15η Πανελλήνια Εκπαιδευτική Συνάντηση ΕΛΙΓΑΣΤ

Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής

"Εξελίξεις στη Γαστρεντερολογία και Ηπατολογία"

6-8 Μαρτίου 2020

Αθήνα, Ξενοδοχείο Divani Caravel

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ SVR

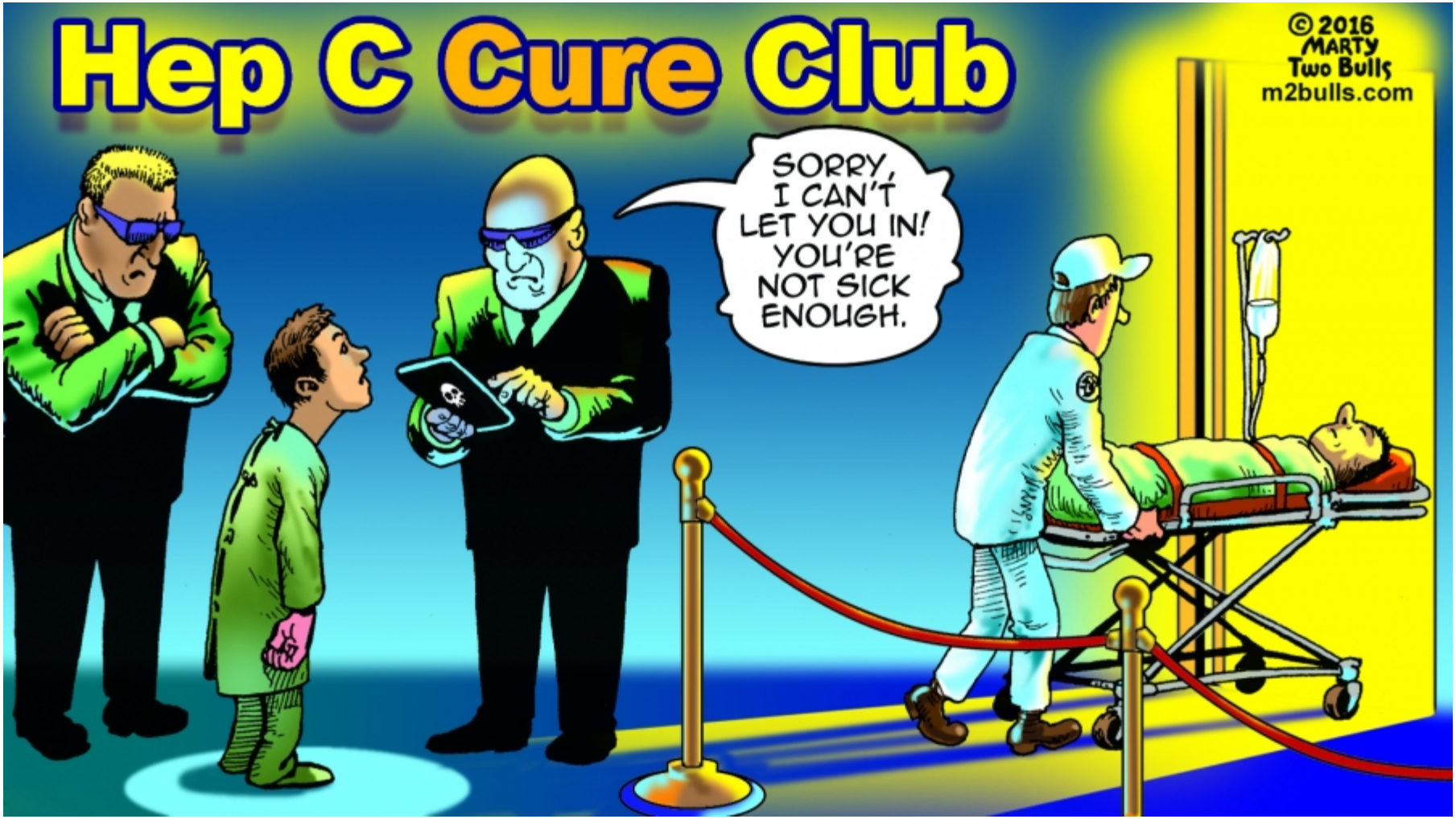
Ειρήνη Ράπτη,MD, PhD
Συνεργάτης Ηπατολογικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

