

Hepatitis C behandeling

Wie, wanneer en hoe?

Sophie Willemse

Maag-Darm-Leverarts

Amsterdam UMC

Universitaire Medische Centra locatie Meibergdreef

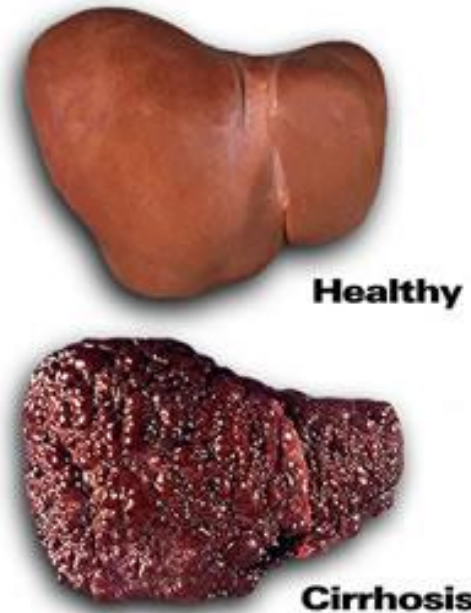
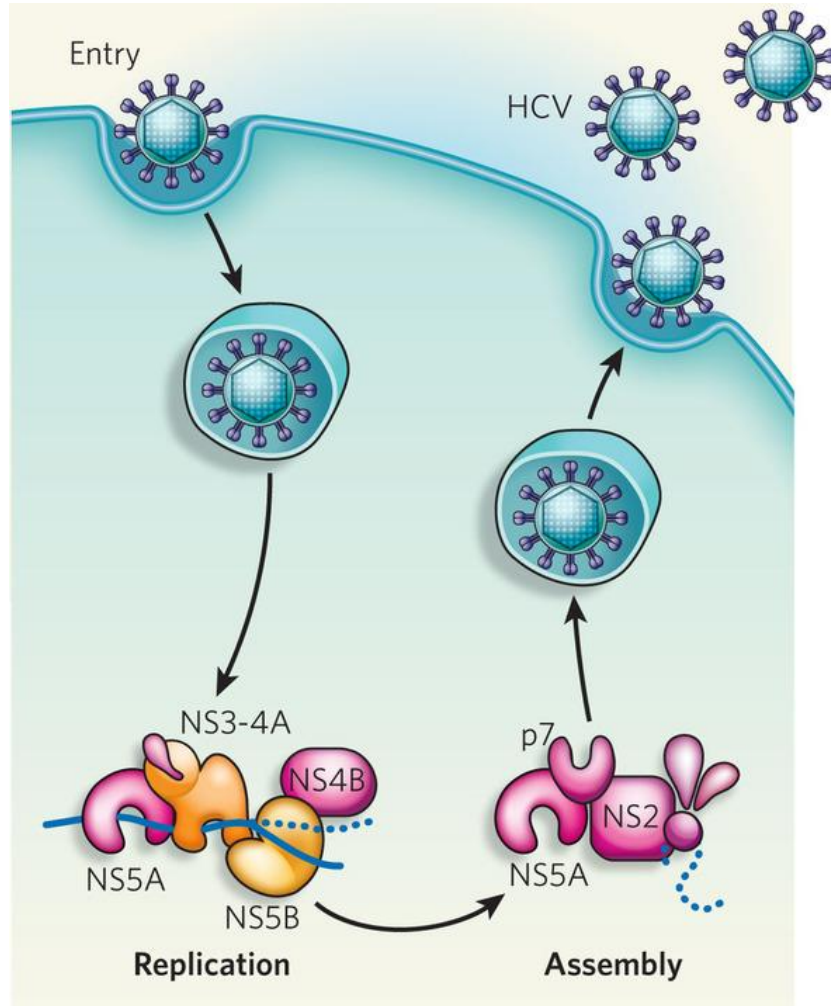


Inleiding

- Achtergrond HCV-infectie
- Behandeling – waarom?
- Behandeling – waarmee?
- Behandeling – wie?
- Twijfelgevallen...



