

Jak najwcześniej rozpocząć leczenie HCV czy czekać- dylematy kwalifikacji ?

Krzysztof SIMON

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM we Wrocławiu

VI Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

Wrocław 29.09.-1.10.2017

Deklaracja

Autor jest doradcą i wykładowcą dla: Roche-Polska, Gilead, BMS, AbbVie, MSD, Janssen, Alfa-Wassermann, Baxter;

i prowadzi granty badawcze sponsorowane przez:

Bayer, Gilead, AbbVie, Pfizer, Eisai, Tobira, BMS, Intercept, MSD, Janssen, Takeda, Actelion, Theravance

Leczenie zakażeń HCV

Cele epidemiologiczne

Cele społeczno-ekonomiczne

Cele kliniczne

Nieleczenie ,odwlekanie leczenia, leczenie nieskuteczne,
wiąże się:

- z opóźnieniem a więc możliwą progresją choroby poza możliwość jej wyleczenia,**
- i brakiem możliwości realizacji pozostałych założonych celów leczenia**

Leczymy zakażenie HCV !!!-licząc, w konsekwencji eliminacji HCV, na
-zahamowanie postępu,
-regresję choroby wątroby .

Przyczyny braku lub opóźniania rozpoczęcia leczenia

1. Nie każdy pacjent zakażony HCV wymaga leczenia z przyczyn klinicznych, nie gwarantuje współpracy lub ma inne poważniejsze problemy zdrowotne - **świadomie odwlekamy decyzję**
2. Brak wystarczających środków finansowych MZ na leczenie wszystkich pacjentów zakażonych HCV. Nowe generacje leków oparte o kombinacje lekowe DAA są wyjątkowo efektywne, lepiej tolerowane ale drogie - **oczekujemy na dalsze środki, ograniczone w pierwszej połowie tego roku o 1/3.**

Cele epidemiologiczne leczenia HCV

-ograniczenie zaraźliwości i szerzenia się zakażeń

Worldwide prevalence of HCV- 180mln
but HCVRNA 71mln with specific genotype distribution



Epidemiologia HCV

Ocenia się że w 2016 r. liczba zakażonych i chorych? W Polsce wynosiła **720 tys.**

-wg naszych danych –PGE HCV replikuje HCV jedynie ok.40%!
mamy ok. **200 tys.** pacjentów potencjalnie wymagających leczenia,
w tym ok. **40 tys. to kobiety w okresie prokreacyjnym**

-teoretycznie u 30% pacjentów (**ok.75 tys.**) zakażenie/choroba ma charakter postępujący

1.Flisiak R., Halota W., Pawłowska M., Horban A., Juszczak J.,Simon K. Prevalence of anti-HCV and HCV-RNA among health care workers and patients of multispecialistic hospitals in Poland. J.of Hepatol. 2011,suppl.1,54, S456,Abs.1154.

2.Dane NFZ.2016

Prawdopodobieństwo zakażenia po ekspozycji związanej z uszkodzeniem skóry

HIV: +/- 0,3%

HCV: 5-15%

HBV: +/- 30%

A więc potencjalnie ryzyko dla personelu leczącego

HCV :czynniki ryzyka nabycia zakażenia

- Średnia objętość kropli krwi na sprzęcie 29 ul (zakres 20-33 ul).
- **W temp.otoczenia 4° -22° C, żywe wiriony, HCV choć w niewielkiej liczbie, wykryto w wyschniętej krwi po 6 tyg.**
- W temp.otoczenia 37° C, żywe wiriony HCV nieobecne >7 dni.
- Możliwość zarażenia HCV gwałtownie spada w ciągu pierwszych 2 tyg a następnie wolno się dalej obniża .
- Wybielacze oparte na związku chloru (rozcieńczenie1:10) okazały się najbardziej efektywnym środkiem antyseptycznym eliminującym w ciągu 1 min żywe wiriony HCV w 100% badanych próbek w, *środek komercyjny CaviCide (rozcieńczenie1:10 ; 94% próbek) i *70% etanol (87% próbek).
- **A więc potencjalne długotrwałe ryzyko dla personelu leczącego,opiekującego się i obsługującego diagnostykę**

HCV-ryzyko szerzenia się w warunkach szpitalnych (i nie tylko) jako zakażenie zakładowe – konsekwencje

