

Hepatitis C behandeling

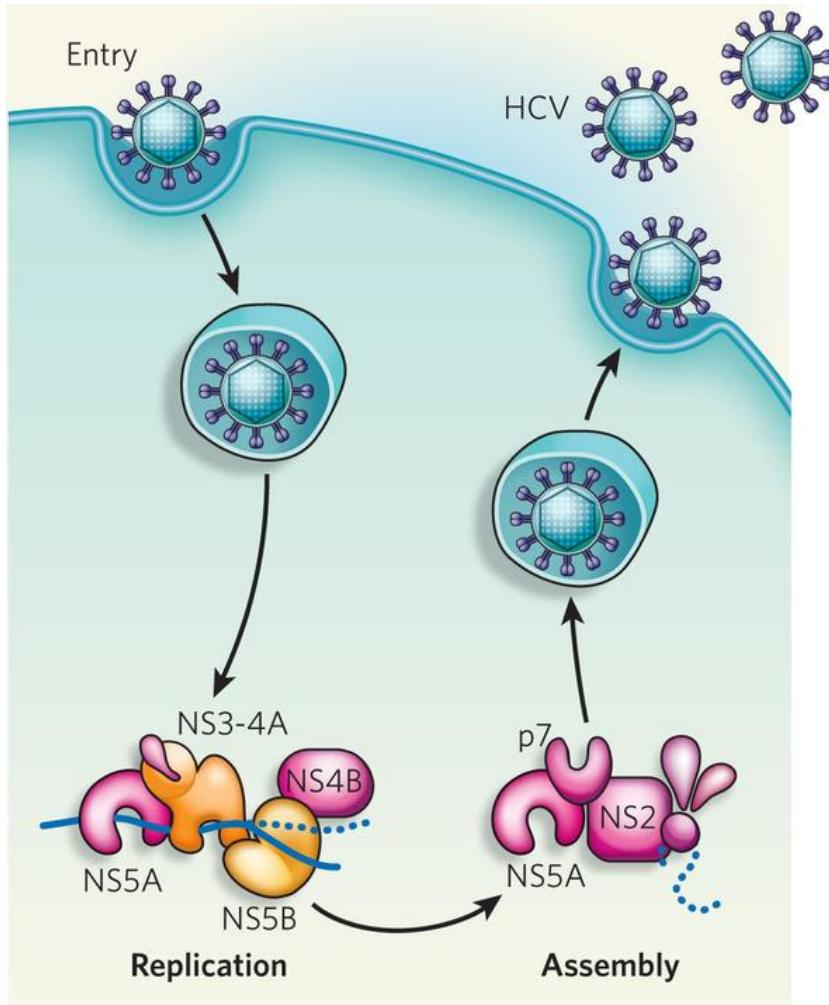
Wie, wanneer en hoe?

Sophie Willemse
Maag-Darm-Leverarts
Academisch Medisch Centrum

Inleiding

- Achtergrond HCV-infectie
- Behandeling – waarom?
- Behandeling – waarmee?
- Behandeling – wie?
- Twijfel gevallen...

Chronische hepatitis C virus infectie

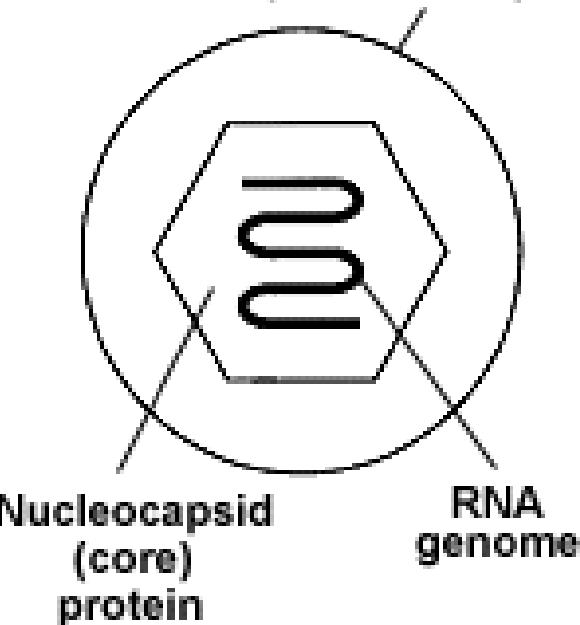


Hepatitis C virus

- RNA Virus
- Flaviviridae
- Chimpanzees
- Geen vaccin
- 75-80% Chronisch
- Genotype 1-6

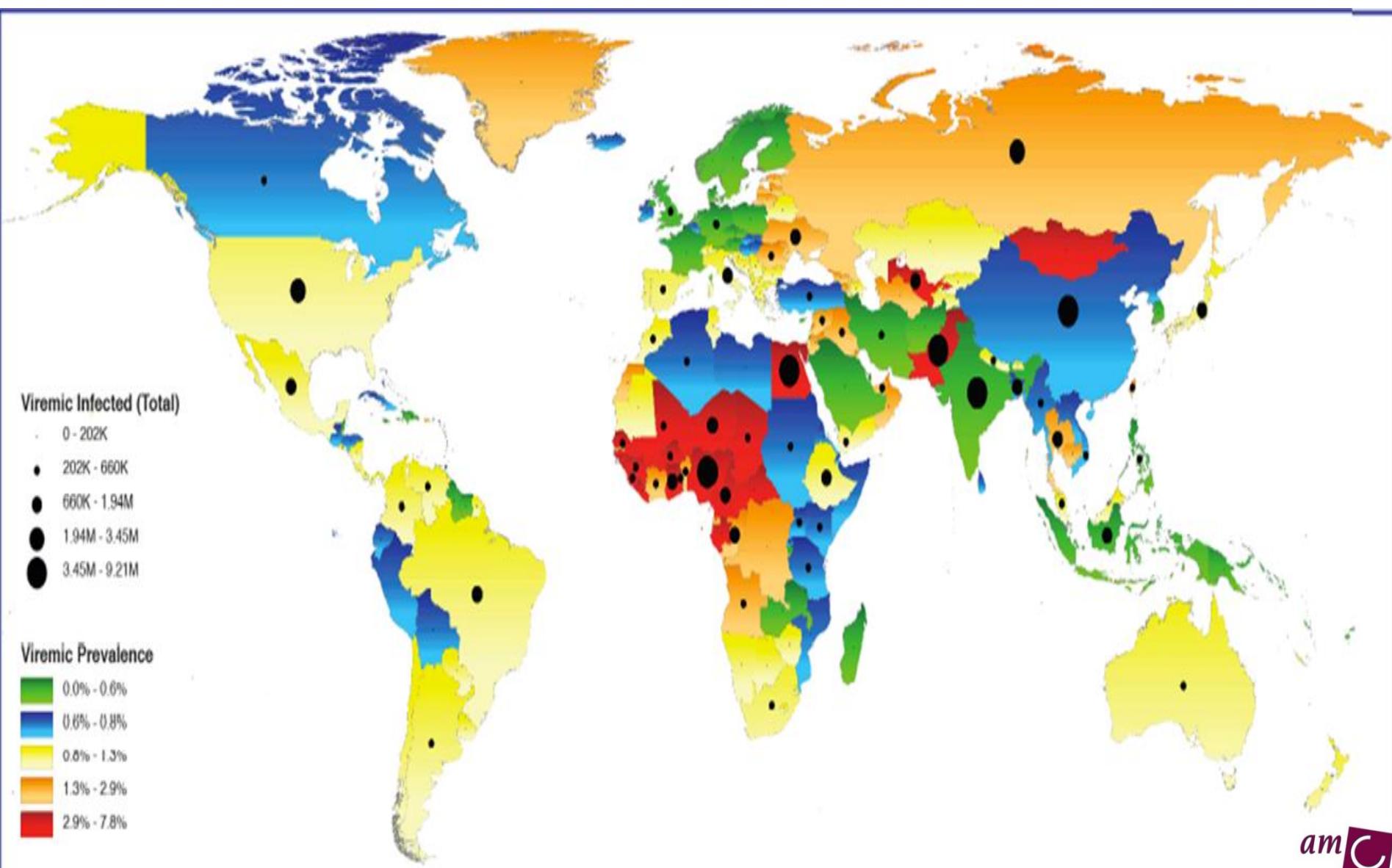
HCV Viral Components

Envelope 1 and 2 protein complex



HCV epidemie (115.000.000)