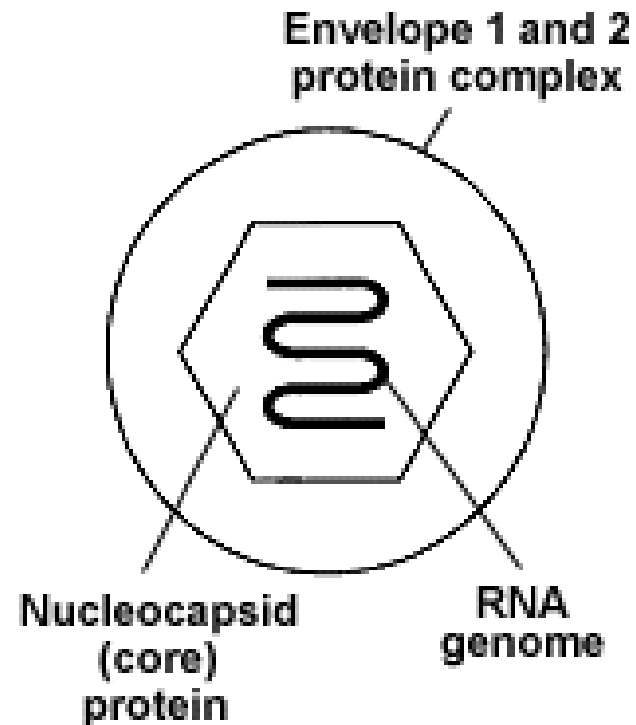
Chronische hepatitis C virus infectie



Hepatitis C virus

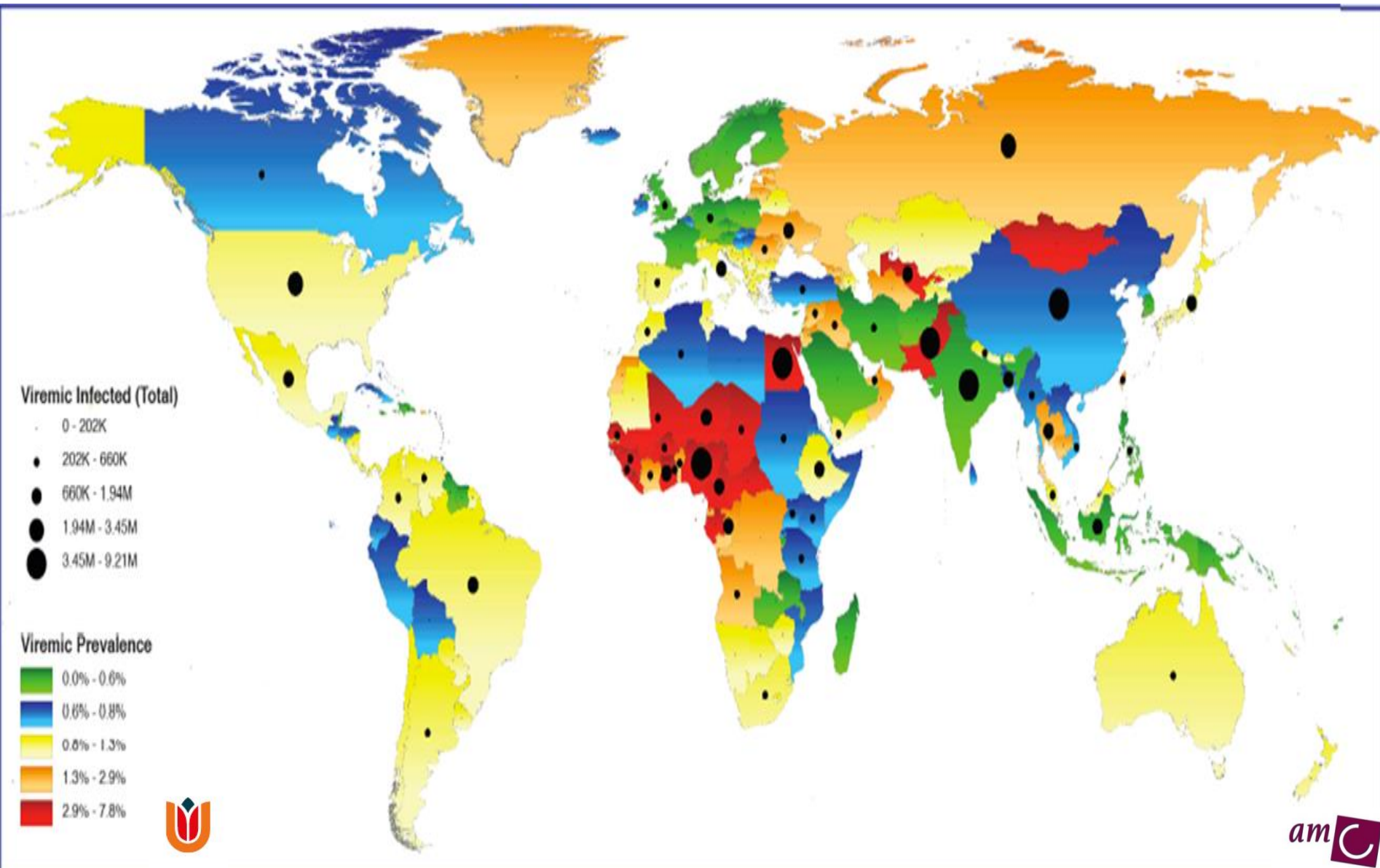
- RNA Virus
- Flaviviridae
- Chimpansees
- Geen vaccin
- 75-80% Chronisch
- Genotype 1-6

HCV Viral Components



HCV epidemie (115.000.000)

