

Νέες Κατευθυντήριες Οδηγίες στη Θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας C

Μανόλης Σινάκος

Επίκουρος Καθηγητής
Δ' Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ.
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης
Ιατρική Σχολή



 **ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ Γ.Ν.Θ.**
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ - 4η Υ.Πε. Μακεδονίας & Θράκης

*“12^η Εκπαιδευτική Συνάντηση ΕΛΙΓΑΣΤ”
Αθήνα, 4 Φεβρουαρίου 2017*

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Ομιλητής: *AbbVie, BMS, MSD*

Μέλος συμβουλευτικής επιτροπής: *AbbVie, BMS, Gilead, MSD*

Χορηγίες: *AbbVie, BMS, Gilead, MSD*



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ
HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C**

Ιανουάριος 2017

Περιεχόμενα

- Διάγνωση/Έλεγχος για λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C
- Ενδείξεις θεραπείας
- Στόχοι θεραπείας
- Ορισμοί ανταπόκρισης
- Διαθέσιμα φάρμακα
- Θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με το γονότυπο
- Θεραπευτικά σχήματα σε ειδικές ομάδες ασθενών
- Παρακολούθηση ασθενών πριν, υπό και μετά τη θεραπεία

Ενδείξεις Θεραπείας

- Ασθενείς με ίνωση $\geq F2$ ή stiffness $\geq 7,5$ kPa
- Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος
- Συλλοίμωξη με HIV ή HBV
- Σοβαρή εξωηπατική εκδήλωση
- Χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα/Διαταραχές αιμόστασης/Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Ανοσοκαταστολή ή συνοδό νόσημα που επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου
- Αντένδειξη σε IFN ή/και ριμπαβιρίνη



Διαθέσιμα φάρμακα

Sofosbuvir (SOF), 400 mg

Daclatasvir (DCV), 60 mg

Ledipasvir (LDV)/SOF, 90/400 mg

Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir (OBV/PRV/r), 12,5/75/50 mg

Dasabuvir (DSV), 250 mg

Velpatasvir (VEL)/SOF, 100/400 mg

Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR), 50/100 mg

Θεραπευτικά σχήματα ανά γονότυπο

Γονότυπος 1b

SOF/DCV

LDV/SOF

OBV/PTV/r
/DSV

VEL/SOF

EBR/GZR

Πρωτοθεραπευόμενοι

Μη κίρρωτικοί	12 εβδο	8 εβδο	8 εβδο	12 εβδο	12 εβδο
Κίρρωτικοί		12 εβδο	12 εβδο		

Επαναθεραπευόμενοι*

Μη κίρρωτικοί	12 εβδο	12 εβδο	12 εβδο	12 εβδο	12 εβδο
Κίρρωτικοί	12 εβδο+RBV ή 24 εβδο	12 εβδο+RBV ή 24 εβδο			

* Σε PegIFN+Ribavirin (RBV)±BOC/TPV

Γονότυπος 1a

SOF/DCV

LDV/SOF

OBV/PTV/r
/DSV

VEL/SOI

EBR/GZR

Πρωτοθεραπευόμενοι

Μη κίρρωτικοί	12 εβδ	8 εβδ	12 εβδ+RBV	12 εβδ	12 εβδ ή 16 εβδ+RBV**
Κίρρωτικοί		12 εβδ			

Επαναθεραπευόμενοι*

** RASs ή RNA > 800.000 IU/mL

Μη κίρρωτικοί	12 εβδ	12 εβδ	12 εβδ+RBV	12 εβδ	12 εβδ ή 16 εβδ+RBV**
Κίρρωτικοί	12 εβδ+RBV ή 24 εβδ	12 εβδ+RBV ή 24 εβδ	12 ή 24* εβδ +RBV		

* Null responders

Γονότυπος 2



12 εβδ

Γονότυπος 3

SOF/DCV

VEL/SOF

Πρωτοθεραπευόμενοι

Μη κίρρωτικοί	12 εβδ	12 εβδ
Κίρρωτικοί	12 ή 24 εβδ+RBV	12 εβδ+RBV

Επαναθεραπευόμενοι

Μη κίρρωτικοί	12 ή 24 εβδ+RBV	12 εβδ+RBV
Κίρρωτικοί		

Γονότυπος 4

SOF/DCV

LDV/SOF

OBV/PTV/r
+RBV

VEL/SOF

EBR/GZR

Πρωτοθεραπευόμενοι

Μη κίρρωτικοί	12 εβδ	12 εβδ	12 εβδ	12 εβδ	12 εβδ
Κίρρωτικοί					

Επαναθεραπευόμενοι

Μη κίρρωτικοί	12 εβδ+RBV	12 εβδ+RBV	12 εβδ	12 εβδ	12 εβδ ή 16 εβδ+RBV*
Κίρρωτικοί					

