

C-hepatiitin uudet lääkkeet – milloin ja kenelle?

C-hepatiittipotilaita on maailmassa noin 170 miljoonaa, ja länsimaissa C-hepatiitti on tärkein maksasolusyvän riskitekijä. Euroopassa se on tavallisin kirroosin vuoksi tehtävien maksansiirtojen syy. C-hepatiitin hoito on pitkään perustunut pegyloidun interferonin ja ribaviiriin yhdistelmään, jota käytettäessä hoitovasteet ovat vaihdelleet genotyyppin mukaan 50–80 %:n välillä. Ensimmäisen polven virusspesifiset lääkkeet telapreviiri ja bosepreviiri saatiin kliiniseen käyttöön vuonna 2011. Ne paransivat erityisesti relapsipotilaiden hoidon mahdollisuuksia, mutta niiden käyttöä rajoittivat runsaat haitta- ja yhteisvaikutukset sekä heikko teho kirroosipotilailla. Nyt käyttöön saatavat toisen polven virusspesifiset lääkkeet mullistavat C-hepatiitin hoidon. Ne ovat suun kautta annosteltavia, hyvin siedettyjä ja tehoavat yhdistelminä kaikkiin genotyypeihin. Lisäksi ne tehoavat maksavaurion asteesta riippumatta ja soveltuvat vähäisten yhteisvaikutustensa vuoksi käytettäväksi myös maksansiirron jälkeen. Ongelmana on kuitenkin näiden lääkkeitten huomattavan korkea hinta, joka toistaiseksi rajoittaa niiden käytön ainoastaan potilaille, joilla todetaan selkeä C-hepatiitin aiheuttama maksavaurio.

C-hepatiitin hoito on kehittynyt kuluneen vuoden aikana merkittävästi, ja tänä keväänä on saatu kliiniseen käyttöön kolme uutta toisen polven virusspesifistä lääkettä, jotka mahdollistavat jopa kirroosipotilaiden turvallisen ja erittäin tehokkaan hoidon. Uusien lääkeyhdistelmien avulla on nyt mahdollista hoitaa myös maksansiirron saaneita tai sitä odottavia potilaita tai niitä, jotka eivät siedä interferonihoidoa.

Suomessa ilmoitettiin THL:n tartuntatauti- rekisteriin vuonna 2013 yhteensä 1 174 uutta C-hepatiittia, ja tänä vuonna määrä vaikuttaa olevan oleellisesti samansuuruinen kuuden ensimmäisen kuukauden lukujen perusteella

(www.thl.fi/ttr/gen/rpt/tilastot.html). C-hepatiitin kantajia lienee maassamme noin 18 000–20 000. Taudin ilmaantuvuus maassamme on 21,62/100 000, ja ilmaantuvuus vaihtelee sairaanhoitopiireittäin 6,64:n (Keski-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri) ja 38,67:n (Länsipohjan sairaanhoitopiiri) välillä. C-hepatiitista tunnetaan nykyään yhteensä seitsemän päägenotyyppiä ja lukuisia alagenotyyppiä. Suomen genotyyppijakauma on esitetty **TAULUKOSSA 1**. Valtaosa (60 %) todetuista infektioista on genotyyppiä 2 tai 3. Genotyyppin 1 osuus on 25 %, mikä poikkeaa selvästi muun Euroopan ja Yhdysvaltojen jakaumasta, jossa genotyyppi 1 on hallitseva.

Kirroosin kehittymisen riski vaihtelee eri tutkimuksissa huomattavasti. Osassa tutkimuksista vain 0,4–4 %:lle tartunnan saaneista on 20 vuoden seurannan aikana kehittynyt kirroosi, osassa riski on vaihdellut 7–17 %:n välillä (1, 2). Kirroosin kehittymistä lisäävät muun muassa potilaan iäkkyyys, alkoholin käyttö, tupakointi, immunosuppressio ja insuliiniresistenssi, samanaikainen HIV-infektio,

TAULUKKO 1. C-hepatiitin genotyyppijakauma Suomessa.

Genotyyppi	n	%	Päägenotyyppijakauma
1	204	3,3	} 25,1 %
1a	630	10,2	
1b	720	11,6	
2	127	2,0	} 11,4 %
2a	12	0,2	
2b	569	9,2	
2c	2	0,0	
3	355	5,7	} 48,8 %
3a	2 673	43,1	
3b	2	0,0	
4	57	0,9	
5	4	0,1	
6	4	0,1	
Sekainfektio	805	13,0	
Tyypittämätön	36	0,6	
Yhteensä	6 200	100	

TAULUKKO 2. METAVIR-luokitteluun perustuva maksa-fibroosin luokittelu ja sen korrelaatio maksan elastisuuteen (Fibroscan®).

METAVIR	Elastisuus (kPa)
F0 Ei fibroosia	2,5–7
F1 Portaalinen fibroosi ilman septamuodostusta	2,5–7
F2 Portaalinen fibroosi, jossa mukana septamuodostusta	7–9,5
F3 Runsas septamuodostus, mutta ei kirroosia	9,5–12,5
F4 Kirroosi	> 12,5

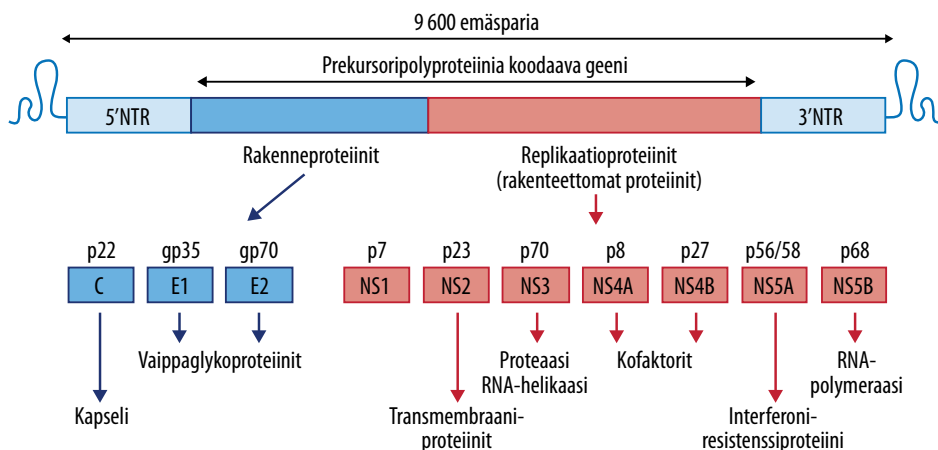
ylipaino, histologisesti todennettu voimakas tulehdus sekä genotyypin 3a infektio (3). Suomalaisessa yli 500 potilaan aineistossa maksa-kirroosi (F4) todettiin noin 5 %:lla ja alkavia kirroosimuutoksia histologisesti arvioiden lisäksi 5 %:lla potilaista (F3, **TAULUKKO 2**) (4). Yli 80 %:lla ei todettu lainkaan tai todettiin vain niukka fibroosin kertyminen (F0–1).

