

**Waldemar Halota**

***Leczenie zakażeń HCV w Polsce***

***(dziś i jutro)***

**Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK**

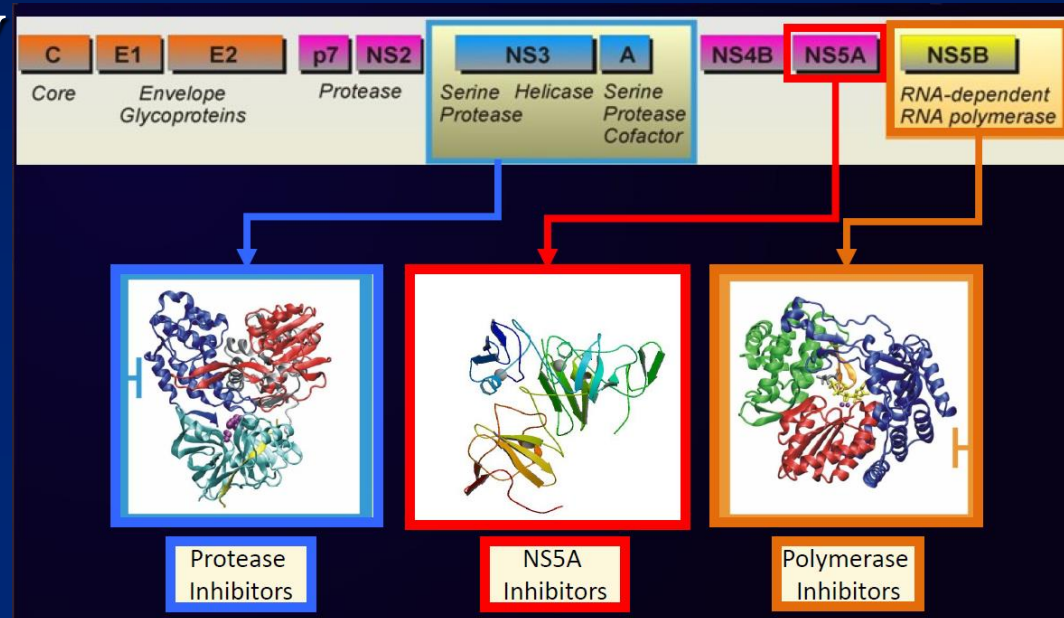
# Zakażenia HCV w Polsce - szacunki

---

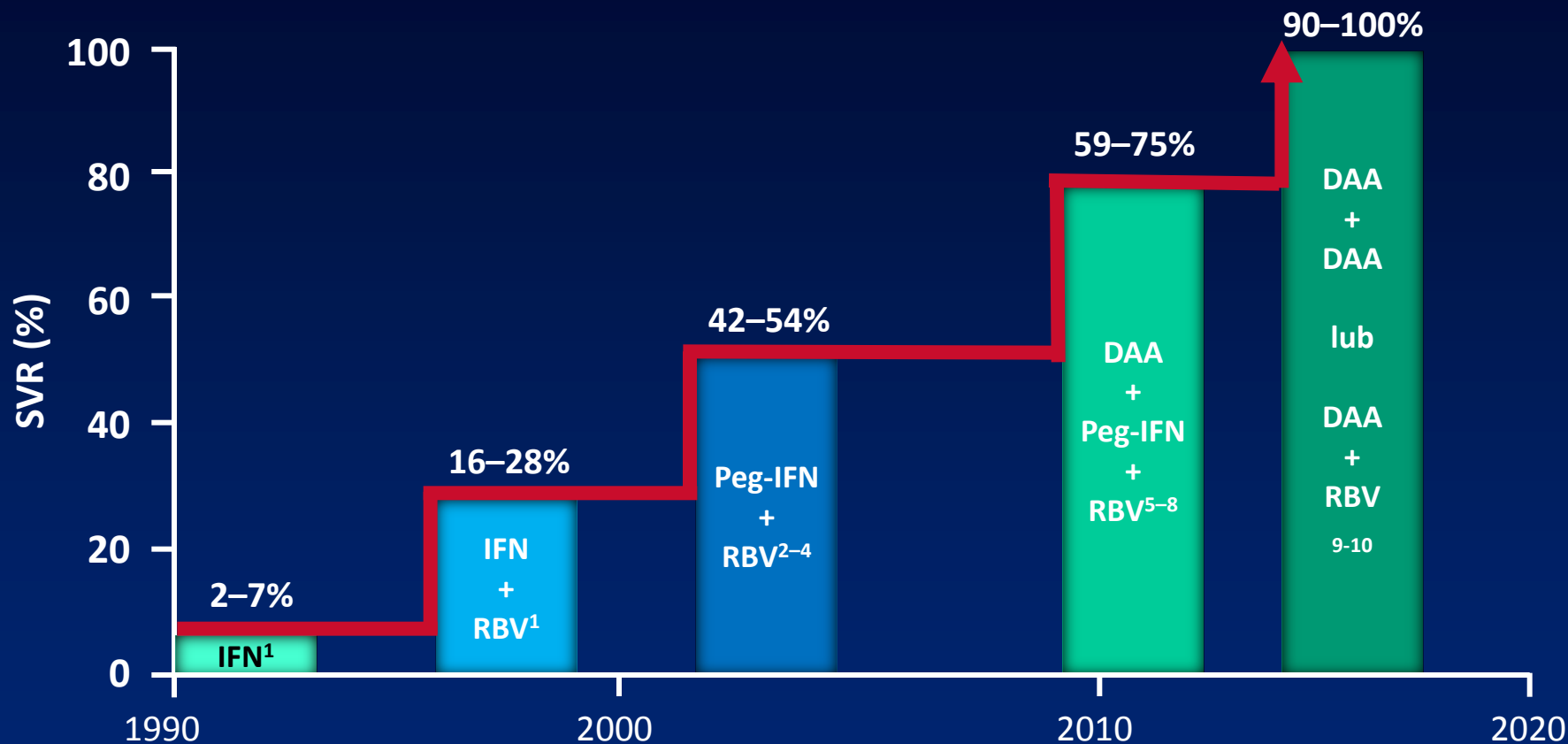
- **HCV RNA**                      **0,6%, (około 200.000 zakażonych)**
- **zdiagnozowano**              **< 50.000 tysięcy**
- **genotyp 1b HCV**              **80%**
  - **3 HCV**                      **11%**
  - **1a i 4 HCV**                      **3,5%**

# Cele terapii przeciwwirusowej

- **zmniejszenie postępu i remisja choroby**
- **zahamowanie włóknienia (regresja)**
- **zapobieganie nieprawidłowej proliferacji hepatocytów**
- **eliminacja wirerii HCV**
- **poprawa jakości życia**



# Skuteczność terapii zakażeń HCV na przestrzeni lat (SVR w badaniach klinicznych)



**Wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii z IFN-free, pozwoliło nie tylko na zdecydowaną poprawę skuteczności terapii, ale również ograniczyło konieczność monitorowania, zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa terapii**

IFN: interferon; RBV: ribavirin

Peg-IFN: peginterferon

DAA: direct-acting antiviral

SVR: sustained virologic response

1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 1998;339:1485–92; 2. Fried M, et al. N Engl J Med 2002;347:975–82; 3. Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958–65; 4. Hadziyannis SJ, et al. Ann Intern Med 2004;140:346–55; 5. Jacobson IM, et al. Hepatology 2010;52(Suppl):427A; 6. Sherman KE, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):401A 7. Poordad F, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):402A; 8. Foster GR, et al. Hepatol Int 2011;5(Suppl.1):14; 9. Gane E et al. AASLD 2011, 10. Sulkowski M et al. EASL 2012