Gower AASLD 2014



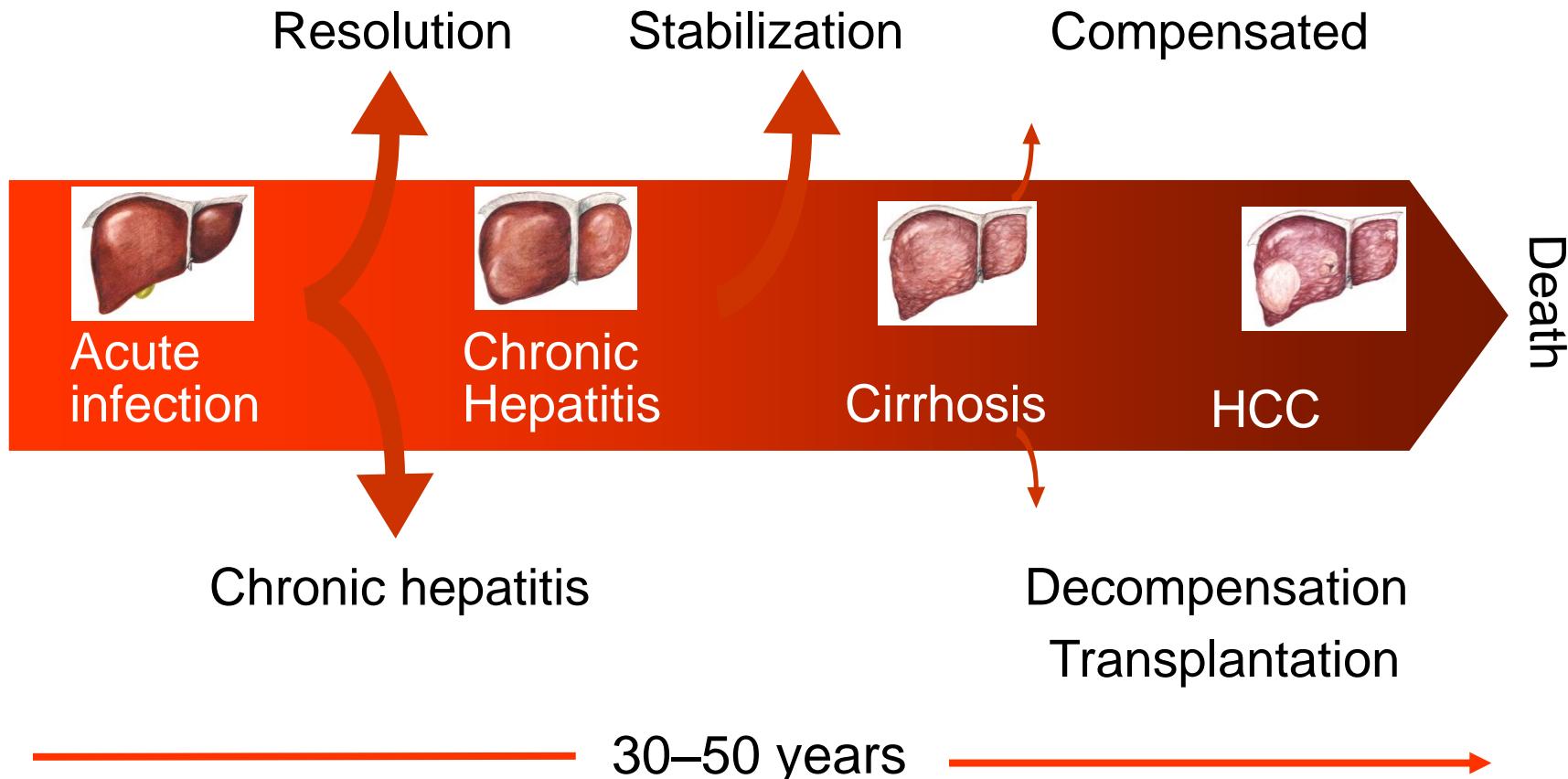
Risicofactor = BLOED

- Ontvangers van bloed of bloedproducten
 - Voor donorscreening (1991)
- Intraveneus drugsgebruik
- Andere percutane exposure
 - Tattoo's en piercings
 - Acupunctuur
 - Schistosomiasis behandeling (Egypte)
 - Prikaccidenten
 - Scheren bij de "Barber shop" in endemische gebieden
- Verticale transmissie
- Seksueel (m.n. MSM HIV-positief)
- Onbekende risicofactoren in hyperendemische gebieden



Chronische hepatitis

Ziektebeloop



Waarom behandelen?

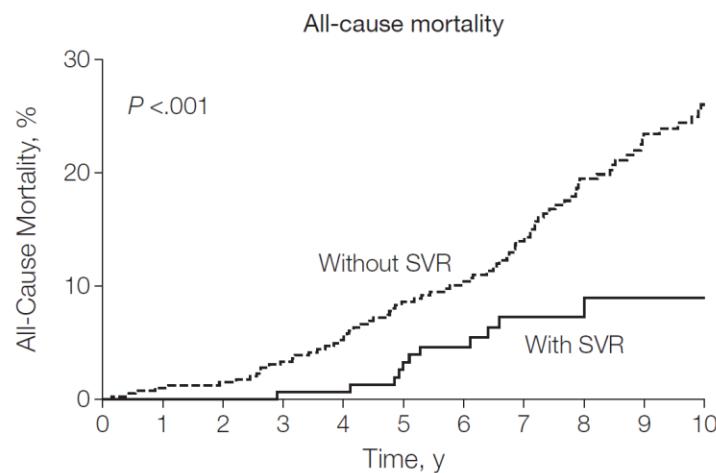
Behandeldoelen virale hepatitis

1. Voorkomen cirrose
2. Indien cirrose:

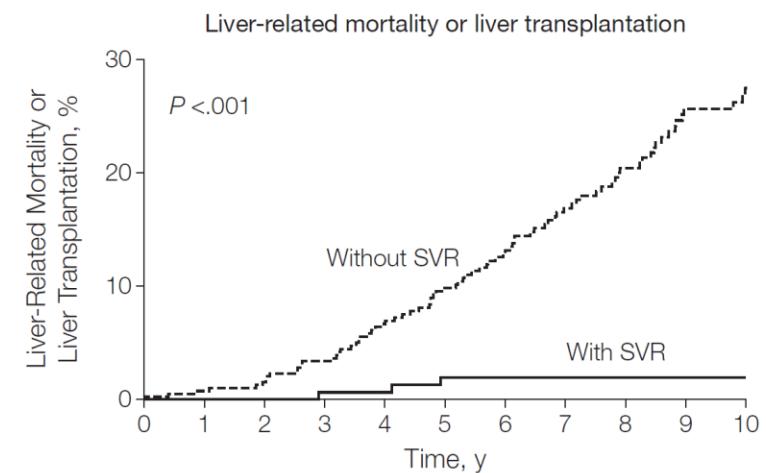
Voorkomen complicaties van cirrose

- Screening op leverkanker (HCC)
- Slokdarmvaricesbloeding
- Decompensatie cirrose