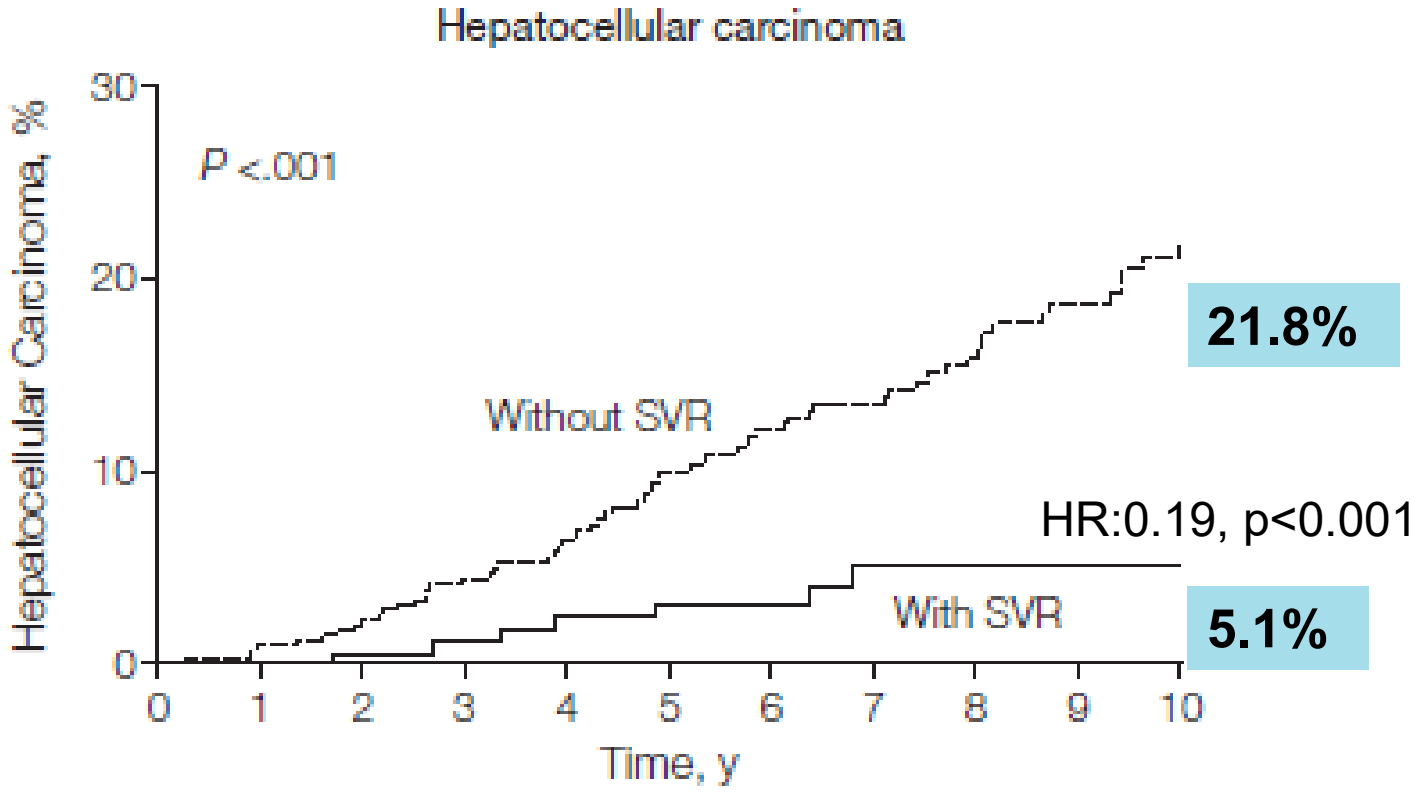
Ομιλίες-Συμβουλευτικές Επιτροπές

Abbvie, BMS, Boehringer Ing, Gilead, MSD

Η θεραπεία της χρονίας ηπατίτιδας C ήδη από την ιστορική πια εποχή της ιντερφερόνης έδειξε ότι
οι ασθενείς που επιτύγχαναν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (SVR), ακόμη και οι κιρρωτικοί είχαν καλύτερη επιβίωση
