-ريبافيرين، سوفوسوفير-ليديباسفير أو سوفوسوفير-داكلتاسفير (A2)
  - لا يطلب الاستخدام المصاحب للسيمبيريفير وسيكلوسبورين في المستقبلين للزراعة الكبدي، بسبب الازدياد الهائل في تراكيز سيمبيريفير في البلازما. لا تُطلب تغييرات في جرعة السيمبيريفير مع تاكروليموس وسيوليموس sirolimus، لكن ينبغي تنفيذ المراقبة الدائمة على تراكيز دمهاتم (A2)
  - يجب تعديل جرعة تاكروليموس إلى 0.5 ملغ مرة في الأسبوع أو 0.2 ملغ كل 3 أيام، بينما يجب تعديل جرعة سيكلوسبورين A إلى خمس الجرعة اليومية التي تعطى قبل معالجة HCV مرة في اليوم؛ يُسمح باستخدام بريدنيزون في جرعة  $\geq 5$  ملغ/يوم، لكن لا يوصى باستخدام مثبطات mTOR، وذلك عند استخدام الترافاق باريتابريفير المدعم بريتونايفير، أو أمبنتاسفير وداسابوفير.

## توصيات

## المعالجة لمجموعات خاصة

- ينبغي معالجة المرضى بنفس الأنظمة، بذات القواعد المتبعة تجاه المرضى المصابين فقط ب (B1 HCV)
- يشار إلى المعالجة المتزامنة HCV نكلوزيد/نكلويتيد النظير، في حال كان تضاعف HBV قابلاً للاكتشاف في مستوى مرتفع خلال أو بعد التخلص من HCV (B1)

مظاهر التهاب الكبد C المزمن التي يتحكم بها المركب المناعي

وُصِفَت عدة مظاهر جهازية يتحكم بها المركب المناعي الخاص بعدوى HCV المزمنة. قد يدفع انتشار الخلايا المفاوية B بتواجد الغلوبولين المناعي البردي المختلط إلى إحداث

## عدوى HBV مرافقة

يكون مستوى HBV DNA غالباً منخفضاً أو غير قابل للكشف في المرضى المصابين بعدوى HCV-HBV مرافقة، مع أنّ ذلك يمكن أن يكون متقلباً بشكل واسع، وعادة ما يكون فيروس HCV المؤدي الرئيس لنشاط التهاب كبدي مزمن. ينبغي أن يميز المرضى بعناية حالتهم تضاعف كل من HBV و HCB، كما ينبغي البحث عن عدوى التهاب كبد دلتا. عندما يكون HCV في حالة تضاعف ويؤدي إلى مرض كبدي، ينبغي القيام بالمعالجة تبعاً لذات القواعد التي طُبِّقَت على المرضى المصابين بعدوى HCV فقط. هناك خطر محتمل لعودة نشاط HBV خلال أو بعد التخلص من HCV [108]. في تلك الحالة، أو في حال كان تضاعف HBV قابلاً للاكتشاف في مستوى مرتفع، فإنه يشار إلى المعالجة المتزامنة HCV نكلوزيد/نكلويتيد النظير. يرفع السيمبيريفير من التعرض لتينوفوفير tenofovir. وهكذا، ينبغي مراقبة eGFR والوظيفية النسيجية خلال المعالجة وينبغي أن يتم تعديل جرعة التينوفوفير بناءً على ذلك، للمرضى الذين يحصلون على معالجة من تينوفوفير كمضاد لـ HBV.

## مجلة علم الكبد

يتطلب ترشي المرضي للغسيل الكلوي من أجل علاج ضد فيروسي، أهمية خاصة من الظروف المرضية المرافقة، باعتبار أن الداء الكبدي يمكن أن يؤثر بشكل بسيط على الاعتلالات والوفيات المتبقي بها عند المرضي. يمكن أن تُسرّع الأذية الكبدية المرتبطة بـ HCV بوساطة الكبت (الكبح) المناعي. لهذا السبب، ينبغي أخذ العلاج ضد الفيروسي بعين الاعتبار لجميع مرضي الغسيل الكلوي المرشّحين لعملية زراعة الكلية. إن استخدام الريبافيرين يعتبر معضلة في هذا الوضع. يوصى بجرعة فردية من ريبافيرين بجرعة من 200 ملغ/يوم أو 200 ملغ/كل يوم وأخر أو 200 ملغ/ثلاث مرات اسبوعياً، بعد الغسل الكلوي، والدعم الدموي الكبير-hematopoietic support يعتبر أمراً أساسياً. لا توجد بيانات منشورة لتوصيف الحركة الدوائية، الأمان والفعالية الخاصة بالتجريب لمضادات HCV الخالية من انترفيرون IFN-free بالنسبة لمرضى الغسيل الكلوي. وهي حاجة عاجلة غير لم يتم تلبيتها.

