

# Ηπατίτιδα C

## Ψυχογυιού Μήνα

Επικ Καθηγήτρια Παθολογίας Λοιμώξεων  
Α΄ΠΚ, Λαϊκό Νοσοκομείο

**Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Λοιμώξεων**  
Με Διεθνή Συμμετοχή

10-11 ΜΑΪΟΥ 2019

Ένισια Υγεία και Λοιμώξεις  
στη Λεσκήνη της Μεσογείου  
Οστική Έλλειμμα και Λοίμωξη

Ξενοδοχείο  
Royal Olympic  
Αθήνα

Διοργάνωση:  
Μεσογειακό Ινστιτούτο  
Μελέτης και  
Εκπαίδευσης στις  
Λοιμώξεις

Υπεσυνεργασία με την:  
Ορθοπαιδική Κλινική ΓΝΑ  
«ΛΑΪΚΟ»

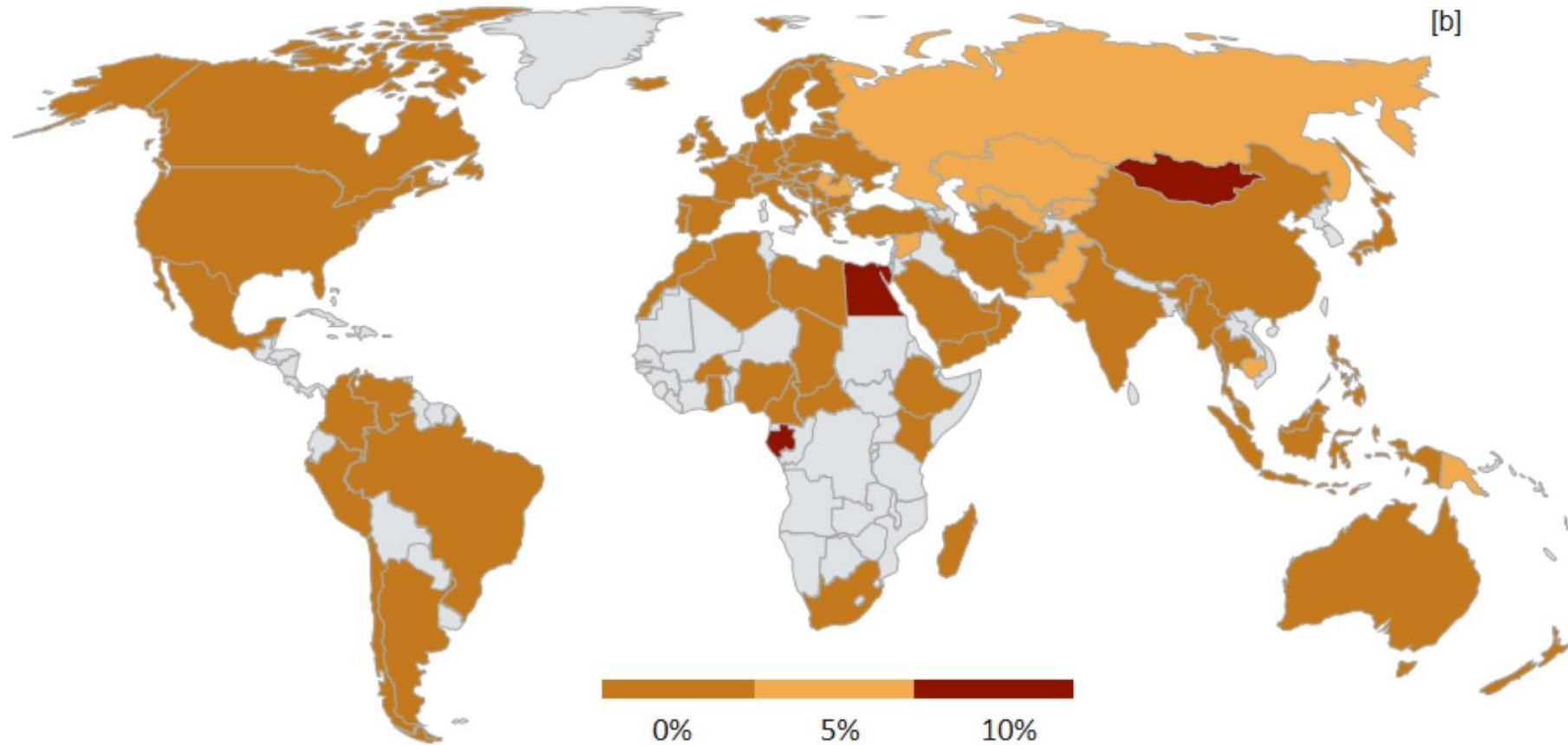
ΠΡΟΣΧΕΔΙΟ  
Οργάνωση: Παπαγεωργίου  
Μαραθόπουλων 25, 115 124 / Μαρούσι  
Τ: 210 6827405, 210 6839690 | Φ: 210 6827409  
E: mmantala@img.gr / W: www.img.gr



# Worldwide HCV Prevalence (2015)

---

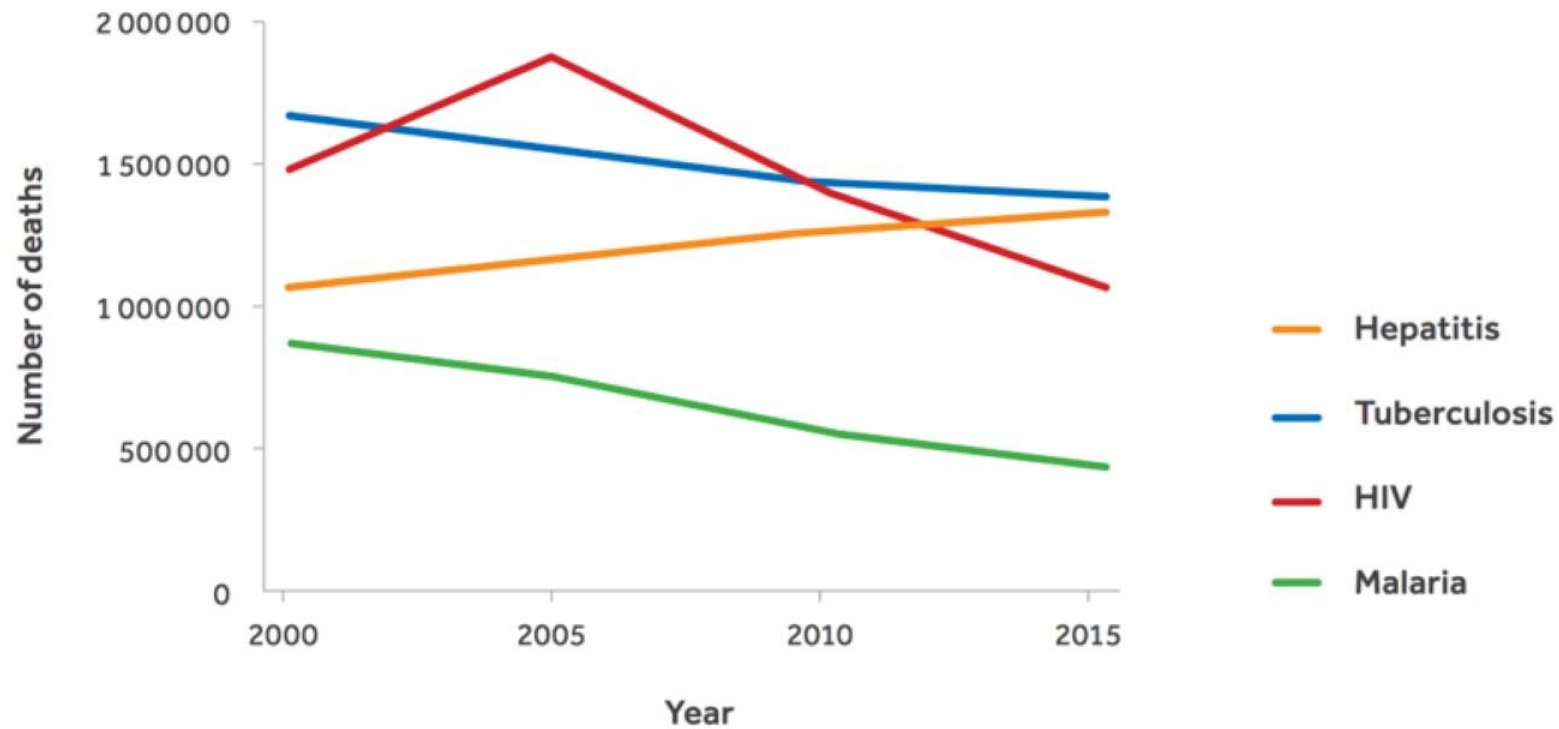
**Estimated Worldwide Prevalence: 71 million<sup>[a]</sup>**



