

= НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ: ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЄЮ, ВИКЛИКАНОЮ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С (2013)

Європейська асоціація з вивчення печінки, EASL*

(Частина друга. Продовження. Початок – Гепатологія № 1(23), 2014. – С. 67-87.)

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: MANAGEMENT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION. J HEPATOL (2013)

European Association for the Study of the Liver. EASL

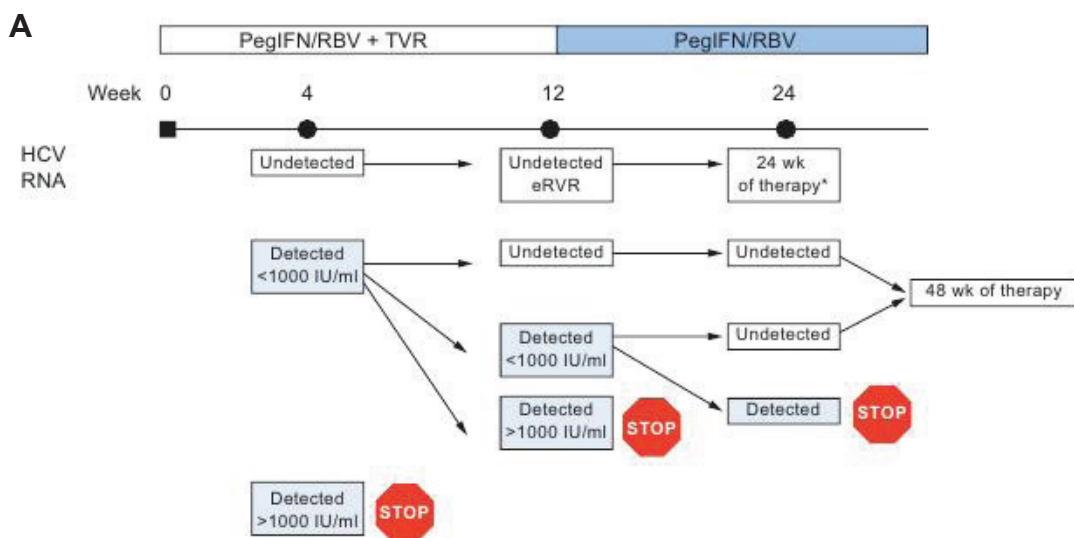
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.003>

Потрійна терапія, модифікована залежно від типу вірусологічної відповіді

Для терапії, модифікованої залежно від типу вірусологічної відповіді під час лікування пацієнтів, які не отримували раніше лікування, докази і принципи обговорювалися в розділі «Дані

III фази дослідження ВОС і TVR у лікуванні HCV-інфекції 1-го генотипу».

Алгоритми лікування для ВОС і TVR, включаючи клінічні настанови для терапії, що модифікується залежно від вірусологічної відповіді, і правила припинення лікування, представлені на рис. 1А і В.



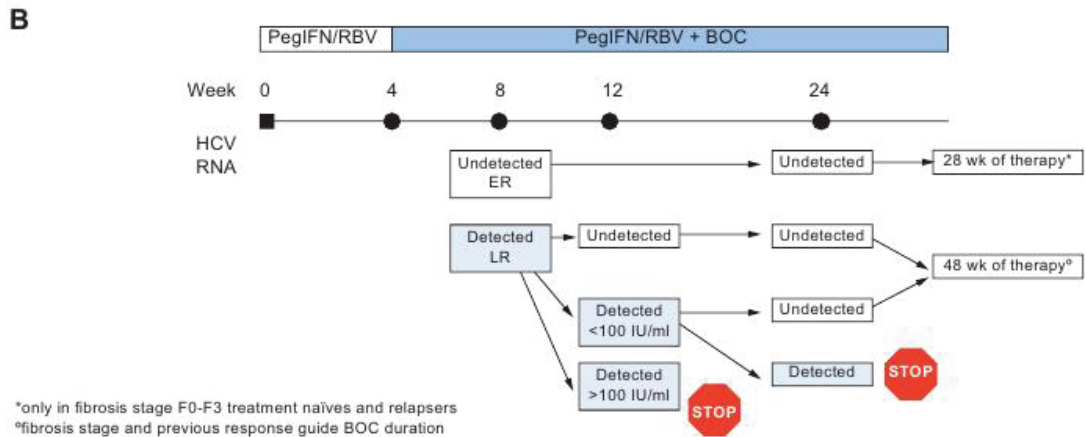


Рисунок 1. Алгоритм лікування при використанні потрійної терапії, яка включає PegIFN і RBV і/або (А) TVR (телапревір), або (В) БОС (боцепревір).

Подвійна терапія, модифікована залежно від типу вірусологічної відповіді

Тривалість подвійної комбінованої терапії PegIFN і RBV може бути адаптована відповідно до типу вірусологічної відповіді. Під час лікування рівень HCV слід оцінювати в трьох часових точках, незалежно від генотипу HCV: до початку лікування, на 4-му і на 12-му тижнях.

Ймовірність досягнення SVR прямо пропорційна швидкості зникнення RNA HCV (рис. 2).

Лікування слід припинити на 12-му тижні, якщо зниження HCV менше $2\log_{10}$ МО/мл. Пацієнтів зі зниженням RNA HCV більш ніж на $2\log_{10}$ МО /мл або у яких не визначається RNA HCV на 12-му тижні, поділяють на 3 групи, відповідно до їх вірусологічної відповіді (табл. 3):

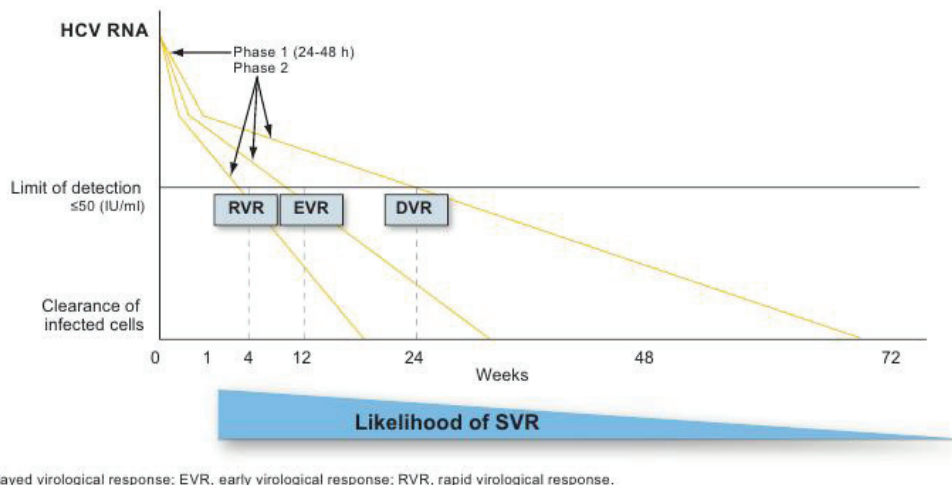


Рисунок 2. Ймовірність досягнення SVR залежно від типу вірусної відповіді під час перших тижнів лікування подвійною терапією PegIFN/RBV.

1. Швидка вірусологічна відповідь (RVR – rapid virological response) - якщо RNA HCV не виявляється на 4-му тижні лікування.
2. Рання вірусологічна відповідь (EVR – early virological response), якщо RNA HCV не визначається на 12-му тижні. В деякій літературі це називають повною EVR (сEVR).
3. Повільна вірусологічна відповідь (DVR - delayed virological response) RNA HCV на 12-му тижні знижується понад 2 log₁₀ і не визначається RNA HCV на 24-му тижні. В деякій літературі це називають частковою EVR (pEVR).

Повторна поява RNA HCV в будь-який період лікування після досягнення вірусологічної відповіді класифікується як вірусний прорив.

Слід дотримуватися нижченаведеної тривалості лікування відповідно до типу вірусологічної відповіді:

1. Пацієнти, інфіковані HCV 1-го генотипу з RVR, можуть проходити лікування протягом 24 тижнів. Як показали результати недавнього метааналізу, цей підхід можна застосовувати тільки до пацієнтів з низьким вихідним рівнем HCV. У зв'язку з тим, що залишається невизначеним поріг розмежування низького і високого вихідного рівня HCV, пацієнтів, інфікованих HCV 1-го генотипу (можливо, також пацієнтів, інфікованих 4-м генотипом), з початковим рівнем вірусного навантаження <400000 МО/мл, слід лікувати протягом 24 тижнів; у той же час у пацієнтів з більшим

- вихідним рівнем RNA HCV доцільно продовжити лікування до 48 тижнів [41, 56, 57, 59, 61, 62].
2. Пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом HCV (можливо, також пацієнтів, інфікованих 4-м генотипом), які досягли EVR без RVR, слід лікувати протягом 48 тижнів [61, 63-68]. (Рекомендації (2) і (3) без сумніву відносяться до тих пацієнтів з 1-м генотипом інфекції, для яких застосування PIs недоступно або протипоказано).
3. Пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом HCV, які досягли повільної вірусологічної відповіді (DVR), можна лікувати протягом 72 тижнів, за умови, що на 24-му тижні у них не визначається RNA HCV. Для інших генотипів отриманих даних недостатньо.
4. У пацієнтів, інфікованих 2-м і 3-м генотипами з RVR і низьким вихідним вірусним навантаженням (<400000 МО/мл), можна скоротити термін лікування до 16 тижнів, проте виникає деякий ризик рецидиву після лікування [54, 69-72].
5. У пацієнтів, інфікованих 2-м і 3-м генотипами HCV, з наявністю вираженого фіброзу, цирозу або супутніх факторів, що впливають на відповідь (інсулінорезистентність, метаболічний синдром, не пов'язаний з вірусним ураженням печінки, стеатоз), рішення про скорочення тривалості лікування до 16 тижнів приймати не варто, навіть при низькому вихідному рівні вірус-