### توصيات

- ينبغي أخذ مرضي الغسيل الكلوي بعين الاعتبار فيما يتعلق بالعلاج ضد الفيروسي وخاصة أولئك المرشّحين المناسبين لعملية الزراعة الكلوية (B1)
- ينبغي أن يحصل مرضي الغسل الكلوي على نظام علاجي خالٍ من انترفيرون IFN-free، وخالٍ من ريبافيرين ribavirin-free إن أمكن، لمدة 12 أسبوعاً للمرضي الذين لا يعانون من تشمع الكبد، لمدة 24 سبوعاً للمرضي الذين يعانون من تشمع الكبد (B1)
- يتم التخلص من سيميبيريفير، داكلاتاسفير، والترافق باريتابريفير المدعم بريتونايفير، أومبنتاسفير و داسابوفير عن طريق الاستقلاب الكبدي، ويمكن استخدامهم من قبل المرضى الذين يعانون داءً كلوياً حاداً (A1)
- لا ينبغي وصف السوفوسوفير للمرضي الذين لديهم  $eGFR > 30$  مل/دقيقة/1.73م<sup>2</sup> أو الذين هم في المرحلة النهائية من الداء الكلوي، إلى أن تتوفر المزيد من البيانات (B2)
- الحاجة غير معروفة بما يخص التعديلات على الجرعة الخاصة بمضادات HCV مباشرة التأثير HCV DAAs للمرضي الذين يقومون بالغسل الكلوي لا تتوفر بيانات تتعلق بأمان التجريب والفعالية لهذه المجموعة. وبالتالي ينبغي استخدام هذه الأدوية مع الحذر الشديد للمرضي الذين يعانون من داء كلوي حاد، فقط في الحالات القصوى التي تهدد حياة المرضى الذين يقومون بالغسل الكلوي (B1)

### مستقبل زراعة الأعضاء الصلبة غير الكبدية

يمكن أن تُربط العدوى بـ HCV عند مستقبلي زراعة الكلية بارتفاع في معدل تقدم التليف الكبدي، تظهر معظم الدراسات على مجموعات الزراعة الكلوية، أنّ إيجابية HCV ارتبطت مع فساد الطعم الكلوي ونجاة المريض. يعكس البقاء على قيد الحياة بطعم فاسد، جزئياً زيادة الوفيات بين المرضي. بالإضافة إلى أنه قد تؤثر أسباب محددة تتعلق بـ HCV كالتهاب الكبيبات الكلوية والخطر المرتفع للسكري على نتائج الطعم. تتعلق إيجابية HCV مع زيادة جميع مسببات والوفيات المتعلقة بالكبد، رغم أنه يبقى داء الأوعية القلبية المسبب الرئيس لموت المريض [109]. يعتبر التشمع الكبدي مؤشراً على ضعف فرص النجاة ما بعد الزراعة بعد الزراعة الكلوية، إنه لمن المستحسن أن يتم تقييم المرحلة الخاصة بالتليف الكبدي لجميع المرشّحين للزراعة الكلوية إيجابياً [94] HCV .

التهاب في الأوعية الدموية الجهازية، وذلك يشمل عدة أعضاء كنتيجة لترسب المعقدات المناعية في الأوعية الدموية. تعتمد معالجة وجود الغلوبولينات المناعية البردية على العلاج (ضد الفيروسي) السببي و/ أو العلاج الكابت للمناعة. استخدم كل من ريتوكسيماب rituximab والجسم المضاد تجاه مضاد CD20 وحيد النسيلة، لأجل كل من تأثير الجلد والأعضاء. هناك ارتباط هام ما بين التهاب الكبد C و ليمفوم الخلايا B الالهودجيني (هودجسيني). إنّ لمفوم الخلايا B الكبير الانتشاري هو الأكثر شيوعاً. تمت معالجة المرض بوساطة أنظمة عالية RCHOP معيارية؛ تظهر نتائج ريتوكسيماب وكأنه قد تعززت ولو أنّ ريتوكسيماب قد يعزز التضاعف الفيروسي. رُبط توسيماب مع إمكانية حدوث السمية الكبدية و ارتفاعات في الانتقال بالرغم من أن الخطر متدن.

يكون الارتباط ما بين الإصابة بـ HCV المزمن والداء الكلوي المزمن وطيداً بشكل جيد. رُصدت طائفة من الأفات النسيجية، لكن معظم كان التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي I، عادة في إطار النوع II من تواجد الغلوبولين المناعي البردي المختلط. قد يحدث التهاب الكبيبات البؤري القطعي، التهاب أو عية دموية تشاركية والتهاب الكلية الخلالى. وتشمل الفُحج الخاصة بعلاج الداء الكلوي المرتبط بـ HCV، العلاج ضد الفيروسي، الستيرويديات القشرية والسيكلوفوسفاميد، علاج استنزاف الخلايا للوقاية من تشكل معقدات مناعية، أو تبادل البلازما. من الممكن لكن غير مؤكد بأن النتيجة ستتحسن بملاحظة استجابة أكثر فعالية وسرعة تجاه المضادات الفيروسية مع الأنظمة العلاجية ضد الفيروسية الخالية من انترفيرون IFN-free. ظهرت بعض الأدلة بأن ريتوكسيماب أحدث داءً كلوياً أثناء تدبير الإصابة بـ HCV. مع ذلك، توجد هناك استفسامات بخصوص أمانه واستخدامه الأمثل مع DAAs سريعة التأثير التي بحاجة لمعالجة. ينصح باتباع نهج متعددة التخصصات.

### توصيات

- ينبغي استخدام أنظمة خالية من انترفيرون جديدة بالشكل الأنسب لمعالجة المفوم المرتبط بـ HCV، لكن تأثير SVR على مجمل التقديرات غير معروف حتى الآن. يتطلب التأثير الخاص بالعلاجات ضد الفيروسية الجديدة مع استنزاف الخلايا B، مزيداً من الدراسة. إنّ نهجاً متعددة الاختصاصات مع المراقبة الدقيقة للوظيفة الكبدية مطلوبان (B1)
- ينبغي أن يؤخذ العلاج ضد الفيروسي المناسب بعين الاعتبار لمعالجة تواجد الغلوبولين المناعي البردي المختلط و الداء الكلوي المرتبط بالإصابة المزمنة من HCV. إنّ تقييم دور الريبوكسيماب في معالجة الداء الكلوي المتعلق بـ HCV مطلوب. ستتطلب السرعة الأكبر في تثبيط تضاعف HCV ومعدلات SVR المرتفعة ربطاً مع استجابة الإصابة الكلوية و تواجد الغلوبولين المناعي البردي المختلط. المراقبة الدقيقة إلزامية للحوادث الشديدة (B1)