# Terapie bezinterferonowe - leki

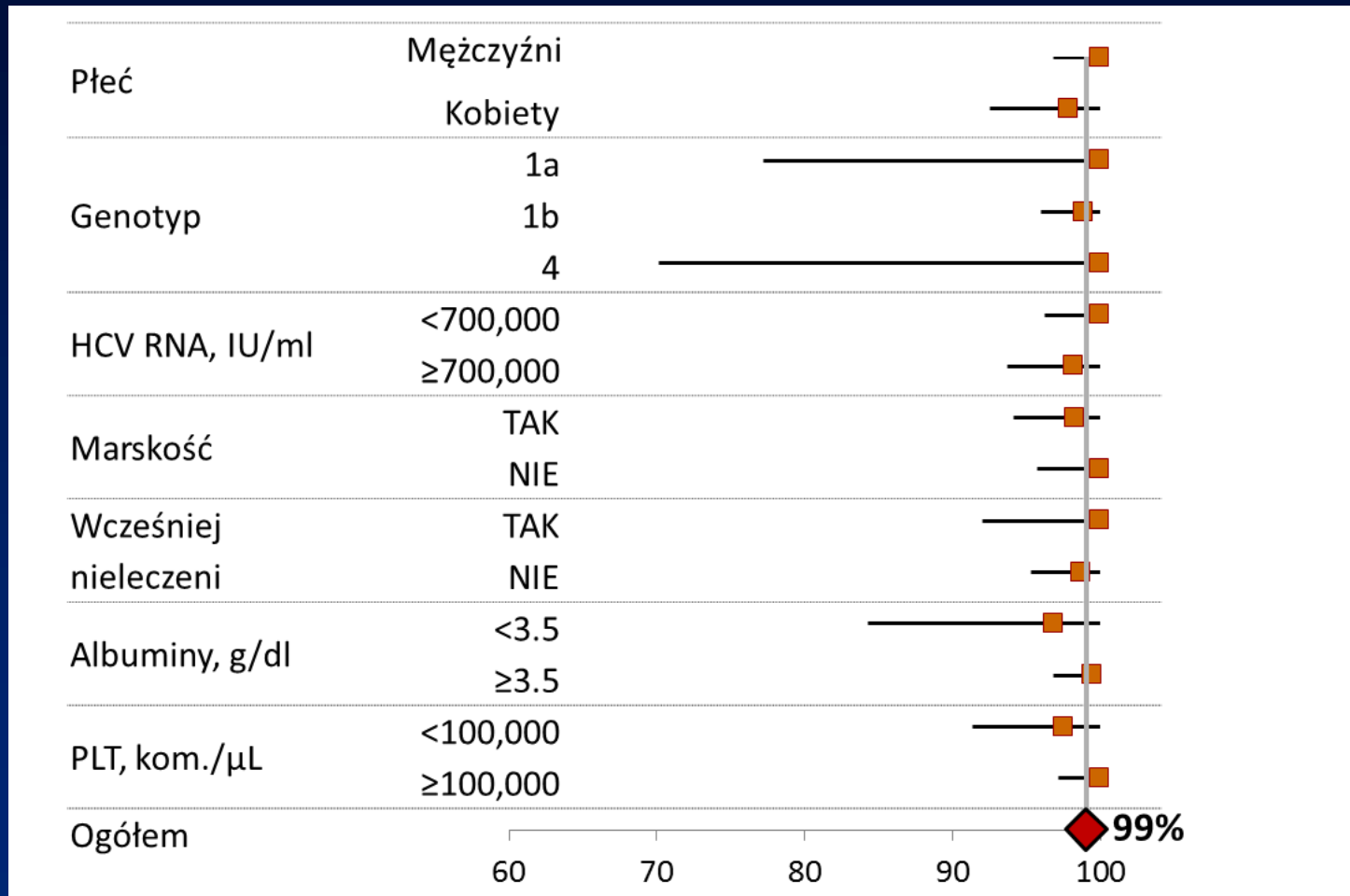
Grupy leków	Klasy	Leki	dawka dobowa
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA - <i>Direct Acting Antivirals</i> )	Inhibitory NS3 (proteazy)	Asunaprewir (ASV)	200 mg/dz. w 2 dawkach
		Grazoprewir (GZR)	100 mg/dz. w 1 dawce*
		Parytaprewir (PTV)	150 mg/dz. w 1 dawce**
		Symeprewir (SMV)	150 mg/dz. w 1 dawce
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Dazabuwir (DSV)	500 mg/dz. w 2 dawkach
		Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz. w 1 dawce***
	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)	60 mg/dz. w 1 dawce
		Elbaswir (EBR)	50 mg/dz. w 1 dawce*
		Ledipaswir (LDV)	90 mg/dz. w 1 dawce***
		Ombitaswir (OBV)	25 mg/dz. w 1 dawce**
		Welpataswir (VEL)	100 mg/dz. w 1 dawce***