Effect van succesvolle behandeling op mortaliteit bij HCV patiënten met gevorderde fibrose/cirrose

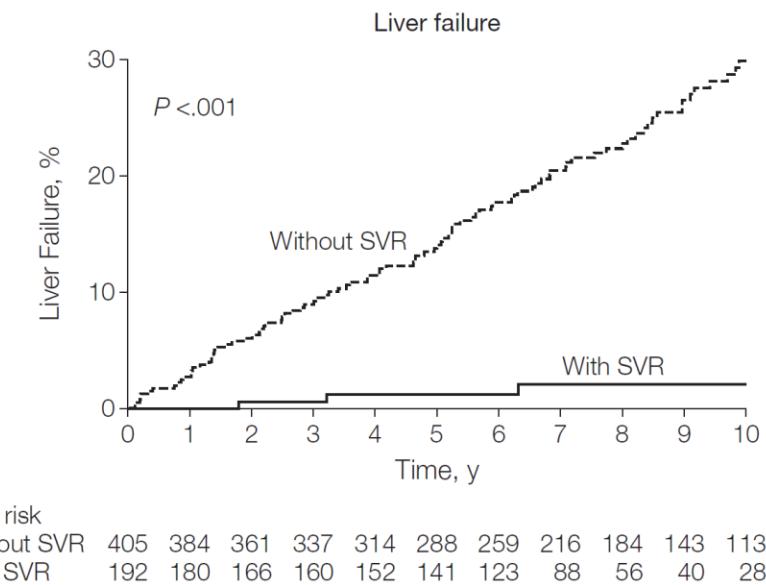
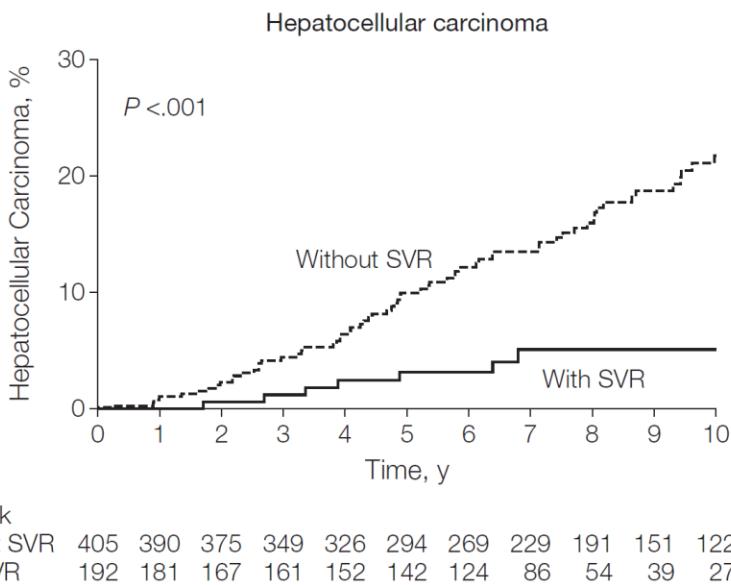


No. at risk												
Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135	
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28	



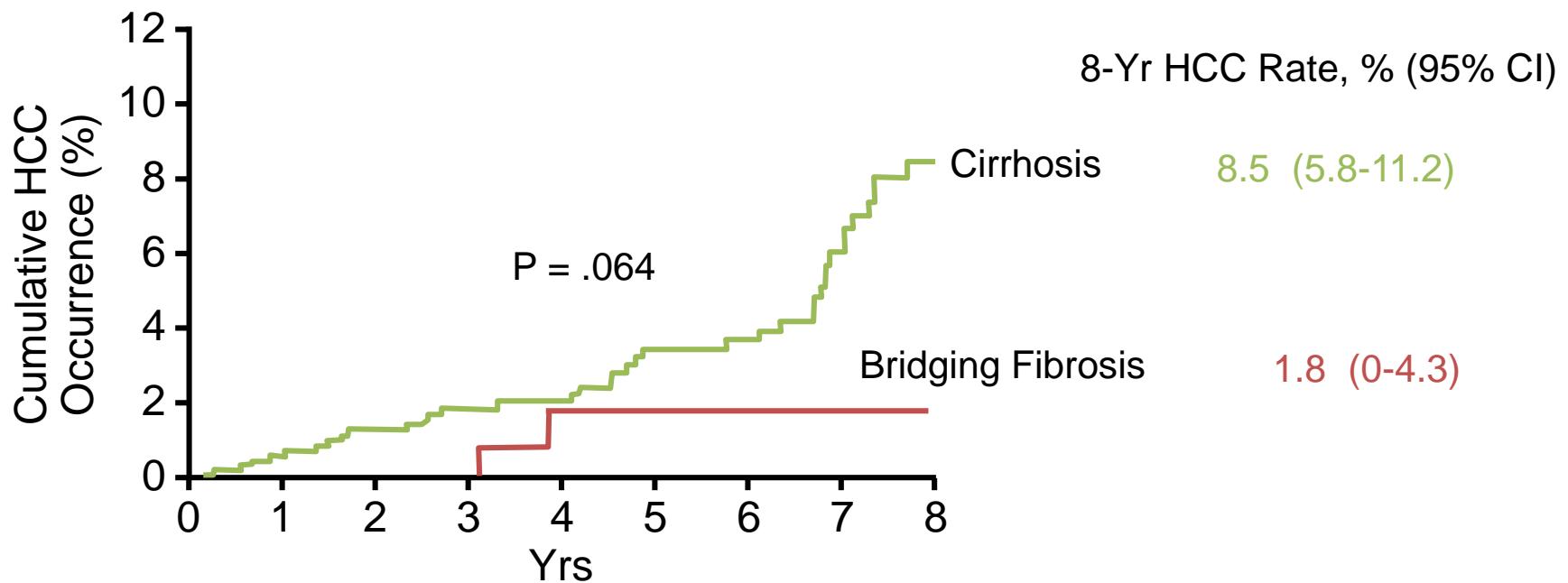
No. at risk													
Without SVR	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119		
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28		

Effect van succesvolle behandeling op HCC/leverfalen bij HCV patiënten met gevorderde fibrose/cirrose