### المرضى مع اعتلالات مصاحبة

#### مرض الغسل الكلوي

إنّ عدوى HCV منتشرة في جماعات الغسيل الكلوي وترتبط مع الخطر المرتفع لجميع مسببات الوفيات المتعلقة بالكبد. يبقى داء الأوعية القلبية، مع ذلك، المسبب الرئيس للموت في مرضي الغسل بغض النظر عن حالة HCV. في كافة الأوضاع،

المدمنون النشطون على المخدرات والمرضى تحت العلاج بألية تبديل المخدر القوي

بمخدر أقل شدة

تساهم المجموعات المعمرة من الناس الذين يتعاطون المخدرات عن طريق الحقن (PWID) الذين يعانون من HCV مزمن وامتصاص منخفض للعلاج، بشكل كبير في الجماعات التي تعاني من داء كبد متقدم أو الوفيات المتعلقة بالكبد [112, 113]. يقدّر انتشار HCV عبر الذين يتعاطون المخدرات عن طريق الحقن PWIDs بقدر بحوالي 65% [114-116] و>80% ما بين الذين يتعاطون المخدرات عن طريق الحقن لمدة طويلة [114].

ينبغي أن تؤخذ معالجة HCV بعين الاعتبار للذين يتعاطون المخدرات عن طريق الحقن PWIDs، بشرط أن يكونوا راغبين بالحصول على العلاج وأن يكونوا مستعدين لأن يلتزموا بالمواعيد بانتظام. التوجيهات الخاص بالفحص قبل العلاجي للأفراد المصابين بـ HCV متوفرة [5, 117]. تقترح دراسات النمذجة بأنه يمكن أن يخفّض تنفيذ المعالجة الخاصة بـ HCV لـ PWIDs، انتقال الفيروس [118, 119] يجب اتخاذ قرارات المعالجة لكل حالة على حدى. الأشخاص الذين يتعاطون المخدرات عن طريق الحقن PWIDs الذين يعانون من قضايا اجتماعية جارية و/أو الذين لديهم تاريخ مع مرض نفسي أو تعاطي مخدرات أكثر تكراراً خلال المعالجة، هم خطر امتثال أقل للمعالجة، واحتمال تحقيق SVR منخفض ويحتاجون لأن تتم مراقبتهم عن كثب خلال العلاج، وأيضاً يحتاجون إجراءات دعم أكثر.

تمّ إيصال المعالجة الخاصة بـ HCV بنجاح لمن يتعاطون المخدرات عن طريق نماذج سريرية مختلفة، بما فيها، عبر المشفى العام لأمراض الكبد وعيادات التهاب الكبد الفيروسي، عيادات إزالة سميّة المخدرات، عيادات العلاج الأفيوني البديل، عيادات السجون والعيادات المجتمعية. نوقشت استراتيجيات دعم الامتثال للعلاج في الأعلى.

استبعد التطوير السريري لـ DAAs الأفراد ذوي الاستخدام النشط للمخدرات، لكن تضمنت عدة تجارب أولئك الذين يخضعون للعلاج الأفيوني البديل. لم يتم عرض بيانات الأمان وحصيلة المعالجة المعتمدان على DAA في التجارب السريرية للمجموعات الفرعية للأفراد الخاضعين للعلاج الأفيوني البديل. أجريت دراسات على تداخلات الدواء-دواء مع السوفوسوفير والسيمبيريغين من ناحية، ميثادون [120] methadone بوبرينورفين [121] buprenorphine من ناحية أخرى، بدون ظهور تداخلات سريرية هامة. إنّ الدراسات الخاصة بتداخلات داكلاتاسفير وميثادون/بوبرينورفين قيد التنفيذ.

بالإضافة للعلاج الأفيوني البديل، فإنّ مضادات الاكتئاب، مضادات الالتهاب والمهدئات، تُستخدَم بشكل متكرر من قبل المرضى أو المرضى الذين يعانون من مشاكل إدمانية. لم ترصد تداخلات دواء-دواء هامة مع سوفوسوفير. يرفع السيمبيريغين من تراكيز الدم الخاصة بالميدازولام midazolam الموصوف فموياً وبشكل محتمل تريازولام triazolam. هذا ما يبرر للحذر عندما توصف هذه الأدوية بشكل مرافق، مع وجود مؤشر علاجي دقيق، عبر الطريق الفموي. بيانات قليلة متوفرة مع داكلاتاسفير. لم تُنفذ دراسات عن الحرائك الدوائية فيما يتعلق بتعاطي المخدرات الترفيهي وغير المشروع.

بخصوص المرضى الذين يعانون من تليف كبد مشخّص وارتفاع في ضغط الدم البابي الذين لم تتجج لديهم معالجة HCV ضد الفيروسية أو لم تناسبهم، فقد يكون زرع الكلى المعزولة مضاداً للاستطباب، وهنا يجب الأخذ بعين الاعتبار القيام بزرع مشترك للكبد والكلى كليهما. وبما أنّ المعالجة المعتمدة على انترفيرون قد تؤدي لرفض الطعم، فإنّ هناك حاجة ملحة لتوفير أنظمة علاجية خالية من انترفيرون لهؤلاء المرضى. هذا من شأنه أن يحدد إذا كان ينبغي على المرضى الذين يعانون من التهاب كبد C مزمن بدون تشمع كبد أن يتقدموا بشكل مثالي للخضوع للزرعة الكلوية، مع التوقع بأنه يمكن التشافي من التهاب الكبد C ما بعد الزراعة لتحسين النتائج.