\* GZR i EBR występują w jednej tabletkie

\*\* PTV i OBV występują w jednej tabletkie wraz z rytonawirem (r)

\*\*\* SOF występuje samodzielnie lub w jednej tabletkie z LDV lub VEL

# Utrata znaczenia „starych” predyktorów SVR (real-life; AMBER)

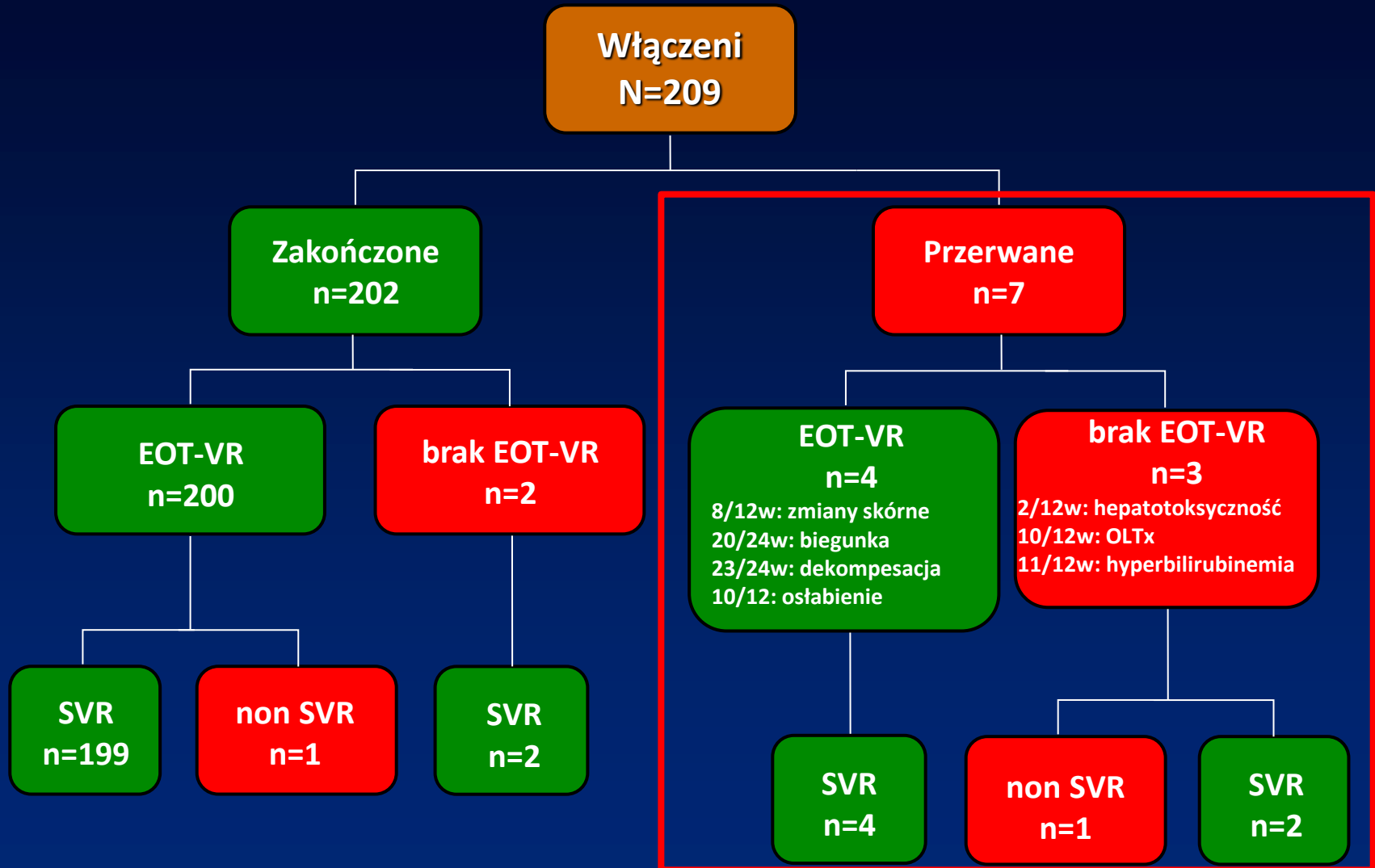


# Opcje terapeutyczne

	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
OBV/PTV/r+DSV+RBV	<u>12-24 tyg.</u>						
OBV/PTV/r+DSV		<u>8-12 tyg.</u>					
OBV/PTV/r±RBV					<u>12 tyg.</u>		
ASV+DCV		24 tyg.					
SOF/LDV±RBV	<u>8-24 tyg.</u>	<u>8-24 tyg.</u>			<u>12-24 tyg.</u>	<u>12-24 tyg.</u>	<u>12-24 tyg.</u>
SOF+PegIFNa+RBV				<u>12 tyg.</u>	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF+RBV			<u>12-24 tyg.</u>	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.
SOF+DCV+RBV			24 tyg.	24 tyg.			
SOF/VEL±RBV	<u>12 tyg.</u>	<u>12 tyg.</u>	<u>12 tyg.</u>	<u>12 tyg.</u>	<u>12 tyg.</u>	<u>12 tyg.</u>	<u>12 tyg.</u>
GZR/EBR±RBV	12-16 tyg.	<u>12 tyg.</u>			<u>12-16 tyg.</u>		

„+” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako oddzielne preparaty  
 „/” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony  
 „±” dołączenie RBV zależne od zaleceń

# Skuteczność terapii



Brak odpowiedzi u 2 chorych zakażonych GT1b, z marskością i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie

- 1) Przerwano leczenie w 2 tygodniu z podejrzeniem hepatotoksyczności 3 stopnia (ALT-780 IU/mL; bilirubin -8mg/dL).
- 2) Nawrót po planowym zakończeniu leczenia (na EOT wiremia była niewykrywalna)



# Priorytety terapii

---

- marskość wątroby (F4)
- szybka progresja włóknienia wątrobowego  
*(wzrost o jeden stopień w ciągu roku obserwacji u osoby z rozpoznanym wcześniej włóknieniem)*
- manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV
- przewlekłe choroby nerek
- przed i po zabiegu przeszczepienia narządów