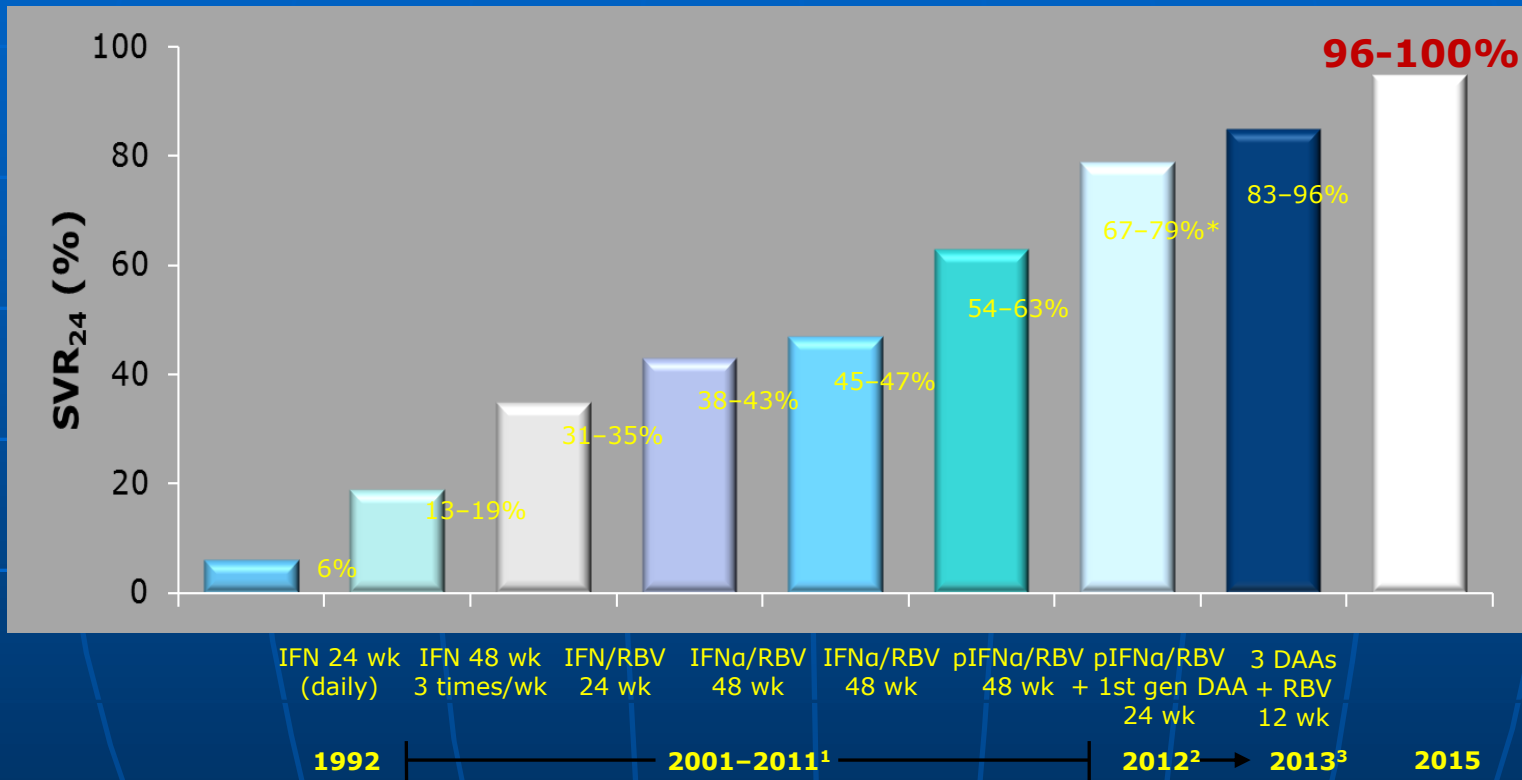
a. WHO Global Hepatitis Report 2017; b. CDA Foundation. Hepatitis C map.

# Global Annual Mortality

---



# HCV λοίμωξη: Ύαση στην εποχή των νέων αντιϊκών (DAAs)

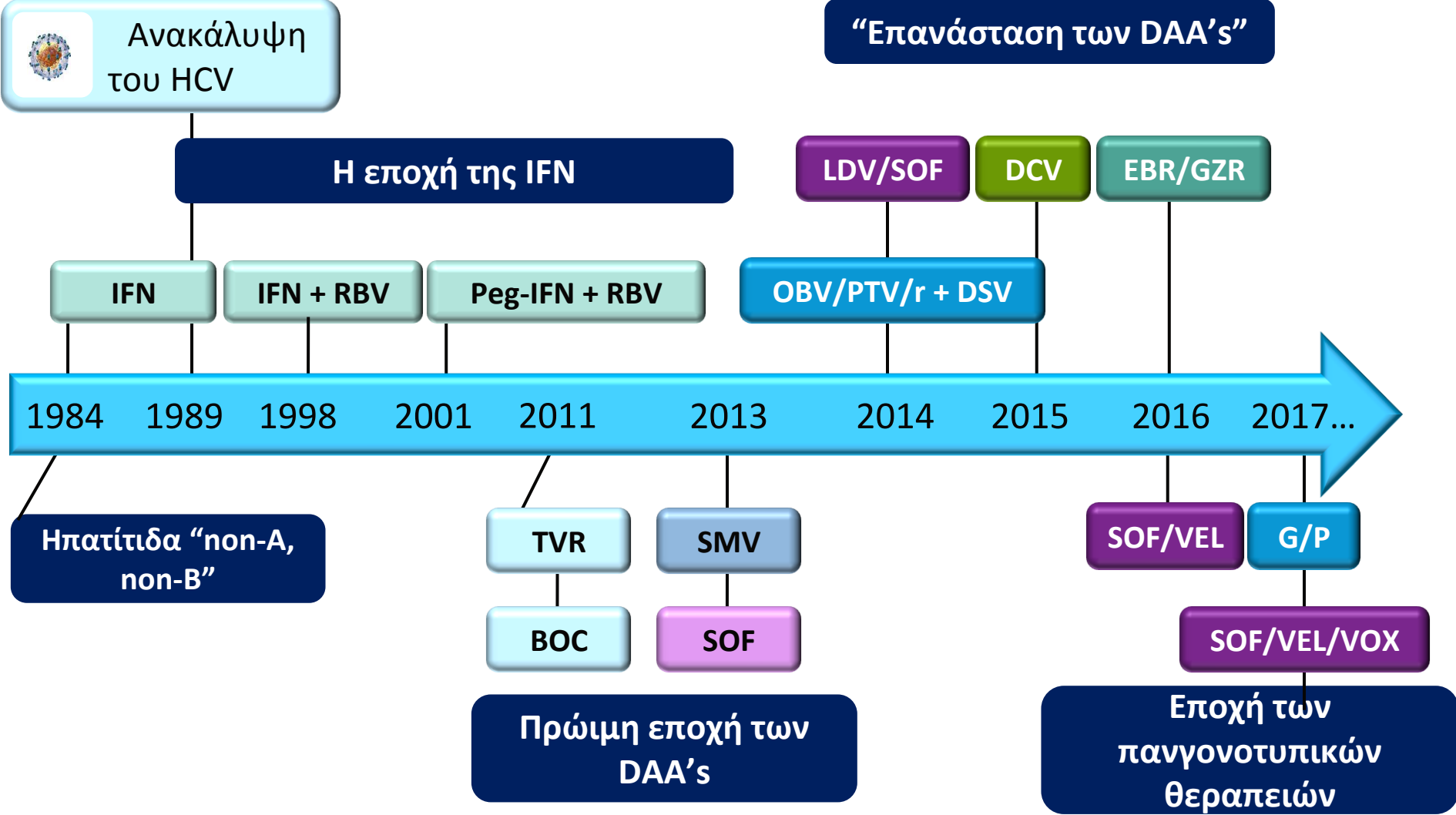


DAA, direct-acting antiviral; IFN, interferon; RBV, ribavirin

1. Adapted from Manns MP, et al. Gut 2006;55:1350-9. 2. Tran TT. Am J Manag Care 2012;18(14 Suppl):S340-9.

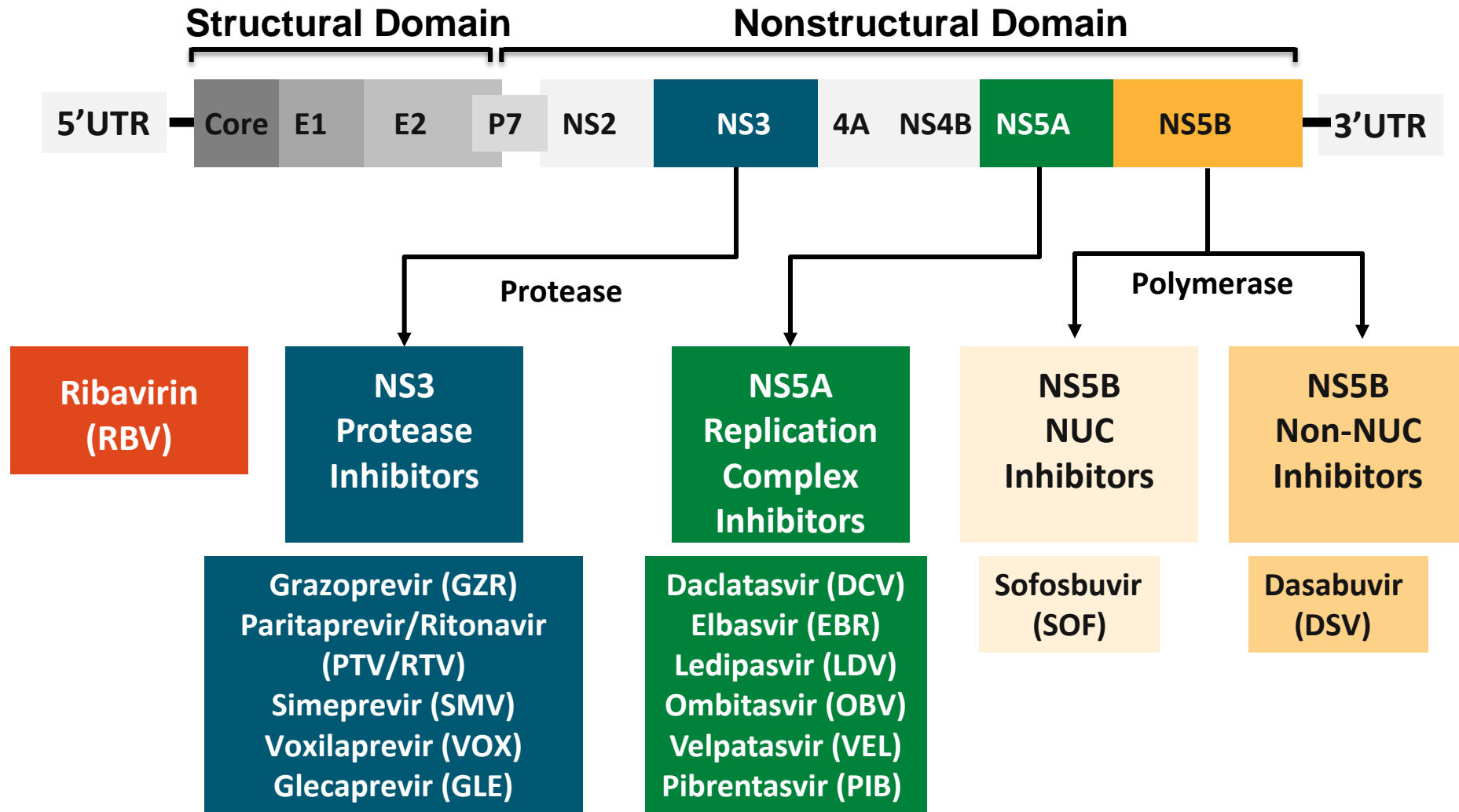
3. Kowdley KV et al. EASL 2013, oral 3. URL: [http://www.natap.org/2013/EASL/EASL\\_106.htm](http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_106.htm).