إنّ البيانات الخاصة بعدوى HCV بعد عملية زراعة القلب نادرة ومثيرة للجدل، مع دراسات تظهر معدلات نجا منخفضة أو غير متغيرة تجاه المرضى المصابين بـ HCV. لا تتوفر دراسات على مخاطر وفوائد العلاج ضد الفيروسية على هؤلاء المرضى، وكما أنّ خطر حدوث رفض للطعم بعد المعالجة بوساطة IFN- $\alpha$  يبقى غير واضح. في هذا السياق، يجب أن تعتمد معالجة العدوى المزمنة بـ HCV في المستقبلين للزرعة القلبية على أنظمة دوائية خالية من انترفيرون IFN-free كمتنا ينبغي تقييم الأعراض كلّ على حدة، في حال كانت الإصابة بـ HCV مهددة للحياة.

تصنف التوجيهات العالمية الإصابة المزمنة بـ HCV كنداخلة مع زراعة الرئة [111]. أوصى بعد المؤلفين معالجة المرشّحين للزرعة الرئوية قبل عملية الزرع، لكن هناك خبرة محدودة في هذا المجال، لا تتوفر بيانات عن تأثير عدوى HCV ومعالجتها بعد زراعة البنكرياس أو الأمعاء الدقيقة.

توصيات

- قد تفادى معالجة HCV قبل الزراعة الكلوية، الوفاة المتعلقة بالكبد عند المرضى ما بعد الزراعة، وقد تحمي من الأسباب المحددة بـ HCV التي تسبب خلل وظائف الطعم الكلوي. عندما يكون بالإمكان، ينبغي أن تعطى المعالجة ضد الفيروسية للمستقبلين المحتملين لعملية الزراعة قبل أن يوضعوا على قائمة الزراعة الكلوية. ينبغي أن يحصل هؤلاء المرضى على نظام علاجي خال من انترفيرون، وخال من ريبافيرين إن أمكن، لمدة 12 أسبوعاً للمرضى الذين لا يعانون من التشمع الكبدي، أو 24 أسبوعاً للمرضى الذين يعانون من تشمع كبد مع معوض (Child-Pugh A)، باتباع التوصيات التي ذكرت في الأعلى. مع ذلك، لا تتوفر بيانات حول الأمان والفعالية لهذه المجموعة، والحاجة لتعديلات على جرعة DAAs الجديدة غير معروفة. وبالتالي ينبغي أن تستخدم هذه الأدوية الحذر الشديد كما أنّه لا ينبغي وصف سوفوسوفير للمرضى بـ  $eGFR > 30$  مل/دقيقة/1.73م<sup>2</sup> أو في المرحلة النهائية من الداء الكلوي إلى أن يتوفر المزيد من البيانات (B1)
- ينبغي أن يحصل المرضى الذين لديهم مؤشر على علاج مضاد لـ HCV، على نظام خال من انترفيرون، عند المستقبلين لزراعة عضو صلب غير كبد، وذلك باتباع التوصيات التي ذكرت في الأعلى فيما يتعلق بالنظام العلاجي وتبديل تداخلات دواء-دواء مع سيكلوسبورين وتاكروليموس عندما يكون ذلك مناسباً (B2)



إنّ الثالاسيميا الكبرى هي الاعتلال الهموغلوبيني، المرتبط مع التهاب الكبد C المزمن، الأكثر تكراراً، والذي يتطلب نقل دم متكرر ويكون مسيطراً في البلدان حيث قد يكون، أو سبق وكان، فحص الدم، الذي سيتم التزوّد به، دون المستوى الأمثل. تكون عدوى HCV المزمنة متكررة أيضاً في الأفراد الذين يعانون من فقر الدم المنجلي. كثيراً تُكبح المعالجة عند هؤلاء المرضى لأنّ كلاً من PegIFN- $\alpha$  وريبافيرين قد يسببان فقر الدم. لم تُنشر تجارب خاصة بالعلاج ضد الفيروس في هذه الجماعة، لكن التجارب قيد التنفيذ. لا يوجد هناك سبب لاعتبار هذه الأدوية مضادات استقلابية بشكل خاص، في ظل غياب الدراسات المنشورة حول اختبار أمان الأنظمة العلاجية الخالية من انترفيرون في المرضى الذين يعانون من اعتلالات الهموغلوبينية. لهذا، فإنه ينبغي أن تستخدم الأنظمة العلاجية الخالية من انترفيرون، وريبافيرين، من قبل هؤلاء المرضى لأن لديهم أفضله لعدم تفاقم فقر الدم.

## توصيات

- تتمثل مؤشرات علاج HCV في المرضى الذين يعانون أو لا يعانون من اعتلالات هموغلوبينية (A1)
- ينبغي معالجة المرضى الذين يعانون من اعتلالات هموغلوبينية بواسطة نظام علاجي خالٍ من انترفيرون، بدون ريبافيرين (B1)
- تتمثل الأنظمة المضادة لـ HCV التي يمكن أن تستخدم من قبل المرضى الذين يعانون من اعتلالات هموغلوبينية وتلك التي تستخدم من قبل المرضى الذين يعانون من اعتلالات هموغلوبينية (B1)
- يوصى بالمراقبة الدقيقة عندما تكون هناك حاجة لاستخدام ريبافيرين، كما أنّ نقل الدم قد يكون مطلوباً (B2)