# Niewydolność nerek

---

- **eGFR > 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>** - typowo

- **eGFR < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>**

- *GT 3*

**SOF+DCV**

- *nie GT 3*

**GZR/EBR lub OBV/PTV/r+DSV**

# Niewyrównana marskość wątroby

---

1. przeszczepienie wątroby

2. terapia

– *OBV/PTV/r nie zalecane w klasie B oraz przeciwwskazane w C*

– *GZR i EBR są w tych przypadkach przeciwwskazane*

*„ryzyko upośledzenia funkcji wątroby z zastosowaniem*

*OBV/PTV/r+DSV+RBV podobnie jak SOF/LDV, rzadsze niż SOF/SMV”*

# Przeszczepienie wątroby

---

- **MELD  $\leq 20$**  – wczesna terapia  
*koniec terapii  $\geq 1$  mies. przed zabiegiem*
- **MELD  $> 20$**  – najpierw przeszczepienie i monitorowanie  
*nawrót wirerii, natychmiast leczyć*
- przeszczepienie w trakcie leczenia  
*kontynuować DAA*

# Przeszczepienie wątroby

---

terapia: **SOF+VEL**

alternatywnie:

- **G1 i G4** **OBV/PTV/r<sub>+</sub>RBV** lub **SOF/LDV<sub>+</sub>RBV**
- **G2** **SOF+RBV**
- **G3** **SOF+DCV<sub>+</sub>RBV**
- **G1, G4** - leczenie **OBV/PTV/r+DSV** (*niekiedy wymaga redukcji dawek leków immunosupresyjnych*)
- **G2 i G3** – w pierwszej kolejności **SOF+DCV+RBV**
- inne genotypy - można rozważyć **SOF+RBV** i **LDV** lub **DCV** lub **VEL** (*terapia nie wymaga zmian w zakresie większości stosowanych leków immunosupresyjnych*)

# Rak wątrobowokomórkowy

---

- **monitorowanie – USG  $\pm$  AFP**  
*przed rozpoczęciem terapii*  
*nie później niż po 12 tyg. od zakończenia*  
*następnie co 24 tyg. ( $\geq 4$  lata)*
- **podejrzanie HCC - czterofazowe badanie kontrastowe CT lub rezonans magnetyczny z kontrastem**
- **DAA u leczonych wcześniej z HCC co najmniej po 6 miesiącach**  
*(zwłaszcza u starszych mężczyzn z zaawansowanym włóknieniem*  
*DAA mogą prowokować wznowę o agresywnym przebiegu – AFP)*