# Εξέλιξη της θεραπείας για τον HCV μέσα στα τελευταία 20 χρόνια



Pawlotsky JM, et al. *J Hepatol* 2016; **62**: S87–99; Manns M, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2017;**3**:1–19.

# Θεραπεία HCV: Protease, Polymerase, και NS5A Inhibitors



# Στόχοι αντιικής θεραπείας σε χρόνια ηπατίτιδα C

## Ιολογική κάθαρση



### Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR)

Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού (<10 IU/ml) τουλάχιστον στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας ή 24 μετά

# Στόχος

Η μείωση της θνητότητας από όλα τα αίτια καθώς και από τα σχετιζόμενα με το ήπαρ (τελικού σταδίου ηπατική νόσος και ΗΚΚ) και η βελτίωση της ποιότητας της ζωής

- Μείωση της νεκροφλεγμονώδους αντίδρασης
- Αναστολή της εξέλιξης της ηπατικής νόσου
- Η SVR σχετίζεται με 70% μείωση του κινδύνου για ΗΚΚ
- Η SVR σχετίζεται με 90% μείωση του κινδύνου για σχετιζόμενη με ηπατική νόσο θνητότητα και ηπατική μεταμόσχευση
- Μείωση των εξωηπατικών εκδηλώσεων (κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα)
- Μείωση του κινδύνου για NHL και άλλα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- **TasP (μείωση της περαιτέρω μετάδοσης)**



# Ενδείξεις Θεραπείας HCV λοίμωξης

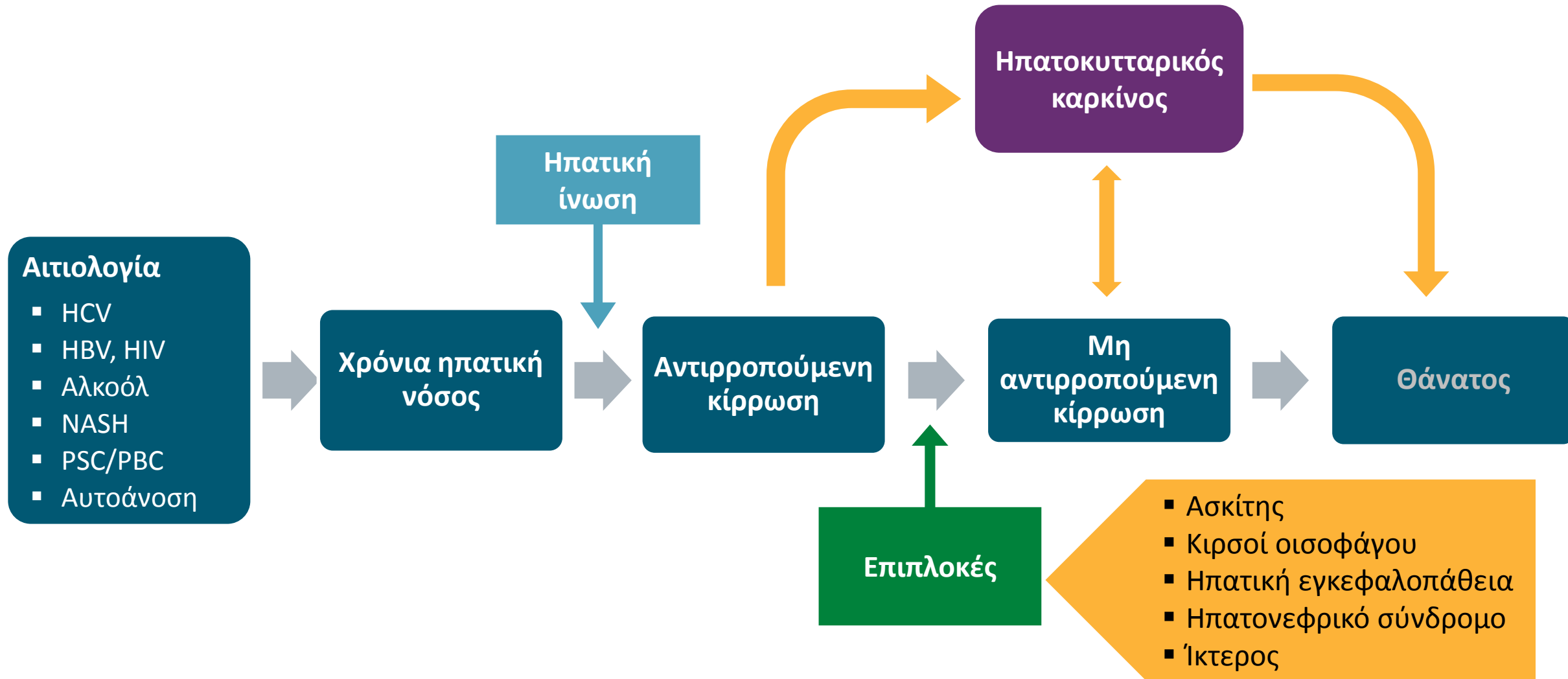
- 1. Όλοι οι ασθενείς με HCV λοίμωξη
- *2. Χωρίς καθυστέρηση:*
  - Σημαντική ίνωση ή κίρρωση (F2-F4)
  - Εξωηπατικές εκδηλώσεις (HCV κρουσφαιριναιμία, HCV νεφροπάθεια, non-Hodgkin Λέμφωμα)
  - Child-Pugh B ή C κίρρωση με ένδειξη μεταμόσχευσης
  - Ηπατική μεταμόσχευση
  - HBV συλλοίμωξη, διαβήτης
  - Άτομα με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της νόσου (PWID, MSM, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, HD, κρατούμενοι σε σωφρονιστικά ιδρύματα)

# Αξιολόγηση προ θεραπείας

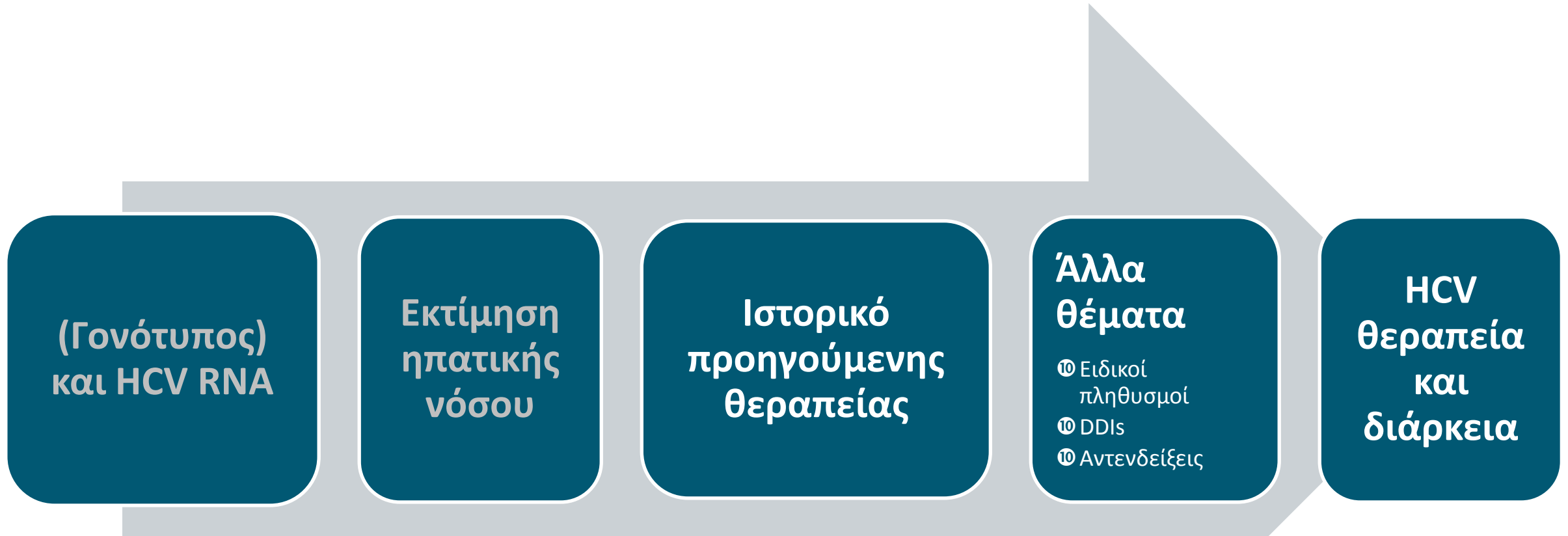
(Γονότυπος) και  
HCV RNA

Εκτίμηση  
ηπατικής νόσου

# Φυσική ιστορία ηπατικής νόσου



# HCV Workup προ Θεραπείας



# Treatment recommendations for TN and TE\* patients without cirrhosis

		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/ VOX	LDV/SOF	GZR/EBR	OBV/PTV/r+ DSV
GT1a	TN	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
GT1b	TN	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	TE	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
GT2	TN	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	No	No
GT3	TN	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No
GT4	TN	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	No	No
GT5	TN	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	No	No
GT6	TN	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	No	No