Uudet C-hepatiittilääkkeet

Virusspesifiset C-hepatiittilääkkeet on kohdennettu viruksen eri rakenneproteiineja ja entsyymejä vastaan (**KUVA 1**). C-hepatiitti-

viruksen lisääntyminen maksasolussa sekä uusien virusspesifisten lääkkeitten vaikutuskohdat ja ryhmäluokittelu on esitetty **KUVA 2**. Lääkekehityksessä olevista yli 60 molekyylistä kolme pääryhmää on osoittautunut lupaavimmiksi: NS3/4A-proteaasin estäjät, NSSA:n estäjät ja NSSB-polymeraasin estäjät, joista jälkimmäiset jaotellaan edelleen nukleosidi- ja ei-nukleosidirakenteisiksi (5, 6). Nukleosidirakenteiset estäjät ovat osoittautuneet sekä antiviraaliselta teholtaan, lääkeresistenssin kehittymisen osalta että haittavaikutusten suhteen parhaimmiksi. Verrattuna ensimmäisen polven virusspesifisiin lääkkeisiin telapreviiriin ja bosepreviiriin toisen polven lääkkeet ovat huomattavasti paremmin siedettyjä, niillä on oleellisesti vähemmän yhteisvaikutuksia ja ne ovat selvästi tehokkaampia ja mahdollistavat interferonittomat suun kautta annettavat yhdistelmähoitot, joille resistenssin kehittyminen on poikkeuksellista (7).

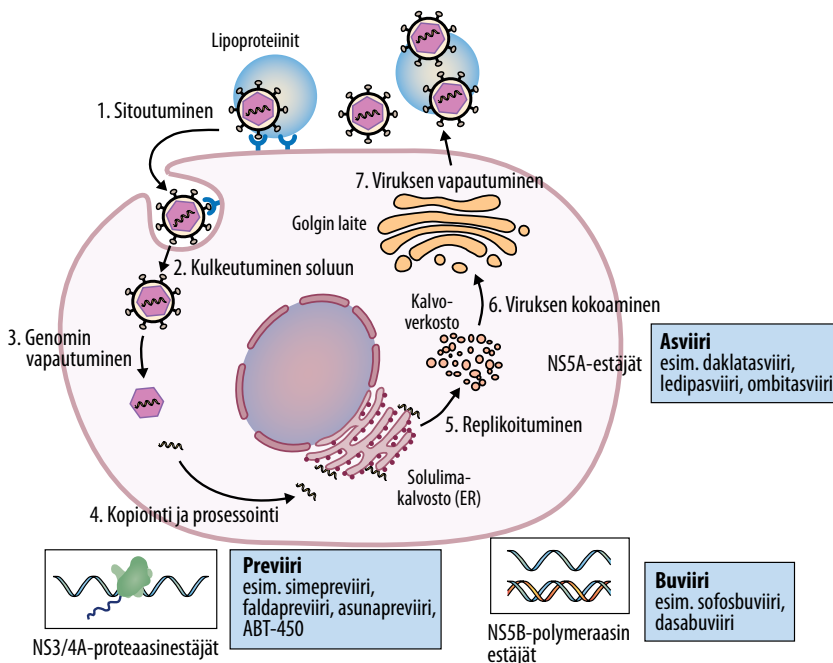
Lisäksi maksavaurion aste ei vaikuta merkittävästi hoitotuloksiin, ja jo kirroosiksi asti edennyt virushepatiitti voidaan hoitaa erinomaisin tuloksin. Hoitoajat ovat myös lyhentyneet pääosin 12 viikkoon, ja tarve hoidon-aikaiseen laboratoriomonitorointiin on vähentynyt merkittävästi. Myös tavanomaisia interfe-



KUVA 1. C-hepatiittiviruksen kaavamainen rakenne ja proteiinien toiminta. C-hepatiittivirus on vaipallinen RNA-virus, jonka positiivinen RNA-säie muodostuu avoimesta lukukehyksestä sekä 5'- ja 3'-pään koodaamattomista alueista. Solulimakalvolle muodostuva viruksen polyproteiini (9 600 emäsparia) pilkkoutuu isäntäsolun ja viruksen proteaasin vaikutuksesta neljäksi rakenneproteiineiksi (E1, E2, p7 ja kapsidi) ja kuudeksi replikaatioproteiiniksi (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ja NS5B). p7 säätelee viruksen kokoonpanoa ja solusta vapautumista. NS3-proteiini muodostaa NS4A:n kanssa seriiniproteaasikompleksin, joka pilkkoo C-hepatiittiviruksen polyproteiinin replikaatiokompleksin muodostumiselle tarpeelliseksi proteiineiksi. NS5A säätelee HCV-RNA-replikaatiota suhteessa virushiukkasen muodostumiseen.

ronipohjaisia hoitoja käytettäessä hoitovasteen ennustamiseen käytetyt indikaattorit, kuten IL28B:n CC-haplotyyppi (yhden emäksen polymorfismi rs12979860), ikä sekä virusten määrä ovat menettäneet merkityksensä. Tänä keväänä on saatu kliiniseen käyttöön kaksi toisen polven virusspesifistä lääkettä: polymeraasin estäjä sofosbuviiiri ja NS3/4A-proteaasin estäjä simepreviiri. Sofosbuviiirin on osoitettu tehoavan kaikkiin genotyypeihin, mutta simepreviirillä on vaikutusta ensisijaisesti genotyypeihin 1, 4, 5 ja 6. Daklatasviiri, joka on NSSA:n replikaation kompleksin estäjä, on äskettäin saanut myyntiluvan, elokuun lopussa 2014. Loppuvuodesta on markkinoille tulossa vielä NSSA:n estäjä ledipasviiri, joka yhdistettynä sofosbuviiiriin on osoittautunut erittäin tehokkaaksi genotyyppiin 1 infektioiden hoidossa. Todennäköisesti vuoden 2015 alussa markkinoille tuleva kolmen lääkkeen, ABT-450:n (NS3/4A-proteaasin estäjä), ombitasviirin (NSSA:n estäjä) ja dasabuviiirin (NSSB-polymeraasin estäjä) yhdistelmä tarjoaa ensimmäisen interferonittoman yhdistelmävaihtoehdon, jossa ei ole mukana sofosbuviiiriä (8, 9).