- aspekty ekonomiczne i prawne
- cierpienie chorego i powikłania → kalectwo
- zwiększenie śmiertelności(zakażeń szpitalnych traktowanych całościowo)
- pośrednia przyczyna zgonu (choć ocena dotyczy wszystkich zakażeń zakładowych!) – **do 10 %**

Przekazanie HCV z matki na dziecko

Ryzyko przeniesienia HCV z matki na dziecko (zakażenie odmatczyne) 3-15%

Madaliński i wsp Med.Sci.Rev.Hepatologia 2012,12,70-72

Analiza danych 544 kobiet ciężarnych z woj.mazowieckiego z obecnym HCVRNA zakażenie wertykalne stwierdzono u 14,1%(26/184) niemowląt

Aniszewska wsp Przegl.Lek.2010,67,1,9-12

Analiza danych 1479 par matka-dziecko z 33 europejskich ośrodków

-matka jedynie anty HCV plus (bez danych o HCVRNA)

-ryzyko zakażenia dziecka 6,2%

-brak istotnego wpływu cięcia cesarskiego na zmniejszenie ryzyka zakażenia

-dwa razy częściej u dziewczynek niż u chłopców 8,2% v.4,2%

European Paediatric Hepatitis C Virus Network.JID,2005,192,1872-79

Przekazanie HCV na partnera seksualnego

Do zakażenia HCV zachodzi zasadniczo po kontakcie z wirusem zawartym z krwi i jej preparatach. HCV jest jednak obecny w innych płynach ustrojowych np. w nasieniu

Ryzyko zakażenia droga seksualną w związku monogamicznym z partnerem zakażonym HCV jest prawie żadne i CDC nie zaleca stosowania prezerwatyw w takich związkach (do zakażeń dochodzi najczęściej wskutek używania wspólnych nożyczek, golarek , szczoteczek do zębów itp.)

Materiał z San Francisco,USA,pary rasy kaukaskiej ,średni okres współżycia 15 lat, 4%(20) partnerów zakażonych ale tylko 0,6% (3 osoby z tym samym izolatem HCV) czyli **ryzyko 0,07% rocznie tzn 1:190 000 stosunków płciowych**

Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL i wsp. Hepatology. 2013 Mar;57(3):881-9.

Niemniej u ok. 10% z ostrym wzw t.C jedynym czynnikiem ryzyka było kontakt hetero-, homoseksualny z partnerem zakażonym HCV (**i ten odsetek wzrasta!**)

Ryzyko wzrasta przy częstych zmianach partnerów zarówno hetero-,czy homoseksualnych, szczególnie przy koinfekcji HIV, u osób preferujących seks analny-szczególnie partner/partner bierny, preferujących chemsex

CDC,2010,24,7, Sexually transmitted diseases.Treatment guidelines

Wniosek: z punktu widzenia epidemiologicznego zakażonych HCV należy leczyć jak najszybciej, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, gdyż ogranicza ryzyko transmisji zakażenia

Cele społeczno-ekonomiczne

-ograniczenie zaraźliwości i szerzenia się zakażeń

Konsekwencje społeczno-ekonomiczne zakażenia HCV

- zmniejszenie przeżywalności (pacjenci przewlekle zakażeni HCV lub HBV żyją średnio 20 lat krócej niż osoby niezakażone)
- zakażenie HCV główną przyczyną zgonów wśród IDU którzy przeżyli 50 lat
- gorsza jakość jakości życia (zasadniczo w zaawansowanych postaciach choroby)
- zwiększenie kosztów związanych z leczeniem
- zwiększenie kosztów policzalnych i niepoliczalnych związanych z absencją w pracy, rentami itp.
- gorsza sytuacja zawodowa zakażonych HCV

Ly KN, J Xing J, Klevens RM, i wsp. Causes of Death and Characteristics of Decedents With Viral Hepatitis, United States, 2010. *Clinical Infectious Diseases* , 2014 ,58,1,:40-49.

Kielland K.B.,Skaug K.,Amundsen E.J.,Dalgard O. All cause and liver related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years. A controlled study. *J.Hepatol.* 2013,58,1,31-37

Koszty leczenia zakażonych HCV

- Ogólnie (bez uwzględnienia terapii anty HCV) **x 3,3** **wyższe** niż leczenie przeciętnego pacjenta w populacji
- Zakażeni HCV częściej i dłużej leczeni są szpitalnie
- Koszty leczenia rosną wraz z progresją choroby (model Markova)
np. **pzw v. marskość wątroby (> x 4)**.