ного навантаження і наявності RVR, у зв'язку з недостатньою доказовою базою [55, 73-75].
 6. Пацієнтів з 2-м і 3-м генотипами, у яких не була досягнута RVR і без супутніх факторів, які негативно

впливають на досягнення вірусологічної відповіді, можна лікувати 48 тижнів, за умови, що на 24-му тижні в них не визначається RNA HCV [41, 76]. Для пацієнтів, які отримують подвійну терапію,

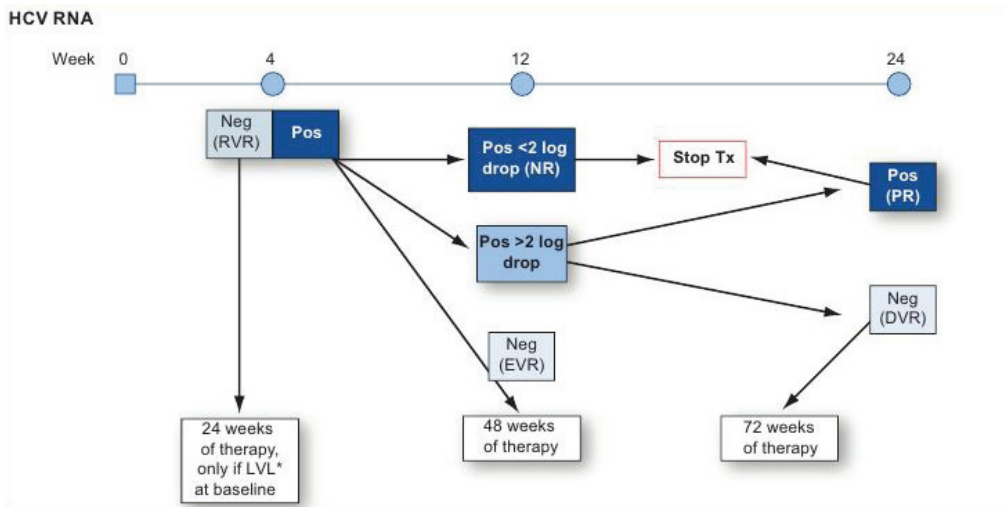


Рисунок 3. Модифікація лікування залежно від типу вірусологічної відповіді у пацієнтів з 1-м генотипом, які отримують подвійну терапію PegINF/RBV (а також можна застосовувати для пацієнтів з генотипом зі ступенем доказовості B2)

*LVL (низьке вірусне навантаження) <400 000–800 000 МО/мл

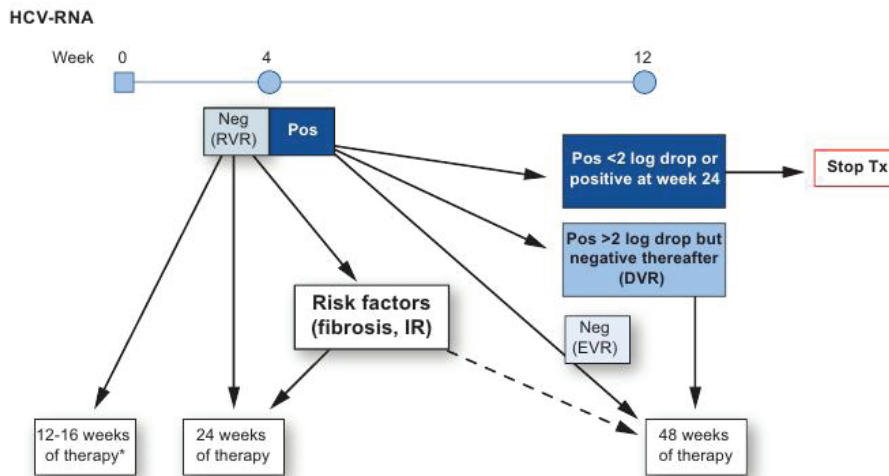


Рисунок 4. Модифікація лікування залежно від типу вірусологічної відповіді у пацієнтів з 2-м і 3-м генотипами, які отримують подвійну терапію PegINF/RBV

профілі лікування, що модифікуються залежно від вірусологічної відповіді, наведені на рис. 3 для 1-го генотипу HCV і на рис. 4 для 2-го і 3-го генотипів HCV.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Для моніторингу потрібної терапії слід використовувати ПЛР в режимі реального часу з нижнім порогом визначення <15 МО/мл (рекомендація B1).
- Під час лікування пацієнтів з 1-м генотипом HCV в режимі потрібної терапії вимірювання RNA HCV слід проводити на 4-, 8-, 12-, 24-му тижні і в кінці лікування, коли вони приймають ВОС, і на 4-, 12-, 24-му тижні і в кінці лікування, коли вони приймають TVR (рекомендація A2).
- Під час подвійної терапії при деяких генотипах HCV, рівні RNA HCV слід визначати до початку лікування, на 4-, 12-, 24-му тижні і в кінці лікування (рекомендація A2).
- Слід проводити оцінку вірусологічної відповіді в кінці курсу лікування і SVR через 12 або 24 тижні після закінчення лікування (рекомендація A1).
- Важливим критерієм для прийняття рішення під час подвійної терапії (B2) є вихідний рівень РНК HCV (низький або високий). Найбільш безпечним порогом визначення для розмежування низького і високого рівнів РНК HCV є 400 000 МО/мл (рекомендація C2).
- Подвійна терапія для всіх генотипів HCV має бути припинена на 12-му тижні, якщо зниження РНК HCV менше ніж 2 log₁₀ МО/мл і на 24-му тижні, якщо РНК HCV все ще визначається (рекомендація B1).
- Потрібна терапія з ВОС має бути припинена, якщо РНК HCV > 100 МО/мл на 12-му тижні лікування або якщо РНК HCV визначається на 24-му тижні лікування (рекомендація B1).
- Потрібна терапія з TVR має бути припинена, якщо РНК HCV > 1000 МО/мл на 4-му або 12-му тижні лікування (рекомендація B1).
- Тривалість подвійної терапії повинна бути адаптована залежно від вірусологічної відповіді на 4-му і 12-му тижнях лікування. Ймовірність SVR прямо пропорційна швидкості зникнення РНК HCV (рекомендація B1).
- Для пацієнтів, які отримують подвійну терапію, які досягли RVR і у яких вихідний рівень титру вірусу низький (<400000 МО/мл), рекомендується лікування протягом 24 тижнів (для 1-го генотипу) або 16 тижнів (для 2-го і 3-го генотипів). При наявності негативних прогностичних факторів вірусологічної відповіді (тобто виражений фіброз або цироз, метаболічний синдром, інсулінорезистентності, стеатоз печінки), опублікованих відомостей по еквівалентній ефективності скорочених термінів лікування недостатньо (рекомендація B2).
- При подвійній терапії пацієнтів з 2-м або 3-м генотипом і при наяв-

ності несприятливих прогностичних факторів SVR, і при досягненні EVR або DVR без RVR, тривалість лікування може становити 48 тижнів (рекомендація B2).

- Пацієнти з 1-м генотипом, які отримують подвійну терапію і досягнули лише DVR, можуть отримувати лікування протягом 72 тижнів, при умові, що на 24-му тижні в них не визначається RNA HCV (рекомендація B2).

Моніторинг безпеки лікування

Після ін'єкції пегільованого IFN- α часто виникають грипopodobні симптоми. Вони легко контролюються прийомом парацетамолу і мають тенденцію до ослаблення після 4-6 тижнів лікування; на кожному візиті у пацієнтів слід оцінювати наявність таких клінічних побічних ефектів, як сильна втома, депресія, дратівливість, порушення сну і задишка. Рівень тиреотропіну (TSH) слід визначати через кожні 12 тижнів лікування [77].