## أعراض النزف

إنّ الناعور (الهموفيليا) اضطراب نزفي وراثي، يحدث بسبب عوز أيّ من العاملين الثامن والحادي عشر للناعور A و B، على التوالي. يعاني المرضى من نزوف تلقائية ورطبة. وتكون المعالجة معتمدة على الحقن التعويضي لكل من هذين العاملين والتي، حتى الآن، يحضّران من التبرعات البلاسموية. تحضر عوامل تخثر الدم المركزة من تجمعات تحتوي على ما يصل لـ 30 ألف تبرع بلاسموي، وقبل عام 1985 كانت تحقن في المستقبلين بدون أي تثبيط فيروسي. تعرّض المرضى المصابون بالناعور الذين كان يحصلون على مركّزات لم يتم تثبيطها فيروسيّاً حتى عام 1985 لأن يصابوا بـ HCV بفرصة 100% تقريباً، مع تعرّضهم الأول للمركّز. هناك عدد من اضطرابات نزفية وراثية أخرى التي تم علاجها بواسطة هذه المركّزات، بما فيها داء فون ويلبراند von Willebrand، والعوز للغابريونوجين والعوامل الثاني، السابع، العاشر، الحادي عشر والثالث عشر. يشابه التقدم للمرحلة النهائية من داء كبد في الجماعة العامة. يماثل التحري عن داء كبد في مزمن في الناعور، ذلك الذي يجري عند الأفراد غير المصابين بالناعور. عززت خزعات الكبد الوداجية النقلية transjugular من أمان الإجراء. يمكن الاستفادة من طرائق غير نفاذة لمراقبة تقدم المرض. إنّ الموت الناتج بسبب الفشل الكلوي عند الأفراد إيجابيي HCV هو السبب الأكثر شيوعاً للموت بين المرضى الذين يعانون من اضطرابات نزفية وراثية. مع توقع بعدم إمكانية دراسة تسبب الكبد، فإنّ تدبير التهاب الكبد C الوبائي عند الذين يعانون من الناعور متشابه مع من هم غير مصابون بالناعور. هناك مضادات HCV مباشرة التأثير يمكن تطبيقها على المرضى الذين يعانون من الناعور.

- ينبغي أن يُختبَر PWIDs تجاه الأجسام الضدية الخاصة بـ HCV و إن كانوا سلبين، بشكل روتيني وطوعي كل 12-6 أسبوعاً (B1)
- ينبغي توفير معدات حقن نظيفة لـ PWIDs وأن يصلوا العلاج الأفيوني البديل كجزء من برامج الحد من الضرر الشامل واسعة النطاق، بما في ذلك السجن (B)
- ينبغي أن يتضمن التعليم ما قبل العلاجي مناقشات عن انتقال HCV، عوامل خطورة تقدم التليف الكبد، المعالجة، خطر معاودة العدوى، واستراتيجيات الحد من الخطر (B1)
- ينبغي أن يُنصَح PWIDs لتعديل تناول الكحول، أو الامتناع عنه إذا كان هناك دليل على وجود داء كبد متقدّم (A1)
- ينبغي أن يُنصَح PWIDs لتعديل استخدام الحشيش (حشيش القنب) أو الامتناع عنه إذا كان هناك دليل على وجود داء كبد متقدّم (B2)
- ينبغي النظر في معالجة HCV لـ PWIDs على أساس إفرادي، وأن يتم توصيلها من خلال فريق متعدد الاختصاصات (A1)
- ينبغي أن يتضمن التقييم ما قبل العلاجي تقييم السكن، التعليم، القضايا الثقافية، العمل الاجتماعي والدعم، الشؤون المالية، التغذية واستخدام المخدرات والكحول. ينبغي أن يتم ربط PWIDs مع خدمة الدعم الاجتماعي ودعم الأقران، في حال التوفر (A1)
- لم يرتبط كل متناهي تاريخ تعاطي المخدرات عبر الوريد والتعاطي الحديث للمخدرات عند البدء بالعلاج، مع انخفاض SVR ويجب أن يُتخذ القرار العلاجي لكل حالة على حدة (B1)
- إنّ كلاً من تعاطي المخدرات والكحول أو أية مرضى آخرين ممن يعانون من مشاكل اجتماعية وأو تاريخ من مرض نفسي والذين قاموا بتعاطي أكثر تكراراً للمخدرات خلال المعالجة، هم في خطر أمثال أخفض للعلاج واحتمال تحقيق أخفض لـ SVR. تلزمهم المراقبة بشكل أدق خلال المعالجة ويحتاجون لدعم مكثّف بعدة تخصصات (B1)
- هناك حاجة لتقييم أمان وفعالية أنظمة دوائية جديدة التي تحتوي أو لا تحتوي على انترفيرون، في (C1) PWIDs
- ينبغي أن يحصل PWIDs الذين يخضعون لعلاج أفيوني بديل، على نظام دوائي خالٍ من انترفيرون IFN-fee (B1)
- إنّ الأنظمة الدوائية المضادة لـ HCV التي يمكن أن تستخدم من قبل PWIDs هي ذاتها التي تستخدم من قبل من ليسوا PWIDs. لا تتطلب هذه الأنظمة الدوائية تعديلاً على جرعتي ميثادون methadone و بوبرينورفين buprenorphine، لكن ينبغي أن تجري مراقبة لعلامات سمية الأفيون أو الانسحاب withdrawal. هناك حاجة لمزيد من البيانات فيما يتعلق بالداكلاتاسفير (B1)
- ينبغي أن يتم الإدراك بشكل أكبر أنّ الزراعة الكبدية هي خياراً علاجي لأصحاب التاريخ في تعاطي المخدرات عن طريق الحقن (B1)
- لا يعتبر العلاج الأفيوني البديل مضاداً استقلابياً لعملية الزراعة الكبدية وينبغي أن يُنصَح الأفراد الخاضعين للأفيون البديل أن يخفّضوا أو أن يوقفوا العلاج (B1)