## Treatment recommendations for TN and TE patients with compensated cirrhosis

		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	LDV/SOF	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
GT1a	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
GT1b	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	TE	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
GT2	TN	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No
GT3	TN	No	12 wk	12 wk	No	No	No
	TE	No	16 wk	12 wk	No	No	No
GT4	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No
GT5	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No
GT6	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No

# Sofosbuvir/Velpatasvir

## ■ Φαρμακολογία

- SOF: NS5B polymerase inhibitor
- VEL: NS5A inhibitor

## ■ Φαρμακοκινητική

- **Όχι σε eGFR < 30 mL/min**

## ■ Δοσολογία

- 1 tablet καθημερινά
- ± Ribavirin

## ■ DDIs

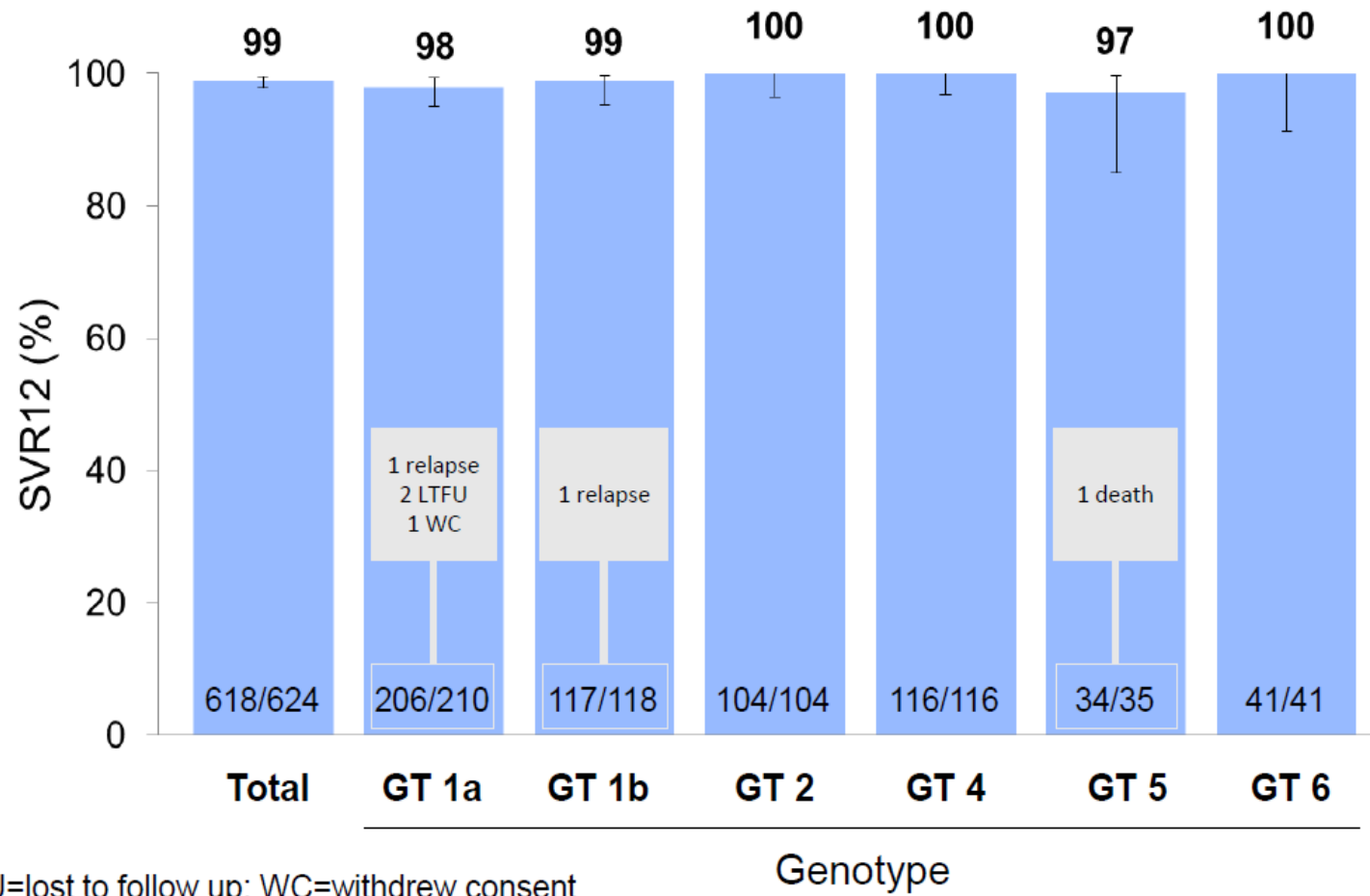
- **Acid-reducing agents (antacids, PPIs, H<sub>2</sub> blockers)**
- Anticonvulsants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital)
- Rifampin
- St John's wort

## ■ Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία
- **Βραδυκαρδία (με amiodarone)**

ASTRAL-1 (SOF/VEL x 12 weeks)

## SOF/VEL for 12 Weeks in GT 1, 2, 4, 5 and 6 HCV: SVR by Genotype



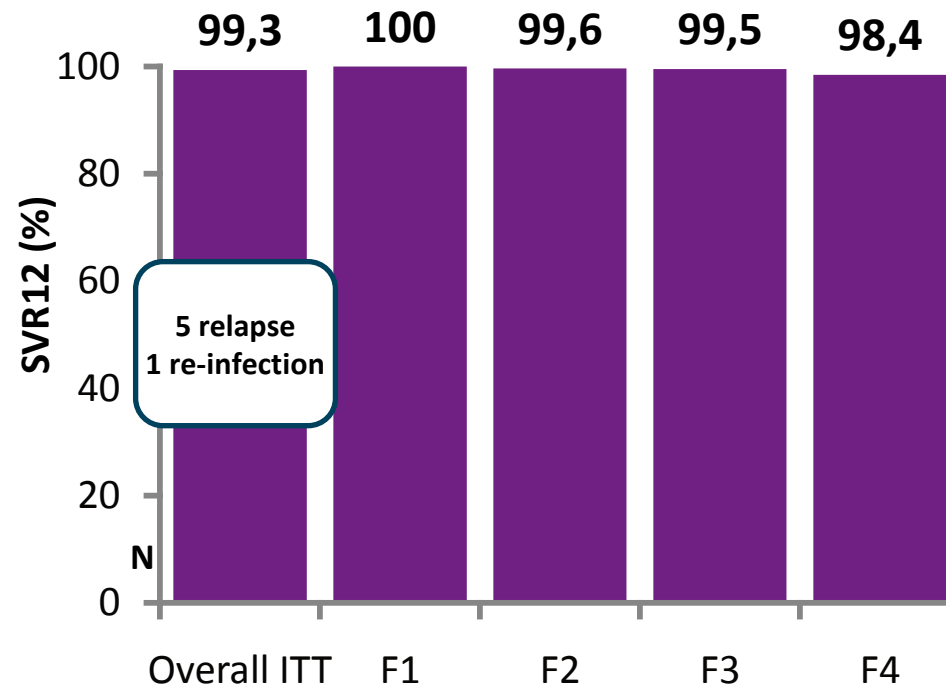
LTFU=lost to follow up; WC=withdrew consent

Feld JJ, et al. N Engl J Med 2015;373:2599–2607.



# Υψηλά ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση – Θεραπεία με SOF/VEL για 12w

A real-world analysis of HCV GT1–4-infected patients with or without cirrhosis who initiated SOF/VEL for 12 weeks at Italian (Puglia) clinics from May 15 to November 1, 2017 (N = 909\*)



Safety	N = 909
Any emergent AE	74
Discontinuation of treatment	0
Deaths after post-treatment Week 12	2

SOF/VEL for 12 weeks is an effective treatment option regardless of baseline fibrosis status and genotype

ITT, Intent-to-Treat.

\* 3% of patients were CP A6/B7–9 and received SOF/VEL + RBV for 12 weeks.