Sofosbuviiiri on NSSB:n RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin estäjä, aihiolääke, joka metaboloituu aktiiviseksi uridiinianalogitri-fosfaatiksi (GS-461203). Viruksen NSSB-polymeraasi liittyy sen viruksen RNA:han, mikä johtaa RNA-ketjun katkeamiseen. Sofosbuviiirin on osoitettu tehoavan ainakin genotyypeihin 1, 2a, 3a ja 4a. Koska sofosbuviiiri on P-gp:n (permeability glycoprotein, aiemmin multidrug resistance protein 1, MDR1) substratti, sitä indusoivat lääkeaineet voivat pienentää sofosbuviiirin pitoisuutta plasmassa. Näitä ovat muun muassa rifampisiini, mäkikuisma, karbamatsepiini ja fenytoiini. Sen sijaan yhteisvaikutuksia ei ole siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa, joten sofosbuviiiri soveltuu myös C-hepatiitin hoitoon maksansiirron jälkeen. Pääasiallinen eliminaatioreitti on munuaisten kautta, mutta annosta ei tarvitse pienentää vielä kohtalaisenkaan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Sen sijaan kokemuksia lääkkeen käytöstä munuaisten vaikean vajaatoiminnan yhteydessä tai hemodialyysipotilailla ei ole. Maksan vajaatoiminta ei edellytä annosmuutoksia. Haittavaikutuksia lääkkeellä on vähän.



KUVA 2. C-hepatiittivirusten lisääntyminen maksasolussa ja uusien virusspesifisten lääkkeitten vaikutuskohdat ja luokittelu. NS3/4A-proteaasin estäjät on nimetty previireiksi, NSSB-polymeraasin estäjät buviireiksi ja NSSA-estäjät puolestaan asviireiksi. Hoidossa käytetään vaikutusmekanismiltaan toisistaan poikkeavia eri ryhmien lääkkeitä tehon parantamiseksi ja resistenssin muodostumisen estämiseksi.

YDINASIAAT

- ▶ Uudet C-hepatiittilääkkeet parantavat merkittävästi hoitotuloksia maksasairauden vaikeusasteesta tai aiemmasta epäonnistuneesta hoidosta riippumatta.
- ▶ Haitta- ja yhteisvaikutukset sekä tarve hoidon aikaiseen seurantaan ovat selkeästi aiempia hoitoja vähäisempiä.
- ▶ Yhdistelmä lääkehoidon ansiosta resistenssin kehittyminen on harvinaista ja yli 90 % hoidoista onnistuu genotyypistä riippumatta.
- ▶ Uusien lääkkeiden erittäin korkea hinta pakottaa rajaamaan niiden käyttöä ensisijaisesti vain pitkälle edenneestä maksasairaudesta kärsiville.

Sofosbuviriä ei tule käyttää yksilääkehoidona vaan yhdistettynä muihin antiviraalisiin lääkkeisiin kuten interferoniin, ribaviriiniin, simepreviiriin, ledipasviiriin tai daklatasviiriin. Kahdentoista viikon sofosbuviriin hoidon hinta on 50 940 euroa. **TAULUKOSSA 3** on esitetty genotyypeittäin suositellut lääkeyhdistelmät, niiden kesto ja hoitotulokset.

Simepreviiri on NS3/4A-seriini proteaasin estäjä. Sillä on osoitettu olevan antiviraalista tehoa genotyypeihin 1 ja 4, mutta sen tehoa ei ole tutkittu muiden genotyyppien 2, 3, 5 tai 6 potilailla. Simepreviirille kehittyi verrattain herkästi resistenttejä viruskantoja, aiemmin hoitamattomillekin potilaille. Hoitovastetta heikentävistä aminohapposubstituutioista merkittävin on Q80K:n variantti, jonka esiintyvyydestä Suomessa ei ole tietoa. Euroopassa on todettu Q80K-polymorfismi 6 %:lla genotyypin 1b potilaista ja 19 %:lla genotyypin 1a potilaita. Polymorfismin selvittämistä genotyypin 1a potilailta suositellaan ennen simepreviiriyhdistelmähoidon aloittamista, mikäli lääkettä käytetään pegyloidun interferonin (PEG-IFN) ja ribaviriinin kanssa. Tällä hetkellä Suomessa ei ole saatavissa testausta rutiinimaisesti.

Simepreviirin eliminaatio tapahtuu maksan kautta, ja se erittyy sappinesteeseen. Annosta ei tarvitse kuitenkaan muuttaa Child–Pughin luokituksen A- tai B-luokan maksan vajaatoiminnasta eikä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä.

minnasta eikä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä.

Simepreviiri on varsin hyvin siedetty. Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat ihottuma, kutina, hengenahdistus ja pahoinvointi ja yleisiä muun muassa auringonvaloyliherkkyys, ummetus ja suurentunut plasman bilirubiinipitoisuus. Valoyliherkkyttä näyttää vielä lisäävän yhteiskäyttö siklosporiinin kanssa.

Simepreviiri metaboloituu sytokromi P450 3A:n kautta, eikä sitä suositella käytettäväksi yhdessä tämän entsyymin aktiivisuuteen vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Simepreviiri estää OATP1B1- ja P-gp-kuljettajaproteiineja, joten sen käyttö saattaa lisätä näiden kuljettajaproteiinien kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia.

Simepreviirin annos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Simepreviiriyhdistelmähoidojen aikana tulee seurata HCV-RNA-pitoisuuksia neljännellä ja 12. hoitoviikolla. Mikäli HCV-RNA-pitoisuus on neljännellä hoitoviikolla edelleen 25 IU/ml tai suurempi, tulee hoito lopettaa. Simepreviirin 12 viikon hoidon hinnaksi tulee 34 948 euroa.