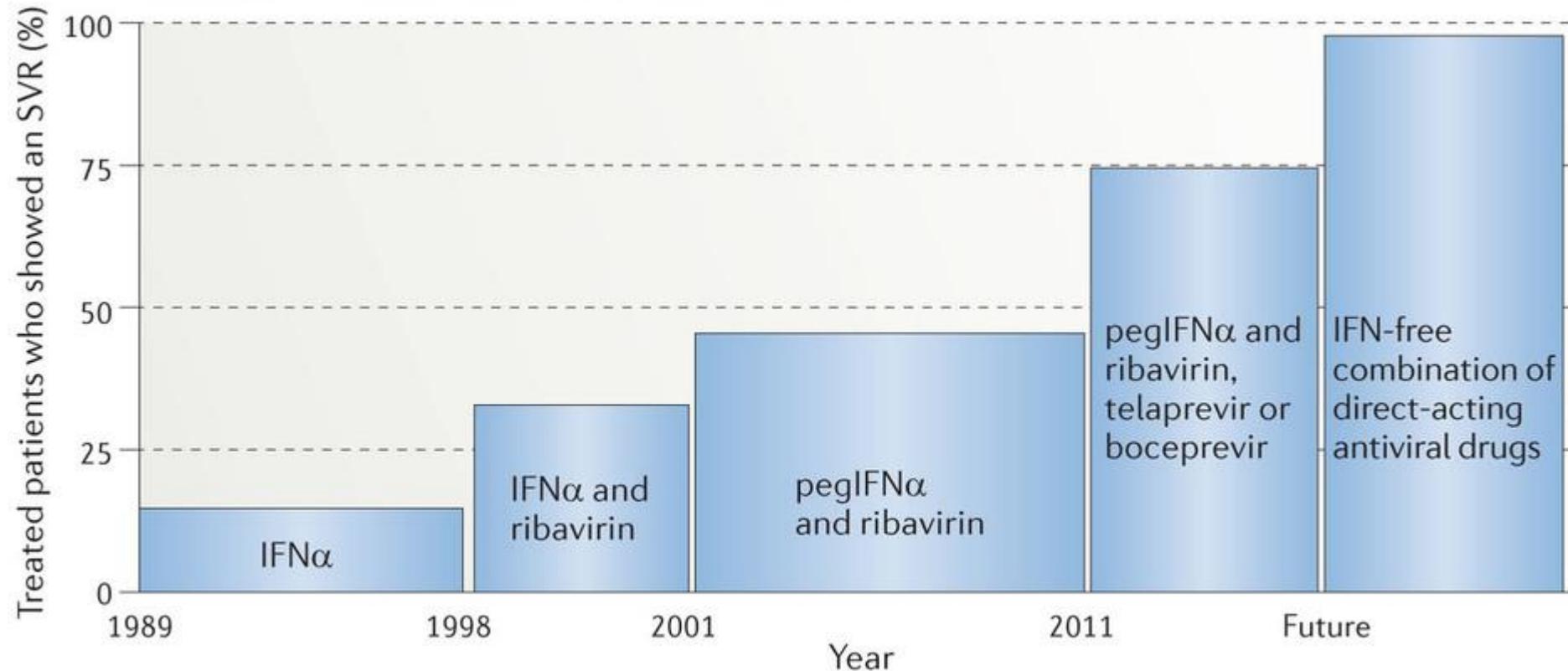
Meta-analysis: Risk of HCC in HCV Patients With Advanced Fibrosis Following SVR

- 1000 patiënten met ernstige leverfibrose of cirrose met SVR na Interferon-bevattende HCV behandeling, follow-up mediaan 5.7 jaar
- Cirrotici grootste risico op ontwikkelen HCC na SVR



Historisch overzicht behandeling HCV

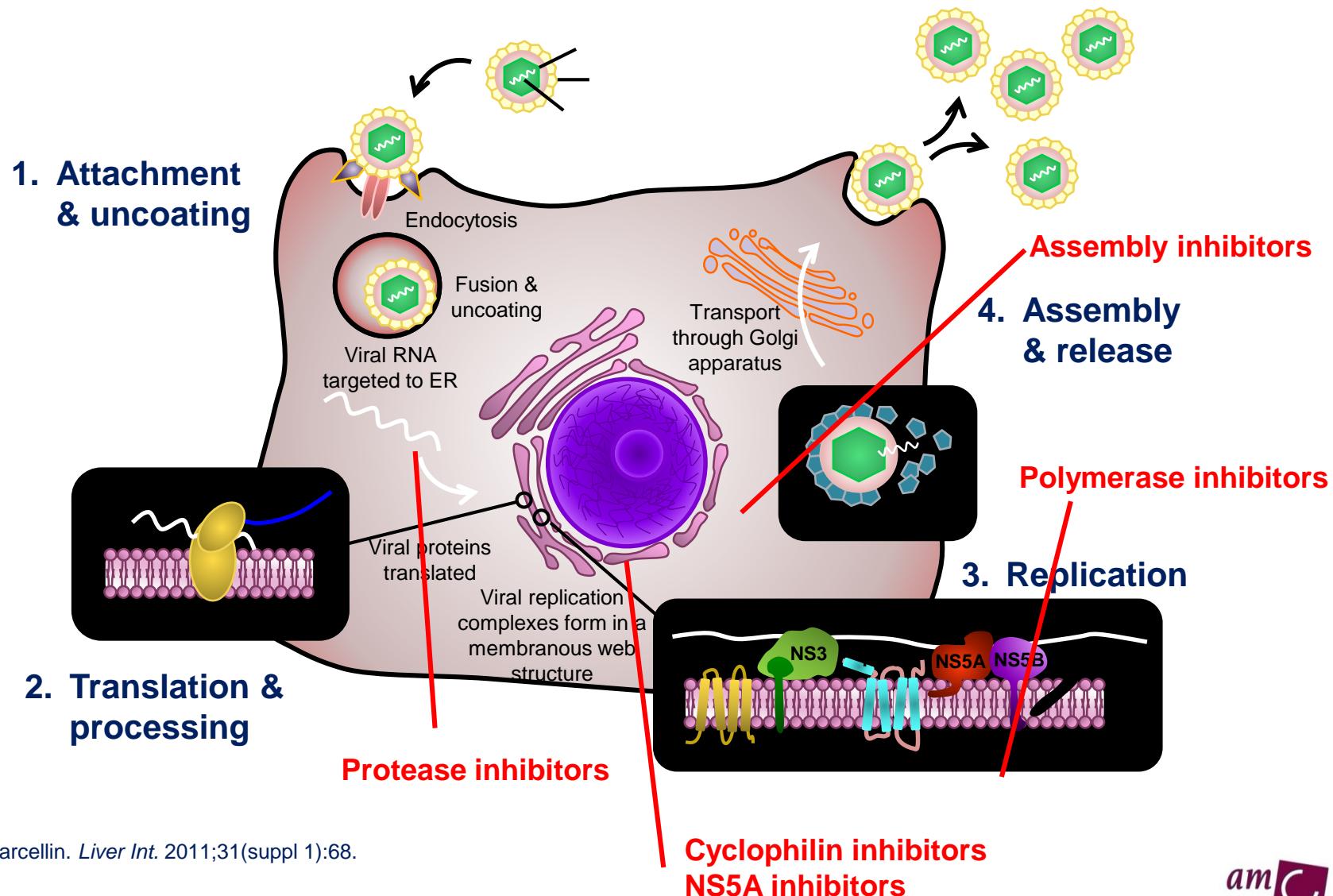
Recombinant type I IFN-based therapy in chronic hepatitis C



