

درمان های جدید هپاتیت C

محسن آخوندی میبدی*

مقاله مروری

هپاتیت C، HCV یکی از علل مهم بیماری های مزمن کبدی است که در سراسر دنیا ۷۱ میلیون نفر به آن مبتلا هستند. به لطف پیشرفت در درک پاتوفیزیولوژی بیماری، روش های تشخیصی پیشرفته، و بهبودی و کشف درمان های نوین، مراقبت از بیماری های مزمن ناشی از هپاتیت C پیشرفت شایانی داشته است. در این مقاله سعی شده در درمان های جدید هپاتیت C به طور خلاصه شرح داده شود. داروهای زیاد دیگری در دنیا موجود است فعلاً داروهای سوفوسویر، لدیپسوسویر، داکلاتسویر و گاهی ولپاتسویر در ایران موجود است که بر حسب ضرورت از ترکیب داروهای موجود جهت درمان هپاتیت C استفاده می شود.

واژه های کلیدی: هپاتیت C، درمان های جدید، Direct Acting Antiviral

ارجاع: آخوندی میبدی محسن. درمان های جدید هپاتیت C. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷(۵): ۱۵-۱۵۰.

مقدمه

هپاتیت C یکی از علل مهم بیماری‌های مزمن کبدی در سراسر دنیا است تاریخچه طبیعی هپاتیت خیلی متغیر است. (۱) آسیب‌های کبدی ممکن است خیلی جزئی تا مرحله فیبروز پیشرفته و سیروز کبدی باشد. تقریباً در سراسر دنیا یا بدون سلطان هپاتوسولار کبد باشد. هستند که خیلی از آن‌ها از بیماری خود آگاهی ندارند که بسته به نقاط جغرافیایی متفاوت است (۱-۲). به لطف پیشرفته و درک پاتوفیزیولوژی بیماری، روش‌های تشخیصی پیشرفته و بهبودی و کشف درمان‌های نوین، مراقبت از بیماری مزمن ناشی از هپاتیت C پیشرفت شایانی نموده است. هدف اولیه درمان هپاتیت C درمان قطعی عفونت (Cure) است. هنگامی ما به پاسخ درمانی مداوم (Sustained Virological Response (SVR) که برطبق تعريف غیرقابل تشخیص بودن ۱۲ هفته یا (SVR 12) یا ۲۴ هفته (SVR 24) بعد از تکمیل درمان در خون است، می‌رسیم وجود SVR پاسخ درمانی مداوم به معنای بهبودی کامل از بیماری با شناس خیلی کم عود است. ایجاد پاسخ درمانی مداوم معمولاً همراه با نormal شدن آنزیم‌های کبدی، کاهش یا از بین رفتن پاسخ‌های التهابی و فیبروز در یک بیمار غیرسیروزی است.

بیماران با سیروز پیشرفته (METAVIR Score F3) یا سیروز F4 در معرض عوارض تهدیدکننده حیات بهمدت طولانی قرار می‌گیرند. با این حال فیبروز کبدی ممکن است برگشت‌پذیر و ریسک عوارض در آن‌ها مثل نارسایی کبدی و افزایش فشار پورت بعد از ایجاد SVR کاهش یابد.

اخیراً اطلاعات جدید نشان می‌دهد ریسک سلطان کبد و مرگ ناشی از بیماری کبد در بیماران هپاتیت C همرا با سیروز درمان شده نسبت به درمان نشده به طور واضحی کاهش یافته، ولی حذف نشده است خصوصاً در کسانی که ریسک فاکتورهای همراه که باعث ناتوانی‌ها در هر دوره بیماری کبدی می‌شود. مثل سندرم متابولیک مصرف خطرناک الکل و یا همراه با هپاتیت B (۳-۶). هپاتیت C همراه با عوارض متعدد

خارج‌کبدی است که با درمان آن، اکثرآ مورتالیته همراه آن کاهش می‌یابد (۱۰-۱۷). در این مقاله سعی شده است که با کمک به پزشکان، تیم پزشکی و بیماران و هم‌چنین افراد علاقمند بر تصمیم صحیح کلینیکی با درمان مناسب و خوب هپاتیت C مزمن و حاد کمک شود.