تم تنفيذ أكثر من 100 زراعة لمرضى يعانون من الناعور حول العالم. وُصف تركيز من العاملين الثامن/التاسع مباشرة قبل العملية، سواء عبر إعطاء حقنة تحوي على كمية كبيرة من الدواء أو عن طريق الضخ المستمر، ومباشرة في الفترة اللاحقة للعمل الجراحي الممتدة من 12 إلى 24 ساعة، وأنّ المزيد من التركيز غير مطلوب بعد ذلك. الإصابة المرافقة بـ HCV/HIV لا تتعارض مع زراعة الكبد في حالة الناعور. تتماثل مؤشرات عملية زراعة الكبد ما بين البشر المصابين بالناعور وأولئك الأفراد غير المصابين، لكن لدى هذا الإجراء أفضلية كبيرة لإنتاج علاج مظهري للناعور كنتيجة لعملية إنتاج العامل الثامن من قبل الكبد المزروع.

توصيات

- تتماثل مؤشرات علاج HCV في المرضى الذين يعانون ولا يعانون من اضطرابات نزفية (A1)
- تتطلب احتمالية حدوث تداخلات دواء-دواء في المرضى الذين يعانون من عدوى HCV-HIV مرافقة والذين يحصلون على عوامل ضد فيروسية، الحذر في اختيار هذه العوامل (A1)

## متابعة حالة المرضى غير المعالجين والمرضى الذين فشلوا تجاه العلاج

ينبغي المتابعة بشكل منتظم للمرضى غير المعالجين والذين يعانون من التهاب الكبد C المزمن وأولئك الذين فشلوا تجاه تحقيق استجابة للمعالجة السابقة. ينبغي تدوين السبب (الأسباب) المؤدي (المودية) لعدم المعالجة والمعالجة الفاشلة بشكل واضح. ينبغي خضوع المرضى غير المعالجين للفحص كل سنة إلى سنتين بطريقة غير نفاذة. ينبغي أن يخضع المرضى الذين يعانون من التشمع الكبدي إلى إشراف محدد خاص بـ HCC كل 6 أشهر.

توصيات

- ينبغي متابعة المرضى غير المعالجين الذين يعانون من التهاب الكبد C المزمن، وأولئك الذين فشلوا لعلاج سابق، بشكل منتظم (A1)
- تكون الطرق غير النفاذة لتحديد مراحل التليف الكبدي، هي الأفضل للفحص الخاص بالمتابعة ضمن فواصل بين الوقت والآخر (A1)
- يجب الاستمرار بالإشراف على HCC إلى أجل غير مسمى للمرضى الذين يعانون من التشمع الكبدي (A1)

## معالجة التهاب الكبد C الحاد

لا تظهر أعراض عند أغلب المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C الحاد لا تظهر لديهم أعراض، لكن المعدل العالي لحدوث التشمع متوقع في حال عدم المعالجة (50%-90%). ارتبط المرض ذو الأعراض المترافقة مع يرقان، النوع الجندي الأثنوي، العمر الصغير، وتعدد الأشكال الجينية في منطقة upstream من المورثة *IL28B*، مع التخلص الفيروسي التلقائي، لكن أيضاً من هذه المعايير يستطيع التنبؤ بشكل قاطع على المستوى الفردي.

ينبغي أخذ المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C الحاد بعين الاعتبار من أجل العلاج ضد الفيروسيّة اللوقائية من التقدم لالتهاب الكبد C المزمن. رُصدت معدلات

SVR مرتفعة (>90%) مع استخدام العلاج المفرد من PegIFN- $\alpha$ ، بغض بالنظر عن النمط الوراثي الخاص بفيروس HCV. رُصدت معدلات SVR أخفض مع استخدام هذا النظام من قبل المرضى الذين يعانون من عدوى HIV مرافقة. لا يرفع العلاج الترافقي بوساطة جرعة ريبافيرين معدل SVR عند المرضى الذين يعانون من عدوى HCV مفردة، لكن تمّ أخذ بعين الاعتبار خلال معالجة المرضى ذوي الاستجابة البطيئة، عدوى HIV مرافقة ومؤشرات سلبية أخرى للاستجابة العلاجية [120-130]. رُصدت دراسة معدلات أعلى لـ SVR بعد إضافة تيلابريفير إلى PegIFN- $\alpha$  وريبافيرين للمرضى المصابين بعدوى HIV مرافقة المصابون بالنمط الوراثي 1 [131]. لا تتوفر بيانات حول استخدام الأنظمة العلاجية الجديدة الخالية من انترفيرون IFN-free، في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C الحاد.

لم يتم تحديد التوقيت الأمثل للبدء بالعلاج بشكل قاطع. يقدر بعض الباحثين أنه عند بدء ارتفاع ALT (الإنزيم أمينوترانسفيراز)، بوجود أو عدم وجود أعراض سريرية، يمكن أن يكون الوقت الأمثل للبدء بالمعالجة [132-135]. واقتُرح أيضاً بأنه ينبغي أن يتبع المرضى ب تعداد كمي لـ HCV RNA كل 4 أسابيع وينبغي البدء بمعالجة من يبقى منهم إيجابياً لـ HCV RNA عند الأسابيع الاثني عشر فقط [136].

يمكن أن تُستنتج التوصيات لمعالجة المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C الحاد فقط من النتائج المستمدة من المرضى السابقين والمصابين بعدوى مزمنة أكثر صعوبة للعلاج. لا مؤشر حالياً لعلاج ضد فيروسي ما بعد التعرض للفيروس في غياب انتقالات HCV المدوّنة.