καθώς και μικρότερα ποσοστά ανάπτυξης απώτερων επιπλοκών, όπως ΗΚΚ


Hep C Cure Club
© 2016 MARTY Two Bulls m2bulls.com
SORRY, I CAN'T LET YOU IN! YOU'RE NOT SICK ENOUGH.

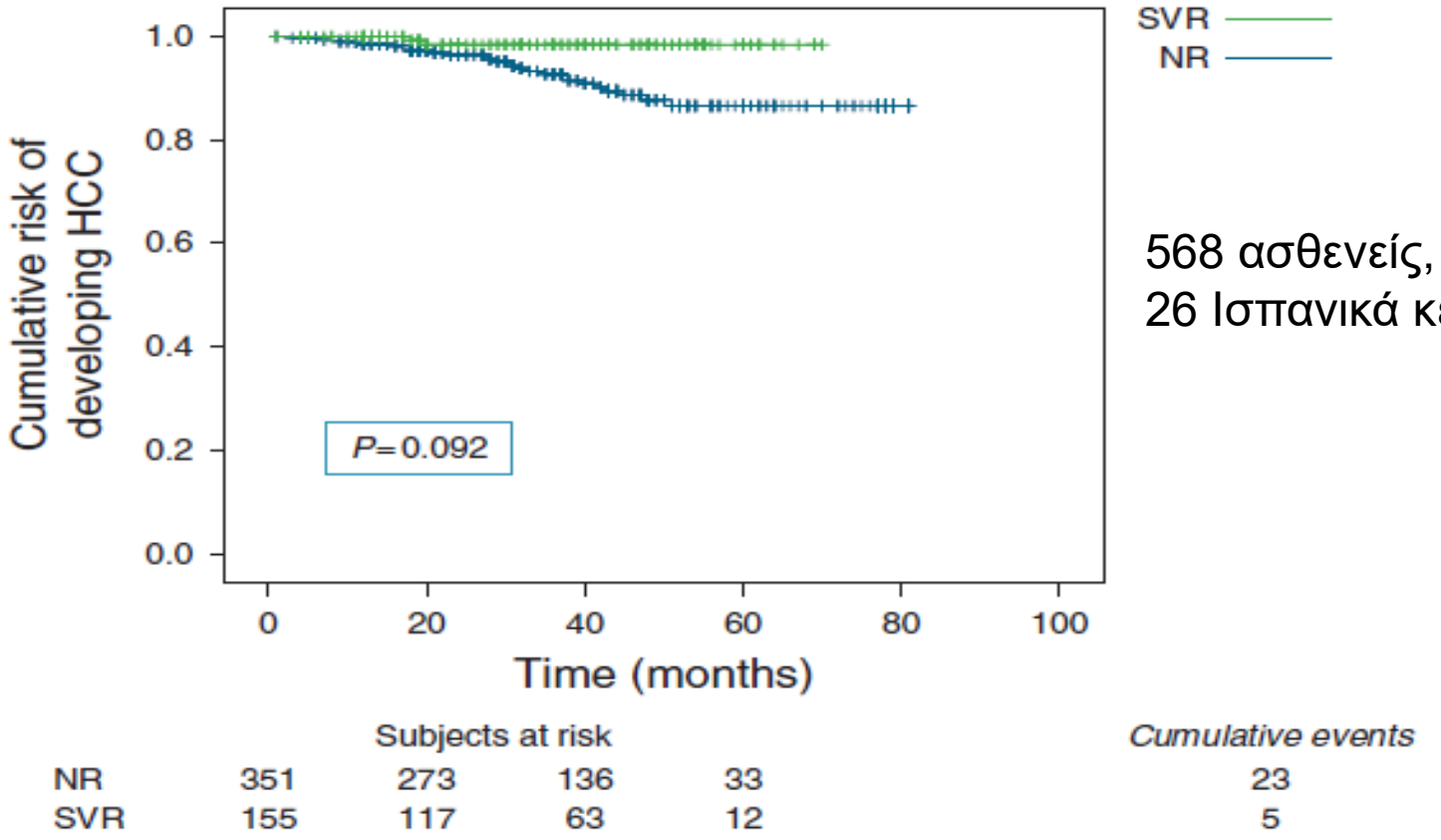
Η ανταπόκριση στη θεραπεία (SVR) μειώνει την επίπτωση του ΗΚΚ σε ΧΗC με προχωρημένη ίνωση