* RNA > 800.000 IU/mL

Γονότυπος 5 & 6

LDV/SOF

VEL/SOF

Πρωτοθεραπευόμενοι

Μη κίρρωτικοί	12 εβδ	12 εβδ
Κίρρωτικοί		

Επαναθεραπευόμενοι

Μη κίρρωτικοί	12 εβδ+RBV	12 εβδ
Κίρρωτικοί		

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

- Ασθενείς με MELD score >20 θα πρέπει να μεταμοσχεύονται πρώτα και να λαμβάνουν αντιική αγωγή μετά τη μεταμόσχευση, εκτός εάν ο εκτιμώμενος χρόνος αναμονής είναι > 6 μήνες.
- Οι αναστολείς πρωτεασών δε συνιστώνται.
- Ενδεικνυόμενοι συνδυασμοί: SOF+DCV ή LDV ή VEL+RBV, ανάλογα με το γονότυπο, για 12 εβδ.

Μεταμοσχευμένοι ασθενείς

- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία το συντομότερο δυνατό μετά τη σταθεροποίησή τους.
- Τα DCV, LDV, VEL, σε αντίθεση με τους αναστολείς πρωτεάσης, δεν φαίνεται να αλληλεπιδρούν με την κυκλοσπορίνη και το tacrolimus.
- Ο συνδυασμός OBV/PRV/r δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με everolimus και ο συνδυασμός EBR/GZR με την κυκλοσπορίνη.

Ασθενείς με νεφρική νόσο

- Τα θεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με νεφρική νόσο και $GFR \geq 30$ mL/min είναι ίδια με τους υπόλοιπους ασθενείς.
- Σε περιπτώσεις $GFR < 30$ mL/min το SOF δεν ενδείκνυται και θα πρέπει να περιλαμβάνεται στο θεραπευτικό σχήμα μόνο αν η ηπατική νόσος είναι προχωρημένη και δεν υπάρχει εναλλακτική επιλογή.
- Οι ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 θα πρέπει να λαμβάνουν τους συνδυασμούς **OBV/PRV/r±DSV** και **EBR/GZR**.
- Στις περιπτώσεις που ενδείκνυται η συγχορήγηση RBV, θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 200 mg/μέρα και μόνο αν η αρχική Hb >10 g/dL.

Ασθενείς που απέτυχαν σε αγωγή με DAA

Σχήμα που απέτυχε	Ενδεικνυόμενο σχήμα
SOF+SIM	SOF+DCV ή LDV ή VEL+RBV x 12 εβδ x 24 εβδ σε κίρρωση
SOF+NS5A inhibitor (γον. 1 & 4)	SOF+OBV/PTV/r±DSV+RBV x 12 εβδ x 24 εβδ σε κίρρωση
	SOF+EBR/GZR+RBV x 12 εβδ x 24 εβδ σε κίρρωση
SOF+NS5A inhibitor (γον. 2,3,5, & 6)	SOF+VEL+RBV x 24 εβδ

Σύνοψη I

Γον. 1 & 4

- 5 επιλογές
- Σχεδόν όλες χωρίς RBV στον υπότυπο 1b
- Δυνατότητα θεραπείας 8 εβδομάδων σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς με κάποιους συνδυασμούς (γον. 1)
- Ανάγκη χρήσης της RBV ή/και παράταση της διάρκειας της θεραπείας στο γονότυπο 1a για κάποιους συνδυασμούς

Γον. 2 & 3

- 3 & 2 επιλογές, αντιστοίχως
- Χωρίς RBV στο γονότυπο 2
- Ανάγκη χρήσης της RBV ή/και παράταση της διάρκειας της θεραπείας στο γονότυπο 3 στις περισσότερες περιπτώσεις

Σύνοψη II

- Τα σχήματα που περιλαμβάνουν **SOF** ενδείκνυνται για τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και προτιμώνται στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.
- Τα σχήματα που **δεν περιλαμβάνουν SOF** ενδείκνυνται για τους ασθενείς με **νεφρική νόσο προχωρημένου σταδίου**.
- Τα πιο πρόσφατα εγκεκριμένα σχήματα δίνουν δυνατότητα επαναθεραπείας σε ασθενείς που απέτυχαν σε σχήματα DAAs.