Gower AASLD 2014



Vraag 1

Wat is géén mogelijke transmissieroute van chronische HCV-infectie

- Tandepoetsen
- Heterosexueel contact
- Scheren

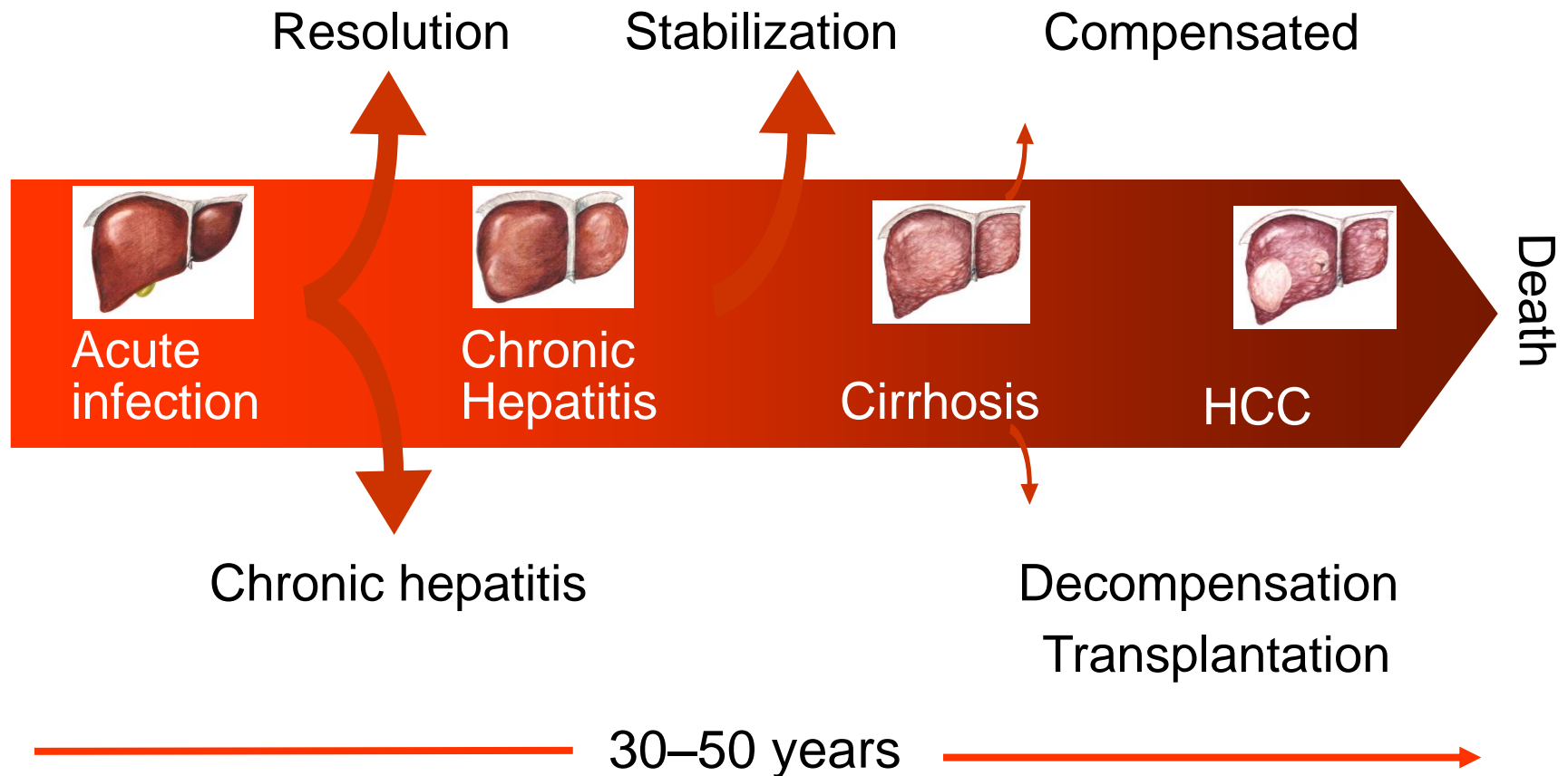
Risicofactor = BLOED

- 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?



Vraag 2

Wanneer start u antivirale behandeling bij een chronische HCV-infectie?

- Zo vroeg mogelijk, zelfs bij kinderen of een acute HCV-infectie
- Bij niertransplantatie: bij voorkeur ervóór, en niet nadien
- Zodra u zeker weet dat de infectie chronisch is

Behandeldoelen virale hepatitis

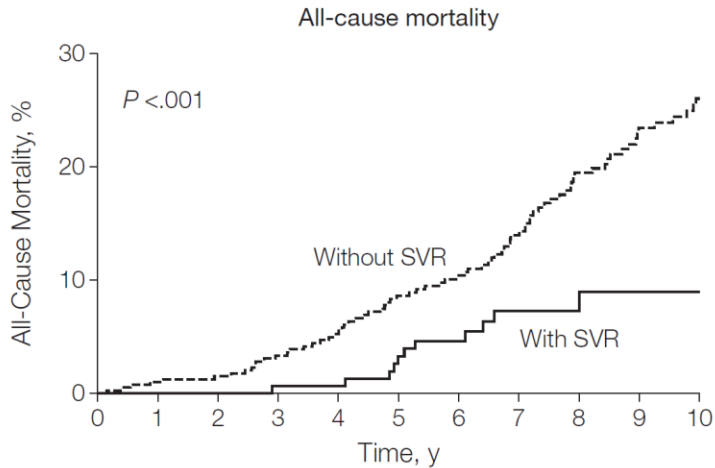
1. Voorkomen cirrose

2. Indien cirrose:

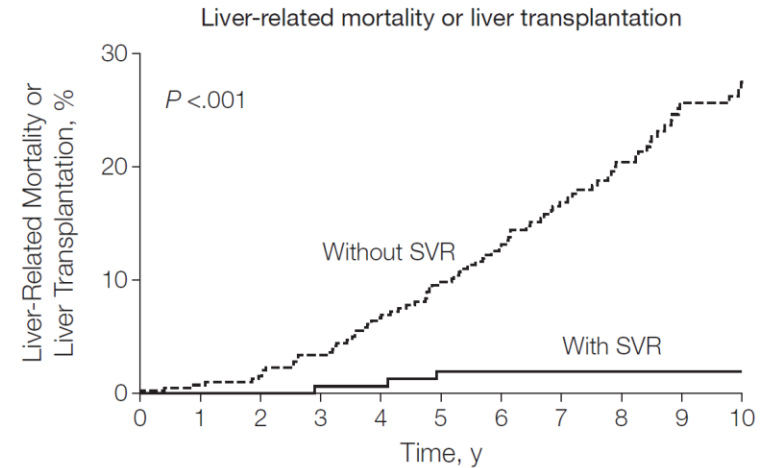
Voorkomen complicaties van cirrose

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

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

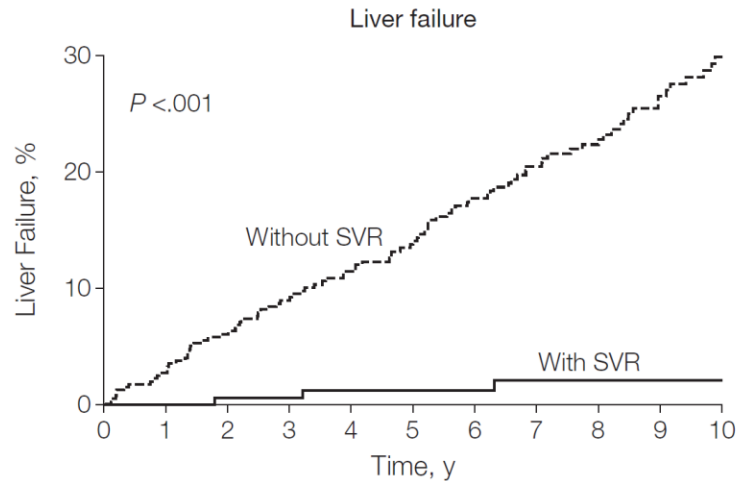
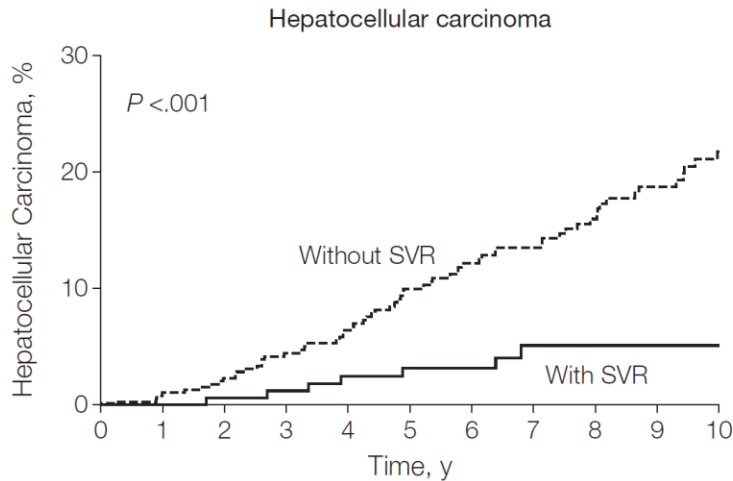