Διεθνής πολυκεντρική μελέτη, 530 ασθενείς, 1990-2003, διάμεση F-UP:8,4 έτη,10-ετής επίπτωση ΗΚΚ (SVR vs non-SVR)

Van der Meer et al, JAMA 2012;308:2584-93

Η ανταπόκριση στη θεραπεία (SVR) μειώνει την επίπτωση του ΗΚΚ σε ΧΗC με προχωρημένη ίνωση



568 ασθενείς,
26 Ισπανικά κέντρα

Figure 5. Risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC); 96% in sustained viral response (SVR) vs. 83.5% in non-responders (NR) at 5 years.

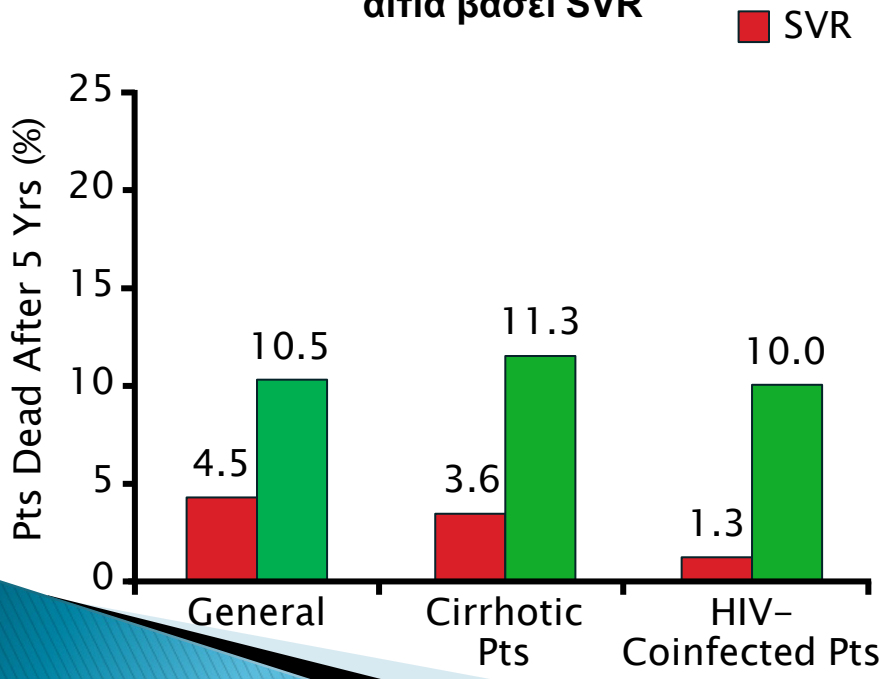
Fernandez-Rodriguez et al, Am J Gastroenterol 2010;105:2164-2172