Daklatasviiri on NSSA:n replikaatio-kompleksin estäjä, joka estää sekä viruksen RNA:n replikaatiota että virionin kokoamista. Sen on osoitettu tehoavan genotyypeihin 1–4. Vuorokausiannos on 60 mg, eikä sitä tarvitse muuttaa Child A- tai B-luokan kirroosissa. Daklatasviiri on hyvin siedetty, ja tavallisimmat haittavaikutukset ovat heikotus, päänsärky ja pahoinvointi. Läkettä ei tule käyttää yksinään. Daklatasviiria on tutkittu yhdistettynä interferoniin ja ribaviriiniin, polymeraasin estäjä sofosbuviriin, yhdistettynä asunapreviiriin (NS3-proteaasin estäjä) ja ei-nukleosidirakenteiseen NSSB:n estäjään (BMS-791325). Daklatasviiri metaboloituu CYP3A4:n ja Pgp:n kautta, eikä sitä saa käyttää yhdessä vahvojen inhibiittorien CYP3A4:n ja Pgp:n kanssa. Daklatasviiri nostaa kaikkien statiinien seerumipitoisuuksia estäen OATP1B1:tä tai BCRP:tä. Daklatasviirin tärkein käyttöaihe ovat ne genotyypin 2 ja 3 potilaat, joille ei tavanomaisella kaksoishoidolla ole saatu hoitovastetta (relapsit ja nonresponderit) ja joilla on pitkälle edennyt maksasairaus (F3 tai F4). Tällöin suositeltava

TAULUKKO 3. Uusien toisen polven C-hepatiittilääkkeiden hoitotulokset ja käyttö eri genotyypeissä (12, 13).

Genotyyppi	Aiempi hoito Kirroosi	Lääkeyhdistelmä	Hoidon kesto, vk	Pysyvä hoitovaste (SVR) (%)	Viite
1 tai 4	Aiemmin hoitamattomat ja epäonnistuneesti hoidetut	PEG-IFN- α 2, ribaviiri ja sofosbuviri	12	80–92	(10)
		Sofosbuviri ja simepreviiri	12	> 90	(11)
		Sofosbuviri ja ledipasviiri	12	> 95	(12)
		Sofosbuviri ja daklatasviiri ¹	12–24	98	(13)
	Kirroosi	Sofosbuviri, simepreviiri ja ribaviiri	12	> 90	(11)
2	Aiemmin hoitamattomat ja epäonnistuneesti hoidetut	Sofosbuviri ja ribaviiri	12	82–97	(14, 15)
		Sofosbuviri ja daklatasviiri ¹	12–24	92	(13)
		PEG-IFN- α 2, ribaviiri ja sofosbuviri	12	98	(16)
	Kirroosi	Sofosbuviri ja ribaviiri	16–20	78	(17)
3	Aiemmin hoitamattomat	Sofosbuviri ja ribaviiri	24	87–93	(17)
		Sofosbuviri ja daklatasviiri	12	89	(13)
	Aiemmin epäonnistuneesti hoidetut	Sofosbuviri ja daklatasviiri \pm ribaviiri	24		(13)
		Sofosbuviri ja ribaviiri	24	79	(17)
	Kirroosi: Aiemmin hoitamattomat ja epäonnistuneesti hoidetut	PEG-IFN- α 2, ribaviiri ja sofosbuviri	12		(16)
		Sofosbuviri ja ribaviiri	24	92	(14, 15, 17)
		Sofosbuviri ja daklatasviiri ja ribaviiri	24	–	(27)

PEG-IFN- α 2 = pegyloitu interferoni- α 2

¹Aiemmin hoidetuilla hoitoaika 24 viikkoa.

yhdistelmähoito on daklatasviiri yhdistettynä sofosbuviriin 24 viikon ajan, **TAULUKKO 3**. Ribaviriinin liittäminen kombinaatioon parantaa jonkin verran hoitotulosta, mutta potilasmäärät tutkimuksissa ovat olleet erittäin pienet (13). Annosmuutokset eivät ole tarpeen siklosporiinia tai takrolimuusia käyttävillä, mutta annos on puolitettava hoidettaessa samanaikaista HIV-infektiota sairastavia ja atatsanaviiriä tai ritonaviiriä saavia potilaita. Efavirentsilääkityksen yhteydessä päivittäistä annosta on syytä nostaa 90 mg:aan. Daklatasviirihoito 60 mg kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan maksaa noin 30 000 euroa.

Faldapreviiri on kerran vuorokaudessa 120 mg:n tablettina annosteltava HCV NS3/4A-proteasiin estäjä, joka tehoaa genotyypeihin 1, 4, 5 ja 6. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat vatsavaivat, ihottuma ja kutina. Faldapreviiriä on tutkittu pääosin yhdistettynä interferonin ja ribaviriinin yhdistelmään (10).

Ledipasviiri (90 mg:n tabletti) on NS5A:n estäjä, jota on tutkittu yhdistettynä sofosbuviriin tai ribaviriiniin. Sen on osoitettu tehoavan etenkin genotyyppiin 1, myös genotyyppiin 4, mutta vähemmän genotyypeihin 2 ja 3.

Lääkkeestä on todennäköisesti tulossa markkinoille vielä vuoden 2014 aikana yhdistelmätabletti, joka sisältää 90 mg ledipasviiriä ja 400 mg sofosbuviriä. Kyseinen yhdistelmä on osoittautunut hyvin siedetyksi ja erittäin tehokkaaksi genotyyppiin 1 potilaita hoidettaessa, jopa kahdeksan viikon kestoisena hoitonaikin (11). Genotyyppiin 3 osalta tutkimustuloksia on käytettävissä toistaiseksi erittäin niukalti, mutta alustavat tulokset osoittavat, että ribaviriinin yhdistäminen lääkitykseen on tällöin tarpeen.

Milloin C-hepatiitin hoito uusilla lääkkeillä on aiheellista?