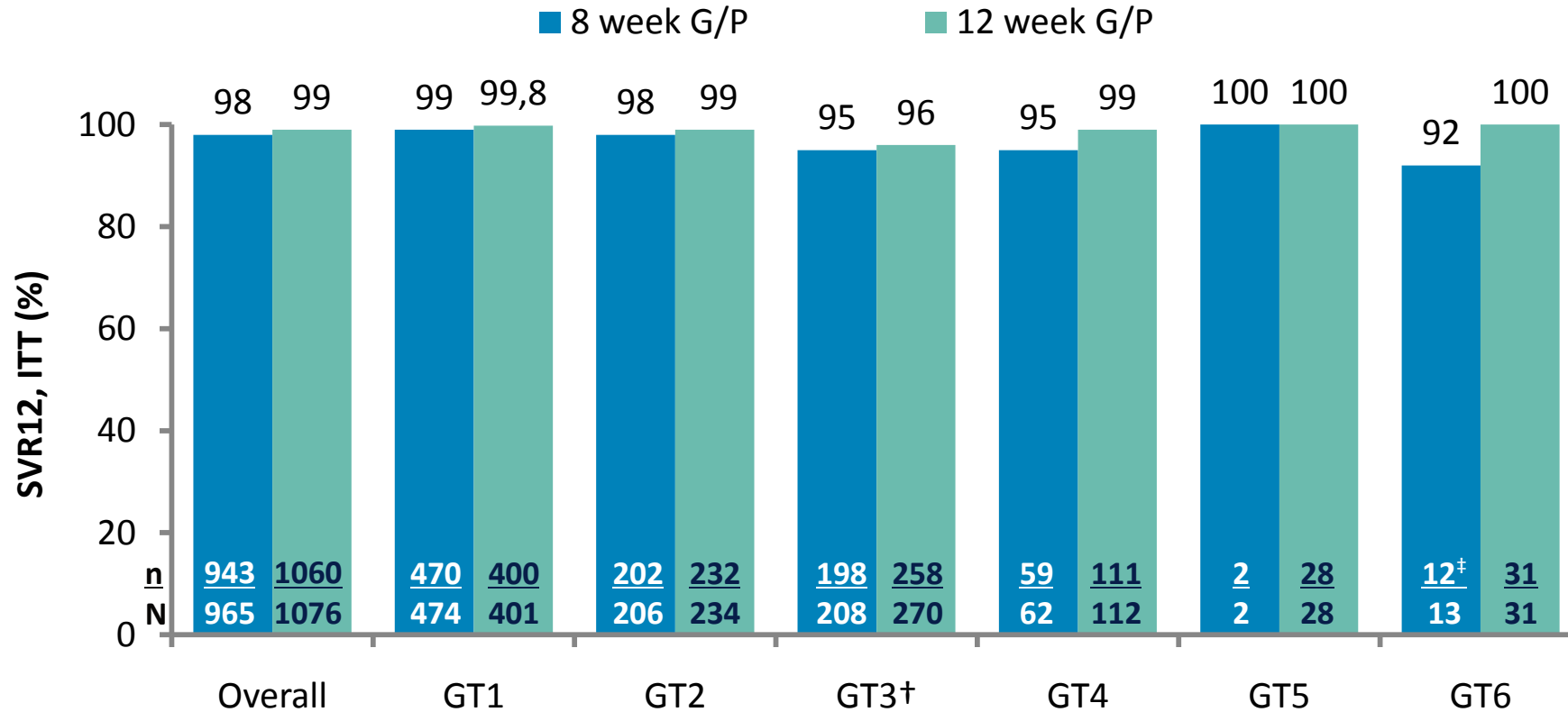
Mangia A, et al. *J Hepatol* 2018; **68**: S273–S274.

# Glecaprevir/Pibrentasvir

- **Φαρμακολογία**
  - GLE: NS3/4A protease inhibitor
  - PIB: NS5A inhibitor
- **Φαρμακοκινητική**
  - CYP3A
  - **Μπορεί να δοθεί σε νεφρική ανεπάρκεια**
- **Δοσολογία**
  - 3 tablets καθημερινά με φαγητό
- **DDIs**
  - Rifampin/atazanavir
  - Carbamazepine/phenytoin
  - Efavirenz
  - Statins
  - St John's wort
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**
  - Κεφαλαλγία, κόπωση, ναυτία, διάρροια, εξασθένιση
  - Αύξηση bilirubin/ALT
  - **Δεν συνιστάται σε CTP class B; Αντένδειξη σε CTP class C**

## 8 and 12 Weeks of G/P in HCV Genotype 1–6 Infected Patients without Cirrhosis (Efficacy ITT)

Integrated efficacy analysis of 8 or 12 weeks' G/P treatment in non-cirrhotic patients with GT1–6 infection across nine phase 2 or 3 clinical trials\*



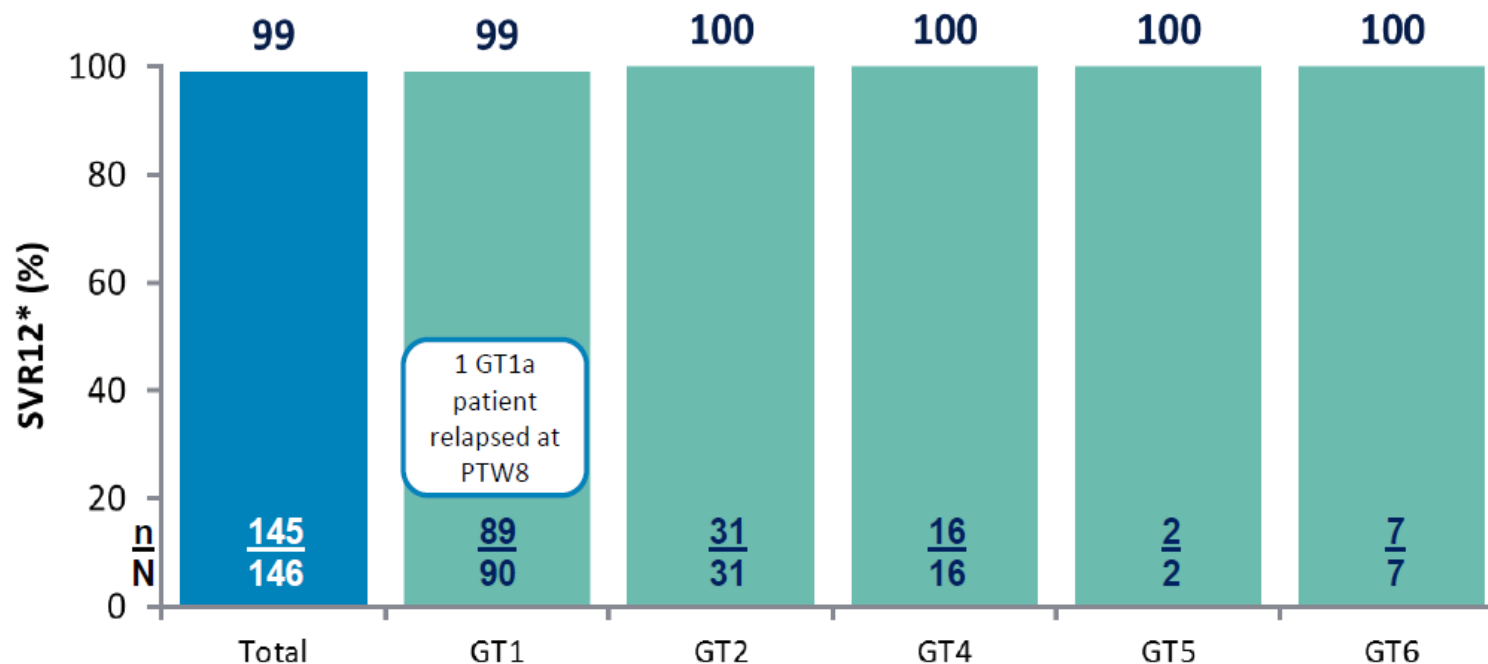
ITT, intent-to-treat.

\* EXPEDITION-2 and-4, ENDURANCE 1, 2, 3 and 4, SURVEYOR-I Part 2, SURVEYOR-II Parts 1, 2, and 4;

<sup>†</sup> All GT3 patients were treatment-naive;

<sup>‡</sup> Patient missing SVR data returned after post-treatment week 12 and had achieved HCV RNA <lower limit of quantification.

## EXPEDITION-I: 12-week G/P for of Chronic HCV GT1, 2, 4, 5 or 6 Infection in Adults with Compensated Cirrhosis (Efficacy)



**G/P treatment achieved high SVR rates regardless of baseline patient or viral characteristics**

d/c, discontinuation; PTW, post-treatment Week; RAS, resistance-associated substitution.

\* SVR12 ITT and mITT are the same.

Forns X, et al. Lancet ID 2017; 17:1062–1068.

# Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

## ■ Φαρμακολογία

- SOF: NS5B polymerase inhibitor
- VEL: NS5A inhibitor
- VOX: NS3/4A protease inhibitor

## ■ Φαρμακοκινητική

- SOF μεταβολίζεται μέσω νεφρών
- VEL/VOX CYP3A και CYP2B/C
- **Όχι σε eGFR < 30 mL/min**