Гематологічні побічні ефекти пегільованого IFN- α і рибавіріну включають нейтропенію, анемію, тромбоцитопенію та лімфоцитопенію. Дані параметри слід визначати на 1-, 2- і 4-му тижні лікування і з 4-8 тижневим інтервалом після лікування. Призначення ВОС і TVR збільшують ризик анемії, особливо у пацієнтів з цирозом. Дерматологічні небажані явища (AEs, adverse events) зустрічаються досить часто під час лікування. У дослідженнях TVR дерматологічні AEs при потрійній терапії з TVR в основному схожі на AEs, які зустрічалися при лі-

куванні комбінацією PegIFN і RBV, але приблизно половина пацієнтів, що отримували лікування TVR, повідомляли про шкірні висипання[38], з яких більш ніж 90% були 1-го або 2-го ступеня (середнього та важкого). В більшості випадків розвиток більш важкого ступеня не відбувався.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Зниження дози під час лікування

У разі тяжких побічних ефектів, таких як клінічні симптоми важкої депресії, зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче $750/\text{мм}^3$ або кількості тромбоцитів нижче $50\,000/\text{мм}^3$, доза пегільованого IFN- α повинна бути зменшена; при використанні пегільованого IFN- $\alpha 2a$ доза може бути знижена з 180 мкг на тиждень до 135 мкг на тиждень, а у разі потреби – до 90 мкг на тиждень. При використанні пегільованого IFN- $\alpha 2b$ доза може бути зменшена з 1,5 мкг/кг маси тіла на тиждень до 1,0 мкг/кг маси тіла на тиждень і потім до 0,5 мкг/кг маси тіла на тиждень. Прийом пегільованого IFN- α повинен бути припинений у разі вираженої депресії, зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче $500/\text{мм}^3$ або зниження кількості тромбоцитів нижче $25000/\text{мм}^3$. У випадку збільшення кількості нейтрофілів або тромбоцитів лікування може бути відновлено, але в меншій дозі. Термін переривання лікування інтерфероном має бути якомога коротким. Тривала перерва у введенні інтерферону може знизити ефективність лікування та сприяти виникненню резистентнос-

ті до терапії. Отже, у випадках, коли кількість нейтрофілів і тромбоцитів обумовлює істотну затримку у відновленні призначення IFN, від лікування слід відмовитися. При інфекції вірусом 1-го генотипу немає ніякого сенсу продовжувати лікування рибавірином і РІ першого покоління без IFN. У випадку розвитку вираженої анемії (гемоглобін < 10 г/дл) дозу рибавіріну необхідно поступово знижувати на 200 мг за один раз, зниження гемоглобіну пришвидшується при додаванні РІ першого покоління до комбінації PegIFN α 1 RBV. Інтенсивніше зниження дози може знадобитися для пацієнтів з швидким зниженням гемоглобіну, зокрема, якщо вихідний рівень гемоглобіну був низький, особливо при потрійній терапії. Прийом рибавіріну слід припинити, якщо рівень гемоглобіну низився нижче 8,5 г/дл. Як варіант можуть бути використані фактори росту, для того щоб зберегти використання високих доз пегільованого IFN- α і/або рибавіріну (див. нижче) [40, 41, 53, 77-82].

Лікування слід негайно припинити у разі розвитку вираженого гепатиту (рівень АЛТ більш ніж в 10 разів вище норми, якщо цього не було на початку лікування), або у разі розвитку важкої бактеріальної інфекції будь-якої локалізації, незалежно від кількості нейтрофілів. Дози ВОС і TVR не повинні зменшуватися під час лікування, бо це може сприяти розвитку резистентності до антивірусних препаратів. Для обох РІ лікування повинно бути або повністю припинено унаслідок побічних ефектів, або три-

вати в тій самій дозі, за умови призначення допоміжної терапії. Для вирішення цього питання слід брати до уваги побічні ефекти та ймовірність досягнення SVR при поточній терапії. Якщо прийом ВОС або TVR припиняється, то він не повинен поновлюватися в тому ж курсі лікування.

Заходи щодо поліпшення ефективності лікування

Повинні бути реалізовані прості заходи з підвищення прихильності до лікування, було доведено, що вони асоційовані з достовірно вищими показниками SVR.

Прихильність до лікування

Повна прихильність до лікування як пегільованим IFN- α , так і рибавірином, асоційована з підвищенням частоти досягнення SVR. Рекомендовано ретельно оцінювати кожен показ до зниження дози і старатися якнайшвидше відновити оптимальні дози кожного з препаратів. Прихильність до терапії проти HCV визначається як отримання $\geq 80\%$ дози призначеного пегільованого IFN- α і рибавіріну протягом $\geq 80\%$ періоду лікування. У цьому визначенні не робиться відмінностей між пропущеними дозами та припиненням лікування [83]. Субоптимальний вплив IFN зумовлений, головним чином, дотерміновим припиненням терапії, а не випадково пропущеними дозами [84]. Слід відзначити, що і лікарі [85], і пацієнти [86] переоцінюють прихильність до лікування. Субоптимальний вплив IFN може також сприяти виникненню резистент-

них варіантів вірусів при схемах, що містять ДАА, особливо в ранньому періоді лікування.

Перед початком противірусної терапії пацієнти повинні бути проінформовані про режим і можливі побічні ефекти лікування.

Також пацієнтів слід проінструктувати з приводу профілактичних та терапевтичних заходів по зменшенню цих побічних ефектів; наприклад, за допомогою застосування антипіретиків, анальгетиків і антидепресантів (див. нижче). У разі виникнення побічних ефектів слід забезпечити можливість швидко отримати консультацію лікаря чи спеціалізованого медперсоналу з метою зниження випадків припинення лікування до мінімуму. Слід встановити процедуру повторного виклику пацієнта у разі пропущеного візиту. Приклади успішних стратегій для поліпшення клінічної оцінки, забезпечення прихильності та досягнення SVR включають стаціонарну [87] і поліклінічну інтегровану медичну допомогу [88], громадську службу телемедицини [89], консультації медсестер [90], психологічну освіту [91], лікування під безпосереднім спостереженням [92-95] та роботу фахівців груп взаємодопомоги [88, 96, 97]. Ключовим елементом ефективного клінічного ведення пацієнтів з HCV у рамках всіх цих параметрів є доступ до багатопрофільної допомоги, що зазвичай включає лікарську і медсестринську допомогу.

Заходами для підвищення прихильності є міждисциплінарна освіта та послуги з моніторингу, зокрема, допомога спеціально навченої медсе-

стри [98, 99]. Для іноземних пацієнтів проблеми мови та розуміння повинні бути вирішені до початку лікування.

Для максимального збільшення ймовірності позитивного результату для пацієнтів, які починають лікування HCV за новими схемами, заходи мають бути присвячені попередній оцінці та підготовці пацієнта до лікування [100, 218].

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Лікування пацієнтів з HCV повинно здійснюватися в рамках багатопрофільної допомоги (рекомендація A1).
- Пацієнтам, інфікованим HCV, слід пояснювати важливість прихильності до лікування для досягнення SVR (рекомендація A1).
- Для пацієнтів з соціально-економічними труднощами та емігрантів соціальна підтримка має бути компонентом тактики ведення (рекомендація B2).
- Для осіб, які продовжують активне вживання ін'єкційних наркотиків, є обов'язковим доступ до програм замісної терапії (рекомендація A1).
- Групи підтримки повинні оцінюватися як засіб для покращення тактики ведення пацієнтів з HCV (рекомендація B2).
- Лікування інфекції HCV може розглядатися також для пацієнтів, які активно вживають наркотики, за умови, що вони хочуть отримувати лікування, здатні й готові підтримувати регулярні візити до лікаря. Крім того, необхідно враховувати по-

тенційну лікарську взаємодію між призначеними і непризначеними препаратами (рекомендація А1).

Корекція супутніх факторів

Маса тіла. Високий індекс маси тіла (ІМТ) несприятливо впливає на результати лікування комбінацією PegIFN і RBV, навіть після корекції дози [101]. Рекомендується зниження маси тіла до початку лікування, але даних про те, що це може поліпшити частоту SVR, недостатньо.

Ліпіди. Життєвий цикл HCV тісно пов'язаний з метаболізмом ліпідів. Було показано, що деякі препарати, які знижують холестерин, інгібують реплікацію HCV і, таким чином, можуть поліпшити швидкість відповіді на лікування, але дані про це обмежені.

Алкоголь. Споживання алкоголю негативно впливає на прихильність до лікування [102]. Тому слід рекомендувати пацієнтам припинити або зменшити споживання алкоголю до початку лікування. Інфіковані HCV пацієнти, які вживають алкоголь, але здатні повністю пройти курс лікування інфекції HCV, показали схожі результати частоти SVR, що і пацієнти, які не вживають алкоголь [103, 104]. Лікування пацієнтів, не здатних відмовитися від вживання алкоголю, має бути адаптоване до конкретного пацієнта, зосереджене на його здатності дотримуватися лікування та відвідувати лікаря. Пацієнти з гепатитом С, що вживають алкоголь під час лікування, отри-

мують користь від додаткової підтримки під час противірусної терапії [102-105].

Метаболічний синдром. Інсулінорезистентність і цукровий діабет 2-го типу, незалежно від їх патогенезу, прискорюють прогресування захворювання печінки і збільшують ризик розвитку НСС. Вони також зменшують відповідь на стандартну комбінацію PegIFN і RBV. При цьому малоімовірно, що вони також можуть знизити відповідь на лікування за схемами, які містять PI [106]. HCV *per se* не несе підвищеного ризику метаболічного синдрому, але здатний порушити гомеостаз глюкози за допомогою деяких прямих і непрямих механізмів, що веде до печінкової і позапечінкової інсулінорезистентності. Це призводить до підвищеного ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу у сприйнятливих осіб. HCV також може викликати стеатоз печінки, особливо у пацієнтів, інфікованих HCV 3-го генотипу [107].