توصيات

- بالاعتماد على البيانات الموجودة، يمكن استخدام العلاج المفرد من PegIFN- $\alpha$  (PegIFN- $\alpha$ 2a، 180 ميكروغرام/الأسبوع أو PegIFN- $\alpha$ 2b، 1.5 ميكروغرام/كغ/الأسبوع) لمدة 12 أسبوعاً للمرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C الحاد، والذين سيحققون SVR إلى ما يصل إلى 90% من الحالات (A1)
- ينبغي أن يتم إرفاق PegIFN- $\alpha$  (PegIFN- $\alpha$ 2a، 180 ميكروغرام/الأسبوع أو PegIFN- $\alpha$ 2b، 1.5 ميكروغرام/كغ/الأسبوع) مع ريبافيرين يومي معتمد على الوزن (1000 أو 1200 ملغ للمرضى الذين هم <75 كغ أو <75 كغ، على التوالي) لمدة 24 أسبوعاً في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C الحاد والمصابين بعدوى HIV مرافقة (B1)
- بالرغم من عدم توفر بيانات بعد، إلا أنه يمكن استخدام أنظمة خالية من انترفيرون IFN-free لمعالجة هؤلاء المرضى بما أنه من المتوقع أن يحققوا معدلات SVR عالية. يمكن استخدام ذات الجرعات والفترات الزمنية للمرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C المزمن، بدون ريبافيرين، إلى أن تشير بيانات جديدة إلى إذا كانت المعالجة الأقصر و/أو الأقل كثافة كافية لأن تحقق معدلات عالية من شفاء العدوى (B1)
- لا مؤشر حالياً لعلاج ضد فيروسي ما بعد التعرض للفيروس في غياب انتقالات HCV المدوّنة (B1)

## علاجات جديدة منظورة

أنظمة علاجية أخرى هي في مرحلة التطوير السريع ويمكن أن تصل السوق خلال السنوات القليلة اللاحقة. وتتضمن: الأنظمة النعمدة على النكليوتيد التناظري nucleotide analogue-based، ترافقات ثلاثية خالية من النكليوتيد nucleotide-free من ثلاثة أدوية كل منها بحاجز منخفض لحدوث المقاومة، والذين يحققون مجتمعين حاجزاً مرتفعاً

- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-1765.
- [12] 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.
- [13] Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliar ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
- [14] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
- [15] 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.
- [16] Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031-1048.
- [17] Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:S43-S48.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Huisman MT, Snoeys J, Monbaliu J, Martens MA, Sekar VJ, Raouf A. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between TMC435 and hepatic transporters. *Hepatology* 2010;52:461A.
- [24] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
- [25] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
- [26] Mishra P, Florian J, Qi K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2014;147:1196-1200.
- [27] Pol S, Sulkowski M, Hassanein T, Gane E, Liyun N, Ho H, et al. Successful retreatment with sofosbuvir of HCV genotype 1-infected patients who failed prior therapy with peginterferon plus ribavirin plus one or two additional direct-acting antiviral agents. *J Hepatol* 2014;60:523.
- [28] Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIC

تجاه المقاومة؛ وترافقات ثنائية خالية النكليوتيد من دوايين يتضمنان على الأقل دواء «الجيل الثاني» واحداً بحاجز أكثر ارتفاعاً تجاه المقاومة [137,138]. ستكون العوامل الجديدة تجاه الأنواع المختلفة من الأنماط الوراثية ذات الفعالية الكبيرة والحاجز الأكثر ارتفاعاً تجاه المقاومة مطلوبة لمواجهة المقاومة الدوائية المرتبطة بالاختلافات العلاجية كتوسيع علاجي. لهذا، فإنه سيتم تحديث هذه التوصيات بشكل منظم، لاتباع الأنظمة العلاجية الجديدة المصرح بها من قبل وكالة الأدوية الأوروبية.

#### تعارضات مصالح

**Jean-Michel Pawlotsky**: منح ودعم البحث: شركة Gilead. المجالس الاستشارية: Gilead, Bristol-Myers Squibb, Accillion, Abbvie, Merck و Janssen. التحدث والتدريس: Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Roche و Merck, Janssen, Gilead.

**Alessio Aghemo**: المجالس الاستشارية: Gilead, Abbvie, Merck و Janssen. التحدث والتدريس: Janssen, Gilead, Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Roche و Merck.

**David Back**: منح ودعم البحث: Gilead, Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Merck, Janssen و Viiv. المجالس الاستشارية: Gilead, Abbvie, Janssen, Merck. التحدث والتدريس: Gilead, Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Merck و Janssen.

**Geoffrey Dusheiko**: منح ودعم البحث: Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Merck و Janssen. المجالس الاستشارية: Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, GlaxoSmithKline, Gilead, Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Merck و Janssen. التحدث والتدريس: Gilead, Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Merck و Janssen, GlaxoSmithKline.

**Xavier Forns**: منح ودعم البحث: Janssen. المجالس الاستشارية: Abbvie, Janssen, Gilead. التحدث والتدريس: Janssen, Gilead.

**Massimo Puoti**: منح ودعم البحث: Gilead. المجالس الاستشارية: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Merck و Janssen. التحدث والتدريس: Merck و Janssen, Gilead, Bristol-Myers Squibb.

**Cristoph Sarrazin**: منح ودعم البحث: Gilead, Abbvie, Abbott Molecular. مجالس النصح: Janssen, Roche, Qiagen, Siemens و Abbott Molecular. التحدث والتدريس: Merck و Janssen, Gilead, Bristol-Myers Squibb, Achillion, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Abbott Molecular, Merck و Janssen, Gilead.