Uusien interferonittomien lääkeyhdistelmien tultua markkinoille on C-hepatiitin hoidosta julkaistu jo tänä vuonna useita hoitosuosituksia, kuten EASL:n (European Association for the Study of the Liver), AASLD:n (American Association of Study of Liver Disease) ja WHO:n hoitosuositukset sekä Britannian ja Ruotsin kansalliset hoitosuositukset (12–16). EASL:n hoitosuosituksessa on otettu selkeästi kantaa hoidon aiheisiin ja priorisointiin. Hoito tulee suunnata ensisijaisesti niille po-

tilaille, jotka maksasairautensa vaikeusasteen perusteella hyötyvät eniten hoidosta. Hoidon tavoitteena on eradikoida C-hepatiittivirus infektiioon liittyvien komplikaatioiden ehkäisemiseksi. C-hepatiittiviruksen häädön on osoitettu vähentävän maksakudoksen tulehdusta, fibroosia, kirroosia ja sen komplikaatioiden kuten maksan vajaatoiminnan ja maksasolusyövän kehittymistä sekä maksaperäistä kuolleisuutta. Toistaiseksi hoidon aiheena on siis varmennettu C-hepatiitin aiheuttama maksavaurio, ei infektion häätö oireettomilta kantajilta tartuttavuuden vähentämiseksi. Tämä on toki tulevaisuuden tavoite, kunhan interferonittoman hoidon kustannukset pienentyvät merkittävästi nykyisestä.

Diagnostiikka ja tutkimukset ennen hoitoa. C-hepatiitin seulonta kohdennetaan edelleen ensisijaisesti riskiryhmiin (TAULUKKO 4). Suurentuneiden maksa-arvojen selvittelyyn kuuluu kuitenkin aina C-hepatiittivasta-ainemääritys (S-HCVAb), vaikka viitteitä riskikäyttäytymisestä ei olisiakaan. Suositusten mukaisesti positiivinen vasta-ainetulos on aina varmistettava nukleinihappomäärityksellä (S-HCVNho) (14). Ennen hoitoon lähettämistä on suljettava pois muut maksasairaudet sekä määritettävä HIV-vasta-aineet. Mikäli potilaalla ei ole muuta merkittävää yleissairautta, joka vaikuttaa oleellisesti hänen kokonaisennusteeseensa, kuten alkoholi- tai lääkeriippuvuutta, jatkuvaa suonensisäisten huumeiden käyttöä tai vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai syöpää, tulee C-hepatiitin hoitoa harkita. **TAULUKOSSA 5** on esitetty ne tutkimukset, jotka ovat aiheellisia ennen hoidon aloittamista.

Maksavaurion asteen selvittämiseksi suositellaan ensisijaisesti kajoamattomia menetelmiä, kuten maksan elastografiaa ja seerumista määritettäviä fibroosin mittareita (12). Maksabiopsiaa pidetään kuitenkin edelleen referenssimenetelmänä. **TAULUKOSSA 2** on esitetty elastografian ja maksabiopsian METAVIR-luokittelun välinen korrelaatio.

Kenelle hoito?

EASL:n hoitosuosituksen mukaisesti hoitoa on harkittava kaikille HCV-RNA-positiivisille potilaille, joilla ei ole hoidon vasta-aiheita (12).

TAULUKKO 4. Riskiryhmät C-hepatiitin seulonnan kannalta (14).

Henkilöt, joille on suoritettu kajoavia lääketieteellisiä tai hammaslääketieteellisiä toimenpiteitä olosuhteissa, joissa hygieniasta ei ole huolehdittu riittävästi

Henkilöt, jotka ovat saaneet veren- tai elinsiirron ennen vuotta 1990

Suonensisäisten huumeiden käyttäjät

Nenänsisäisten päihteiden käyttäjät

Henkilöt, joille on tehty tatuointeja tai lävistyksiä olosuhteissa, joissa hygieniasta ei ole huolehdittu riittävästi

C-hepatiittipositivisten äitien lapset

HIV-positiiviset henkilöt

Vangit tai aiemmin vankilassa olleet

TAULUKKO 5. Tutkimukset ennen C-hepatiittihoidon aloittamista.

Laboratoriotutkimukset

HCV-RNA (P-HCVNho), HCV-geenotyyppi

HIV-vasta-aineet, HBsAg

Hemoglobiini (B-Hb), leukosyytit, trombosyytit, hyytymistekijät (P-TT)

Plasman bilirubiini, kreatiniini, glukoosi

Plasman tyreotropiini (P-TSH) ja seerumin vapaa tyroksiini (T4V), mikäli harkitaan interferonipohjaisia hoitoja

Plasman aminotransferaasit (ASAT ja ALAT) sekä gammaglutamyylitransferaasi (GT)

Kuvantaminen

Ylävatsan kaikukuvaus maksan pesäkemuutosten poissulkemiseksi

Maksavaurion asteen selvittäminen

Elastografia, jos saatavilla

Maksabiopsia fibroosin asteen määrittämiseksi (vrt. **TAULUKKO 2**).

Muut tutkimukset

Gastroskopia, mikäli potilaalla on jo kirroosi, jotta ruokatorvilaskimolaajentumat voidaan sulkea pois tai hoitaa

Raskaustesti lisääntymiskäisille naisille

Hoito tulisi ensisijaisesti suunnata potilaille, joilla on todettu selkeä maksavaurio (F3–4) sekä potilaille, joilla on C-hepatiittiin liittyviä maksanulkoisia ilmentymiä, esimerkiksi HCV-immunokompleksi, nefropatia tai kryoglobulinemia. Hoito on myös perusteltu F2-tasoista maksafibroosia sairastaville, mutta edenneen maksasairauden merkkien (F0–1) puuttues-

sa hoidon aloittamista voidaan hyvin siirtää (12, 16). Kuten useat muutkin pohjoismaiset keskukset, olemme luopuneet kokonaan ensimmäisen polven proteaasin estäjien, bosepreviirin ja telapreviirin käytöstä niihin liittyvien merkittävien haittavaikutusten ja niiden selkeästi heikomman tehon vuoksi, erityisesti hoitoon vastaamattomilla ja relapsipotilailla.

Akuutti C-hepatiitti. Jopa puolet C-hepatiitin oireisina sairastavista ja 10–15 % kaikista tartunnan saaneista paranee infektiostaan spontaanisti, ja usein kannattaakin odottaa noin kolme kuukautta akuutista infektiosta ennen hoidon aloittamista (17, 18). Hoito voidaan edelleen hyvin toteuttaa yksiläkehoitona PEG-IFN:llä huolimatta siitä, että infektion hoitomahdollisuudet kroonisessakin vaiheessa ovat merkittävästi parantuneet, päivästoin kuin ruotsalaisessa hoitosuosituksessa ehdotetaan (12, 16). Akuutissa vaiheessa ribaviriinin lisääminen lääkitykseen ei paranna hoitotuloksia.