Steinke K, Gut 2002

APASL.2014.abstr.230

Wniosek: z punktu widzenia społeczno-ekonomicznego zakażonych HCV należy leczyć **jak najszybciej** bowiem jest to najbardziej ekonomicznie kosztowo

Cele kliniczne leczenia HCV

- zmniejszenie ryzyka rozwoju: marskości wątroby, licznych konsekwencji i powikłań marskości , HCC
- zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań/chorób pozawątrobowych

Przewlekłe zakażenie HCV

U ok.70-85% dochodzi do przewlekłego zakażenia HCV

ok. 60-70% przewlekle zakażonych HCV rozwija pzw

10-40% rozwija marskość wątroby

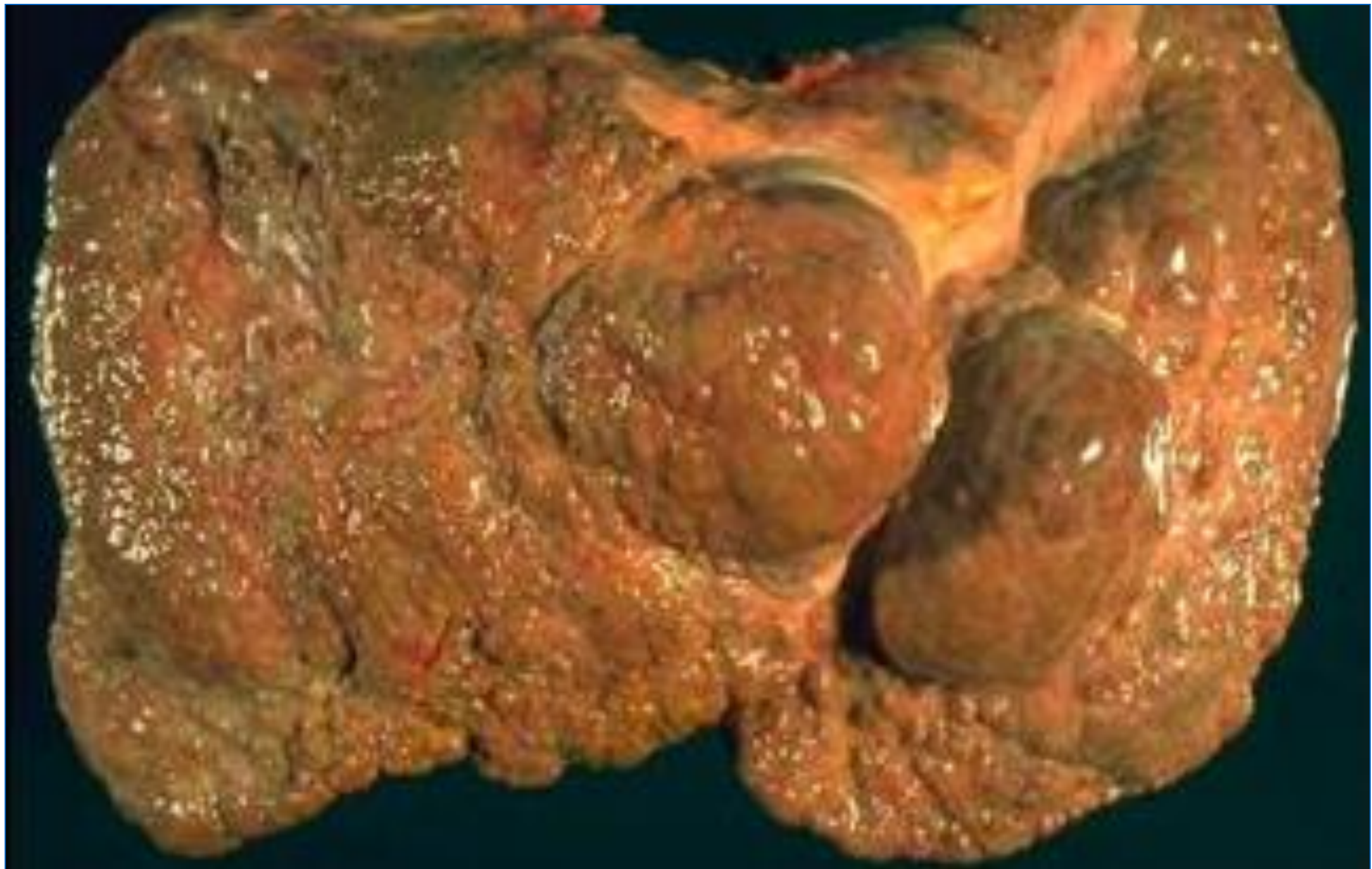
4% rocznie umiera z powodu
powikłań marskości