No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
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



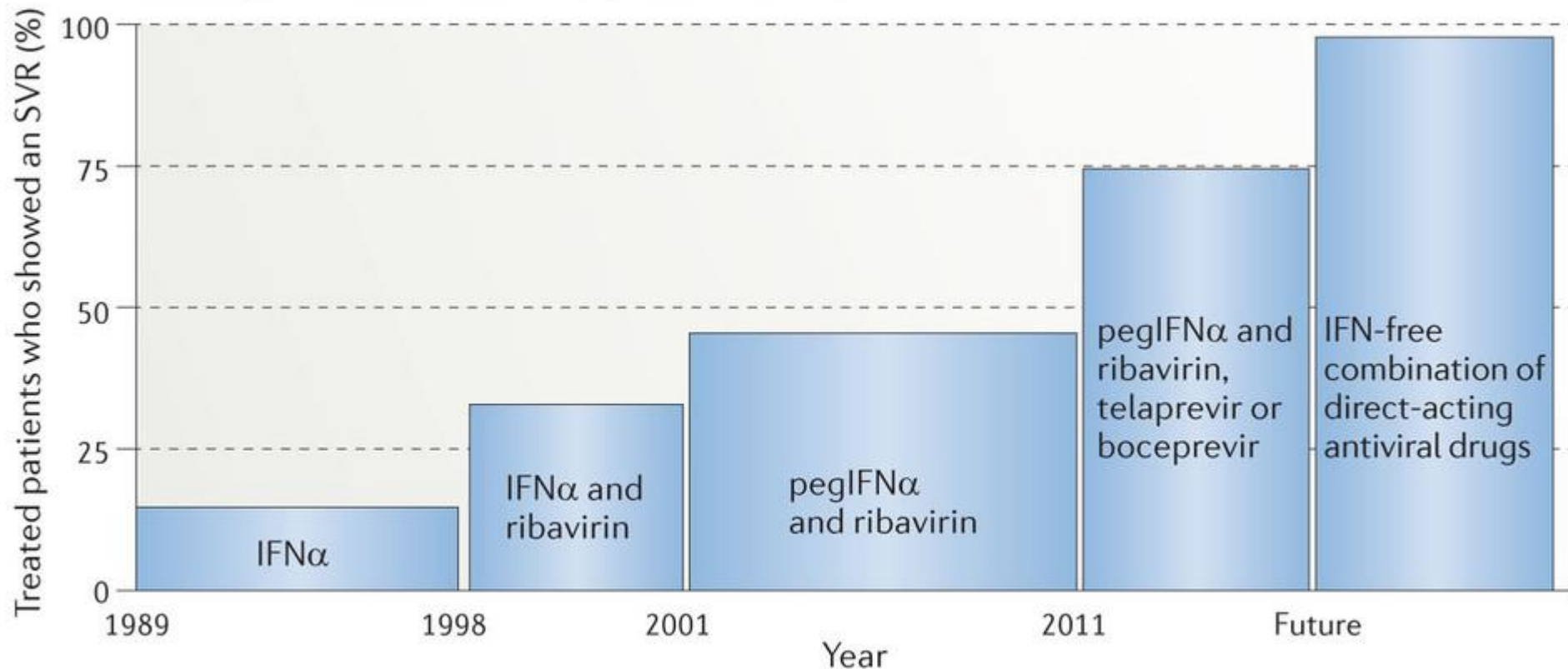
No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Without SVR	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122	
With SVR	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27	

No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Without SVR	405	384	361	337	314	288	259	216	184	143	113	
With SVR	192	180	166	160	152	141	123	88	56	40	28	