## ■ Δοσολογία

- 1 tablet καθημερινά με φαγητό

## ■ DDIs

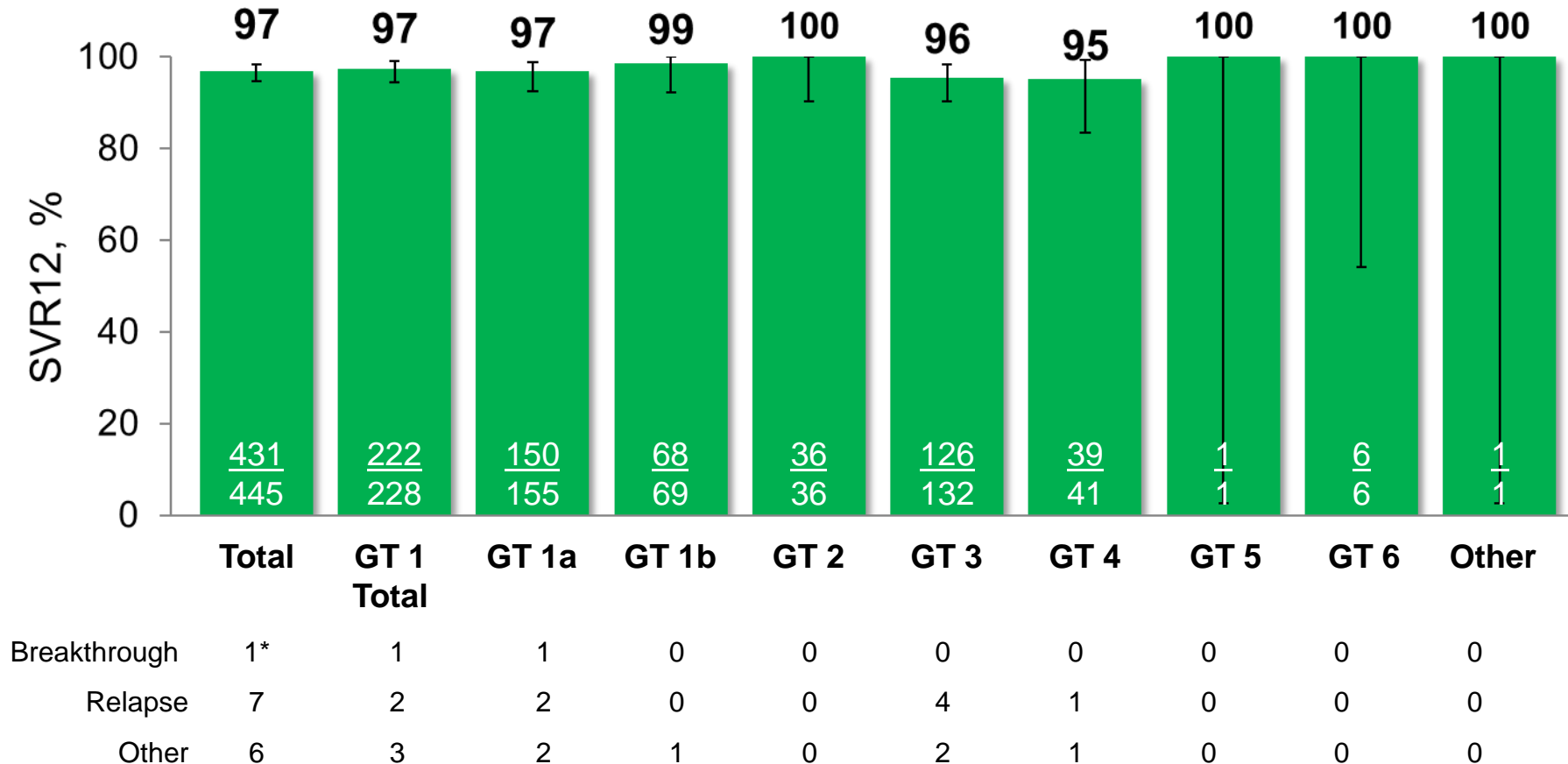
- **Acid-reducing agents (antacids, PPIs, H<sub>2</sub> blockers)**
- Anticonvulsants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital)
- Rifampin/rifabutin

## ■ Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, διάρροια
- **Βραδυκαρδία (με amiodarone)**
- **Όχι σε μη αντιροπούμενη κίρρωση (CTP class B or C)**



## Efficacy of SOF/VEL/VOX for 12 Weeks in DAA-Experienced Patients



**The SVR12 rate was 97% (431/445) in DAA-experienced patients treated with SOF/VEL/VOX for 12 weeks; Rates were similar regardless of genotype**

## Treatment recommendations for HCV patients with decompensated cirrhosis

- **Protease inhibitors** are contraindicated
- **SOF/LDV, SOF/VEL**: the only DAA options
- **Addition of RBV** increases the SVR rates

# HCV in patients with renal impairment

	Drug doses in reduced Creatinine Clearance (CrCl)
Ribavirin	200/400 mg /24/24h - CrCl 30-50 ml/min 200 mg /24h - CrCl <30 ml/min
Sofosbuvir (/Ledipasvir, /Velpatasvir, /Velpatasvir/Voxilaprevir)	No change for CrCl ≥30 ml/min <u>Contraindicated for CrCl &lt;30 ml/min</u>
Paritaprevir/r/Ombitasvir, Dasabuvir	No change
Grazoprevir/Elbasvir	No change
Glecaprevir/Pibrentasvir	No change



# HIV/HCV Drug–Drug Interactions

ARV(s)	GLE/PIB	GZR/EBR	SOF/LDV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
ATV + (RTV or COBI)	X	X	✓*	✓*	X
DRV + (RTV or COBI)	X	X	✓*	✓*	✓*†‡
LPV + RTV	X	X	✓*	✓*	X
EFV	X	X	✓*	X	X
RPV	✓	✓	✓*	✓	✓
BIC	✓	✓	✓	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>†</sup>
DTG	✓	✓	✓*	✓	✓
RAL	✓	✓	✓	✓	✓
EVG/COBI/FTC/TDF	✓* <sup>†</sup>	X	X	✓*	✓* <sup>†</sup>
EVG/COBI/FTC/TAF	✓ <sup>†</sup>	X	✓	✓	✓ <sup>†</sup>
3TC/ABC	✓	✓	✓	✓	✓
TAF or TDF	✓	✓	✓*	✓*	✓*

Συγχρόνηση HCV και HIV PIs δεν συνιστάται

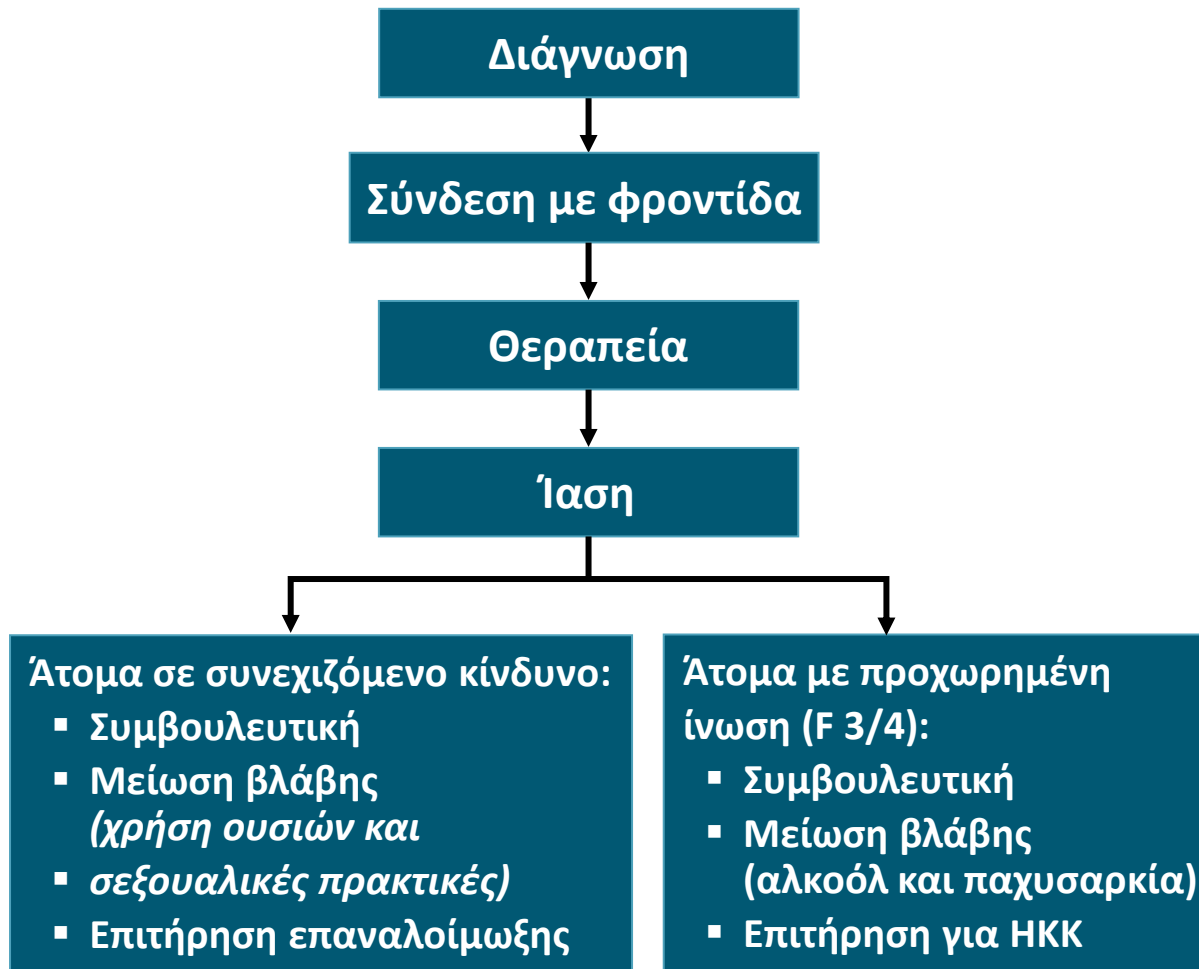
\*Monitor for tenofovir toxicity if used with TDF. <sup>†</sup>No clinically significant drug interaction per prescribing information. <sup>‡</sup>Guidelines recommend monitoring liver enzymes owing to lack of clinical safety data. <sup>§</sup>No information in prescribing information.