1-5% rocznie rozwija HCC

Afdhal NH, Sem. Liv Dis. 2004, 24, 3-8

Thompson CJ, Rogers G., Hewson P i wsp. Health Technol Assess 2007, 11, 1, 206

CDC, 2010, 24, 7, Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines



Marskość – złożony obraz kliniczny





Mat. Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii WLS UM we Wrocławiu

Kliniczne postacie zakażenia HCV- pozawątrobowe następstwa zakażenia

Hematologiczne – *Mieszana krioglobulinemia, Małopłytkowość, Chłoniak nieziarniczy wywodzący się z kom-B, Anemia aplastyczna,*

Dermatologiczne- *Porfiria skórna późna, Rumień guzowany, Liszaj płaski*

Nefrologiczne - *Kłębkowe zapalenie nerek, Zespół nerczycowy*

Endokrynologiczne- *Nad-, niedoczynność tarczycy, Cukrzyca*

Reakcje autoimmunologiczne – *AIH, CREST*

Naczyniowe - *Guzkowe zapalenie tętnic, Martwicze zapalenie naczyń*

Oczne - *Owrzodzenie rogówki, Zapalenie jagodówki*

Ze strony gruczołów ślinowych- *Sialoadenitis*

Ze strony układu nerwowo-mięśniowego - *Polymialgia rheumatica, Odczyny stawowe, Neuropatia obwodowa*

HCV a choroby innych narządów

- Mało docenianą konsekwencją zakażenia HCV są:
 - zaburzenia metaboliczne,
 - neuropsychiatryczne,
 - zwiększenie podatności na zakażenia,
 - jak i możliwy związek HCV z rozwojem niektórych chłoniaków .