تشخیص و درمان هپاتیت C

Anti HCV –Ab (anti-HCV antibodies) پلاسمای به روش enzyme immunoassay (EIA) انجام شود در اکثر بیماران مبتلا به هپاتیت C مثبت است. اما (EIA) ممکن است در مراحل اولیه عفونت حاد هپاتیت C یا در کسانی که دچار نقص ایمنی بسیار شدید باشند منفی باشد. بعد از بهبودی خودبه‌خودی یا با درمان هپاتیت، Anti HCV ممکن است در عدم حضور HCV-RNA باقی بماند اما در نهایت کاهش و از بین می‌رود (۲۰-۲۱). تشخیص عفونت حاد یا مزمن هپاتیت C براساس تشخیص HCV-RNA در سرم یا پلاسمای با روش‌های حساس و حتماً کمی یا به روش مولکولی کمی و کیفی با هم انجام می‌شوند. تشخیص براساس حساسیت تشخیص حداقل ۱۵ IU/ml انجام می‌شود. با این حال اکثر بیمارانی که اندیکاسیون درمان دارند، HCV-RNA بیش از ۵۰/۰۰۰ IU/mL واحد دارند (۲۱). نیاز زیادی به یک تست ارزان قیمت سنجش اسیدنولکوتیک (DNA) با سطح تشخیصی بالا و قیمت کم (کمتر از ۵-۱۰ دلار) وجود دارد که بتوان آن را در مناطق با درآمد کم و متوسط به‌طور وسیعی به کار برد. این تست باید قابلیت تشخیص حداقل ۱۰۰۰ U/mL را داشته باشد. که این موضوع، مشکل وجود جواب منفی کاذب در تعداد کمی افراد، با نتایج مثبت بررسی و تشخیص و درمان در تعداد زیادی جمعیت، قابل توجیه است.

در یک مطالعه در مورد هپاتیت C مزمن ژنوتیپ ۱، از ۲۴۷۲ بیمار مبتلا هپاتیت C مزمن، تنها ۴ بیمار - HCV-Core RNA کمتر از ۱۰۰۰ واحد داشتند. (۱۶). HCV Antigen در سرم یا پلاسمای به عنوان مارکری از تکثیر HCV-core Antigen در سرم یا پلاسمای به عنوان مارکری از تکثیر سلولی است.

در کسی که آلوده به ویروس شده، بهبودی خود به خودی، بهندرت بعد از ۴-۶ هفته دیده می‌شود (۲۷).

توصیه‌ها

در همه بیماران مشکوک به HCV به عنوان اولین قدم باید تست Anti HCV Ab درخواست شود.

در بیمار دچار ضعف سیستم ایمنی و یا بیماران همودیالیزی انجام HCV-RNA در سرم یا پلاسمای جزئی از تست‌های اولیه است.

اگر Anti HCV Ab مثبت بود، تست HCV-RNA PCR (با روش‌های دقیق مولکولی و با تشخیص تعیین ویروس کمتر از ۱۵ U/ML) باید انجام شود.

در کشورهای با درآمد پائین تا متوسط حتی در مواردی در کشورهای ثروتمند باید تست‌های تشخیصی کیفی که توانایی تشخیص تعداد ویروس کمتر از ۱۰۰۰ را داشته باشد باید در دسترس باشد که با این روش تعداد زیادتری از افراد در معرض را HCV-RNA تشخیص دهد. در افراد که آنتی‌بادی مثبت HCV که HCV منفی دارند، بعد از ۱۲ و ۲۴ هفته باید مجددأ تست –

HCV-RNA PCR انجام شود که پاک‌سازی آن‌ها قطعی شود. در سرم یا پلاسمای به عنوان نشانه HCV-Core Antigen تکثیر سلول که می‌توان وقتی که HCV-RNA در دسترس نیست یا گران است به جای HCV-RNA برای تشخیص هپاتیت C حاد یا مزمن به کار رود.