Krooninen C-hepatiitti, genotyypit 2 ja 3. Sofosbuviriin, simepreviirin ja daklatasviirin teho genotyyppiin 3 on selkeästi vähäisempi kuin genotyyppiin 1. Genotyypin 3 hoito uusilla lääkeaineilla onkin osoittautunut kaikkein haastavimmaksi, toisin kuin käytettäessä PEG-IFN:n ja ribaviriinin yhdistelmää (19). Lisäksi genotyyppiin 3 liittyy lisääntynyt riski sekä kirroosin että maksasyövän kehittymiseen (3).

Genotyypeissä 2 ja 3 tavanomaisesti käytetyllä 12–24 viikon PEG-IFN- α 2:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saavutetaan pysyvä hoitovaste keskimäärin 80–90 %:lla aiemmin hoitamattomista potilaista (20). Hoito onkin edelleen ensisijainen vaihtoehto näissä genotyypeissä (TAULUKKO 6). Kun valtaosa hoideutuista potilaista on alle 40-vuotiaita, ja heistä noin 80 % saavuttaa nopean hoitovasteen (HCV-RNA-negatiivisuus neljännellä hoitoviikolla), voidaan pääosa genotyypin 2 ja 3 potilaista hoitaa 12 viikon yhdistelmähoidolla, jonka hinta jää alle 3 000 euroon (21). HYKS:n gastroenterologian klinikassa genotyypin 2 ja 3 potilaat, joilla ei ole hoidon vasta-aiheita, on useimmiten hoidettu ilman maksasairauden vaikeusasteen määrittämistä. Mikäli potilas sen sijaan on 12. hoitoviikolla edelleen HCV-RNA-positiivinen, maksasta otetaan histologinen näyte. Vähintään F2-tason vauriossa hoitoon

yhdistetään 12 viikoksi sofosbuviriin annoksella 400 mg vuorokaudessa (TAULUKKO 6).

Mikäli potilas on aiemmin saanut 12–24 viikon PEG-IFN- α 2:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon vasteetta (relapsi tai hoitoon vastaamattomuus), tulee hoidon aihe arvioida uudelleen ja määrittää maksavaurion aste. Jos vaurio on vähintään F2-tasoinen eikä vasta-aiheita hoidolle todeta, voidaan aloittaa joko interferoni- ja ribaviriinipohjainen yhdistelmähoido tai interferoniton hoito. Jos vasta-aiheita interferonin käytölle ei ole, on ensisijainen hoito sofosbuviriin yhdistettynä PEG-IFN- α 2:een (180 μ g/viikko tai 1,5 μ g/kg/viikko) ja ribaviriiniin (800 mg/vrk). Potilaille, joilla on vasta-aiheita interferonille, on mahdollista antaa sofosbuviriin (400 mg/vrk) ja ribaviriinin painonmukaista (1 000 mg/vrk alle 75 kg painaville ja 1 200 mg/vrk 75 kg tai enemmän painaville) yhdistelmähoidoa 12 viikon ajan tai vaihtoehtoisesti sofosbuviriinia yhdistettynä daklatasviiriin (60 mg/vrk) 24 viikon ajan. Kirroosissa hoito suositellaan aloitettavaksi suoraan sofosbuviriin ja painonmukaisesti annostellun ribaviriinin yhdistelmällä 24 viikon ajan. Toisena vaihtoehtona voidaan käyttää sofosbuviriin ja daklatasviirin yhdistelmää 24 viikon ajan. Sen sijaan simepreviriä ei tule käyttää lainkaan genotyyppien 2 ja 3 potilailla. Genotyypin 2 kirroosipotilaat voidaan hoitaa sofosbuviriin ja ribaviriinin yhdistelmällä 12(–24) viikon hoidolla.

Genotyypeissä 1 ja 4 interferonipohjaiset yhdistelmähoidot ovat edelleen ensisijainen hoitovaihtoehto aiemmin hoitamattomille kirroosia sairastamattomille potilaille. Tämä perustuu ensisijaisesti hoidon lääkekustannuksiin. Ennen hoidon aloittamista suositellaan maksavaurion vaikeusasteen määrittämistä joko elastografialla tai maksabiopsialla, sillä näiden genotyyppien hoitoaika on pidempi ja hoitovaste tavanomaisella kaksoishoidolla huonompi. Hoitoaika on PEG-IFN- α 2:ta ja ribaviriinia (1 000–1 200 mg/vrk) käytettäessä 48 viikkoa, ja pysyvä hoitovaste saavutetaan 40–60 %:ssa tapauksista (22). Nopean hoitovasteen saavuttaneista genotyypin 1 potilaista jopa 90–100 %:lla saadaan pysyvä hoitotulos 24 viikon hoidolla, iästä ja virusmäärästä riippumatta. Näiden potilaiden osuus on eri tutki-

TAULUKKO 6. C-hepatiitin genotyyppien 2 ja 3 hoitokaavio (HYKS:n gastroenterologian klinikka 2014).

Potilasryhmä	Hoito	Kvalitatiivinen HCV-PCR (HCV-NhO)			Hoidon kesto
Aiemmin hoitamattomat (HCV-NhO >15 IU/ml)	PEG-IFN- α /vko ja ribaviriini ¹	4 viikkoa	Ikä (v)	12 viikkoa	12 viikkoa ²
		Negatiivinen	< 40	–	
			≥ 40	–	24 viikkoa
		Positiivinen		Positiivinen ³	Lisäksi sofosbuviri (400 mg x 1) 12 viikkoa (yht. 24 viikkoa)
Aiemmin hoidetut ³ , ei kirroosia	Sofosbuviri ja daklatasviiri				12 viikkoa
Hoitoon vastaamattomat ja relapsipotilaat Interferoni-intolerantit	Sofosbuviri ja ribaviriini				24 viikkoa
Aiemmin hoidetut, kirroosipotilaat	Sofosbuviri, daklatasviiri ja ribaviriini				24 viikkoa
	PEG-IFN- α , ribaviriini ja sofosbuviri				12 viikkoa

¹Ribaviriiniannos on 800 mg/vrk 12 viikon ajan. Sofosbuviriin yhteydessä käytetään painon mukaista ribaviriiniannosta: alle 75 kg painaville 1 000 mg, 75 kg tai enemmän painaville 1 200 mg