# Reaktywacja zakażenia HBV

---

- pojawienie się HBV DNA/HBsAg w surowicy
- wzrost wirerii HBV DNA o  $\leq 1 \log_{10}$  u osób HBV DNA(+)

## *Klasyfikacja reaktywacji HBV wg Hoofnagla*

1. ALT w granicach normy (cicha, *silent*)
2. ALT $\uparrow$  bez żółtaczki (łagodna, *mild*)
3. ALT $\uparrow$  z żółtaczką (umiarkowana, *moderate*)
4. Żółtaczka z objawami niewydolności wątroby (ciężka, *severe*)
5. (śmiertelna, *fatal*)

# Koinfekcja HCV z HBV – zalecenia

---

*przed leczeniem DAA:*

**a) *HBV DNA(-), ALT-N***

*wzrost ALT - wykonać HBV DNA i dołączyć AN*

**a) *HBV DNA(-), ALT>N***

*ALT po 4 tyg. nie obniża się – przy pojawieniu HBV DNA dołączyć AN*

**b) *HBV DNA(+)***

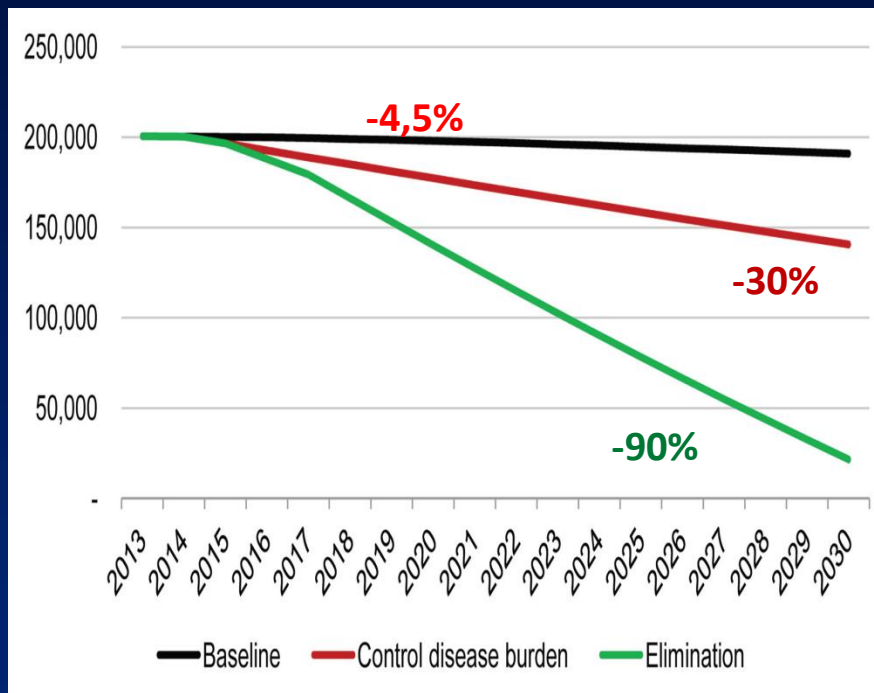
*na m-c przed terapią DAA rozpocząć leczenie jednym z AN*

**c) *leczenie kontynuować u wcześniej leczonych anty-HBV***



# Prognozy dla Polski na lata 2015-2030

*„Diagnozowanie i leczenie do 15 tys. osób rocznie wyeliminuje 90% zakażonych do 2030 roku”*



1. Scenariusz podstawowy: brak zmian, rozpoznawanie 3.000 zakażeń i leczenie 3.500 chorych rocznie z aktualną skutecznością.
2. Scenariusz kontroli: poprawa, rozpoznawanie 5.000 zakażeń i leczenie 5000 chorych rocznie ze skutecznością >90%.
3. Scenariusz eliminacji: znaczna poprawa, rozpoznawanie 15.000 zakażeń i leczenie 15.000 chorych rocznie ze skutecznością >90%.

*„bez czynnego poszukiwania zakażonych i ich leczenia, narażamy się na trudne do oszacowania koszty”*