Historisch overzicht behandeling HCV

Recombinant type I IFN-based therapy in chronic hepatitis C



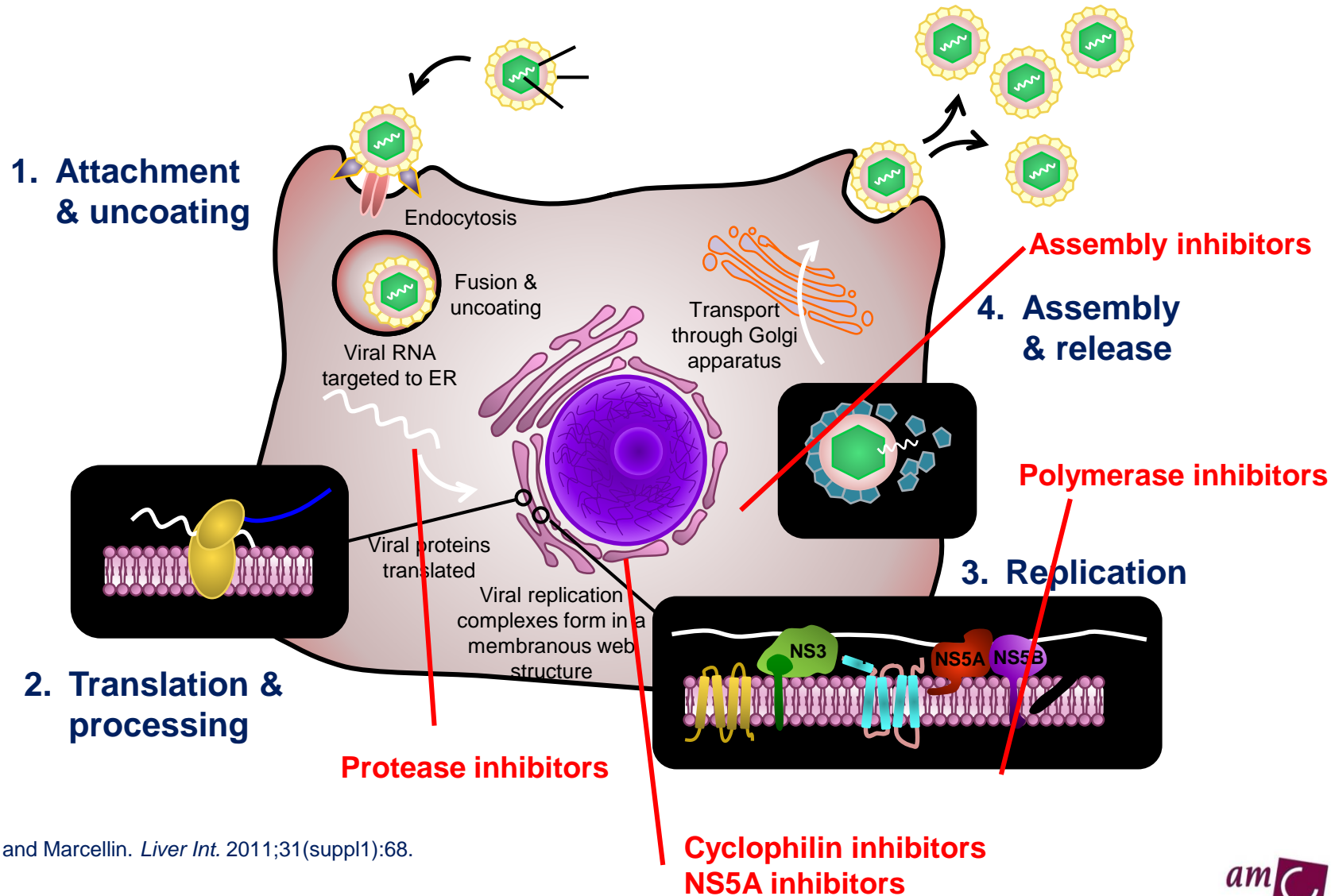
Nature Reviews | Immunology



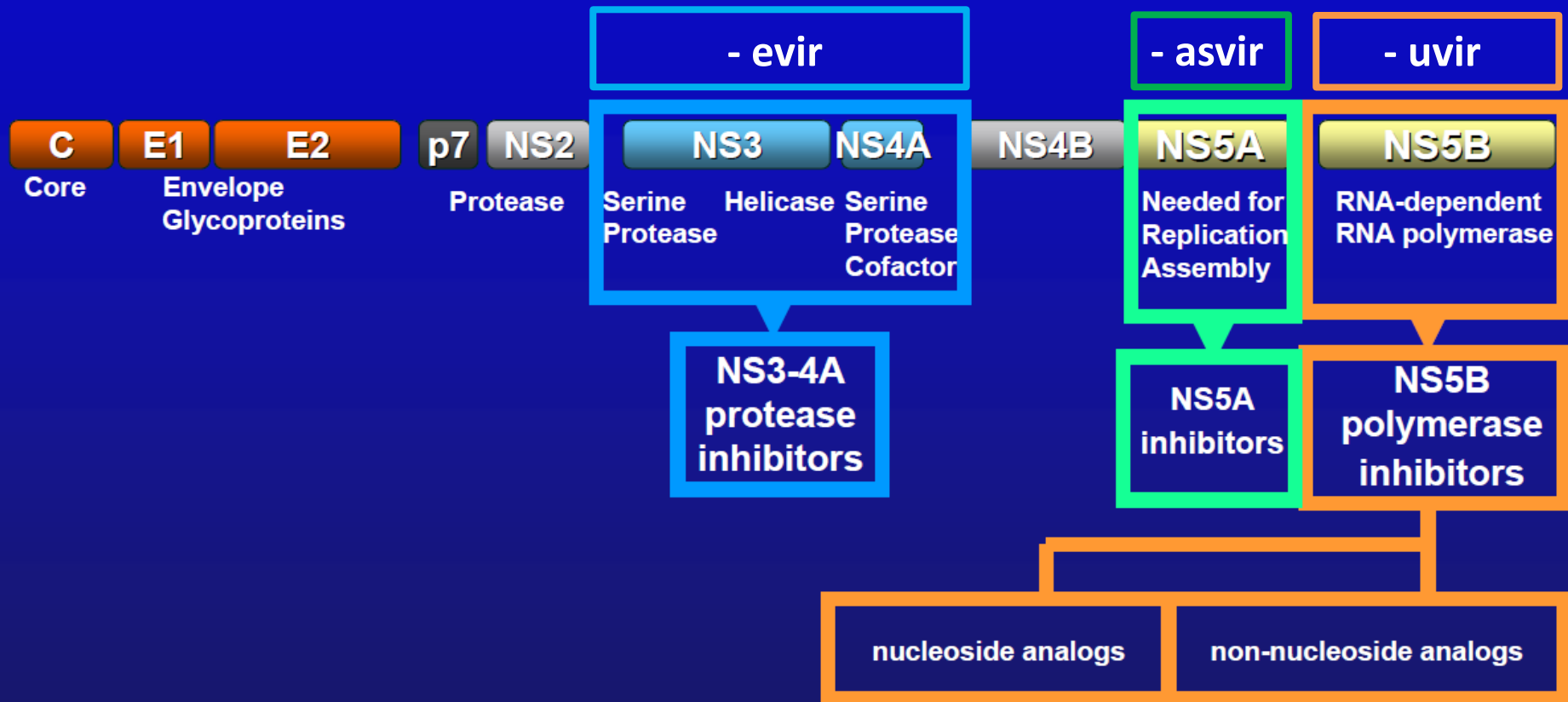
Waarmee behandelen?



HCV levenscyclus



Targets for Direct Acting Antivirals (DAA)



DAA's beschikbaar in Nederland

NS5B

Sofosbuvir (alle genotypes)
Dasabuvir (genotype 1)

Protease

Glecaprevir (alle genotypes)
Voxilaprevir (alle genotypes)
Grazoprevir (genotype 1,4)
Paritaprevir/r (genotype 1,4)

NS5A

Daclatasvir (alle genotypes)
Pibrentasvir (alle genotypes)
Velpatasvir (alle genotypes)
Ledipasvir (genotype 1,4-6)
Elbasvir (genotype 1,4)
Ombitasvir (genotype 1,4)

Welke behandeling te kiezen?

- HCV Richtsnoer
 - www.hcvrichtsnoer.nl
- HCV Therapy Selector app
 - In ontwikkeling
 - Keuze maken op basis van recentste beschikbare studies (real-life data) en richtlijnen

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

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, Maviret en Zepatier meeste data over veiligheid
 - Behandeling hoeft niet vooraf aan niertransplantatie



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: HepiChart
- 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 vaak lang na behandeling 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?