# Επιλογές το 2018-2019: AASLD/IDSA- EASL Θεραπευτικά σχήματα HCV

Regimen	Approved Genotypes
Elbasvir/grazoprevir	1, 4
Ledipasvir/sofosbuvir	1, 4, 5, 6
Sofosbuvir/velpatasvir	1, 2, 3, 4, 5, 6
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	1, 2, 3, 4, 5, 6
Glecaprevir/pibrentasvir	1, 2, 3, 4, 5, 6

- Ένα χάπι ή 3-χάπια, μια φορά ημερησίως
  - Αποτελεσματική θεραπεία για κάθε γονότυπο
  - **Θεραπευτικά ποσοστά > 95% ή και υψηλότερα, ακόμη και χωρίς ribavirin**
- Διάρκεια θεραπείας 8-12 εβδομάδες για όλους τους πρωτοθεραπευόμενους, μη κίρρωτικούς ασθενείς

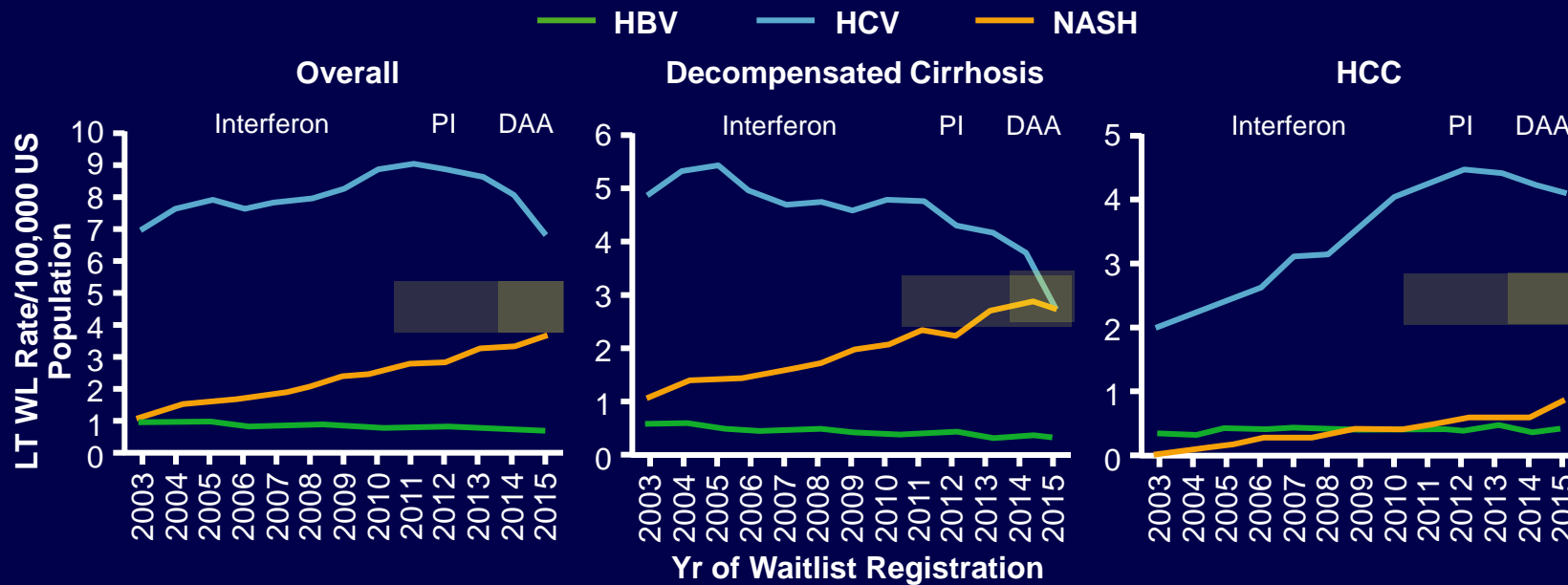
# Η παρακολούθηση συνεχίζεται και μετά το πέρας της HCV θεραπείας και της επίτευξης SVR



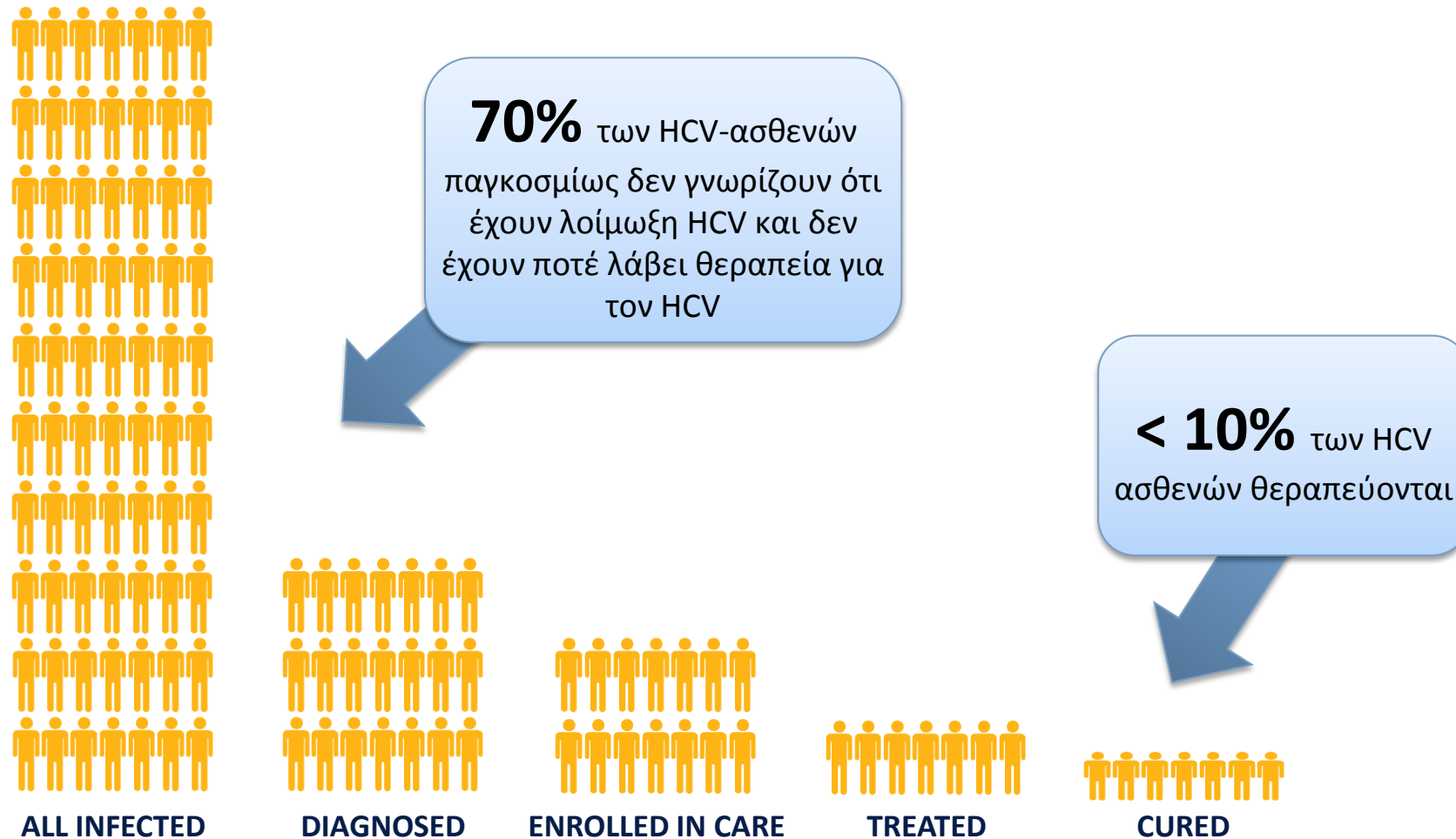
Χαρακτηριστικά	Παρακολούθηση μετά από SVR
Όχι προχωρημένη ίνωση (Metavir F0-F2), όχι ή χαμηλός κίνδυνος για επαναλοίμωξη HCV	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Καθιερωμένη φροντίδα, χωρίς ιδιαιτερότητες</li></ul>
Προχωρημένη ίνωση (Metavir F3 ή F4)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Υπερηχογράφημα για ΗΚΚ κάθε 6 μήνες ± AFP</li></ul>
Μέτριος ή υψηλός κίνδυνος για επαναλοίμωξη	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Μείωση βλάβης</li><li>▪ HCV RNA κάθε 12 μήνες</li></ul>

# Μείωση της λίστας αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος λόγω χρόνιας HCV στην εποχή των HCV DAAs

- Cohort study of 47,591 adults wait-listed for liver transplant in Scientific Registry of Transplant Recipients database from 2003-2015
  - LT WL rate for HCV secondary to decompensated cirrhosis **decreased 32% in DAA vs IFN era**



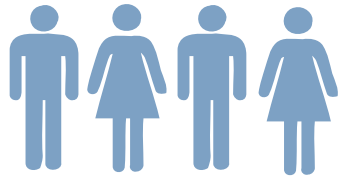
# Σημαντικά κενά στον καταρράκτη της φροντίδας της HCV λοίμωξης



WHO Global Hepatitis Report, 2017. Available at:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> (accessed May 2018).

# Screening στην Ελλάδα



~80% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη στην Ελλάδα δεν έχουν διαγνωσθεί (ή δεν γνωρίζουν για τη λοίμωξη τους)\*



1945–1980

73% των ασθενών με HCV λοίμωξη στην Ελλάδα έχουν γεννηθεί μεταξύ 1940 και 1970\*



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

**Έχεις γεννηθεί** μεταξύ  
**1945-1980;**

**Κάνε έλεγχο  
για την ηπατίτιδα C!**

**Τώρα υπάρχει θεραπεία.  
Μπορείς να ιαθείς!**



\*Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Ηπατίτιδας C (Accessed July 2018); Available at

<http://www.moh.gov.gr/articles/ministry/grafeio-typoy/press-releases/4865-ethniko-sxedio-drashs-gia-thn-antimetwpish-ths-hpatitidas-c>

# Ασθενείς με δυσκολία στην σύνδεση – ποια είναι τα χαρακτηριστικά τους;



1. McGowan CE & Fried MW. *Liver Int* 2012; **32**(Suppl 1):151–156;
2. Mendes LC, et al. *Braz J Med Biol Res* 2016; **49**:e5455;
3. Miller L, et al. AASLD 2016 (abstract 763);
4. Muir AJ & Naggie S. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**:2166–2172;
5. Evon DM, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**:1163–1173;
6. Butt G, et al. *ISRN Nurs* 2013; **2013**:579529; 7. Arora S, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:2199–2207;
8. McGowan CE, et al. *Hepatology* 2013; **57**:1325–1332.