Підтримуюча терапія

Фактори росту. Передбачається, що використання гематологічних факторів росту допомагає обмежити необхідність в зниженні дози під час лікування. Рекомбінантний еритропоетин (ЕРО — recombinant erythropoietin) може використовуватися для підтримки або підвищення рівня гемоглобіну, щоб уникнути зниження дози рибавірину або переривання його прийому. Хоча до теперішнього моменту не проводилося перспективних

досліджень, явно, що ЕРО демонструють позитивний вплив на SVR, його широко застосовують з високими дозами рибавіріну для підтримки і поліпшення якості життя під час лікування [108]. ЕРО призначають, коли рівень гемоглобіну падає нижче 10 г/дл, і надалі підбирають дози для підтримки рівня гемоглобіну між 10 і 12 г/дл. Проте не існує спільної думки щодо використання ЕРО, оптимального дозування, користі від лікування, потенційного ризику та економічної ефективності. У багатьох європейських країнах вартість ЕРО не відшкодовується [109, 110]. Більш виражена анемія спостерігається при лікуванні за схемою потрійної терапії із застосуванням PI, ніж при лікуванні комбінацією PegIFN і RBV. У перспективному дослідженні, в якому порівнювали призначення ЕРО і зниження дози рибавіріну у відповідь на анемію, що виникла в результаті потрійної терапії, яка включає ВОС, показники SVR не залежали від зниження дози рибавіріну. Результати дозволяють зробити висновок, що в даній ситуації у відповідь на виникнення анемії повинна бути зменшена доза рибавіріну, і це зниження дози не впливає на ймовірність досягнення SVR [111].

На даний момент нема явних доказів того, що нейтропенія при лікуванні комбінацією PegIFN і RBV має негативні ефекти. Застосування колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF, granulocyte colony stimulating factor) може дозволити пацієнтам продовжити чи поновити оптимальний рівень терапії, в систематичному

огляді були представлені недостатні докази того, що це підвищує ймовірність SVR, порівняно із зменшенням дози IFN. Побічні явища G-CSF були легкими. Економічна оцінка була непереконливою [112].

Припинення лікування внаслідок тромбоцитопенії є рідкісним, і пацієнти з низьким вмістом тромбоцитів можуть, зазвичай, починати лікування PegIFN і RBV без почастішання епізодів значних кровотеч. Агоністи рецепторів тромбопоетину можуть збільшити кількість тромбоцитів у крові. Два з них, romiplostim і eltrombopag, доступні в даний час. Останній, як було показано, збільшує кількість тромбоцитів при тромбоцитопенії у пацієнтів з цирозом, асоційованим з HCV [113]. Обидва препарати отримали реєстраційне свідоцтво для використання у пацієнтів з первинною імунною тромбоцитопенією, яка не піддається загальноприйнятому лікуванню. Тривають клінічні випробування цих агоністів при тромбоцитопенії, пов'язаної з HCV [114]. Існує схвалення FDA (Food and Drug Administration – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів) для використання препарату eltrombopag для початку і продовження противірусної терапії, заснованої на IFN- α , у пацієнтів з тромбоцитопенією. Схвалення ґрунтувалося виключно на даних, отриманих з досліджень подвійної терапії та RBV. У цій ситуації тромбоз ворітної вени є потенційно небезпечним ускладненням в сенсі підвищення кількості тромбоцитів, особливо у пацієнтів з пізніми стадіями цирозу. Таким

чином, метою підтримуючої терапії має бути підвищення кількості тромбоцитів до безпечного рівня, але не в межах норми.

Антидепресанти. Депресія чинить серйозний вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, під час лікування PegIFN і RBV і є найчастішою причиною припинення лікування в базових клінічних випробуваннях. Пацієнти з наявністю депресії в анамнезі та/або ознаками депресії повинні бути оглянуті психіатром до початку лікування з метою оцінки ризику. Вони повинні знаходитися під наглядом психіатра, якщо це необхідно. При необхідності антидепресивна терапія повинна бути розпочата під час лікування, а наступне лікарське спостереження потрібно, щоб прийняти рішення про необхідність переривання лікування IFN.

Бідне соціальне функціонування асоційоване з вперше виниклою депресією протягом лікування IFN. Супутні психічні захворювання не асоціюються з низьким рівнем прихильності, скороченням лікування або зменшенням SVR під час лікування IFN [218]. Відносні психіатричні протипокази до призначення терапії інфекції HCV включають гострі, серйозні і неконтрольовані психічні розлади. Хоча дані суперечливі, дослідження показують, що профілактичне призначення антидепресантів може зменшити IFN-індуковану депресію, особливо у пацієнтів з попередньою або поточною депресією. Специфічні симптоми депресії дуже добре відповідають на лікування серотонінергічними антидепресантами. [115].

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Спостереження за пацієнтами, що досягли SVR, після закінчення лікування.

У пацієнтів без цирозу печінки, що досягли SVR, слід провести повторне визначення РНК HCV через 48 тижнів після лікування. Якщо RNA HCV як і раніше не визначається, то інфекція може розглядатися як остаточно елімінована, повторне визначення RNA HCV проводити не потрібно. Оскільки гіпотиреоз може виникнути після припинення терапії, рівень ТТГ також слід оцінювати через 1 і 2 роки після лікування. Пацієнтам, у яких спочатку існували додаткові фактори ураження печінки (зокрема, вживання алкоголю і/або цукровий діабет 2-го типу) повинний, при необхідності, регулярно проводитися ретельний клінічний огляд.

Пацієнти з цирозом печінки, які досягли SVR, повинні проходити обстеження з приводу НСС кожні 6 місяців з використанням ультразвукового дослідження і з приводу варикозних вен стравоходу з використанням ендоскопії, якщо наявність варикозних вен була зафіксовано ендоскопічно до початку лікування (хоча кровотеча з варикозних вен, яка вперше виникла після досягнення SVR, спостерігається рідко). Наявність додаткових факторів ураження печінки, таких як вживання алкоголю та/або цукровий діабет 2-го типу, можуть визначити необхідність додаткових клінічних оглядів.

Повторне інфікування після успішного лікування HCV

Залишається деяка стурбованість, що повторне інфікування внаслідок постійної ризикованої поведінки або повернення до попереднього способу життя з ризикованою поведінкою, можуть звести нанівець потенційну користь від лікування. Зареєстровані показники частоти повторного інфікування після успішного лікування HCV серед пацієнтів з високим ризиком, таких як PWID, є низькими, з очікуваною оцінкою в 1-5% щорічно [116-120, 218].

Повторне лікування пацієнтів з нестійкою вірусологічною відповіддю на пегільований IFN і рибавірин.

Існує значна кількість пацієнтів з 1-м генотипом гепатиту С, які отримали лікування пегільованим або стандартним IFN і рибавірином і не досягли SVR. Цих пацієнтів можна розділити на три групи. Рецидив віремії: пацієнти, у яких до кінця лікування RNA HCV не визначалась, але які не досягли SVR.

1. Часткова вірусологічна відповідь: пацієнти, у яких спостерігалось зниження RNA HCV $> \log_{10}$ МО/мл через 12 тижнів лікування, але РНК HCV визначається.
2. Нульова відповідь: пацієнти, у яких спостерігалось зниження РНК HCV $< \log_{10}$ МО/мл через 12 тижнів лікування.

Потрійна терапія для пацієнтів з 1-м генотипом, які отримали вірусологічну невдачу під час попередньої подвійної терапії PegIFN і RBV.

логічну невдачу під час попередньої подвійної терапії PegIFN і RBV.

Проведені фази II і III клінічних випробувань з використанням ВОС і TVR на пацієнтах, які не досягли SVR, незважаючи на попереднє лікування за схемою подвійної антивірусної терапії. Дослідження RESPOND-2 з використанням ВОС включало 403 пацієнти з попередньою повторною віремією або з частковою відповіддю [121]. Пацієнти з попередньою нульовою відповіддю не були включені в це дослідження. Всі пацієнти отримували вступне лікування PegIFN і RBV протягом 4 тижнів. Потім пацієнти були рандомізовані на 3 групи. Група 1 отримувала PegIFN і RBV і ВОС протягом додаткових 44 тижнів (до 48-го тижня). Група 2 отримувала лікування, модифіковане залежно від вірусологічної відповіді, де всі пацієнти отримували PegIFN і RBV протягом додаткових 32 тижнів (до 36 тижнів). Ті пацієнти з 2-ї групи, у яких на 8-му і 12-му тижнях не визначалась РНК HCV, закінчували лікування на 36-му тижні. Пацієнти, яких на 8-му тижні РНК HCV позитивна, але на 12-му тижні була негативна, продовжували лікування PegIFN і RBV після 36-го тижня до 48-го тижня. Група 3 отримувала PegIFN і RBV і ВОС протягом додаткових 44 тижнів. Частота SVR була 21, 59 і 66% в 1-й 2-й і 3-й групі відповідно.

Переваги потрійної терапії перед подвійною спостерігаються у пацієнтів з попередньою вірусологічною неефективністю у вигляді рецидиву віремії, часткової відповіді, нульової

відповіді. Схеми застосування ВОС і TVR в обох дослідженнях суттєво відрізняються, але частота досягнення SVR подібна. ВОС не використовується широко у пацієнтів з попередньою нульовою відповіддю.