²Hoidon kesto on 12 viikkoa, kunhan potilaalla ei ole hoitovastetta heikentäviä tekijöitä kuten kirroosia, metabolista oireyhtymää, insuliiniresistenssiä tai rasvamaksaa

³Ennen hoidon jatkamista on syytä selvittää maksavaurion aste (vrt. genotyyppien 1 ja 4 hoito). PEG-IFN = pegyloitu interferoni

muksissa vaihdellut 9–47 %:n välillä, HYKS:n aineistossa heitä oli peräti 60 %. Mikäli potilassen sijaan on edelleen HCV-RNA-positiivinen viikolla 12, pysyvän hoitovasteen saavuttaminen on erittäin epätodennäköistä (alle 10 %), joten tässä vaiheessa hoitoon kannattaa yhdistää sofosbuviri 12 viikon ajaksi. Toisena vaihtoehtona on käyttää simepreviiriä 12 viikon ajan, jolloin hoito simepreviirillä, PEG-IFN- α 2:lla ja ribaviriinillä aloitetaan samanaikaisesti, ja sitä jatketaan 12 viikkoa, minkä jälkeen jatketaan kaksoishoitoa PEG-IFN- α 2:lla ja ribaviriinillä vielä toiset 12 viikkoa (TAULUKKO 7).

Uudet virusspesifiset lääkkeet ovat selkeästi parantaneet genotyyppiä 1 sairastavien interferoni-ribaviriiniyhdistelmähoitoon reagoimattomien ja relapsipotilaiden hoitotuloksia. Heille suositellaan ensisijaiseksi hoidoksi PEG-IFN- α 2:n, ribaviriinin (1 000–1 200 mg/vrk) ja sofosbuviriin yhdistelmää 12 viikon ajaksi. Mikäli sofosbuviriin sijasta käytetään simepreviiriä, venyy hoidon kokonaispituus 48 viikkoon. Potilaille, jotka eivät siedä interferonihoitoa tai joilla on sen vasta-aiheita, on tarjolla useita eri vaihtoehtoja: sofosbuviri yhdistettynä joko simepreviiriin, daklatasviiriin tai ledipasviiriin (TAULUKKO 3) (23). Kirroosiin edenneen taudin hoidossa voidaan käyttää sofosbuviriä yhdistettynä simepreviiriin ja ribaviriiniin 12 viikon ajan.

Erityisryhmät. Alle 14-vuotiailla lapsilla on Suomessa vuosina 2012 ja 2013 todettu yhteensä 24 C-hepatiittitartuntaa THL:n tartuntatautirekisterin mukaan. Uusia, toisen polven virusspesifisiä lääkkeitä ei toistaiseksi ole tutkittu lapsilla. Lapsipotilaiden hoito perustuu edelleen tavanomaiseen PEG-IFN:n ja ribaviriinin yhdistelmään. Sekä genotyyppien 1 ja 4 että genotyyppien 2 ja 3 hoitoaika on 24 viikkoa. Käytettävä PEG-IFN- α 2a:n annos on 100 μ g/m² ja PEG-IFN- α 2b:n 60 μ g/m² viikossa ja ribaviriinin 15 mg/kg/vrk (16).

HIV-infektio lisää merkittävästi C-hepatiitin aiheuttaman maksakirroosin riskiä, ja hoitoon soveltuvat potilaat tulisi arvioida C-hepatiitin hoitoa ajatellen. Käytettäessä tavanomaista PEG-IFN:n ja ribaviriinin yhdistelmää hoito on kuitenkin selkeästi haasteellisempaa ja hoitotulokset heikompiä. Lisäksi lääkkeiden yhteisvaikutukset potilaiden käyttämän antiretroviraalisen lääkityksen kanssa on huomioitava, kun C-hepatiitin hoitoa aloitetaan. Kokemukset toisen polven virusspesifisistä lääkkeistä ovat toistaiseksi vielä rajalliset. Tuoreessa tutkimuksessa 12 viikon sofosbuviriin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saavutettiin pysyvä hoitovaste genotyyppin mukaan 67–88 %:lla aiemmin hoitamattomista HCV- ja HIV-infektiota sairastavista potilaista sekä 92 %:lla aiemmin hoidetuista potilaista. Näidenkin po-

TAULUKKO 7. C-hepatiitin genotyyppien 1 ja 4 hoitokaavio (HYKS 2014).

Potilasryhmä	Hoito	HCV-Nh-määritys		Hoito	Hoidon kesto
		Viikko 4	Viikko 8		
Aiemmin hoitamattomat, F ≥ 2	PEG-IFN-α2 ja ribaviiriini 1 000–1 200 mg, "lead-in"	Negatiivinen	Negatiivinen	PEG-IFN ja ribaviiriini	24 viikkoa
		Positiivinen	Negatiivinen	PEG-IFN ja ribaviiriini	48 viikkoa
		Positiivinen	Positiivinen	Lisäksi 12 viikon ajan sofosbuviiri 400 mg x 1	20 viikkoa
Aiemmin hoidetut interferoni-intolerantit, F ≥ 2	Sofosbuviiri ja simepreviiri	< 25 IU/ml			12 viikkoa
		≥ 25 IU/ml	Hoidon lopetus		
Kirroosipotilaat	Sofosbuviiri, simepreviiri ja ribaviiriini	< 25 IU/ml			12 viikkoa
		≥ 25 IU/ml	Hoidon lopetus		

PEG-IFN = pegyloitu interferoni

tilaiden hoitomahdollisuudet ja -tulokset siis paranevat uusien lääkkeitten myötä (24).

Maksansiirtoharkinnassa olevat C-hepatiittipotilaat tulee hoitaa ennen siirtoa siirteen infektoitumisen estämiseksi. Näistä potilaista useimpien kirroosi on pitkälle edennyt, eivätkä he siedä interferonipohjaisia hoitoja. Hoitona käytetään toisen polven virusspesifisiä lääkeyhdistelmiä genotyyppin mukaan. Mikäli potilas on siirron jälkeen edelleen C-hepatiitti-positiivinen, tulee maksavaurion kehittymistä seurata maksan kudoksenäytteistä, ja antiviraalinen interferoniton hoito aloittaa mielellään jo ensimmäisen vuoden kuluessa siirron jälkeen. Viruksen onnistuneen häädön on osoitettu parantavan merkittävästi sekä potilaan että siirteen ennustetta. Suomessa on tehty maksansiirto 19:lle C-hepatiitti-positiiviselle potilaalle, joista 17 on elossa. Näistäkin hoito on aloitettu niille, joilla on selkeä C-hepatiittiin liittyvä maksavaurio.