# Πώς θα πετύχουμε τους στόχους του WHO για το 2030 και θα εξαλείψουμε την HCV λοίμωξη;



## DAA Θεραπεία

- Αποτελεσματική
- Καλά ανεκτή
- 8-12 εβδομάδων αγωγή
- Απλοί θεραπευτικοί αλγόριθμοι

✓  
Οι DAAs επιτυγχάνουν υψηλή  
θεραπευτική επιτυχία



## Συνεχές της φροντίδας

- Έλεγχος και διάγνωση των ασθενών με λοίμωξη
- Πρόσβαση και σύνδεση με την φροντίδα
- Πρόσβαση και έναρξη θεραπείας

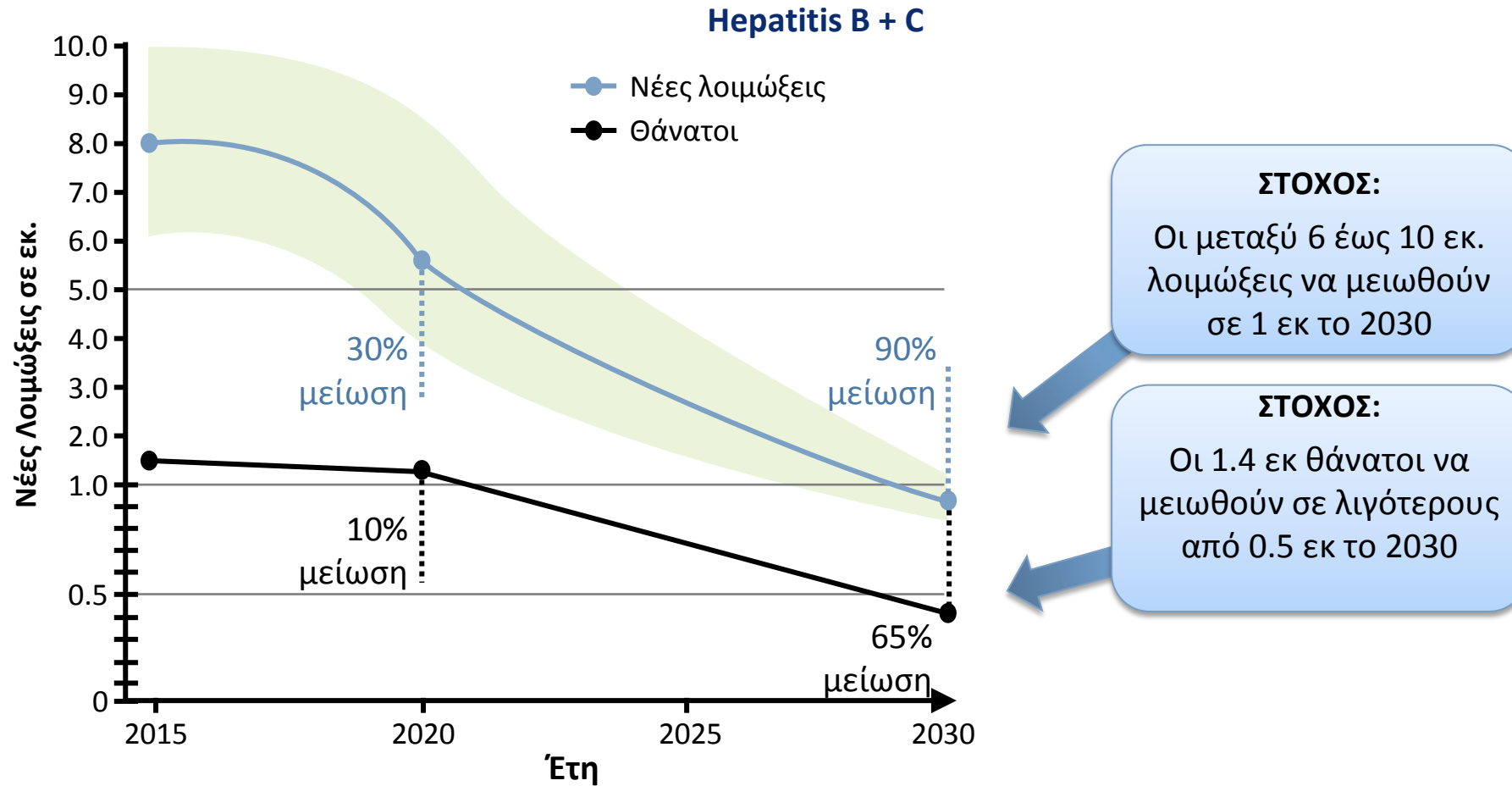
Η βελτίωση στα στάδια της φροντίδας είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί εξάλειψη της HCV λοίμωξης...

Manns M, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:1–19;  
WHO Global Hepatitis Report, 2017. Available at:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> (accessed May 2018).

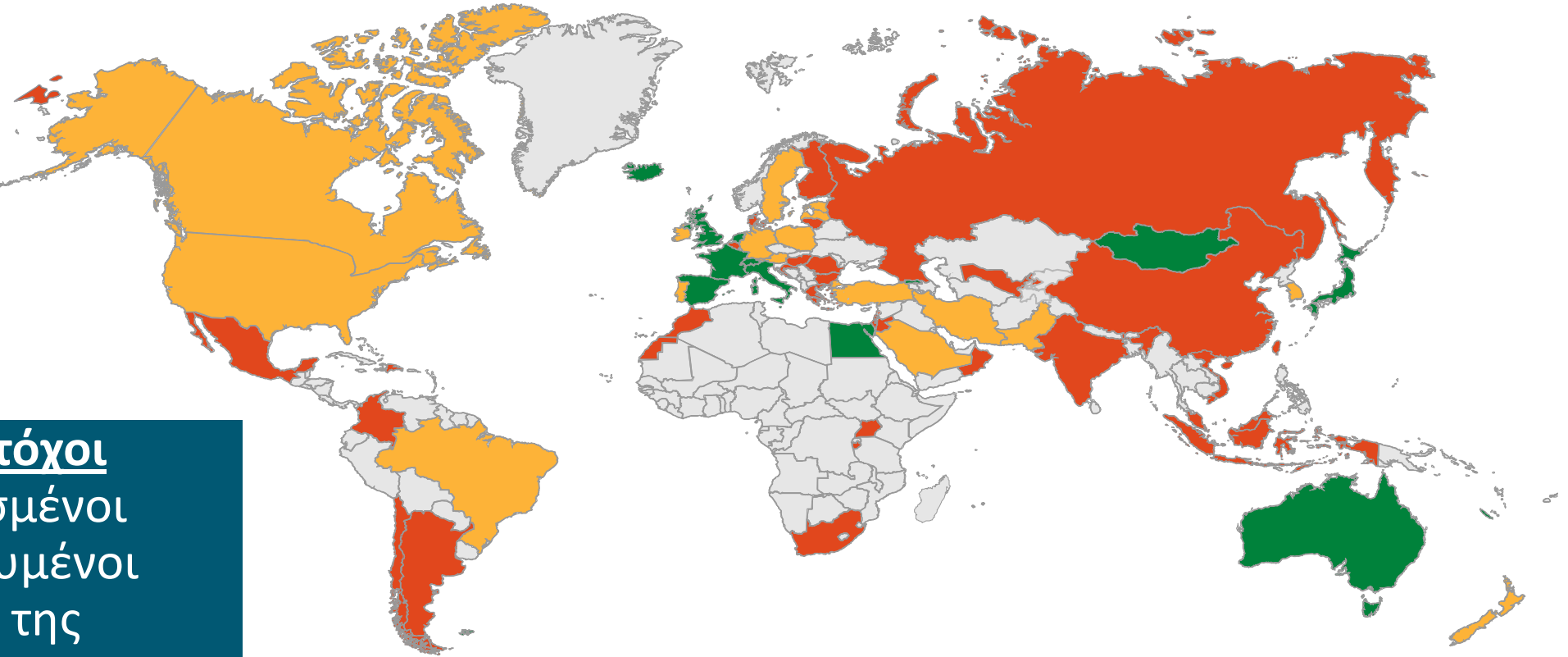


# Εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας: μια σημαντική απειλή της δημόσιας υγείας, έως το 2030



# Προς τον στόχο της εξάλειψης της HCV λοίμωξης, 2017

- Σε τροχιά\*
- Στοχεύοντας
- Όχι σε τροχιά



## 2030 WHO Στόχοι

90% Διαγνωσμένοι  
80% Θεραπευμένοι  
65% Μείωση της  
θνητότητας

\*Ορίζεται ως η θεραπεία  $\geq 7\%$  των λοιμώξεων ετησίως και θεραπεία χωρίς περιορισμούς ως προς το στάδιο της νόσου.

# Συμπεράσματα

- Επέκταση προγραμμάτων screening - Ανίχνευση ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C
- «Απλά, ασφαλή και πολύ αποτελεσματικά σχήματα για όλους τους γονοτύπους»
- Θεραπευτικές επιλογές για όλες τις ομάδες ασθενών
- Εφικτή όχι μόνο η εκρίζωση της νόσου αλλά και η εξάλειψή της