اهداف درمان

هدف درمان هپاتیت C

الف: کاهش عوارض کبدی و خارج‌کبدی، التهاب فیبروز، پیشگیری از عدم جبران کبدی و سیروز، سرطان هپاتوسلولار و عوارض شدید خارج‌کبدی و مرگ

ب: بهبود کیفیت زندگی

ج: کاهش انتقال ویروس

د/هدف درمان قطعی است، که اینگونه تعریف می‌شود: غیرقابل تشخیص بودن HCV-PCR RNA با حساسیت تشخیص کمتر از ۱۵ U/ML (SVR 12) یا ۲۴ هفته (SVR 24) بعد از تمام شدن درمان

HCV-RNA را می‌توان به جای HCV-core Antigen جهت تشخیص عفونت حاد یا مزمن C به کار برد. دقت تشخیصی HCV-RNA کمتر از ۳۰۰۰-۵۰۰ IU/mL لازم است که بر حسب ژنوتیپ ویروس متغیر است. HCV-core چند روز بعد از مثبت شدن HCV RNA در سرم یا پلاسمای مثبت می‌شود (۲۳-۲۵). در موارد نادری با وجود HCV-Core HCV-RNA مثبت، هپاتیت C منفی است. هپاتیت C HCV را وقتی می‌توان با اطمینان تشخیص داد که آنتی‌بادی اخیراً مثبت شده باشد. چون هیچ تشخیص خاصی که ثابت کند HCV به طور حاد ایجاد شده، وجود ندارد (۲۶). همه بیماران هپاتیت C حاد، آنتی‌بادی بر علیه HCV ندارند. در این بیماران وقتی مشکوک می‌شویم که افزایش آنزیم‌های کبدی تا ۱۰ برابر نرمال یا زردی وجود داشته باشد. به شرطی که شواهدی از هپاتیت مزمن C یا سایر بیماری‌های دیگری که باعث ایجاد هپاتیت حاد می‌شود، وجود نداشته باشد یا این که شواهدی از انتقال اخیر داشته باشد.

در همه بیمارانی که دچار هپاتیت C حاد شده‌اند، HCV-RNA و HCV-Core Antigen قابل شناسایی می‌باشد. اگرچه سطح آن‌ها خیلی متغیر و گاهی با فاصله چند هفته ای افزایش می‌یابد. بنابراین افرادی که HCV-RNA منفی دارند، باید HCV-RNA یا HCV-Core تکرار شود تا اطمینان حاصل گردد که این بیمار از HCV پاک شده است. ابتلا مجدد به HCV بعد از درمان و یا خود به خودی ممکن است اتفاق بیفتد خصوصاً اگر ریسک فاکتورهای بیماری هم چنان وجود داشته باشد. عفونت مجدد وقتی گفته می‌شود که HCV-RNA بعد از SVR مجدداً ظاهر شده و یا روش‌های خاصی شما ابتلا به سوش دیگری را بتوانید ثابت کنید. عفونت مجدداً بعد از SVR 12 یا SVR 24 اگر ریسک فاکتورهای فرد برقرار باشد باید مد نظر قرار گرفته شود. تشخیص هپاتیت C مزمن وقتی داده HCV-Ab به همراه HCV-RNA یا HCV-RNA Core Antigen مثبت باشد.

بیماران سیروزی واضح بالینی، اهمیتی ندارد، اما در بیماران سیروزی، تشخیص فشار پورت و تشخیص واریس مری اهمیت دارد، بیماران با سیروز و فیبروز پیشرفتہ لازم است از نظر سرطان کبدی مورد پایش قرار گیرند (۳۰-۳۲). در هپاتیت C مزمن به جای انجام بیوپسی کبد باید از تست‌های غیرتهاجمی استفاده شود (شامل اندازه‌گیری سفتی کبد Stiffness که می‌تواند فیبروز و افزایش فشار پورت را اندازه کند)، عوامل مخدوش‌کننده در اندازه‌گیری سفتی کبد باید مد نظر باشد. (مثل چاقی، سطح خیلی بالایی ALT و بعد از غذا، بیمار باید ۴ ساعت ناشتا باشد)، روش‌های دیگر شامل اندازه‌گیری بیومارکرها در خون است که می‌تواند فیبروز و سیروز را از غیرسیروز تشخیص دهد (۳۲-۳۸). انجام این دو با هم دقت کار را بالا می‌برد. فقط در مواردی که بیماری همراه وجود دارد بیوپسی کبد ممکن است لازم باشد (۳۹-۴۰).