Vraag 3

Wat is waar over HCC en behandeling met DAA's?

- De kans op terugkeer van een HCC is kleiner na behandeling met DAA's
- Na genezen van een HCV-infectie neemt de kans op HCC af
- Bij cirrose neemt de kans op HCC af tot hetzelfde niveau als de algemene bevolking



Behandelen HCV-infectie bij HCC?

- Praktijk: 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?

DAA's: is er een hoger risico op recidief HCC?

- Italië/Spanje^{1,2}
 - n=58 en 59
 - 28-29% recidief HCC binnen 1 jaar SVR
- Egypte³
 - 62 HCC patiënten, Child-Pugh A/B7, behandeld met DAA's
 - 12 maanden follow-up
 - HCC recurrence in 42%, van wie 81% in de eerste 6 maanden
- Frankrijk⁴
 - n=350, 200 behandeld met DAA
 - Geen verschil in recidief tussen wel- en niet- behandeld
 - Follow-up mediaan 80 maanden

1. Reig et al. J Hepatol 2016
2. Conti et al. J Hepatol 2016
3. Hassany et al. Eur J Gastroenterol 2018
4. Pol et al. J Hepatol 2016



Succesvolle behandeling en HCC risico

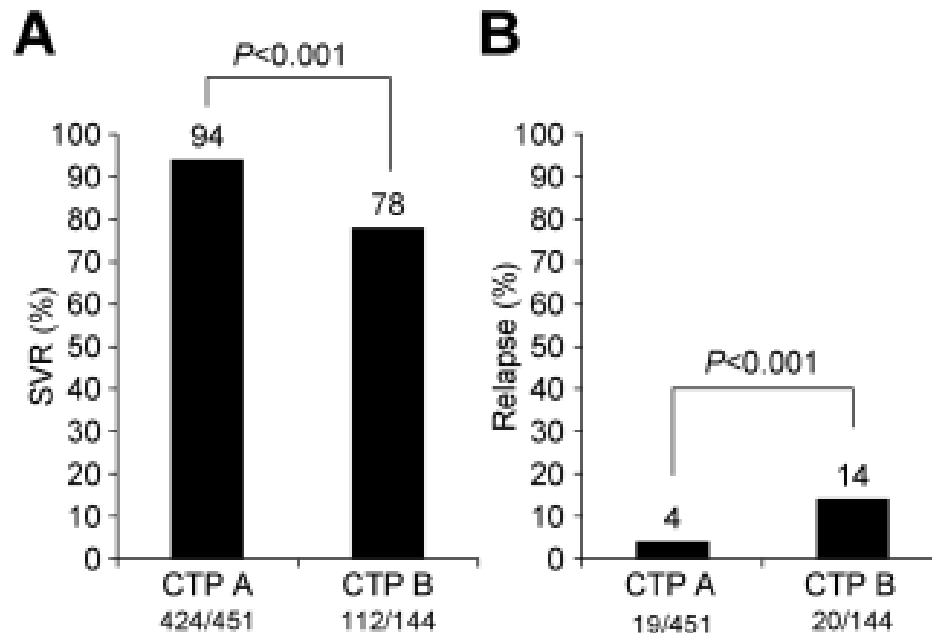
- Interferon-tijdperk¹⁻²
 - HCC-risico neemt af over de jaren na SVR
 - HCC-risico blijft verhoogd t.o.v. algemene bevolking
 - Overall incidentie 0.33% per jaar
 - Jaarlijks risico bij cirrose 1.39%
 - Jaarlijks risico bij genezen HCV > 64 jaar 0.95%
- Post-interferon (DAA's)³
 - n=3075 met minimaal ernstige fibrose
 - Lagere incidentie HCC na SVR (versus geen SVR)
 - HCC incidentie bij Child-Pugh A cirrose vergelijkbaar met risico na SVR met interferon
- DAA versus Interferon⁴
 - DAA behandeld versus historisch cohort interferon
 - 3.1% de novo HCC na DAA (25/819)
 - Associatie met cirrose en non-SVR
 - Follow-up mediaan < 1 jaar, mediane tijd tot diagnose 312 dagen
 - 5.4% de novo HCC na interferon-bevattende therapie (19/351)
 - Mediane tijd tot diagnose HCC 38.8 maanden

1. El-Serag et al. Hepatology 2016
2. Van der Meer et al. J Hepatol 2017
3. Romano et al. Hepatology 2016
4. Finkelmeier et al. Liver Cancer 2018