Czynniki przyspieszające progresję choroby wątroby do marskości u zakażonych HCV

płeć męska

spożywanie alkoholu powyżej 30 g dziennie

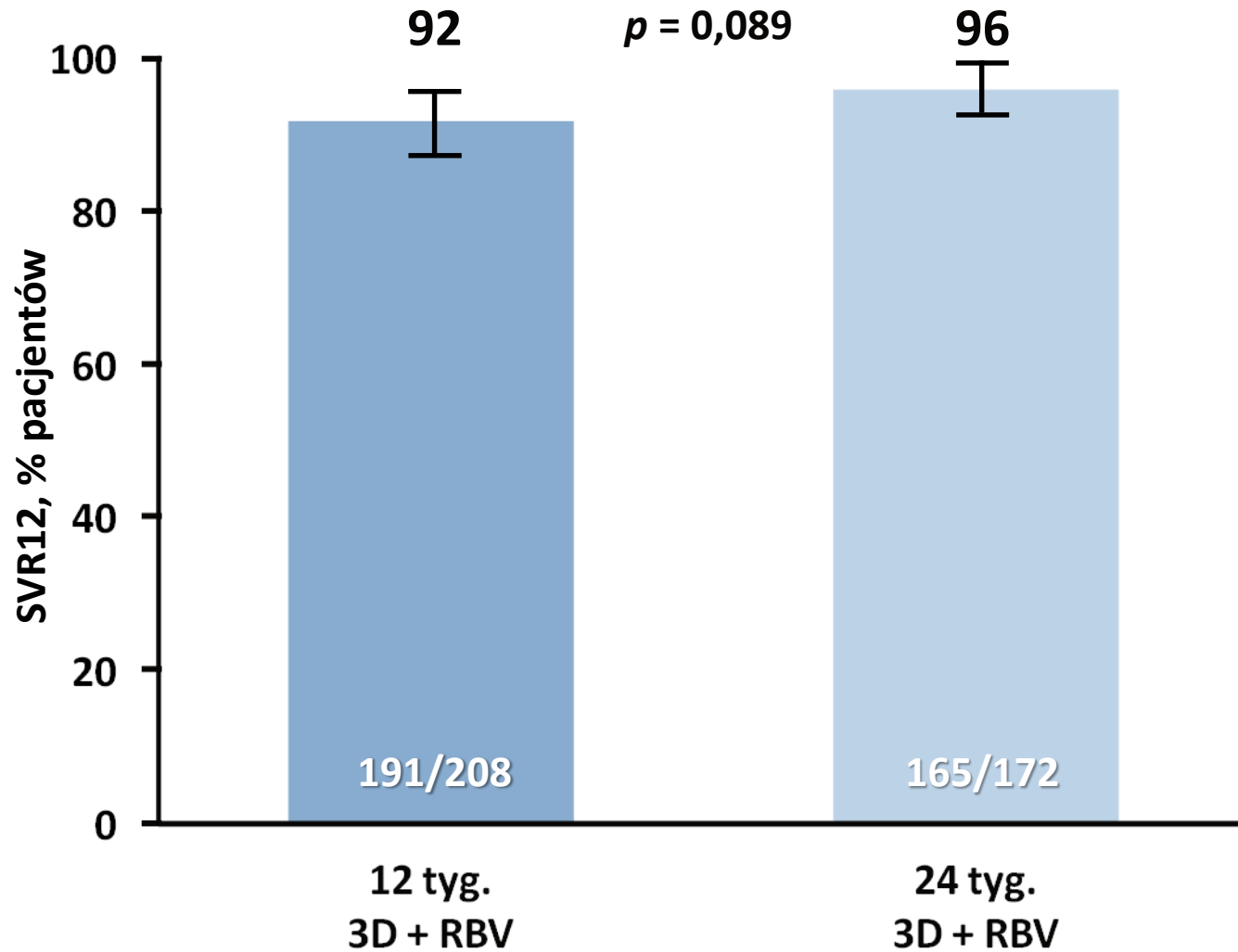
nadwaga i otyłość

koinfekcja HIV,HBV

insulinooporność

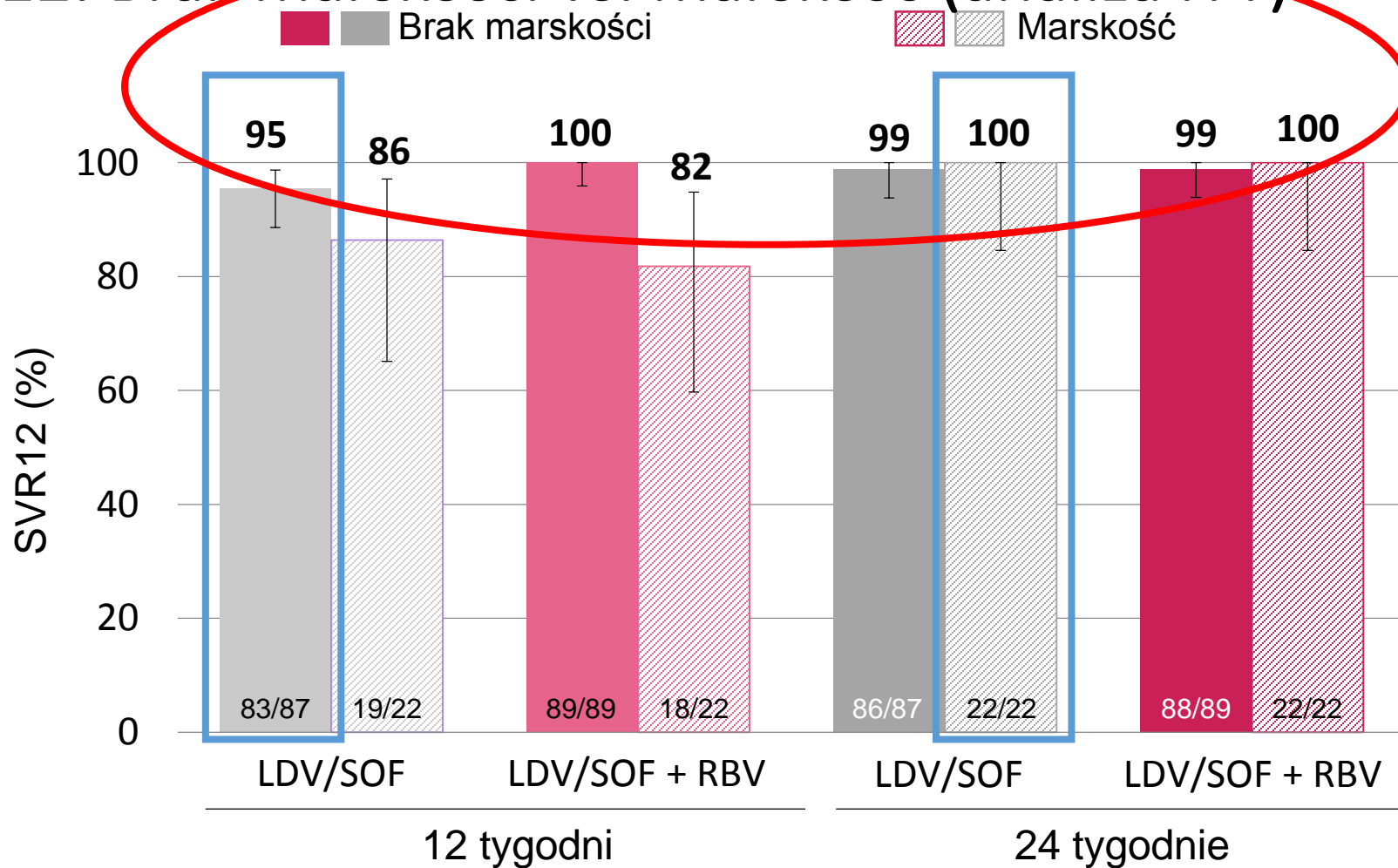
liczne inne