توصیه‌ها

- ۱- بیماری‌های همراه، که باعث پیشرفت بیماری می‌شود، باید تشخیص و درمان شود.
 - ۲- باید قبل از درمان، شدت بیماری ارزیابی شود.
 - ۳- بیماران سیروزی باید مشخص شوند و درمان آن‌ها باید تعديل شده و پایش سرطان کبد انجام گیرد.
- در کسانی که فیبروز پیشرفتہ دارند، از نظر HCC (Hepatocellular carcinoma) پیگیری شوند. مرحله فیبروز کبدی باید قبل از عمل مورد ارزیابی قرار گیرد و برای بیمارانی که بیماری همراه دارند بیوپسی صورت گیرد.
- عملکرد کلیه باید تعیین شود (creatinine Cr) و (GFR): Glomerular filtration Rate در کسانی که علائم خارج‌کبدی دارند باید تشخیص داده شود. کسانی که مقاوم نیستند باید واکسن هپاتیت B و A دریافت کنند. تعیین و HCV. RNA or HCV Core Antigen اندازه‌گیری کمی HCV-RNA در سرم یا پلاسما در کسانی که تحت درمان هپاتیت C قرار می‌گیرند باید انجام و با روش‌های حساس، اندازه‌گیری و برحسب IU/mL بیان شود. تعیین و اندازه‌گیری کمی HCV core Antigen (در صورتی که از نظر

اغیرقابل تشخیص بودن HCV-Core Antigen در سرم یا پلاسما بعد از تمام شدن درمان را می‌توان به جای HCV-RNA در بیمارانی به کار برد که قبل از درمان این تست به کار رفته باشد یا می‌توان در صورت دردسترس نبودن یا گران بودن HCV-RNA به جای HCV-RNA به کار برد (۳۰-۳۱-۳۲-۲۴-۲۶).

اغیرقابل تشخیص بودن HCV-RNA، ۲۴ هفته بعد از درمان با تست هایی کمی که می‌تواند PCR زیر 1000U/ML را هم تشخیص دهد، می‌تواند به عنوان روش الترناتیو مورد استفاده قرار گیرد (SVR 24)، خصوصاً در شرایطی که HCV_RNA دقیق دردسترس نباشد (۲۹). در بیماران با فیبروز پیشرفتہ و سیروز، پیگیری از نظر سرطان کبد باید انجام شود چون اگرچه درمان ریسک سرطان کبد را کاهش می‌دهد ولی آن را حذف نمی‌کند.

بررسی‌های قبل از درمان

شدت بیماری کبدی باید ارزیابی شود و پارامتری ویروسی پایه باید انجام شود که بتواند تحمل بیمار به درمان را بسنجد.

جستجوی بیماری‌های همراه

سایر علل و فاکتورهایی که باعث تغییر در سیر پیشرفت بیماری کبدی و درمان‌ها می‌شود، باید مورد ارزیابی قرار گیرد. خصوصاً هپاتیت B و HIV. در کسانی که مستعد هستند حتماً باید واکسن هپاتیت A و B تزریق شود. در کسانی که که هم زمان الكل مصرف می‌کنند باید مورد ارزیابی قرار گیرند و از مصرف مقداری خطرناک الكل جلوگیری و از نظر توقف مصرف الكل مورد مشاوره قرار گیرند. بیماری‌های مزمن همراه، شامل الکسیم، قلبی، نارسایی کلیه، بیماری‌های اتوایمیون، ژنتیک و متابولیک شامل دیابت-هموکروماتوز-چاقی و هم چنین امکان مسمومیت کبدی باید مورد بررسی قرار گیرد.

تعیین شدت بیماری کبدی

تعیین شدت بیماری کبدی قبل از درمان ضروری است. تشخیص بیماران سیروز METAVIR4 یا فیبروز پیشرفتہ METAVIR3 خیلی مهم است زیرا درمان انتخابی و پیش اگهی بعد درمان بسته به مرحله فیبروز دارد. تعیین شدت فیبروز در

چه کسانی باید درمان شوند:
همه کسانی که مبتلا هپاتیت C هستند چه آن‌ها که اولین بار یا قبلاً تحت درمان بوده‌اند در صورت تمایل بیمار و نداشتن موارد ممنوعه باید درمان شوند.

در مورد بیماران ذیل درمان باید سریعاً انجام شود:
۱-بیماران دچار فیبرоз کبدی بارز شامل (METAVIR)
F4 و score F2 or F3 و سیروز F4 شامل موارد جبران نشده.
۲-در کسانی که عوارض خارج کبدی هپاتیت C دارند مثل واسکولیت در اثر هپاتیت C، نفروپاتی و لنفوم در زمینه هپاتیت C.
۳-کسانی که هپاتیت C بعد از پیوند کبد دارند.
۴-کسانی که شانس آسیب کبدی بیشتری دارند مثل بیماری‌های همراه، مثل گیرنده مغز استخوان، هپاتیت B همزمان و HIV همزمان، دیابت،
۵-کسانی که شانس انتقال زیاد دارند: مثل افرادی که تزریق مخدوچ و ریضی دارند، مردان هم‌جنس‌باز، خانم‌هایی که قصد بارداری دارند، بیماران همودیالیزی و زندانیان.