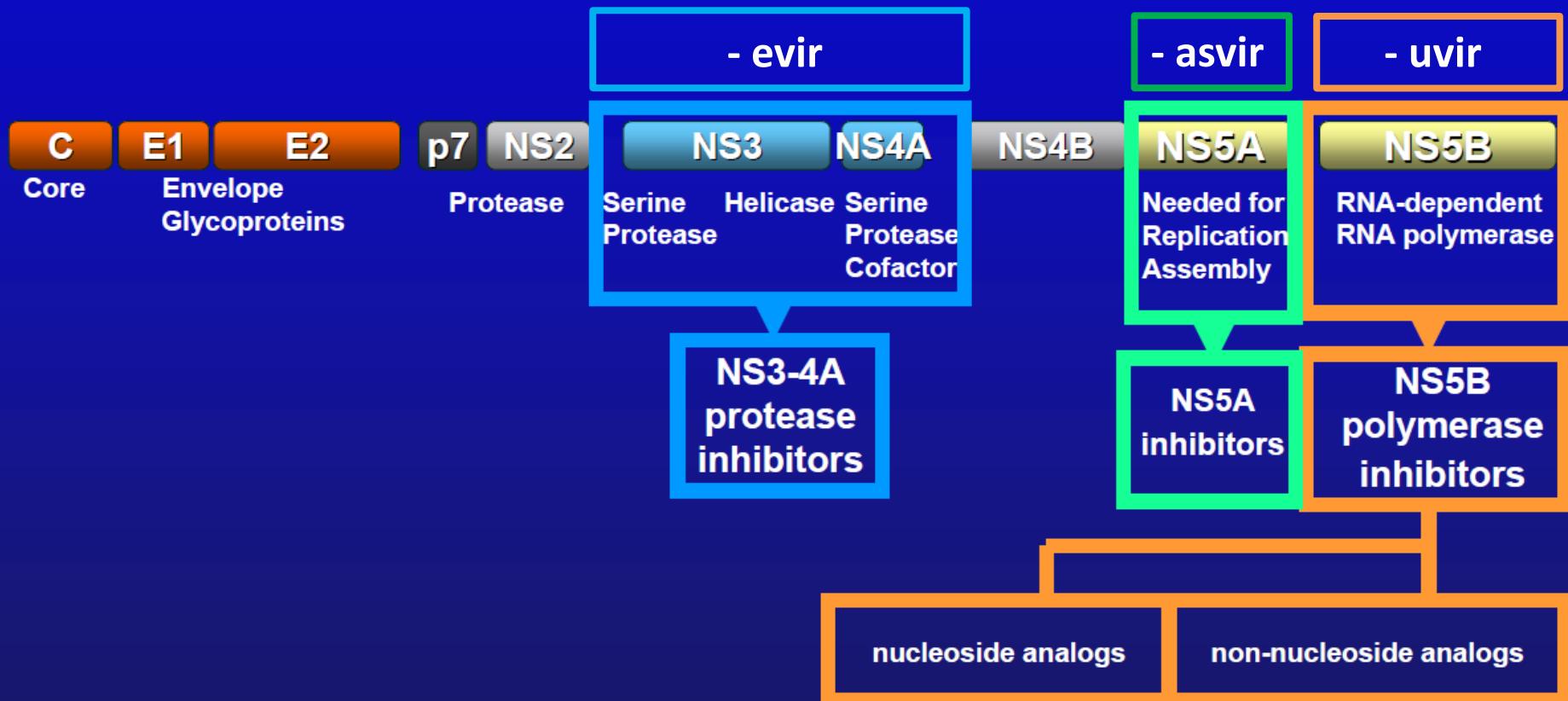
Nature Reviews | Immunology

Waarmee behandelen?

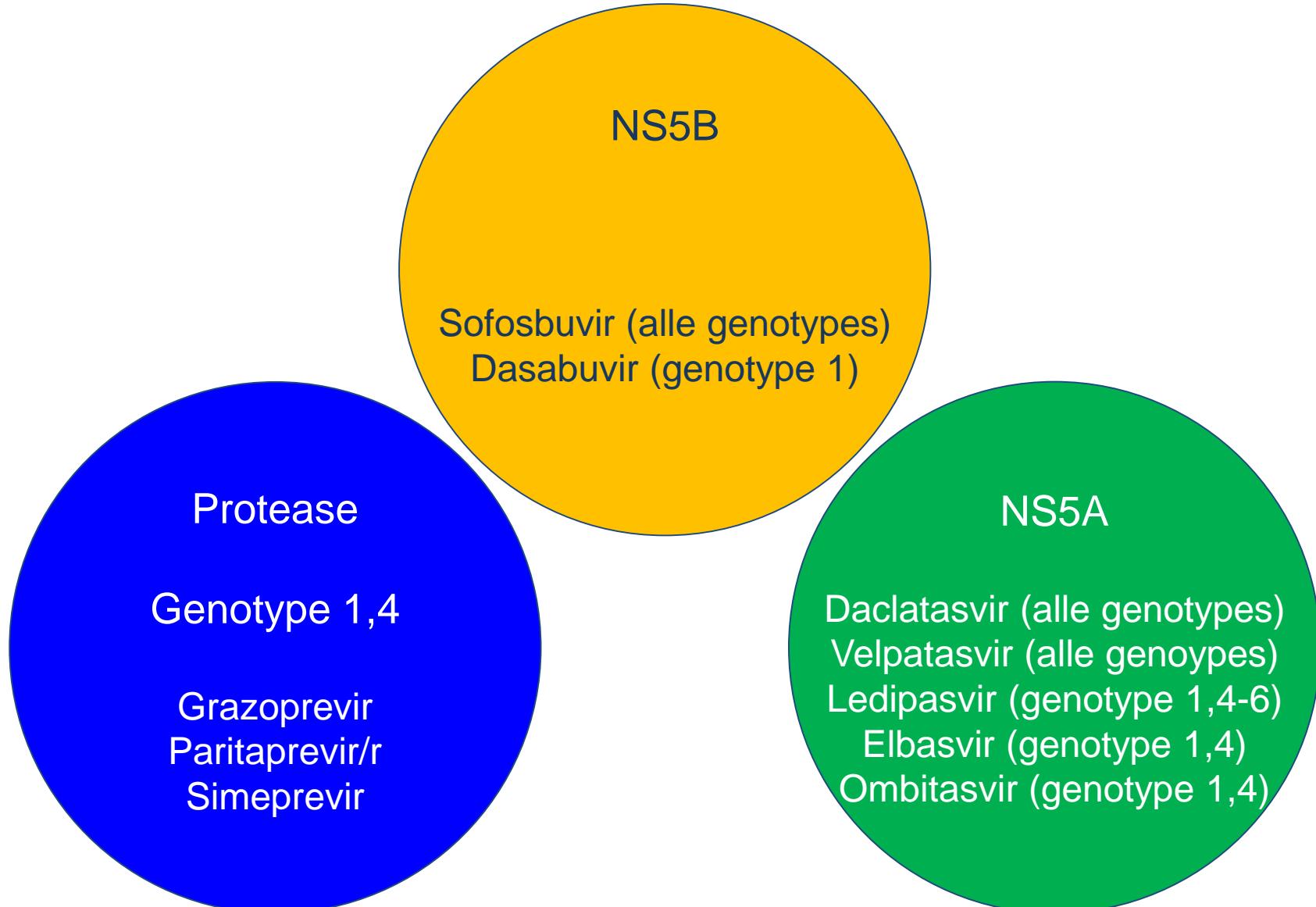
HCV levenscyclus



Targets for Direct Acting Antivirals (DAA)



DAA's beschikbaar in Nederland



HCV Richtsnoer- www.hcvrichtsnoer.nl

- Duur doorgaans 12 weken
- Korter/langer (8, 16 of 24 weken) afhankelijk van
 - Genotype
 - Viral load
 - Cirrose
 - Eerdere behandeling
- Opties op alfabetische volgorde
- Nog steeds meerdere nieuwe middelen op komst

HCV Richtsnoer- www.hcvrichtsnoer.nl

- Ribavirine?
 - Nee, tenzij...
 - Kies indien mogelijk een regime zonder ribavirine
 - In sommige gevallen mogelijk hogere SVR (>90% vs 75-85%)^{1,2}
- Nierinsufficiëntie
 - Veilig bij klaring > 30 ml/min
 - Ribavirine op geleide van spiegels
 - Viekirax /Exviera en Zepatier meeste data over veiligheid
 - Behandeling hoeft niet vooraf aan niertransplantatie