В дослідженні PROVIDE пацієнти з нульовою відповіддю з контрольних груп II або III фази досліджень, яких потім повторно лікували за схемою потрібної терапії з ВОС, показали частоту SVR 38%. Кращий результат у тих, у кого було зареєстровано зниження RNA HCV >1 log протягом вступного 4-тижневого періоду [123]. У пацієнтів з цирозом гірші результати, для них не дозволено застосовувати лікування, що модифікується залежно від вірусологічної відповіді. Для пацієнтів без цирозу печінки і з рецидивом віремії може застосовуватися лікування, яке модифікується залежно від вірусологічної відповіді. Для пацієнтів з попередньою частковою або нульовою відповіддю потрібна повна тривалість лікування.

Для схем лікування з ВОС і TVR правила припинення лікування ідентичні тим, які застосовуються для пацієнтів, що не отримували раніше лікування. Неефективність лікування в значній мірі пов'язана з появою вірусної резистентності. Значимість довготривалої вірусної резистентності невідома. Для пацієнтів з низьким шансом відповіді на потрібну терапію, засновану на PI (пацієнти з цирозом і попередньою нульовою відповіддю), баланс для потенційного лікування повинен бути скерований у напрямку нових протівірусних препаратів. Пацієнти з

неефективною відповіддю на лікування ВОС не повинні отримувати повторне лікування з TVR або vice versa.

Лікування пацієнтів з важкими ураженнями печінки

Компенсований цироз

Для пацієнтів з компенсованим цирозом настійливо рекомендується лікування з метою попередження ускладнень хронічної HCV-інфекції, яка розвивається в короткі та середні строки винятково у цій групі. У великих когортних дослідженнях і мета-аналізах показано, що досягнення SVR у пацієнтів з вираженим фіброзом пов'язано зі значним зниженням епізодів клінічної декомпенсації та захворюваності на НСС [124, 125]. Проте, частота SVR при лікуванні PegIFN і RBV нижча у пацієнтів з вираженим фіброзом або цирозом, ніж у пацієнтів з незначно вираженим або помірним фіброзом. Хоча частота SVR при потрібній терапії з PI перевершує при подвійній терапії, стадії фіброзу також мають негативне значення.

Особлива увага повинна приділятися контролю і впливу на побічні ефекти подвійної і потрібної терапії у пацієнтів, старші за віком мають гіршу переносимість, ніж пацієнти з меншим ураженням печінки. Нові дані підкреслюють значну кількість побічних і негативних проявів під час лікування пацієнтів із цирозом печінки за схемами, що містять PI, особливо, у яких кількість тромбоцитів <100 000/мм³ і рівень альбуміну сироватки <35 г/дл до початку лікування [36]. З цієї

причини для пацієнтів з вираженим компенсованим ураженням печінки, потрібну терапію з PI, повинні проводити у відповідних центрах. Для пацієнтів з некомпенсованими захворюваннями печінки сучасна потрібна терапія непридатна. У пацієнтів з цирозом, враховуючи портальну гіпертензію і гіперспленізм, кількість лейкоцитів і тромбоцитів може бути початково низькою [26], і можуть послужити протипоказами до лікування. Фактори росту можуть бути особливо корисні в цій групі. Наприклад, агоніст рецепторів тромбopoетину eltrombopag використовується для підвищення кількості тромбоцитів у пацієнтів із цирозом HCV. Підвищення кількості тромбоцитів дозволяє призначення IFN- α [113]. Можливий ризик тромбозу ворітної вени, особливо якщо кількість тромбоцитів у пацієнтів з цирозом досягає високих показників. Таким чином, eltrombopag слід використовувати з обережністю і тільки для підвищення кількості тромбоцитів до низького, але безпечного рівня. Незалежно від досягнення SVR, пацієнти з цирозом повинні регулярно проходити обстеження на виявлення НСС і портальної гіпертензії, бо ризик ускладнень після елімінації HCV зменшується, але не усувається.

Рекомендації

- Пацієнти з компенсованим цирозом печінки повинні отримувати лікування при відсутності протипоказів, з метою попередження ускладнень в ближній- і середньотерміновій перспективі (рекомендація B2).

- Контроль і вплив на побічні ефекти, особливо у пацієнтів з портальною гіпертензією, низькою кількістю тромбоцитів і низьким рівнем альбуміну сироватки, повинен проводитися з особливою ретельністю. У даній групі можуть використовуватися фактори росту (рекомендація C2).
- Пацієнти з цирозом повинні регулярно проходити обстеження для виявлення НСС, незалежно від досягнення SVR (рекомендація A1).

Пацієнти з показами для трансплантації печінки

Трансплантація печінки (ТП) це – лікування вибору для пацієнтів з термінальними стадіями захворювання печінки. Проте, рецидив гепатиту С, внаслідок реінфекції трансплантату, є поширеним [127]. Противірусна терапія у пацієнтів, які очікують трансплантацію, попереджує реінфекцію трансплантату, якщо досягнута SVR [128-130]. Більше половини пацієнтів мають протипокази до використання PegIFN, RBV. Результати лікування у цій групі пацієнтів, з надзвичайно вираженими ураженнями печінки в основному мізерні. Противірусна терапія показана пацієнтам із збереженою функцією печінки (клас А за шкалою Child-Pugh) і пацієнтам, у яких показом до трансплантації є НСС. Для пацієнтів з цирозом класу В за шкалою Child-Pugh, противірусне лікування може бути запропоновано на індивідуальній основі в спеціалізованих центрах, переважно пацієнтам з

предикторами хорошої відповіді, такими, як 2-ий чи 3-ій генотип HCV, або пацієнтам з низьким вихідним рівнем РНК HCV. Пацієнтів з цирозом класу С за шкалою Child-Pugh не слід лікувати за схемами, заснованими на IFN- α , внаслідок дуже високого ризику життєво-небезпечних ускладнень [128-130].

Лікування спеціальних груп

ВІЛ-коінфекція

Прогресування захворювання печінки прискорюється у хворих з коінфекцією ВІЛ і HCV, особливо для пацієнтів з низькою кількістю CD4-позитивних клітин і ослабленим імунітетом. З цієї причини, рання проти-вірусна терапія повинна розглядатися для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ і HCV [143]. Якщо у пацієнта спостерігається важкий імунodefіцит, з кількістю CD4 позитивних клітин <200 клітин/мкл, кількість CD4 клітин повинна бути підвищена призначенням високоактивної антиретровірусної терапії до початку лікування проти HCV. Під час лікування PegIFN і RBV слід уникати призначення таких препаратів, як диданозин, ставудин і зидовудин. Функції препарату абакавір обговорюються, і недавно опубліковані дані не суперечать його використанню з рибавірином [144]. Важкість ураження печінки слід оцінювати до початку лікування за допомогою біопсії або неінвазивних методів (серологічних тестів або LSM). Покази для лікування HCV ідентичні показанням для пацієнтів з моноінфекцією

HCV [145]. Така схема пегільованого IFN- α повинна використовуватися як для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ, так і для пацієнтів без інфекції ВІЛ. Для пацієнтів, які отримують подвійну терапію з PegIFN і RBV, опубліковані дані не досить ясно визначають оптимальну дозу рибавірину і оптимальну тривалість лікування. Для пацієнтів з 2-м або 3-м генотипом може бути рекомендована фіксована доза рибавірину (800 мг на день). Вцілому, для пацієнтів з 1-м генотипом HCV, лікування рибавірином асоціюється з ймовірністю досягнення SVR [146]. Проте немає явної переваги ефективності дози рибавірину, залежної від маси тіла (1-1,2 г в день), над фіксованою дозою (800 мг на день) [147]. Вища доза асоціюється з більш вираженим зниженням гемоглобіну. Для генотипів HCV, які легко піддаються лікуванню, не проводилось рандомізованого порівняння 48 проти 24 тижнів лікування. Повинен виконуватися контроль вірусної кінетики в процесі лікування. Пацієнтів слід лікувати відповідно до їх вірусологічної відповіді на 4-му, 12-му тижні. Для пацієнтів із сприятливим генотипом, у яких отримано негативний результат РНК HCV через 4 тижні (RVR), може бути достатньою тривалість лікування в 24 тижні. Для пацієнтів, які досягли EVR, але не досягли RVR, рекомендується тривалість лікування 48 тижнів, незалежно від генотипу HCV. Для даного генотипу, при лікуванні за схемою подвійної терапії з PegIFN і RBV, частота SVR, як правило, нижча для пацієнтів з коінфекцією, ніж для пацієнтів з моноінфек-

цією HCV. ВІЛ-позитивних пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом HCV, що раніше не отримували лікування з приводу інфекції HCV, слід розглядати як кандидатів для потрійної протівірусної терапії з пегільованим IFN- α , рибавірином та TVR або ВОС. У нещодавно представлених даних показано, що ці комбінації можуть безпечно використовуватися одночасно з окремими схемами протівірусного лікування ВІЛ, і частота SVR збільшується при включенні PI в лікування інфекції HCV [148, 149]. У цих дослідженнях дозволені ВІЛ-протівірусні препарати включали аналоги нуклеозидів, ефавіренз, ралтегравір і окремі посилені ритонавіром інгібітори протеази ВІЛ [150].