بیماران سیروز جبران نشده که در لیست پیوند هستند با MELD –SCORS (Model For End-Stage Liver Disease) $> 18-20$ دارند، بهتر است اول پیوند کبد شوند، بعد داروی ضد ویروسی دریافت کنند. ولی اگر لیست انتظار پیوند کبد بیشتر از ۶ ماه باشد، توصیه به شروع درمان ضدویروسی است، ولی معلوم نیست از نظر بالینی چقدر سود ببرند (۴۳-۴۸). توصیه می‌شود بیمارانی که به علت سایر بیماری‌ها همراه امید زیادی به زنده ماندن ندارند، درمان نشوند (۴۹).

داروهای موجود در اروپا: Sofosbuvir باید با دوز 400 mg (یک قرص) روزانه با یا بدون غذا مصرف شود، که ۸۰ درصد از راه کلیه دفع می‌شود. ۱۵ درصد از راه مدفع، دفع می‌شود. سوفابوسویر به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین عارضه دارو خستگی و سرد درد است. (خصوصاً اگر با ریباورین مصرف شود) سوفابوسویر با سیتوکروم P-gp ترانسفر می‌شود و در نتیجه در کسانی که داروی ریفارمیپین، کاربامازپین، فنی‌توئین مصرف می‌کنند، نباید هم‌زمان مصرف شود. مصرف سوفابوسویر در

هزینه یا دسترسی به RNA مشکل داشته باشد) با روش‌های دقیق انجام شود و با واحد FmoL/L بیان گردد (۴۰).

HCV-genotype

با توجه به درمان‌های قبلی، وجود علائم سیروز، انجام ژنوتیپ ویروسی و ساپ‌تاپ آن (1a و 1b) جهت تعیین تحمل بیمار و طول دوره درمان مفید است (۴۱). در رژیم‌های پان‌ژنتوتیپی (pan-genotypic) ممکن است درمان بدون تعیین ژنوتیپ انجام شود. این مورد خصوصاً در نواحی که تست‌های ویروسی در دسترس نیست یا گران است، انجام می‌شود یا برای ساده‌تر کردن درمان در بقیه جاهای که، باعث کاهش هزینه درمان و دسترسی افراد بیشتری به درمان می‌شود

تعیین مقاومت HCV

تعیین مقاومت ویروسی خصوصاً در کسانی که اولین بار درمان می‌شوند توصیه نمی‌شود. انجام تست‌های مقاومت ویروسی مشکل و محدود است و در اروپا و امریکا هم خیلی در دسترس نیست (۴۲).

موراد ممنوعیت درمان

موارد ممنوعیت استفاده از Direct Acting Antiviral (DAA) محدود است داروهایی که باعث استفاده از سیتوکروم Cytochrome (CyP) / P-glycoprotein (P.gP) شامل کاربامازپین و فنی‌توئین در همه رژیم‌ها ممنوع است، چون مصرف این داروها باعث کاهش سطح داروی DAA و ایجاد مقاومت ویروس می‌شود.

سایر موارد ممنوعیت استفاده از DAA شامل موارد زیر است:

رژیم‌های شامل NS3 -4A مهارکننده پروتئاز rintonovir-boosted Paritaprevier, Grazeprevier, Glecaprevir, Voxilaprevier در بیماران با سیروز کلاس B و C جبران نشده ممنوع است، چون باعث مسمومیت می‌شود. سوفابوسویر با احتیاط در نارسایی شدید کلیه مثل $GFR < 30 \text{ ml}$ مصرف می‌شود و بی‌خطری این دارو در نارسایی پیشرفت‌ههای هنوز معلوم نیست.

P_gp می‌شود. تجویز با داروهایی که باعث تحریک سیستم می‌شوند مثل ریفامیپن، کاربازاپین، فتوباربیتال و فنی‌توئین ممنوع است، همانند لیدی‌پسویر. در موارد که داروی مهارکننده اسید داده می‌شود، سطح دارو کاهش می‌یابد. در مورد HIV تداخل دارویی وجود دارد. باعث افزایش سمیت تنفسی‌ری شود.