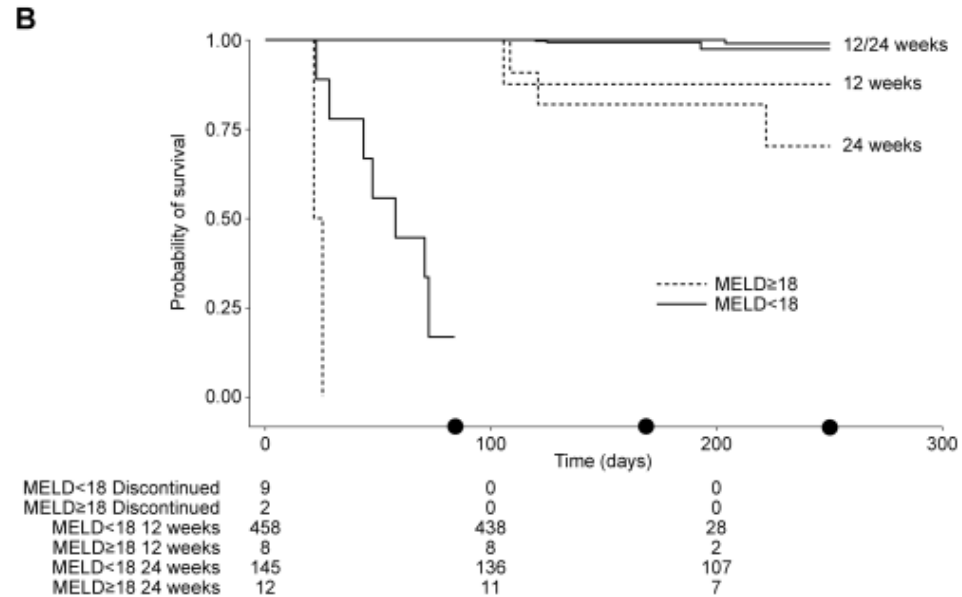
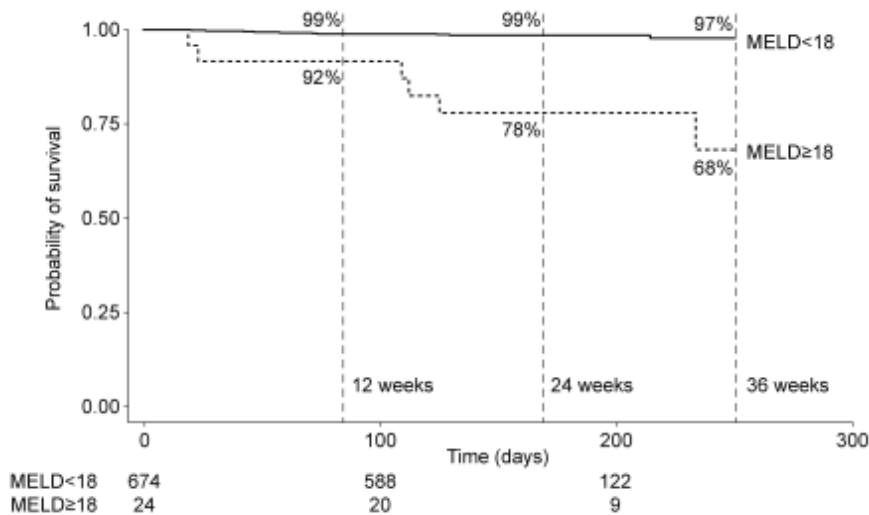
Gedecompenseerde levercirrose

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



Gedecompenseerde levercirrose

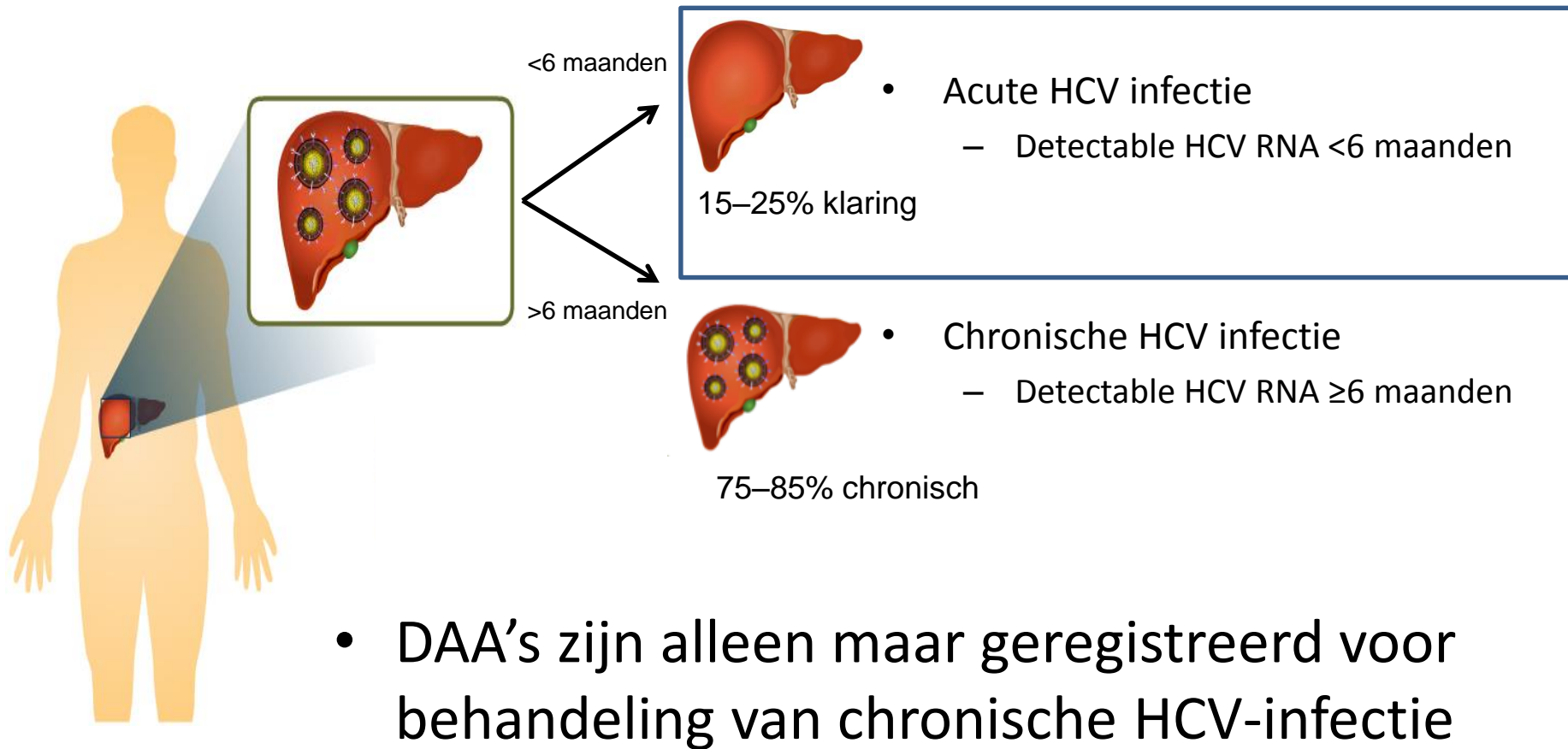
- MELD-score > 17: 39% mortaliteit
- MELD-score < 17: 1.5% mortaliteit