Wyniki badania TURQUOISE-II(AbbVie): Pacjenci z marskością wątroby z wirusem o genotypie GT1 (N=380) .Odsetek SVR12 wynoszący 92–96% w populacji ITT



ION-2 (GT 1, uprednio leczeni, LDV/SOF±RBV x 12 lub 24 tygodnie)

SVR12: Brak marskości vs. marskość (analiza ITT)



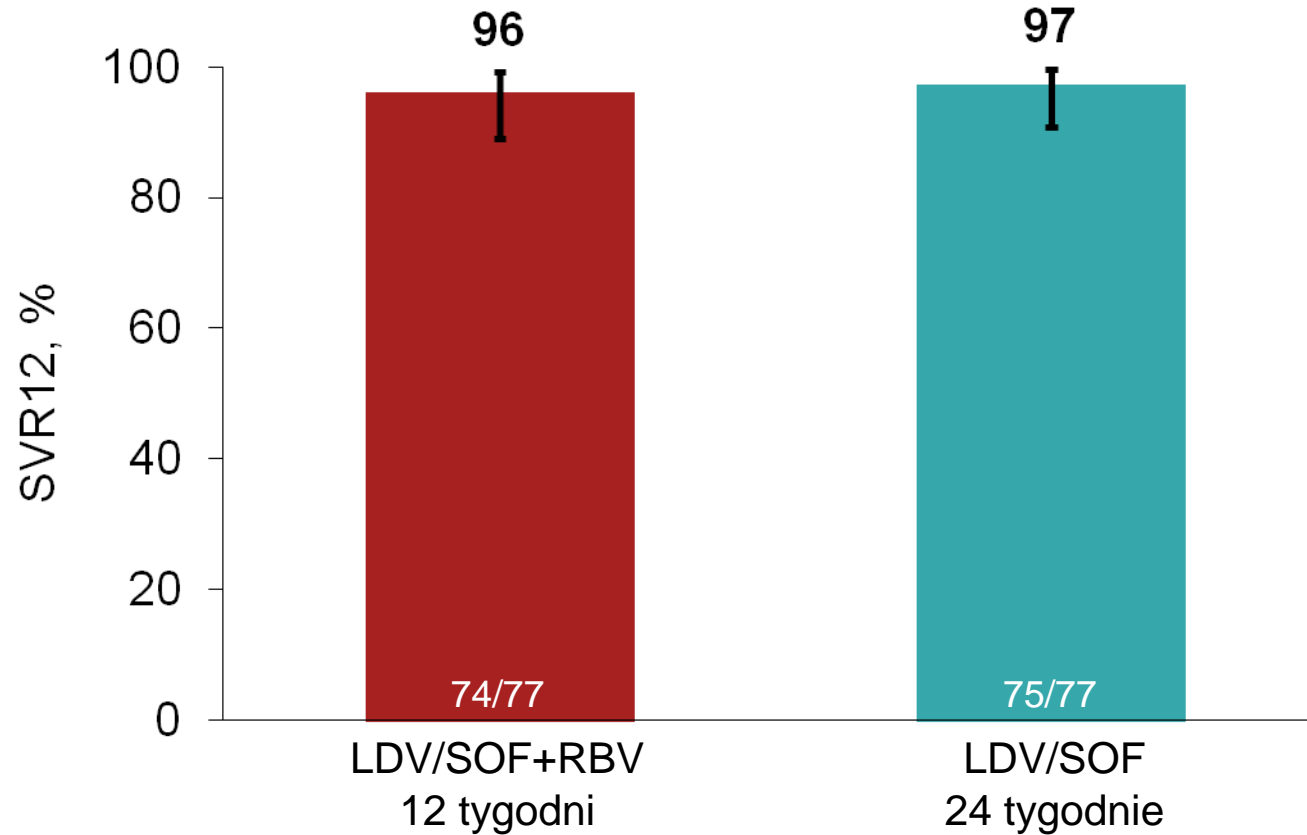
Słupki błędów oznaczają przedział ufności 95%