1. EASL 2016

2. Foster et al. J Hepatol 2015

Bijwerkingen behandeling

- Hoofdpijn
- Maag-darmklachten
- Flushing
- Slaapstoornissen
- Indien toevoeging Ribavirine
 - Anemie
 - Vermoeidheid
 - Droge huid
 - Depressie

Interacties

- Interactie met alle medicatie die via CYP450 worden gemetaboliseerd
- Met name proteaseremmers
- HIV-medicatie
- Antihypertensiva
- Statines
- Psychofarmaca
- Amiodarone (Daclatasvir, Ledipasvir)
- Tacrolimus (proteaseremmers)
- PPI (Ledipasvir)
- Check www.hep-druginteractions.org of www.epocrates.com
- App: HeliChart
- Bij twijfel: neem contact op met apotheker

Resistance-Associated Substitutions (RAS)

- Pre-existent
 - Q80K polymorfisme (genotype 1a)
 - “low level” resistentie tegen protease-remmers
- Na behandeling
 - Kruisreactiviteit per klasse
 - NS3, verdwijnt enige tijd na behandeling meestal
 - NS5A, blijft lang na behandeling vaak bestaan

Wie behandelen?

- Iedereen met HCV-infectie
 - Liefst voordat er ernstige fibrose/cirrose is
 - < 64 jaar
- Echter...
 - > 75 jaar?
 - HCC?
 - Child-Pugh C levercirrose?
 - Acute HCV-infectie?

Behandelen HCV-infectie bij HCC?

- In principe alleen als HCC goed te behandelen is
- Onduidelijk of behandeling HCV-infectie prognose HCC verbetert
- Is er een hogere kans op ontwikkelen HCC na behandeling met DAA?

Effect behandeling op HCC terugkeer

- DAA's: is er een hoger risico op terugkeren HCC?
 - Italiaanse/Spaanse studies^{1,2}
 - n=58 en 59
 - 28-29% recidief HCC binnen 1 jaar SVR
 - Franse studie³
 - n=350 waarvan 200 behandeld met DAA
 - Geen verschil in recidief tussen wel- en niet- behandelde patiënten

1. Reig et al. J Hepatol 2016
2. Conti et al. J Hepatol 2016
3. Pol et al. J Hepatol 2016

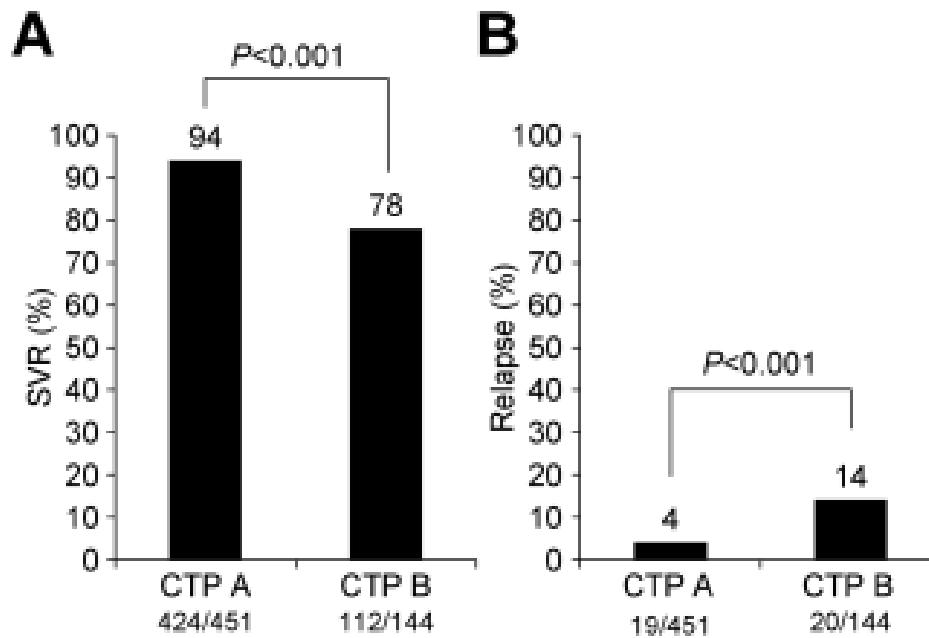
Succesvolle behandeling en HCC risico

- Interferon-tijdperk¹⁻²
 - HCC-risico neemt af over de jaren na SVR
 - HCC-risico blijft verhoogd t.o.v. algemene bevolking
 - Overall incidentie 0.33% per jaar
 - Jaarlijks risico bij cirrose 1.39%
 - Jaarlijks risico bij genezen HCV > 64 jaar 0.95%
- Post-interferon (DAA's)³
 - n=3075 met minimaal ernstige fibrose
 - Lagere incidentie HCC na SVR (versus geen SVR)
 - HCC incidentie bij Child-Pugh A cirrose vergelijkbaar met risico na SVR met interferon

1. El-Serag et al. Hepatology 2016
2. Van der Meer et al. J Hepatol 2017
3. Romano et al. Hepatology 2016

Gedecompenseerde levercirrose

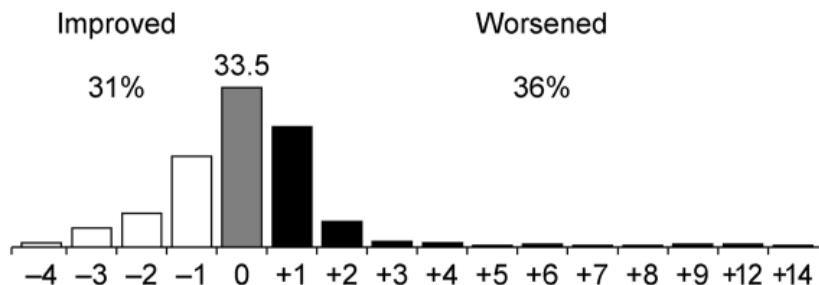
- Spaanse real-life studie
- Patiënten met cirrose (n=673)
- Alle beschikbare regimes