Sofosbuvir & velpatasvir &,Voxilaprevier

Aین سه دارو با هم با یک دوز ثابت Sofosbuvir 400 mg و velpatasvir 100 mg در یک قرص موجود است که بهتر است همراه غذا میل شود. در بررسی بیماران کبدی در کلاس child A بیماران ۷۰٪ بیشتر در معرض Voxilaprevier نسبت به افراد غیرسیروزی هستند ترکیب این سه دارو روی بیماران با اختلال متوسط کبدی Child B توصیه نمی‌شود و در مورد Child C ممنوع است.

نتیجه‌گیری

داروهای دیگر زیادی در دنیا موجود است فعلاً داروهای سوفوسبیور، لدیپسویر، داکلاتسویر و گاهی ولپاتسویر در ایران موجود است که برحسب ضرورت از ترکیب داروهای موجود جهت درمان هپاتیت C استفاده می‌شود. قبلًا از داروی اینترفرون و ریباورین استفاده می‌شد (۵۰) که همراه با عوارض زیاد و پاسخ‌دهی نامناسب همراه بود ولی داروهای جدید با پاسخ‌دهی ۹۸ درصد در بعضی موارد همراه هست. تعارض در منافع: وجود ندارد.

کسانی که داروی ضدآریتمی آمیودارون، مصرف می‌کنند ممنوع است. زیرا باعث آریتمی‌های کشنده می‌شود. در حقیقت برادیکاردی در بیماران مصرف کننده چند ساعت تا دو هفته بعد از مصرف DAA دیده می‌شود حتی در کسانی که قبلًا آمیودارون مصرف می‌کرده‌اند می‌تواند باعث مسمومیت شود. در کسانی که آمیودارون مصرف می‌کنند باید حداقل سه ماه دارو قطع باشد تا بتوان داروی سوفوسبیور را شروع کرد.

Sofosbuvir & Ledipasvir در یک قرص واحد شامل ۴۰۰ میلی‌گرم سوفوسبیور و ۹۰ میلی‌گرم Ledipasv در دسترس است. مصرف یک قرص در روز با یا بدون غذا این ۲ دارو با هم می‌تواند در نارسایی کلیه خفیف تا متوسط به کار برد. شایع‌ترین عارضه خستگی و سردرد است. در این ترکیب نیز مصرف آمیودارون ممنوعیت دارد، مصرف همزمان با رزواستاتین هم توصیه نمی‌شود. تداخل با سایر استاتین‌ها بررسی نشده است. مصرف همزمان با آنتی‌اسیدها توصیه نمی‌شود چون با تغییر PH باعث کاهش جذب لدیپسویر می‌شود.

ترکیب Sofosbuvir & Ledipasvir باعث افزایش سطح تنفسی‌ری شود.

Sofosbuvir & velpatasvir در یک قرص حاوی ۴۰۰ میلی‌گرم سوفوسپیور و ولپاتسویر ۱۰۰ میلی‌گرم موجود است روز یک قرص دارو باید بدون غذا میل شود. طول عمر دارو در بدن ۱۵ ساعت است و بیشتر از طریق کبدی دفع می‌شود. دارو توسط سیتوکروم CYP 286 و CYP C8 و P_gp متابولیزه

References:

- 1- Polaris Observatory HCV Collaborators. *Global Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection in 2015: A Modellingstudy*. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2(3): 161–176.
- 2- European Union HCV Collaborators. *Hepatitis C Virus Prevalence and Level Of Intervention*

Required ToAchieve the WHO Targets for Elimination in the European Union by 2030: A Modelling Study. Lancet Gastroentero Hepatol 2017; 2(5): 325–336.