Afdhal N, EASL, 2014, O109

Afdhal N, et al. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493

SIRIUS: Ponowne leczenie pacjentów z marskością zakażonych HCVG1b, po niepowodzeniu terapii PegIFN+RBV i PI+PegIFN+RBV

LDV/SOF u uprzednio leczonych pacjentów z marskością: SVR12



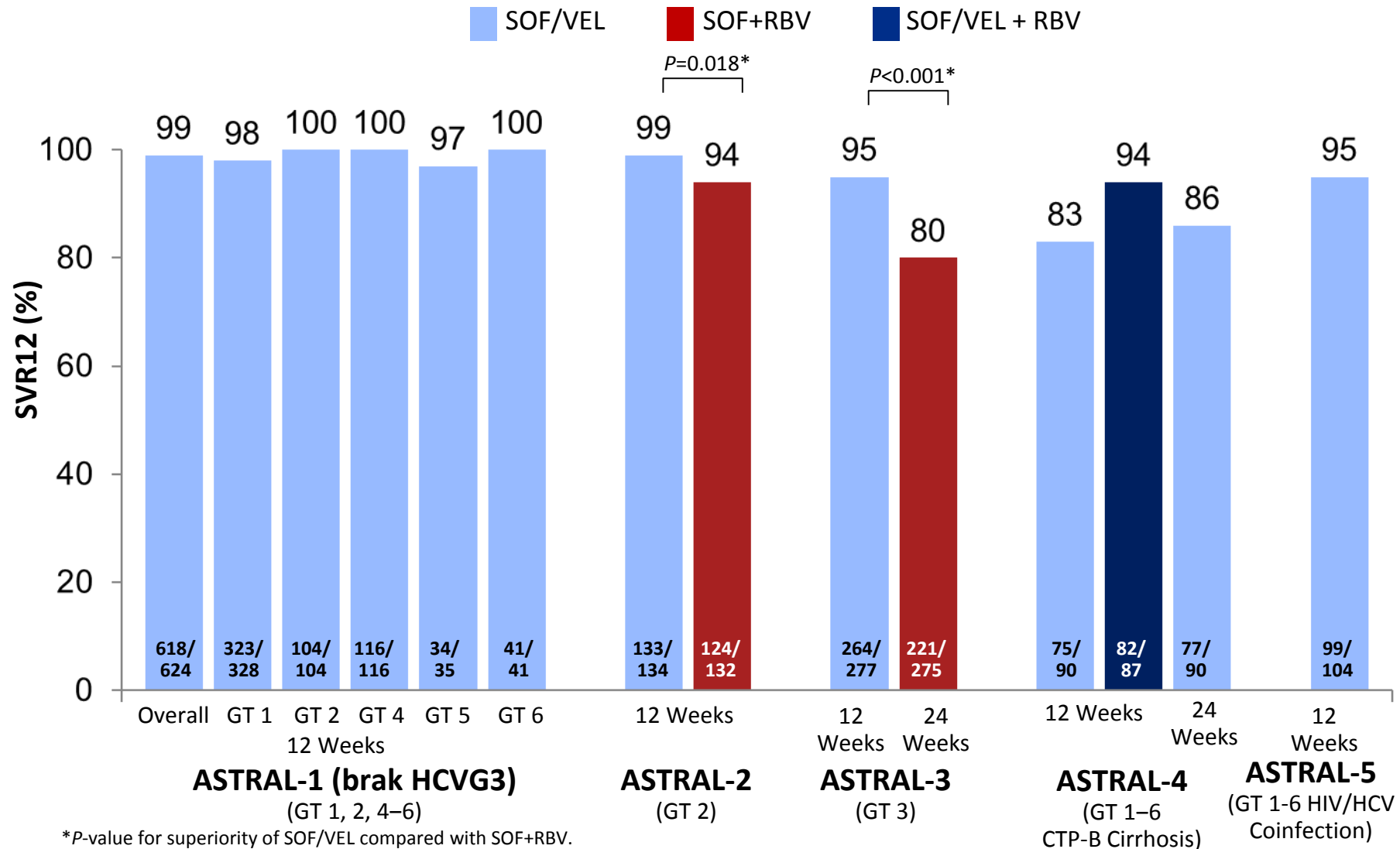
Uprzednio leczeni pacjenci z marskością odpowiadali podobnie na LDV/SOF+RBV przez 12 tygodni i LDV/SOF przez 24 tygodnie