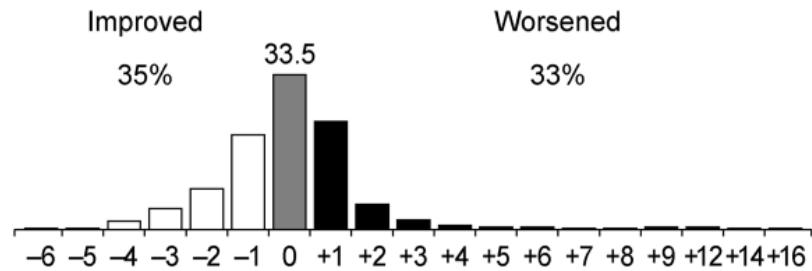
Gedecompenseerde levercirrose

- Sterkere verbetering in MELD-score na behandeling bij Child-Pugh B/C patiënten

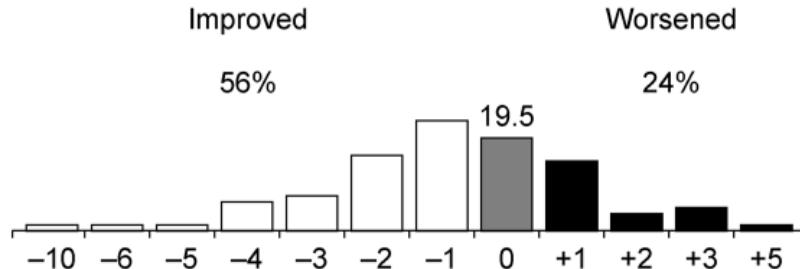
CTP A



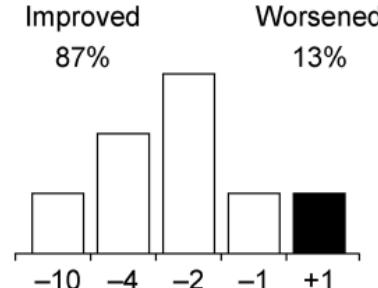
MELD<18



CTP B/C

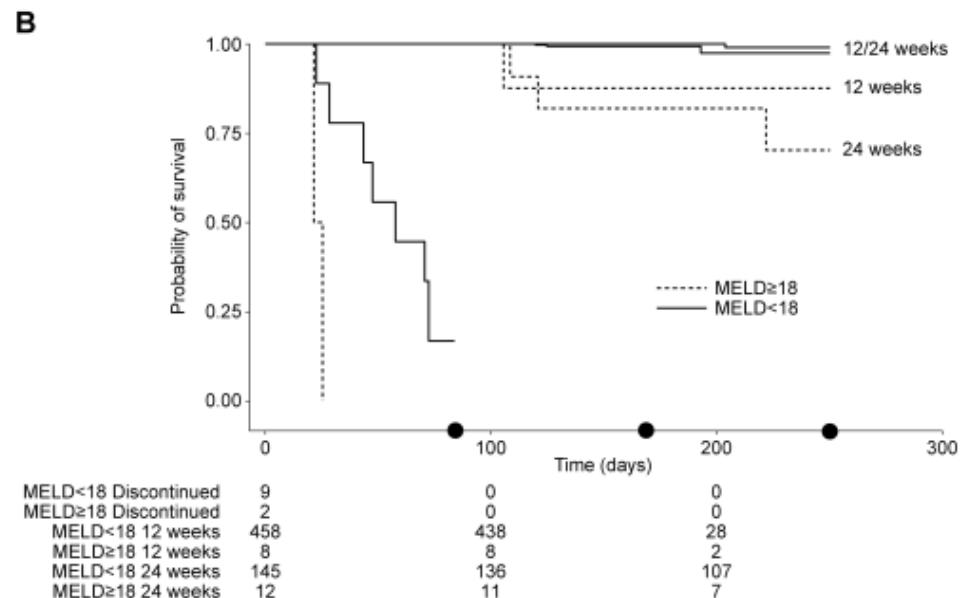
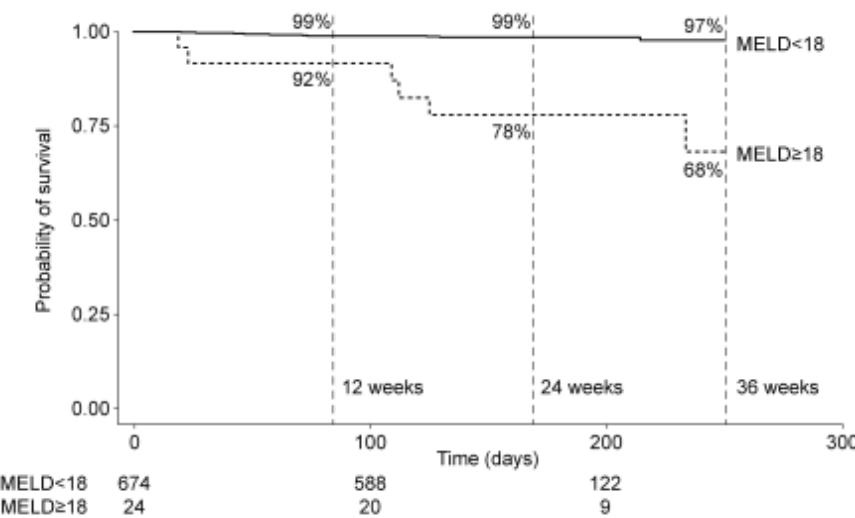


MELD≥18



Gedecompenseerde levercirrose

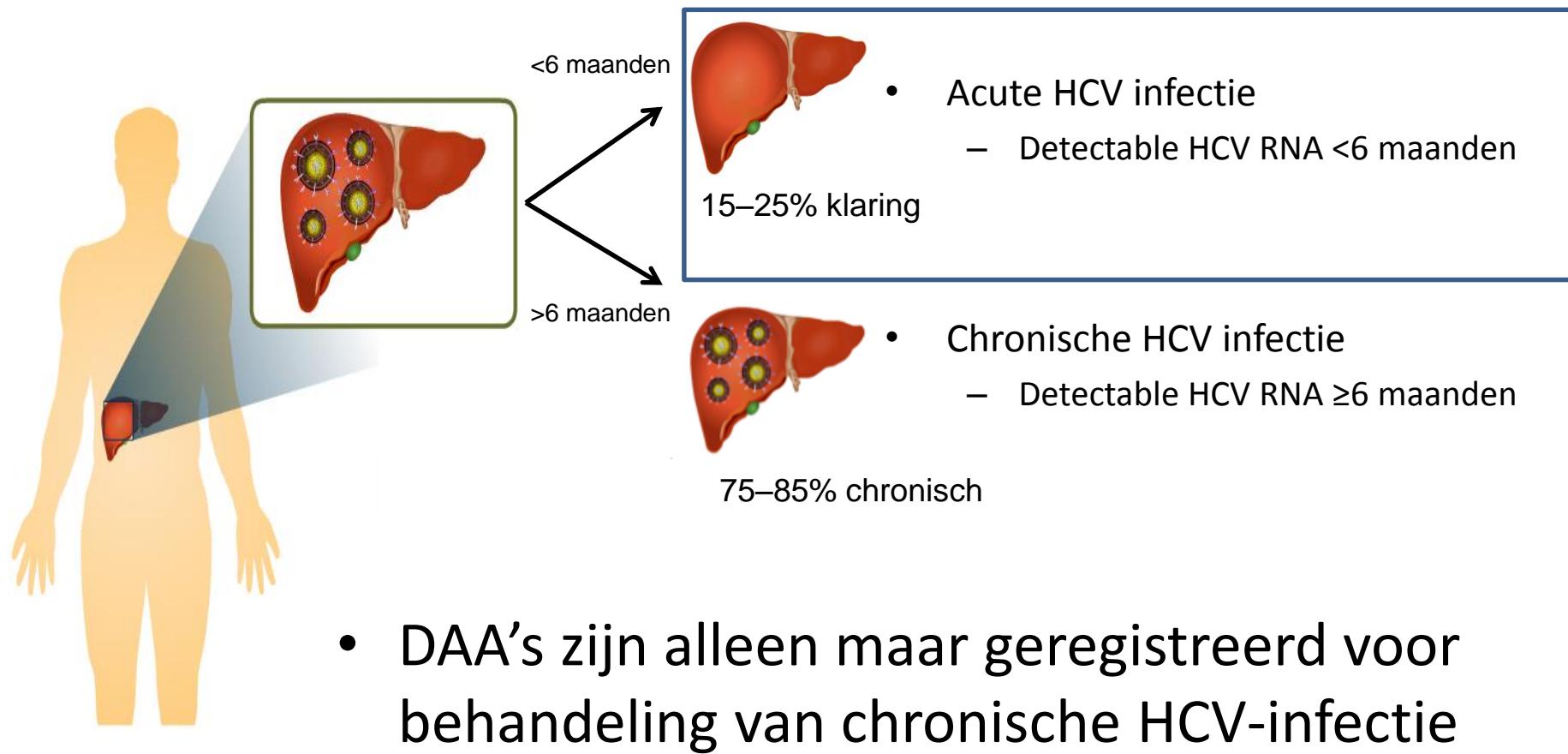
- Bij MELD-score > 17: 39% mortaliteit (MELD < 17 1.5%)