Gedecompenseerde cirrose

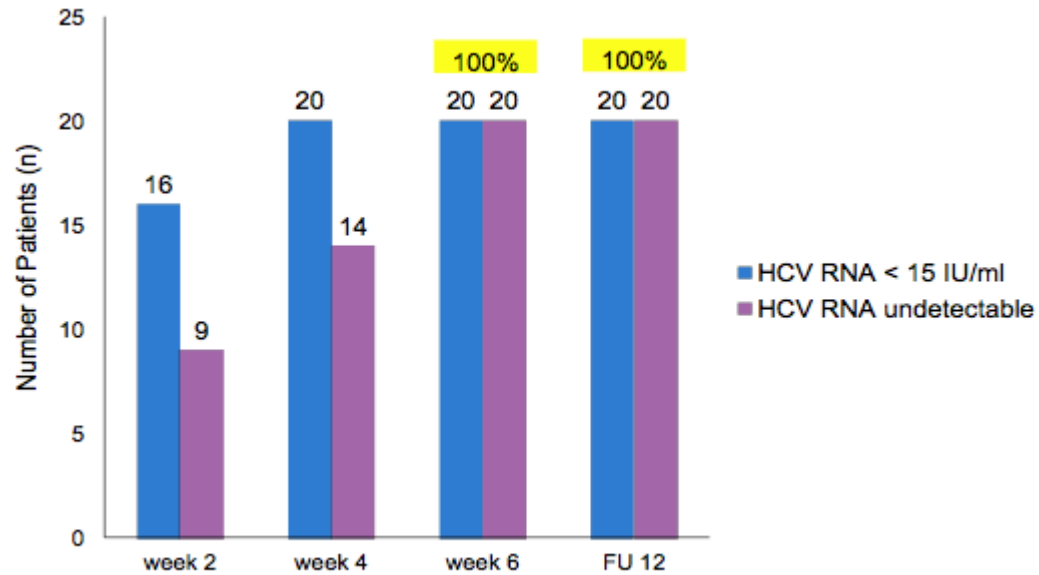
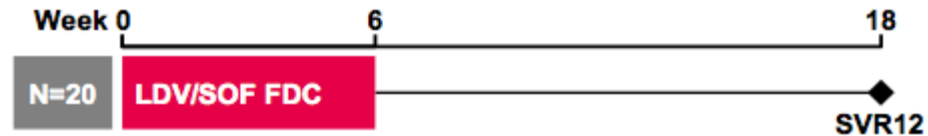
- Geen proteaseremmers
- Child-Pugh C twijfel nut indien geen transplantatiekandidaat¹
- Overweeg eerst transplantatie

Acute HCV infectie

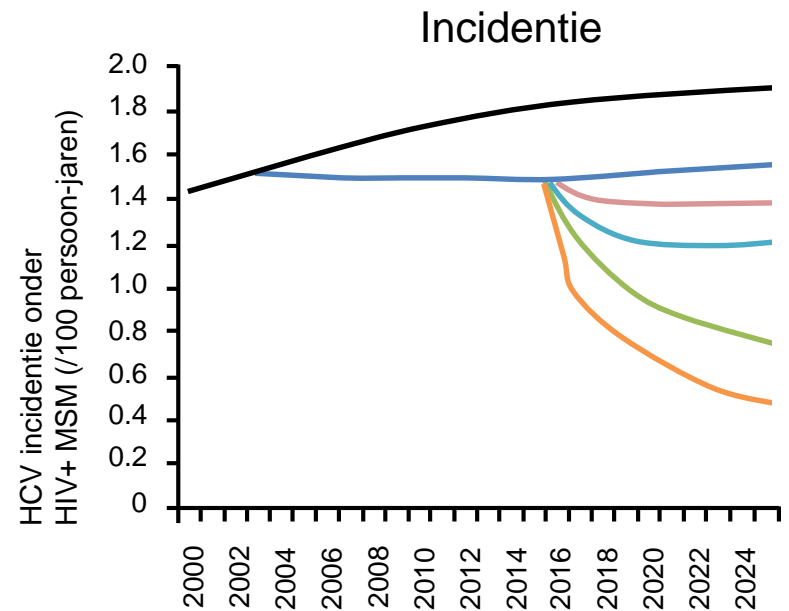
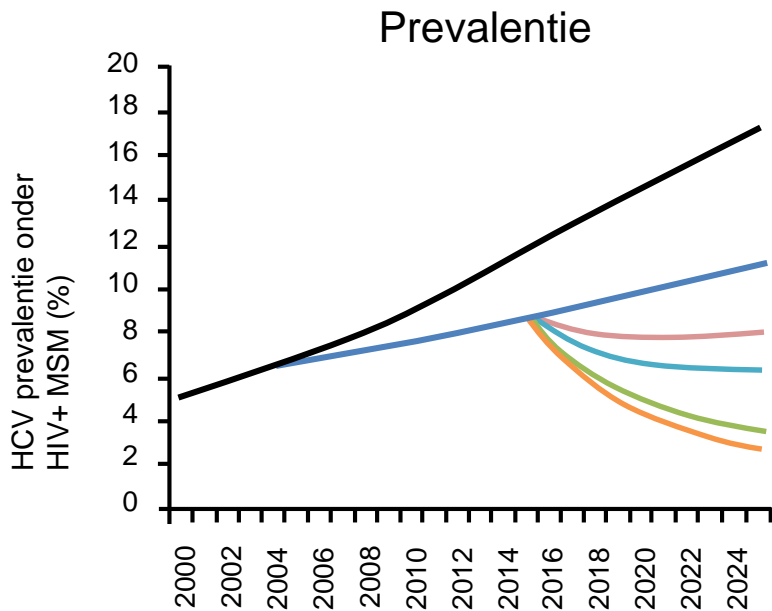


- DAA's zijn alleen maar geregistreerd voor behandeling van chronische HCV-infectie

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%) diagnose

— 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
 - HCV Therapy Selector
- 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



Vraag 1

Wat is géén mogelijke transmissieroute van chronische HCV-infectie

- Tandendoetsen
- Heterosexueel contact
- Scheren

Vraag 2

Wanneer start u antivirale behandeling bij een chronische HCV-infectie?

- Zo vroeg mogelijk, zelfs bij kinderen of een acute HCV-infectie
- Bij niertransplantatie: bij voorkeur ervóór, en niet nadien
- Zodra u zeker weet dat de infectie chronisch is

Vraag 3

Wat is waar over HCC en behandeling met DAA's?

- De kans op terugkeer van een HCC is kleiner na behandeling met DAA's
- Na genezen van een HCV-infectie neemt de kans op HCC af
- Bij cirrose neemt de kans op HCC af tot hetzelfde niveau als de algemene bevolking

Vragen?