Єдина настанова для ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів з гострою HCV інфекцією була опублікована в 2011 р. [151]. Незалежно від генотипу інфекції, клінічні керівництва рекомендують комбінацію пегільованого IFN- α і рибавірину в дозі, яка залежить від маси тіла пацієнта. Тривалість лікування може визначатися кінетикою відповіді: 24 тижні лікування призначаються пацієнтам з негативним аналізом RNA в сироватці через 4 тижні (RVR) і 48 тижнів для тих, у кого перший негативний аналіз RNA в сироватці зареєстрований пізніше 4 тижнів.

Рекомендації

- Пацієнтів слід лікувати пегільованим IFN- α , рибавірином та PIs аналогічно, що і пацієнтів з моноінфекцією (рекомендація B2).
- При значному рівні реплікації HBV до, протягом або після клі-

ренсу HCV може бути показана одночасна терапія аналогами нуклеозидів і нуклеотидів HBV (рекомендація C2).

Лікування пацієнтів з супутніми захворюваннями

Пацієнти на гемодіалізі. Інфекція HCV широко поширена в пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, і асоціюється з підвищеним ризиком загальної смертності та смертності, пов'язаної з хворобами печінки. Доцільність призначення протівірусної терапії для пацієнта, що одержує діалізне лікування, вимагає спеціального розгляду супутніх захворювань, тому що ураження печінки може мати незначний вплив на прогноз захворюваності та смертності. Імуносупресія може прискорити асоційовані з HCV ушкодження печінки, а IFN- α може викликати відторгнення ниркового трансплантату. З цієї причини, протівірусна терапія повинна розглядатися для всіх пацієнтів, які отримують гемодіалізне лікування, і які будуть кандидатами для трансплантації нирки. Відображаючи стурбованість з використання рибавірину в цьому лікуванні, більшість опублікованих даних описують використання IFN-монотерапії, в основному, в невеликих дослідженнях з використанням звичайного IFN- α [154]. Пегільований IFN- α накопичується у пацієнтів з вираженою нирковою дисфункцією, що потребує зменшення дози. Рекомендована доза PegIFN α 2a в цьому випадку – 135 мкг на тиждень. Комбі-

новане лікування PegIFN і RBV може бути розглянуто досвідченими лікарями, це може збільшити частоту SVR [157]. Індивідуалізоване дозування рибавіріну, 200 мг на день, або 200 мг через день, або 200 мг три рази на тиждень, а також істотна гематопоетична підтримка, надзвичайно важливі. В фармакокінетичних дослідженнях на пацієнтах з термінальною хронічною нирковою недостатністю, не виявлено істотного впливу ниркової недостатності на ефективність препарату, що припускає можливість використання TVR і ВОС для лікування інфекції HCV у цієї групи пацієнтів [158, 159]. Не існує публікацій, що описують безпеку та ефективність PI протівірусного лікування для пацієнтів з нирковою недостатністю, інфікованих HCV.

У нещодавно представленому дослідженні, яке включало 36 гемодіалізних пацієнтів з 1-м генотипом інфекції, і не отримували раніше лікування з приводу HCV, показано, що потрібна терапія яка містить TVR перевершує по ефективності подвійну терапію PegIFN і RBV, але потрібна терапія асоціювалася з більш вираженою анемією [160].

Гемоглобінопатії. Найбільш частою гемоглобінопатією, асоційованою з хронічним гепатитом С, є велика таласемія, яка вимагає частих переливань крові та є поширеною в країнах, де перевірка крові для трансфузії є, або була, недостатньою. У кількох опублікованих клінічних дослідженнях у цих пацієнтів частіше виникала анемія під час лікування PegIFN і RBV. Тому їх можна лікувати за схемою стандартної

комбінованої терапії, але дані ускладнення повинні ретельно контролюватися за допомогою факторів росту і гемотрансфузій [229]. Хронічна HCV-інфекція також часто зустрічається в осіб з серповидно-клітинною анемією. Результати протівірусної терапії в цій групі населення не опубліковані. В окремих випадках було успішно проведено лікування препаратами PegIFN і RBV. При відсутності опублікованих досліджень з безпеки ВОС і TVR для лікування пацієнтів з гемоглобінопатіями, нема підстав вважати, що дані препарати протипоказані для цих випадків. Обидва препарати асоціюються з анемією, коли застосовуються PegIFN і RBV, таким чином, може знадобитися трансфузія крові.

Спостереження за пацієнтами, які не отримали лікування, та пацієнтами з неефективним лікуванням. За пацієнтами з хронічним гепатитом С, які не отримали лікування, і тими, попереднє лікування яких було неефективним, необхідно регулярно спостерігати. Причини, з яких пацієнт не отримав лікування або воно було неефективним, повинні бути чітко задокументовані. Для пацієнтів, у яких лікування PegIFN і RBV або потрібна терапія були неефективні, повинні бути ретельно зареєстровані особливості вірусологічної відповідності і неефективності. При неінвазивних методах може проводитись частіший контроль. Так, пацієнти, які не отримали лікування, повинні обстежуватися кожні 1-2 роки неінвазивними методами. Пацієнти з цирозом печінки повинні піддаватися цільовій перевірці для виявлення НСС кожні 6 місяців.

Рекомендації:

- Пацієнтів з хронічним гепатитом С, які не отримали лікування, і тих, попереднє лікування яких було неефективним, необхідно регулярно спостерігати (рекомендація С2).
- Неінвазивні методи визначення стадії фіброзу найбільш придатні для подальшого диспансерного спостереження та оцінки через певні проміжки часу (рекомендація С2).
- У пацієнтів з цирозом скринінг НСС повинен тривати необмежено (рекомендація А2).

Лікування гострого гепатиту С

Пацієнти з гострим гепатитом С повинні розглядатися для противірусної терапії з метою попередження розвитку хронічного гепатиту С. Висока частота SVR (більше 90%) повідомлялась для монотерапії пегільованим IFN- α , особливо в групі пацієнтів з симптоматичним перебігом захворювання і незалежно від генотипу HCV. Комбінована терапія з рибавірином не збільшує частоту SVR в цій групі пацієнтів, але може розглядатися в процесі лікування для пацієнтів з повільною відповіддю та іншими негативними предикторами ефективності лікування [230-236]. Немає доступних даних з використання потрібної терапії для цієї групи пацієнтів. Не визначено ідеального часу для початку терапії. Деякі дослідники розцінюють, що початок підвищення АЛТ, з/без клі-

нічних симптомів, може бути ідеальним показником для початку лікування [237-240]. Було також висловлено припущення, що пацієнтам слід проводити кожні 4 тижні кількісне визначення RNA HCV, і лікувати тільки тих, хто залишається HCV-позитивним до 12-го тижня після початку хвороби [241]. Лікування гострого гепатиту С повинно ґрунтуватися на монотерапії пегільованим IFN- α 2a, 180 мкг/кг на тиждень, або пегільованим IFN- α 2b, 1,5 мкг/кг в тиждень, протягом 24 тижнів. Пацієнти, які не досягли SVR при цій схемі, можуть отримати повторне лікування протягом 48 тижнів (з або без рибавіріну) в звичайних дозах. Для пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, які не відповіли на монотерапію IFN- α , може також розглядатися потрібна терапія, що включає TVR і ВОС. На даний момент немає показів для призначення IFN- α в якості постконтактної профілактики за відсутності документованої трансмісії HCV.

Рекомендації:

- Монотерапія пегільованим IFN- α (пегільованим IFN- α 2a, 180 мкг/кг на тиждень, або пегільованим IFN- α 2b, 1,5 мкг/кг на тиждень, протягом 24 тижнів) рекомендується пацієнтам з гострим гепатитом С, до 90% пацієнтів, які отримали лікування, досягають SVR (рекомендація В2).
- Пацієнти, у яких монотерапія була неефективна, повинні отримувати повторне лікування PegIFN і RBV або засновану на PI потрібну терапію (рекомендація С2).

Перспективи нових і застосовуваних терапій

Інгібітори протеази, TVR і BOC, змінили, але не трансформували ведення пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією. Вони дозволені до застосування тільки для 1-го генотипу інфекції. Результат потрійної терапії як і раніше залежить від використання IFN і від чутливості пацієнта і вірусу до лікування IFN і рибавірином.

Побічні ефекти потрійної терапії значні, особливо у пацієнтів з цирозом. Частота відповіді на потрійну терапію у пацієнтів з попередньою частковою або нульовою відповіддю на лікування PegIFN і RBV викликає розчарування, особливо у пацієнтів з цирозом, незважаючи на більш тривалі терміни лікування.

Конфлікт інтересів

Alessio Aghemo: грант і дослідницька підтримка від Roche, GileadSciens. Комісія експертів Roche. Лекції та доповіді для Roche, Janssen, Merck.

Helmut Diepolder: відповідна інформація не розкрита.

David Mutimer: консультант Roche, MSD, Janssen, Gilead, Boeringer-Ingelheim, BMS, AbbVie.

Francesco Negro: консультант Roche, MSD, Janssen, Gilead. Необмежене фінансування досліджень від Roche, Novartis.

Geert Robayers: комісія експертів Merck, Gilead, Janssen. Лекції та доповіді для Janssen, Merck. Грант і дослідницька підтримка від Merck.

Stephen Ryder брав участь в консультативних радах і/або виступав в якості консультанта для Janssen, MSD, Roche, Boehringer.