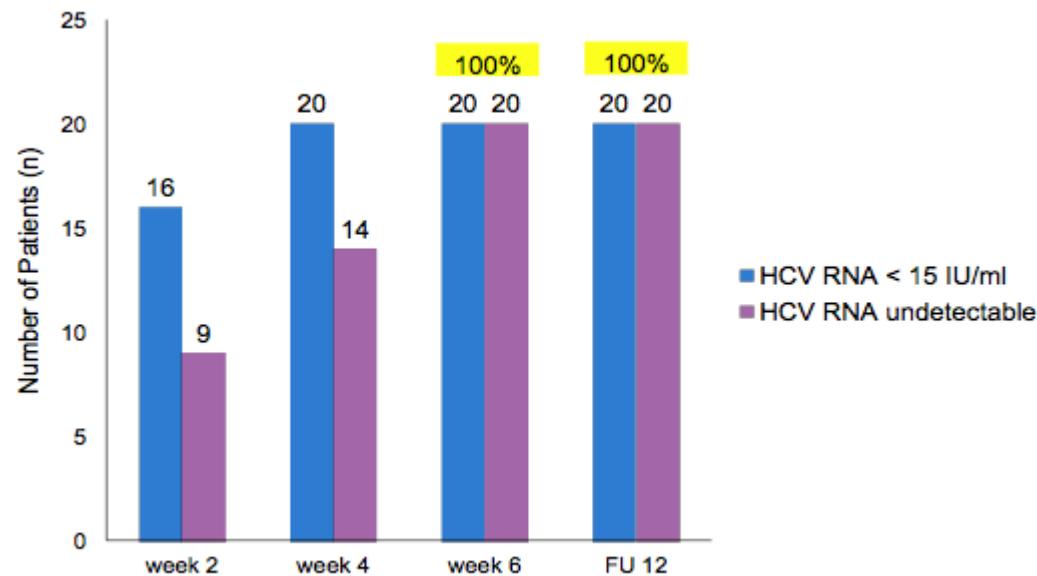
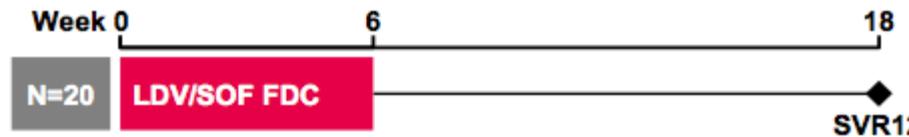
Gedecompenseerde cirrose

- Geen proteaseremmers
- Child-Pugh C twijfel nut indien geen transplantatiekandidaat¹
- Overweeg eerst transplantatie

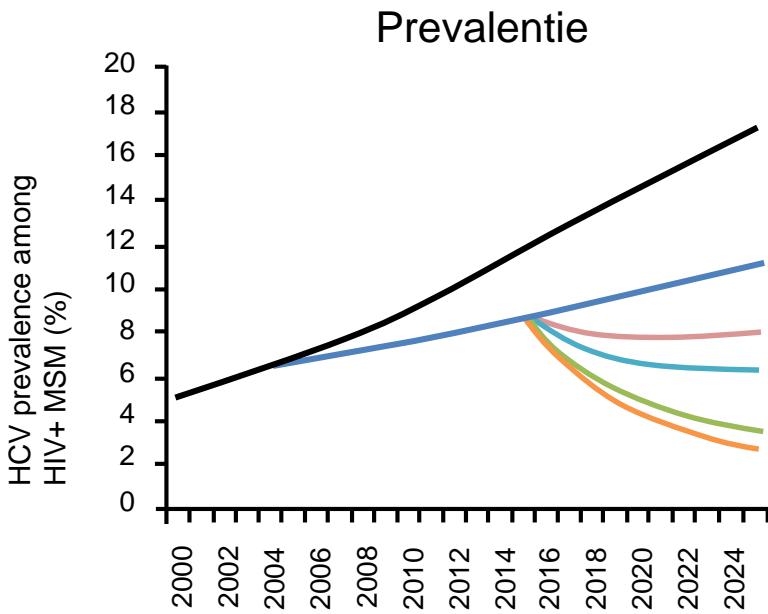
Acute HCV infectie



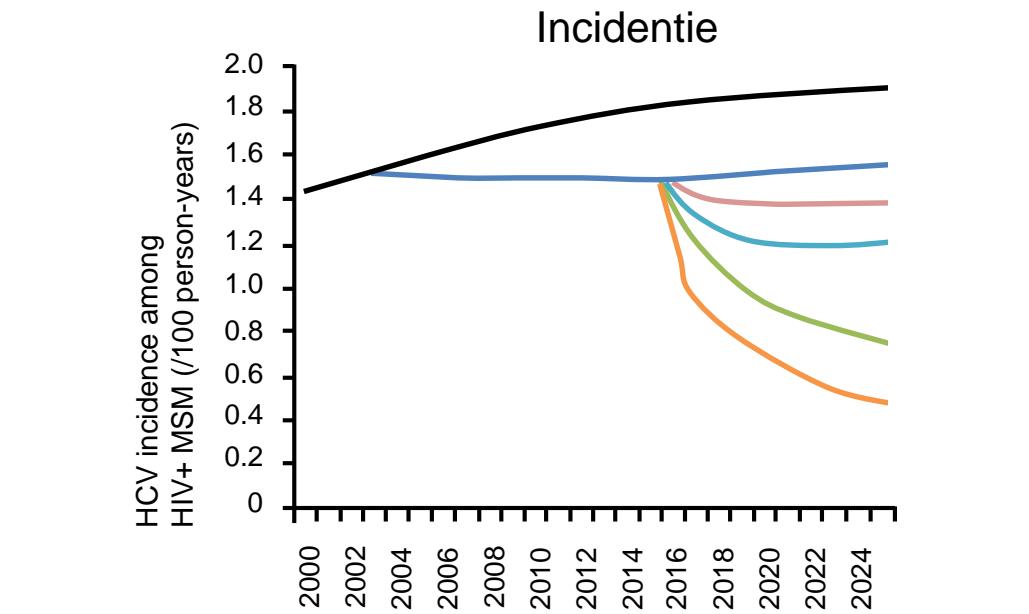
6 weken ledipasvir/ sofosbuvir



“Schadebeperkende” maatregelen voor maximaal impact op HCV epidemie onder MSM



- Niets doen – geen behandeling
- Behandeling met PEG-IFN + RBV
- Behandeling met DAA's
- Behandeling met DAA's patiënten met recente diagnose (80%)



- Behandeling met DAA's patiënten met recente (80%) en niet-recente (20%) diagnoses
- Behandeling met DAA's patiënten met recente (80%) en niet-recente (20%) diagnoses en 20% risico reductie

Behandeling van acute HCV infectie

- Goede effectiviteit
- Kortere behandeling mogelijk
- Advies EASL
 - 8 weken met sofosbuvir en NS5A inhibitor
- Nodig om HCV-epidemie in te perken
- Echter, alleen nog in onderzoeksverband

Take home messages

- Waarom HCV-infectie behandelen?
 - Voorkomen complicaties
 - Omdat het kan...
- Waarmee behandelen? → www.hcvrichtsnoer.nl
- Wie behandelen?
 - Iedereen behalve slechte prognose
 - Bij voorkeur < 65 jaar en nog geen cirrose
 - Acute HCV-infectie in studieverband
- www.hep-druginteractions.org
- HEP iChart app



Vragen?