Hoidon seuranta

Mikäli käytetään interferoni- ja ribaviiriinipohjaisia yhdistelmähoitoja, määräytyy seuranta hoidon aikana näiden lääkkeiden mukaan. Sen sijaan uusia interferonittomia toisen polven virusspesifisiä lääkkeitä käytettäessä on seurannan tarve vähäiset haittavaikutukset huomioiden merkittävästi pienempi. Ennen hoitoa tehtävät tutkimukset on esitetty **TAULUKOSSA 5**. Hoidon aikana seurataan neljän viikon välein HCV-RNA- ja hemoglobiinipitoisuuksia, valkosolu- ja verihiutalemääriä sekä ALAT- ja

kreatiniinipitoisuuksia. Hoidon päättyessä määritetään aina HCV-RNA-pitoisuus. Simepreviiriä sisältäviä yhdistelmähoitoja käytettäessä hoito on lopetettava, mikäli HCV-RNA-pitoisuus ei ole pienentynyt alle arvon 25 IU/ml neljä viikkoa hoidon alusta.

Pysyvä hoitovaste voidaan nykyään määrittää jo 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Tämä 12 viikon vaste näyttää ennustavan viruksen pysyvää eradikaatiota yhtä luotettavasti kuin aiemmin käytetty kuuden kuukauden hoitovastekin (SVR = 24) (25). Uusi pysyvän hoitovasteen määrittämisen ajankohta tulee ottaa Suomessakin käyttöön.

Lopuksi

Uudet toisen ja kolmannen polven virusspesifiset interferonittomat lääkkeet mullistavat C-hepatiitin hoidon. Hoidon aiheet ja tavoitteet muuttuvat maksasairauden komplikaatioiden ehkäisystä ja infektiioon liittyvän maksaperäisen kuolleisuuden vähentämisestä infektiion hoitoon tartuttavuuden rajaamiseksi ja C-hepatiitin hävittämiseen väestöstä. Lyhenevät hoitoajat, vähäiset haittavaikutukset ja vähentynyt tarve hoidon aikaiseen laboratorioseurantaan johtavat siihen, että C-hepatiitin hoito siirtyy tulevaisuudessa avoterveydenhuollon vastuulle ja toteutettavaksi.

Tällä hetkellä toisen polven lääkkeiden kustannukset ovat kuitenkin niin korkeat, että hoito on suunnattava ensisijaisesti niille potilaille, jotka edenneen maksasairautensa vuoksi hyötyvät hoidosta eniten. Uusien lääkkeiden

kalleus on herättänyt paljon keskustelua lääkkeiden hinnoittelun periaatteista ja niistä kustannuksista, joilla uudet hoidot voidaan ottaa käyttöön ja yhteiskunnan maksettaviksi (26). Olemme nyt tilanteessa, jossa meillä on työkalut C-hepatiitin hoitamiseksi muttei varaa niiden laajamittaiseen käyttöön.

Hoidon aiheiden laajentaminen maksasairauden hoidosta oireettomiin kantajiin taruttavuuden vähentämiseksi on merkittävä terveystaloudellinen päätös niukkojen resurssien huomattavasta uudelleenohjauksesta ja edel-

lyttää laaja-alaista yhteiskunnallista keskustelua sekä terveydenhuollon että kuntapäätäjien kesken. ■

MARTTI FÄRKKILÄ, professori, ylilääkäri

Helsingin yliopisto, kliininen laitos

HYKS, medisiininen tulosyksikkö, gastroenterologian klinikka

SIDONNAISUDET

Asiantuntijapalkkio (MSD, Abbvie, Hospira, Janssen, Medivir), luontopalkkio (Janssen, Viofor Pharma, Astellas Pharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Abbvie, Janssen, Tillots Pharma), muu palkkio (Abbvie)

KIRJALLISUUTTA

1. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:535–46.
2. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–31.
3. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60:98–105.
4. Nieminen U, Arkkila PE, Kärkkäinen P, Färkkilä MA. Effect of steatosis and inflammation on liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:153–8.
5. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–92.
6. Manns MP, Cornberg M. Sofosbuvir: the final nail in the coffin for hepatitis C? *Lancet Infect Dis* 2013;13:378–9.
7. Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Res* 2014;105:64–71.
8. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, ym. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–92.
9. Andreone P, Colombo MG, Enejesa JV, ym. ABT-450, Ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359–65.

10. Sulkowski MS, Bourlière M, Bronowicki JP, ym. Faldaprevir combined with peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology* 2013;57:2155–63.
11. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, ym. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–88.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014;61:373–95.
13. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [verkko-dokumentti]. AASLD, IDSA 2014. <http://hcvguidelines.org/>.
14. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization 2014. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>.
15. Miller MH, Agarwal K, Austin A, ym. Review article: 2014 UK consensus guidelines – hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1363–75.
16. Läkemedelsbehandling av hepatitis C virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag [verkko-dokumentti]. Information från Läkemedelsverket 2014. www.lakemedelsverket.se/upload/halsoochsjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf.
17. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008;372:321–32.
18. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, ym. Spontaneous viral clearance in

patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60–4.

19. Ampuero J, Romero-Gómez M, Reddy KR. Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:686–98.
20. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, ym. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124–34.
21. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, ym. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008;47:1837–45.
22. Färkkilä M. C-hepatiitin hoito: miten ja milloin? *Duodecim* 2010;126:41–8.
23. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, ym. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–93.
24. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, ym. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353–61.
25. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, ym. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–6.
26. Cohen J. Pharmaceuticals. Advocates protest the cost of a hepatitis C cure. *Science* 2013;342:1302–3.
27. Pharmacia Fennica. www.laaketietokeskus.fi

Summary

New drugs for hepatitis C

Hepatitis C is an important risk factor of hepatocellular carcinoma and in Europe the most common cause of liver transplantation performed due to cirrhosis. Pharmacologic therapy of hepatitis C has long been based on the combination of pegylated interferon and ribavirin. Telaprevir and boseprevir improved the treatment options of relapse patients in particular, but their use has been limited by adverse effects, among other things. The second-generation virus-specific drugs that are now becoming available revolutionize the treatment of hepatitis C. They are orally administrable and as combinations effective against all genotypes. The price of these drugs is, however, notably high.