Fabien Zoulim: консультант Janssen, BMS і Gilead.

Подяки

Автори дякують Andrew Ferguson і Lampiris Media (<http://lampirismedia.com>) за допомогу в редактуванні статті.

Література (продовження)

- [61] Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 43–50.
- [62] Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 25–31.
- [63] Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs. 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086–1097.
- [64] Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688–1694.
- [65] Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 vs. 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451–460.
- [66] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon-alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010; 138: 503–512, [512 e501].

- [67] Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010; 52: 1201–1207.
- [68] Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, Zeuzem S, Herrmann E. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 884–890.
- [69] Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 vs. 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; 47: 35–42.
- [70] Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609–2617.
- [71] von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522–527.
- [72] Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 vs. 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56: 553–559.
- [73] Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49: 634–651.
- [74] Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48: 721–727.
- [75] Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993–999.
- [76] Berg T, Shiffman ML, Zeuzem S, Berg CP, de Figueiredo-Mendes C, Dore GJ, et al. 48 Weeks of peginterferon alfa-2a/ribavirin improves SVR24 and decreases relapse across HCV genotype 2/3 patient subgroups not achieving a rapid virological response: N-CORE study. *J Hepatol* 2013; 58: S323.
- [77] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237–S244.
- [78] Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273–1279.
- [79] Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46: 371–379.
- [80] Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302–1311.
- [81] Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004; 40: 1450–1458.
- [82] Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013; 57: 974–984.
- [83] Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C – building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 14–27.
- [84] Grebely J, Matthews GV, Hellard M, Shaw D, van Beek I, Petoumenos K, et al. Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. *J Hepatol* 2011; 55: 76–85.

- [85] Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011; 31: 516–524.
- [86] Smith SR, Wahed AS, Kelley SS, Conjeevaram HS, Robuck PR, Fried MW. Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1116–1123.
- [87] Evon DM, Simpson K, Kixmiller S, Galanko J, Dougherty K, Golin C, et al. A randomized controlled trial of an integrated care intervention to increase eligibility for chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1777–1786.
- [88] Grebely J, Knight E, Genoway KA, Viljoen M, Khara M, Elliott D, et al. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 270–277.
- [89] Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med* 2011; 364: 2199–2207.
- [90] Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyraillies-Blanc V, Niang B, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 781–785.
- [91] Schmidt C, Schulte B, Gansefort D, Goelz J, Gerken G, Scherbaum N, et al. Optimizing HCV therapy: the impact of psychoeducation on retention and SVR in opiate substituted patients. *Hepatology* 2011; 54: 821A–822A.
- [92] Lindenburg CE, Lambers FA, Urbanus AT, Schinkel J, Jansen PL, Krol A, et al. Hepatitis C testing and treatment among active drug users in Amsterdam: results from the DUTCH-C project. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 23–31.
- [93] Waizmann M, Ackermann G. High rates of sustained virological response in hepatitis C virus-infected injection drug users receiving directly observed therapy with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) and once-daily ribavirin. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38: 338–345.
- [94] Grebely J, Raffa JD, Meagher C, Duncan F, Genoway KA, Khara M, et al. Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1519–1525.
- [95] Bonkovsky HL, Tice AD, Yapp RG, Bodenheimer Jr HC, Monto A, Rossi SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2757–2765.
- [96] Sylvestre DL, Zweben JE. Integrating HCV services for drug users: a model to improve engagement and outcomes. *Int J Drug Policy* 2007; 18: 406–410.
- [97] Norman J, Walsh NM, Mugavin J, Stoope MA, Kelsall J, Austin K, et al. The acceptability and feasibility of peer worker support role in community based HCV treatment for injecting drug users. *Harm Reduct J* 2008; 5: 8.
- [98] Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 368–373.
- [99] Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 203, [author reply 203].
- [100] Weiss JJ, Alcorn MC, Rabkin JG, Dieterich DT. The critical role of medication adherence in the success of boceprevir and telaprevir in clinical practice. *J Hepatol* 2012; 56: 503–504.
- [101] Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 639–644.
- [102] Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1607–1616.
- [103] Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multidisciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012; 56: 334–340.

- [104] Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcató L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010; 110: 167–171.
- [105] Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 188–199.
- [106] Serfaty L, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012; 61: 1473–1480.
- [107] Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, Pandya PK, Sheikh MY, Vierling JM. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2012; 56: 464–473.
- [108] Thevenot T, Cadranet JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 377–383.
- [109] Stickel F, Helbling B, Heim M, Geier A, Hirschi C, Terziroli B, et al. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: 77–87.
- [110] Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnavaz B. Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19: 88–93.
- [111] Poordad F, Lawitz EJ, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, et al. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction vs. erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. *J Hepatol* 2012; 56: S559.
- [112] Tandon P, Doucette K, Fassbender K, Vandermeer B, Durec T, Dryden DM. Granulocyte colony-stimulating factor for hepatitis C therapy-associated neutropenia: systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat* 2011; 18: e381–e393.
- [113] McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2227–2236.
- [114] Homeida S, Ebdon C, Batty P, Jackson B, Kolade S, Bateman C, et al. New thrombopoietin receptor agonists for platelet disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012; 48: 293–301.
- [115] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012; 57: 1379–1390.
- [116] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005; 40: S336–S338.
- [117] Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1540–1543.
- [118] Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93: 148–154.
- [119] Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012; 55: 058–1069.
- [120] Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1281–1284.
- [121] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–1217.
- [122] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–2428.

- [123] Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 81, [e84; quiz e85].
- [124] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 280–288, [288 e281].
- [125] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584–2593.
- [126] Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005; 54: 1014–1020.
- [127] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 680–687.
- [128] Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 389–396.
- [129] Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009; 50: 719–728.
- [130] Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255–262.
- [131] Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29: 250–256.
- [132] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889–896.
- [133] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefit of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 679–687.
- [134] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 41: 830–836.
- [135] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006; 43: 492–499.
- [136] Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642–650.
- [137] Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007; 132: 1746–1756.
- [138] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49: 274–287.
- [139] Selzner N, Guindi M, Renner EL, Berenguer M. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol* 2011; 55: 207–217.
- [140] Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011; 54: 20–27.
- [141] Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng HP, et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology* 2012; 56: 1622–1630.

- [142] Coilly A, Roche B, Botta-Fridlund D, Leroy V, Pageaux P, Si-Ahmed S, et al. Efficacy and safety of protease inhibitors for severe hepatitis C recurrence after liver transplantation: a first multicentric experience. *J Hepatol* 2012; 56: S21.
- [143] Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708–1713.
- [144] Solas C, Pambrun E, Winnock M, Salmon D, Poizot-Martin I, Dominguez S, et al. Ribavirin and abacavir drug interaction in HIV-HCV coinfecting patients: fact or fiction? *AIDS* 2012; 26: 2193–2199.
- [145] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42: 615–624.
- [146] Opravil M, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, Snoeck E, Chung RT, Tietz A, et al. The dose-response relationship of peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of patients coinfecting with HIV-HCV. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 33–45.
- [147] Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 142–152.
- [148] Dieterich D, Soriano V, Sherman K, Girard P-M, Rockstroh J, Adiwijaya B, et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected patients: a 24-week treatment interim analysis. In: 19th conference on retroviruses and opportunistic infections, Seattle, WA, March 5–8; 2012 [abstract 46].
- [149] Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir vs. placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 597–605.
- [150] Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012; 55: 1620–1628.
- [151] European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011; 25: 399–409.
- [152] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688–694.
- [153] Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-alpha2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1487–1490.
- [154] Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071–1081.
- [155] Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, et al. Pegylated interferon alpha-2a vs. standard interferon alpha-2a for treatment-naïve dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. *Gut* 2008; 57: 525–530.
- [156] Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besic F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D, et al. Low-dose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 242–248.
- [157] Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tsai HB, Hung PH, Hsu SJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009; 58: 314–316.
- [158] Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, et al. Single dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 619–628.

- [159] van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011; 54: S492.
- [160] Basu PP, Siriki R, Shah NJ, Farhat S, Mittimani K, Atluri S, et al. Telaprevir with adjusted dose of ribavirin in naïve CHC-G1: efficacy and treatment in CHC in hemodialysis population. Target C (RCT). *J Hepatol* 2013; 58: S30–S31.
- [161] Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010; 90: 1165–1171.
- [162] Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427–437.
- [163] Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009; 51: 874–880.
- [164] Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008; 49: 613–624.
- [165] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–755.
- [166] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, et al. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011; 18: 32–41.
- [167] Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006; 101: 1771–1777.
- [168] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558–567.
- [169] Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1099–1109.
- [170] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378: 571–583.
- [171] Pybus OG, Cochrane A, Holmes EC, Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect Genet Evol* 2005; 5: 131–139.
- [172] van Asten L, Verhaest I, Lamzira S, Hernandez-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, et al. Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *J Infect Dis* 2004; 189: 292–302.
- [173] de Bruijne J, Schinkel J, Prins M, Koekkoek SM, Aronson SJ, van Ballegooijen MW, et al. Emergence of hepatitis C virus genotype 4: phylogenetic analysis reveals three distinct epidemiological profiles. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3832–3838.
- [174] van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, et al. Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 183–193.
- [175] Mehta SH, Astemborski J, Kirk GD, Strathdee SA, Nelson KE, Vlahov D, et al. Changes in blood-borne infection risk among injection drug users. *J Infect Dis* 2011; 203: 587–594.
- [176] Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, Li K, Sherlock CH, Rekart ML, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *CMAJ* 2001; 165: 889–895.
- [177] Maher L, Li J, Jalaludin B, Chant KG, Kaldor JM. High hepatitis C incidence in new injecting drug users: a policy failure? *Aust N Z J Public Health* 2007; 31: 30–35.