Słupki błędów oznaczają przedziały ufności 95%.

Skuteczność terapii bezinterferonowej SOF+RBV w zakażeniu G 2-3 HCV

	Liczba pacjentów z SVR12 n, %					
	P7977-1231 (FISSION)		GS-US-334-0107 (POSITRON) ^a		GS-US-334-0108 (FUSION)	
	Nieleczeni		Nietolerancja/przeciwwskazania do IFN		Reterapia	
	SOF+RBV 12 Weeks N = 256	PEG+RBV 24 Weeks N = 243	SOF+RBV 12 Weeks N = 207	SOF+RBV 12 Weeks N = 103	SOF+RBV 16 Weeks N = 98	
SVR12	66,7%	66,7%	77,8%	49,5%	71,4%	
Brak marskości	71,8%	74,1%	80,7%	59,7%	74,2%	
Marskość	46,0%	38,0%	61,3%	30,6%	65,6%	
Genotyp 2	94,5%	77,6%	92,7%	82,1%	88,6%	
Genotyp 3	55,7%	62,5%	61,2%	29,7%	61,9%	

Sofosbuvir/velpatasvir - wyniki: ASTRAL Faza 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, ASTRAL-4, ASTRAL-5)



Leczenie zakażenia HCV-rekomendacje

Standardy EASL 2017 są standardami opublikowanymi w 2016

Standardy AASLD 2016

Polska Grupa Ekspertów HCV rekomendacje 2017

Grupy eksperckie w szeregu innych krajach

Ale decyduje ostatecznie program terapeutyczny NFZ

(niestety ma istotne luki merytoryczne np. nieefektywne leczenie HCVG3, bezwzględne wykonywanie biopsji/FibroScan u pacjentów z niewyrównaną Ci i p/wskazaniami o FibroScanu)

Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2017

Waldemar Halota (przewodniczący), Robert Flisiak, Jacek Juszczyk, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomasiewicz

- **Leczeniem powinni być objęci wszyscy przewlekle zakażeni HCV. Im wcześniej zostanie ono podjęte, tym jest skuteczniejsze i mniej kosztowne.**
- Leczenia nie rekomenduje się u chorych z ryzykiem krótkotrwałego przeżycia.
- W przypadku ograniczeń dostępu do terapii w pierwszej kolejności należy kwalifikować pacjentów, którym w ocenie specjalisty chorób zakaźnych zakażenie HCV w krótkim czasie może doprowadzić do niekorzystnego zejścia choroby.

Dotyczy to zwłaszcza:

- **marskości wątroby (F4),**
- szybkiej progresji włóknienia wątrobowego (wzrost o jeden stopień w ciągu roku obserwacji u osoby z rozpoznaniem wcześniej włóknieniem),
- manifestacji pozawątrobowych,
- przewlekłych chorób nerek,
- przed i po zabiegu przeszczepienia narządów,

Terapia antywirusowa chorego z **zaawansowaną niewydolnością wątroby (MELD >20)** powinna być poprzedzona zabiegiem przeszczepienia tego narządu.

Dziękuję za uwagę