- 3- Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. *Effect of Type 2*

- Diabetes on Risk for Malignancies Includes Hepatocellularcarcinoma in Chronic Hepatitis C.* Hepatology 2013; 57(3): 964–73.
- 4- 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(24): 2584–93.
- 5- Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. *Survival of Patients With HCV Cirrhosis and Sustained Virologic Response Is Similar to the General Population.* J Hepatol 2016; 64(6): 1217–23.
- 6- Kew MC. *Interaction between Hepatitis B and C Viruses in Hepatocellular Carcinogenesis.* J Viral Hepat 2006; 13(3): 145–9.
- 7- Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodkinson J. *The Relative Roles of Hepatitis B and C Viruses in the Etiology of Hepatocellular Carcinoma in Southern African Blacks.* Gastroenterology 1997; 112(1): 184–7.
- 8- Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. *Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications.* Gastroenterology 2017; 152(1): 142–56.
- 9- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. *The Contributions of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infections to Cirrhosis and Primary Liver Cancer Worldwide.* J Hepatol 2006; 45(4): 529–38.
- 10- Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. *Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C.* Gastroenterology 2015; 149(6): 1345–60.
- 11- Cacoub P, Commarmond C, Sadoun D, Desbois AC. *Hepatitis C Virus Infection and Rheumatic Diseases: The Impact of Direct-Acting Antiviral Agents.* Rheum Dis Clin North Am 2017; 43(1): 123–32.
- 12- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. *Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C.* Arthritis Rheum 1999; 42: 2204–2212.
- 13- Owlia MB, Sami R, Akhondi M, Salimzadeh A. *Cryoglobulinaemia in hepatitis C-positive patients in Iran.* Singapore Med J 2007; 48(12): 1136–9.
- 14- Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, et al. *The Effect of Sustained Virological Response on the Risk of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection.* Gut 2018; 67(3): 553–61.
- 15- Van der Meer AJ, Berenguer M. *Reversion of Disease Manifestations after HCV Eradication.* J Hepatol 2016; 65(1Suppl): S95–S108.
- 16- Dehghan-Manshadi M, Hadinedoushan H, Amirbaigy MK, Zare F, Eslami G, Mirghanizade-Bafghi SA, et al. *Relative Expression of Toll-Like Receptors 2 and 7 mRNA in Peripheral Blood of Patients with Hepatitis C.* Hepat Mon 2015; 15(11): e30427.
- 17- Zare F, Hadinedoushan H, Akhondi Meybodi M, Dehghanmanshadi M, Mirghanizade Bafghi SA, Vakili. *The Effect of IL28B Gene Polymorphism on Treatment Response in Iranian Patients with*

- Hepatitis C Virus Infection.* Jundishapur J Microbiology 2016; 9(12): e31501.
- 18- 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(7): 719–25.
- 19- Chevaliez S, Pawlotsky JM. **Diagnosis and Management of Chronic Viral Hepatitis: Antigens, Antibodies and Viral Genomes.** Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22(6): 1031–48.
- 20- Kamili S, Drobniuc J, Araujo AC, Hayden TM. **Laboratory Diagnostics for Hepatitis C Virus Infection.** Clin Infect Dis 2012; 55 Suppl 1: S43–8.
- 21- Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, et al. **Cellular Immune Responses Persist and Humoral Responses Decrease over Two Decades after Recovery from a Single-Source Outbreak of Hepatitis C.** Nat Med 2000; 6(5): 578–82.
- 22- Terrault NA, Pawlotsky JM, McHutchison J, Anderson F, Krajden M, Gordon S, et al. **Clinical Utility of Viral Load Measurements in Individuals with Chronic Hepatitis C Infection on Antiviral Therapy.** J Viral Hepat 2005; 12(5): 465–72.
- 23- Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. **Factors Affecting Serum Concentrations Of Hepatitis C Virus (HCV) RNA In HCV Genotype 1-Infected Patients With Chronic Hepatitis.** J Clin Microbiol 2007; 45(8): 2426–33.
- 24- Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, et al. **Clinical Utility of HCV Core Antigen Detection and Quantification in the Diagnosis and Management of Patients with Chronic Hepatitis C Receiving an All-Oral, Interferon-Free Regimen.** Antivir Ther 2018; 23(3): 211–17.
- 25- Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. **Clinical Utility of Hepatitis C Virus Core Antigen Quantification in Patients with Chronic Hepatitis C.** J Clin Virol 2014; 61(1): 145–8.
- 26- Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, et al. **Hepatitis C Virus Core Antigen Testing in Liver and Kidney Transplant Recipients.** J Viral Hepat 2014; 21(11): 769–79.
- 27- Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, et al. **Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Ann Intern Med 2016; 165(5): 345–55.
- 28- Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. **Factors Associated with Spontaneous Clearance of Chronic Hepatitis C Virus Infection.** J Hepatol 2016; 65(2): 266–72.
- 29- Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc 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(4): 1122–6.
- 30- Swain MG, Lai MY, Schiffman 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(5): 1593–601.