- [178] Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health* 2009; 9: 270.
- [179] Roy E, Alary M, Morissette C, Leclerc P, Boudreau JF, Parent R, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence among Canadian intravenous drug users. *Int J STD AIDS* 2007; 18: 23–27.
- [180] Bruneau J, Daniel M, Kestens Y, Abrahamowicz M, Zang G. Availability of body art facilities and body art piercing do not predict hepatitis C acquisition among injection drug users in Montreal, Canada: results from a cohort study. *Int J Drug Policy* 2010; 21: 477–484.
- [181] Aitken C, Lewis J, Hocking J, Bowden D, Hellard M. Does information about IDUs' injecting networks predict exposure to the hepatitis C virus? *Hepat Monthly* 2009; 9: 17–23.
- [182] Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 2011; 106: 1978–1988.
- [183] Rehm J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994–2000. *Drug Alcohol Depend* 2005; 79: 137–143.
- [184] Kreek MJ, Dodes L, Kane S, Knobler J, Martin R. Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. *Ann Intern Med* 1972; 77: 598–602.
- [185] Petry NM, Bickel WK, Piasecki D, Marsch LA, Badger GJ. Elevated liver enzyme levels in opioid-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine. *Am J Addict* 2000; 9: 265–269.
- [186] Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998; 29: 394–397.
- [187] Karch SB, Stephens BG, Ho CH. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *J Forensic Sci* 1999; 44: 359–368.
- [188] Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42: 63–71.
- [189] Hezode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 134: 432–439.
- [190] Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998; 27: 1730–1735.
- [191] Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012; 55: 49–57.
- [192] Dore GJ, Hellard M, Matthews GV, Grebely J, Haber PS, Petoumenos K, et al. Effective treatment of injecting drug users with recently acquired hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138: e121–e122.
- [193] Alvarez-Uria G, Day JN, Nasir AJ, Russell SK, Vilar FJ. Factors associated with treatment failure of patients with psychiatric diseases and injecting drug users in the treatment of genotype 2 or 3 hepatitis C chronic infection. *Liver Int* 2009; 29: 1051–1055.
- [194] Conway B, Grebely J, Tossonian H, Lefebvre D, de Vlaming S. A systematic approach to the treatment of HIV and hepatitis C virus infection in the inner city: a Canadian perspective. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S73–S78.
- [195] Grebely J, Genoway KA, Raffa JD, Dhadwal G, Rajan T, Showler G, et al. Barriers associated with the treatment of hepatitis C virus infection among illicit drug users. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93: 141–147.
- [196] Doab A, Treloar C, Dore GJ. Knowledge and attitudes about treatment for hepatitis C virus infection and barriers to treatment among current injection drug users in Australia. *Clin Infect Dis* 2005; 40: S313–S320.
- [197] Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Giordano TP, Petersen LA, El-Serag HB. Importance of patient, provider, and facility predictors of hepatitis C virus treatment in veterans: a national study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 483–491.

- [198] Gidding HF, Law MG, Amin J, Macdonald GA, Sasadeusz JJ, Jones TL, et al. Predictors of deferral of treatment for hepatitis C infection in Australian clinics. *Med J Aust* 2011; 194: 398–402.
- [199] Bini EJ, Brau N, Currie S, Shen H, Anand BS, Hu KQ, et al. Prospective multicenter study of eligibility for antiviral therapy among 4084 U.S. veterans with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1772–1779.
- [200] Kanwal F, Hoang T, Spiegel BM, Eisen S, Dominitz JA, Gifford A, et al. Predictors of treatment in patients with chronic hepatitis C infection – role of patient vs. nonpatient factors. *Hepatology* 2007; 46: 1741–1749.
- [201] Robaey G, Van Vlierberghe H, Mathei C, Van Ranst M, Bruckers L, Buntinx F. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 159–166.
- [202] Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 561–573.
- [203] Papadopoulos V, Gogou A, Mylopoulou T, Mimidis K. Should active injecting drug users receive treatment for chronic hepatitis C? *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 238–241.
- [204] Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, Karatapanis S, Tiniakou E, Papatheodoridis GV, et al. Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010; 30: 1454–1460.
- [205] Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, et al. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 2008; 15: 747–752.
- [206] Sasadeusz JJ, Dore G, Kronborg I, Barton D, Yoshihara M, Weltman M. Clinical experience with the treatment of hepatitis C infection in patients on opioid pharmacotherapy. *Addiction* 2011; 106: 977–984.
- [207] Sylvestre DL, Litwin AH, Clements BJ, Gourevitch MN. The impact of barrier to hepatitis C virus treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *J Subst Abuse Treat* 2005; 29: 159–165.
- [208] Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004; 40: 120–124.
- [209] van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, et al. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011; 54: S491–S492.
- [210] Luo X, Trevejo J, Van Heeswijk R, Garg V. No significant effect of the HCV protease inhibitor telaprevir on pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine in HCV-negative volunteers. *Global Antivir J* 2011; 7: 116–117.
- [211] Hulskotte E, Feng H, Bruce R, Webster L, Xuan F, Lin W, et al. Pharmacokinetic interaction between HCV protease inhibitor boceprevir and methadone or buprenorphine in subjects on stable maintenance therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 169–170.
- [212] Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxi A, Foster G, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol* 2013; 58: 792–800.
- [213] Van Heeswijk R, Boogaerts G, De Paepe E, Van Solingen-Ristea R, Garg V, Beumont M. The pharmacokinetic interaction between escitalopram and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. In: Fifth international workshop on clinical pharmacology of hepatitis therapy, Boston, MA, June 23–24; 2010 [abstract 12].
- [214] Hulskotte EGJ, Gupta S, Xuan F, van Zutven MGJA, O'Mara E, Galitz L, et al. Coadministration of the HCV protease inhibitor boceprevir has no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in healthy volunteers. In: Sixteenth annual meeting of HEP DART, Koloa, Hawaii, December 4–8; 2011 [poster 121].
- [215] Garg V, Chandorkar G, Smith F, Alves K, van Heeswijk R. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin. In: Sixth International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, Cambridge, MA, June 22–23; 2011 [abstract PK_12].

- [216] Luo X, Van Heeswijk R, Alves K, Garg V. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of alprazolam and zolpidem in healthy volunteers. In: Sixth international workshop on clinical pharmacology of hepatitis therapy, Cambridge, MA, June 22–23; 2011 [abstract PK_11].
- [217] Maurer HH, Sauer C, Theobald DS. Toxicokinetics of drugs of abuse: current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 447–453.
- [218] Robaey G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013; 57: S129–S137.
- [219] Mauss S, Klinker H. Drug-Drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013; 57: S125–S128.
- [220] Robaey G, Nevens F, Starkel P, Colle I, Van Eyken P, Bruckers L, et al. Previous intravenous substance use and outcome of liver transplantation in patients with chronic hepatitis C infection. *Transplant Proc* 2009; 41: 589–594.
- [221] De Gottardi A, Hilleret MN, Gelez P, La Mura V, Guillaud O, Majno P, et al. Injection drug use before and after liver transplantation: a retrospective multicenter analysis on incidence and outcome. *Clin Transplant* 2010; 24: 564–571.
- [222] Miró JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol* 2006; 44: S140–S145.
- [223] Ranney DN, Acker WB, Al-Holou SN, Ehrlichman L, Lee DS, Lewin SA, et al. Marijuana use in potential liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2009; 9: 280–285.
- [224] Webb K, Shepherd L, Neuberger J. Illicit drug use and liver transplantation: is there a problem and what is the solution? *Transpl Int* 2008; 21: 923–929.
- [225] Kanchana TP, Kaul V, Manzarbeitia C, Reich DJ, Hails KC, Munoz SJ, et al. Liver transplantation for patients on methadone maintenance. *Liver Transpl* 2002; 8: 778–782.
- [226] Koch M, Banys P. Liver transplantation and opioid dependence. *JAMA* 2001; 285: 1056–1058.
- [227] Liu LU, Schiano TD, Lau N, O'Rourke M, Min AD, Sigal SH, et al. Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1273–1277.
- [228] Murray KF, Carrithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1407–1432.
- [229] Harmatz P, Jonas MM, Kwiatkowski JL, Wright EC, Fischer R, Vichinsky E, et al. Safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica* 2008; 93: 1247–1251.
- [230] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–1171.
- [231] Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42: S108–S114.
- [232] Dienstag JL. Reply. *Gastroenterology* 2006; 131: 332–333.
- [233] Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1283–1297, [quiz 1298].
- [234] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008; 49: 625–633.
- [235] Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004; 40: 98–107.
- [236] Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed vs. immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 497–506.
- [237] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepatol* 2006; 13: 34–41.

[238] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80–88.

[239] Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858CD000369>.

[240] Camma C, Licata A, Cabibbo G, Latteri F, Craxi A. Treatment of hepatitis C: critical appraisal of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 399–408.

[241] Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37: 60–64.