#### References

- [1] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-115.
- [2] Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964-973.
- [3] 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.
- [4] Alsop D, Younossi Z, Stepanova M, Afdhal NH. Cerebral MR spectroscopy and patient-reported mental health outcomes in hepatitis C genotype 1 naïve patients treated with ledipasvir and sofosbuvir. *Hepatology* 2014;60:221A.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264.
- [6] 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.

- network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:220A.
- [29] Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403–413.
- [30] Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414–426.
- [31] Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutierrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1579–1587.
- [32] Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669–1679.
- [33] Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:27–35.
- [34] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [35] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- [36] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- [37] Townsend KS, Osinusi A, Nelson AK, Kohli A, Gross C, Polis MA, et al. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on and off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology* 2014;60:240A.
- [38] Bourlière M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology* 2014;60:239A.
- [39] Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. *Hepatology* 2014;60:1271A.
- [40] Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–1603.
- [41] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- [42] Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r-ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014;60:1136A.
- [43] Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–1614.
- [44] Andreone P, Colombo MG, Enejsa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359–365.
- [45] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- [46] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–1877.
- [47] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001.
- [48] Esteban R, Nyberg L, Lalezari J, Ni L, Doehle B, Kanwar B, et al. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. *J Hepatol* 2014;60:S4.
- [49] Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58:1380A.
- [50] Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401–408.
- [51] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *Gastroenterology* 2014;370:1993–2001.
- [52] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology* 2015;61:1127–1135.
- [53] Moreno R, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015;62:1047–1055.
- [54] Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology* 2014;60:321A.
- [55] Pol S, Reddy KR, Baykal T, Hezode C, Hassanein T, Marcellin P, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-1 study results. *Hepatology* 2014;60:1129A.
- [56] Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia ES, Pang PS, Symonds WT, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology* 2014;60:1274A.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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 alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Reddy RK, 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110:167-171.
- [73] 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.
- [74] Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188-199.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40:S336-S338.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] Barnard RJ, Howe JA, Ogert RA, Zeuzem S, Poordaf F, Gordon SC, et al. Analysis of boceprevir resistance associated amino acid variants (RAVs) in two phase 3 boceprevir clinical studies. *Virology* 2013;444:329-336.
- [81] McPhee F, Hernandez D, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Carifa A, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology* 2013;58:902-911.
- [82] Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, Dierynck I, Zhang EZ, Spanks J, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin Infect Dis* 2013;57:221-229.
- [83] Wang C, Sun JH, O'Boyle 2nd DR, Nower P, Valera L, Roberts S, et al. Persistence of resistant variants in hepatitis C virus-infected patients treated with the NS5A replication complex inhibitor daclatasvir. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2054-2065.
- [84] Lenz O, Verbinen T, Fevery B, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2015;62:1008-1014.
- [85] Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Irvin M, et al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. *Hepatology* 2014;60:1134A.
- [86] Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle B, McCarville JF, Pang PS, et al. Baseline and post-baseline resistance analyses of Phase 2/3 studies of ledipasvir/sofosbuvir ± RBV. *Hepatology* 2014;60:1128A.
- [87] Wyles DL, Pockros PJ, Yang JC, Zhu Y, Pang PS, McHutchison JG, et al. Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all-oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks. *Hepatology* 2014;60:317A.
- [88] Afdhal N, Everson C, Calleja JL, McCaughan G, Symonds WT, Denning J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *J Hepatol* 2014;60:S28.
- [89] Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:320A.
- [90] Moon C, Jung KS, Kim DY, Baatarkhuu O, Park JY, Kim BK, et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2015;60:573-581.
- [91] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-337.
- [92] Singal AK, Freeman Jr DH, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:851-858.
- [93] Garcia-Retortillo M, Forn 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.
- [94] Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-437.
- [95] Curry MP, Forn X, Chung RT, Terrault NA, Brown Jr R, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100-107.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] Blasco A, Forn 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forn X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61:S120-S131.
- [102] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108-117.
- [103] Forn X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Hepatology* 2015, in press.
- [104] Reddy RK, Everson GT, Flamm SL, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post-transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:200A-201A.
- [105] Mantry PS, Kwo PY, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown RS, et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir plus dasabuvir plus ribavirin. *Hepatology* 2014;60:298A.
- [106] Brown RS, Reddy KR, O'Leary JG, Kuo A, Morelli G, Stravitz RT, et al. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study. *Hepatology* 2014;60:1269A.
- [107] Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during sofosbuvir and daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV recurrence after liver transplantation: the ANRS CO23 CUPILT study. *Hepatology* 2014;60:207A.
- [108] 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- $\alpha$ 2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487-1490.
- [109] 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.
- [110] 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.

- [111] 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.
- [112] Darke S, Kaye S, Dufloy J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006;101:1771–1777.
- [113] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajden 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.
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–567.
- [117] Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* 2011;31:331–339.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:497–506.
- [123] Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283–1297.
- [124] Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108–S114.
- [125] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625–633.
- [126] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–1171.
- [127] 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.
- [128] European ATNAHCIP. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011;25:399–409.
- [129] Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, Tundo P, Babudieri S, Fabris P, et al. Acute hepatitis C: a 24-week course of pegylated interferon alpha-2b versus a 12-week course of pegylated interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology* 2014;59:2101–2109.
- [130] Mangia A, Santoro R, Copetti M, Massari M, Piazzolla V, Spada E, et al. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection. *J Hepatol* 2013;59:221–228.
- [131] Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, Branch AD, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2014;58:873–879.
- [132] Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1248–1255.
- [133] 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.
- [134] 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.
- [135] Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD000369.
- [136] 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.
- [137] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–1192.
- [138] Pawlotsky JM. Hepatitis C treatment: the data flood goes on: an update from the Liver Meeting 2014. *Gastroenterology* 2015;148:468–479.