- 31-** Aghemo A, Degasperi E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D' Ambrosio R, et al. *Quantification of Core Antigen Monitors Efficacy of Direct-Acting Antiviral Agents in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection.* Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(9): 1331–36.
- 32-** European Association for Study of the Liver. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-Invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis.* J Hepatol 2015; 63(1): 237–64.
- 33-** Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. *Accuracy of Fibroscan, Compared with Histology, in Analysis of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis B or C: A United States Multicenter Study.* Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(4): 772–9.
- 34-** Chou R, Wasson N. *Blood Tests to Diagnose Fibrosis Or Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review.* Ann Intern Med 2013; 158(11): 807–20.
- 35-** Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. *Diagnostic Accuracy Of Fibroscan And Comparison to Liver Fibrosisbiomarkers in Chronic Viral Hepatitis: A Multicenter Prospective Study (The FIBROSTIC Study).* J Hepatol 2010; 53(6): 1013–21.
- 36-** Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. *Assessment of Biopsy-Proven Liver Fibrosis by Two-Dimensional Shear Wave Elastography: An Individual Patient Data-Based Metaanalysis.* Hepatology 2018; 67(1): 260–272.
- 37-** Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for Noninvasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B and C Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Med Ultrason 2017; 19(1): 23–31.
- 38-** Zarski JP, Sturm N, Desmorat H, Melin P, Raabe JJ, Bonny C, et al. *Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis Progression in Hepatitis C Patients Retreated for 96 Weeks with Antiviral Therapy: A Randomized Study.* Liver Int 2010; 30(7): 1049–58.
- 39-** 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(2): 191–8.
- 40-** 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(2): 343–50.
- 41-** Hadinedoushan H, Salmanroghani H, Amirbaigy MK, Akhondi-Meybodi M. *Hepatitis C Virus Genotypes and Association with Viral Load in Yazd, Central Province of Iran.* Hepat Mon 2014; 14(3): e11705.
- 42-** Fourati S, Pawlotsky JM. *VirologicTools ForHCV Drug Resistance Testing.* Viruses 2015; 7(12): 6346–59.
- 43-** Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. *LedipasvirAnd Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV*

- Infection in Patients with Advanced Liver Disease.**
Gastroenterology 2015; 149(3): 649–59.
- 44-** Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughey G, Buti M, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin in Patients with Genotype 1 Or 4 Hepatitis C Virus Infection and Advanced Liver Disease: A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial.* Lancet Infect Dis 2016; 16(6): 685–97.
- 45-** Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, De Ledinghen V, et al. *Improving Liver Function and Delisting of Patients Awaiting Liver Transplantation for HCV Cirrhosis: Do We Ask Too Much to Daas?*. Hepatology 2015; 62: 257A.
- 46-** Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. *Delisting of Liver Transplant Candidates with Chronic Hepatitis C after Viral Eradication: A European Study.* J Hepatol 2016; 65(3): 524–31.
- 47-** Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. *Optimal Timing of Hepatitis C Treatment for Patients on the Liver Transplant Waiting List.* Hepatology 2017; 65(3): 777–88.
- 48-** Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. *Clinical Outcomes Of Patients Undergoing Antiviral Therapy while Awaiting Liver Transplantation.* J Hepatol 2017; 67(6): 1168–76.
- 49-** 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(12): e8209.
- 50-** Akhondi Meybodi M, Salman Roughani H, Amirbigi MK, Azizi R. *Conventional Versus PegylatedInterferons in Treatment of Hcv Patients.* J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2012; 20(1): 49–57. [Persian]

New treatment of hepatitis C (Direct Acting Antiviral)

Mohsen Akhondi-Meybodi*

Review Article

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major cause of chronic liver disease, with approximately 71 million chronically infected individuals worldwide. Clinical care for the patients with HCV-related liver disease has advanced considerably thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention, recently in Iran new drug direct Acting agent (DAA) was developed that may be equivalent to original drugs that will hope to treat HCV and eliminated HCV in future

Keywords: hepatitis c, DAA Direct Acting Antiviral.

Citation: Akhondi-Meybodi M. **New treatment of hepatitis C (Direct Acting Antiviral).** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 27(5): 1505-15

*Department of Gastroenterology, University of Shahid Sadoughi Medical Sciences and Health Services

*Corresponding author: Tel: 09131514022, email: akhondei@yahoo.com