CCO

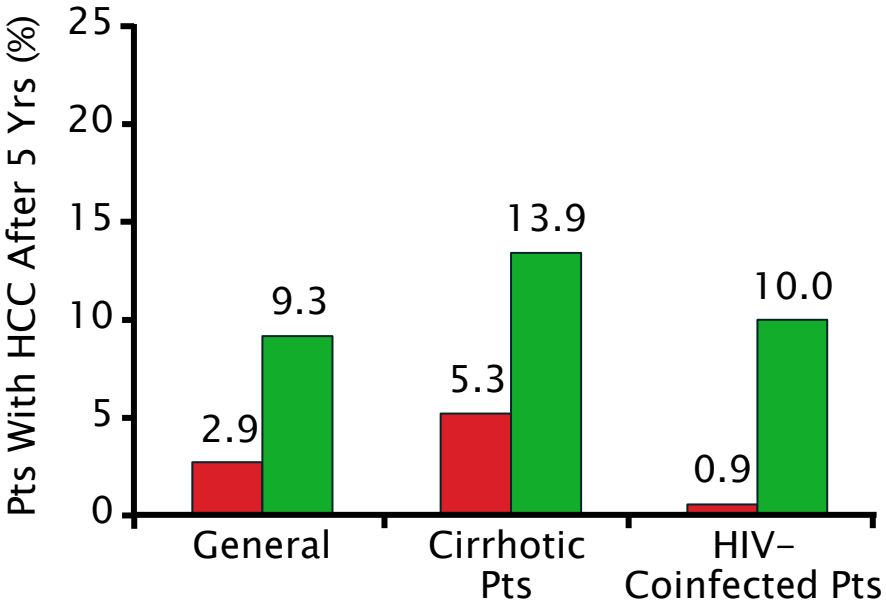
SVR ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΜΕΙΩΣΗ 5-ΕΤΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΚΑΙ ΗΚΚ

- SVR σε θεραπείες με βάση την IFN οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά οφέλη vs no SVR
  - 62% -84% μείωση της θνητότητας από όλα τα αίτια, 90% μείωση της LT, 68%-79% μείωση ΗΚΚ

5-Yr κίνδυνος θανάτου από όλα τα αίτια βάσει SVR



5ετής κίνδυνος ΗΚΚ βάσει SVR



Hill AM, et al. AASLD 2014. Abstract 44.

- Η αθροιστική 18-ετής θνητότητα (από όλα τα αίτια) δε διαφέρει σε anti-HCV(+) HCV-RNA(-) (12.4%) και anti-HCV (-) ασθενείς (12.8%), ενώ είναι σημαντικά υψηλότερη σε anti-HCV (+) HCV-RNA (+) ασθενείς (30.1%), p<0.001 (μελέτη REVEAL)

Lee MH et al, J Infect Dis 2012;206:469-477

- Η αθροιστική 10ετής θνητότητα 530 anti-HCV (+) ασθενών με προχωρημένη ίνωση/κίρρωση ήταν 9% για όσους επέτυχαν SVR vs 26% χωρίς SVR (p<0.001) (4 φορές μικρότερη θνητότητα)

Van der Meer et al, JAMA 2012;308:2584-93

Την τελευταία δεκαετία βιώνουμε ένα ιολογικό «θαύμα», την δυνητική εκρίζωση μίας ιογενούς λοιμώξεως, της χρονίας ηπατίτιδας C

Τούτο έχει καταστεί εν δυνάμει εφικτό, λόγω της ευρείας χρήσης από το 2014 κυρίως και μετά, των DAAs στη θεραπεία της ιογενούς αυτής λοίμωξης

Αναμένεται λοιπόν, συνεπακόλουθη μείωση των απώτερων επιπλοκών της χρονίας HCV λοίμωξης κυρίως στους κιρρωτικούς ασθενείς, όπως τη ρήξη της αντιρρόπησης και την ανάπτυξη ΗΚΚ, αλλά και των εξωηπατικών εκδηλώσεων (μεταβολικών)

Όμως, πολλές δημοσιεύσεις αναφέρουν ανεξήγητη αύξηση των περιστατικών με ΗΚΚ, μεταξύ κιρρωτικών ασθενών με HCV μετά την ολοκλήρωση θεραπείας με DAAs

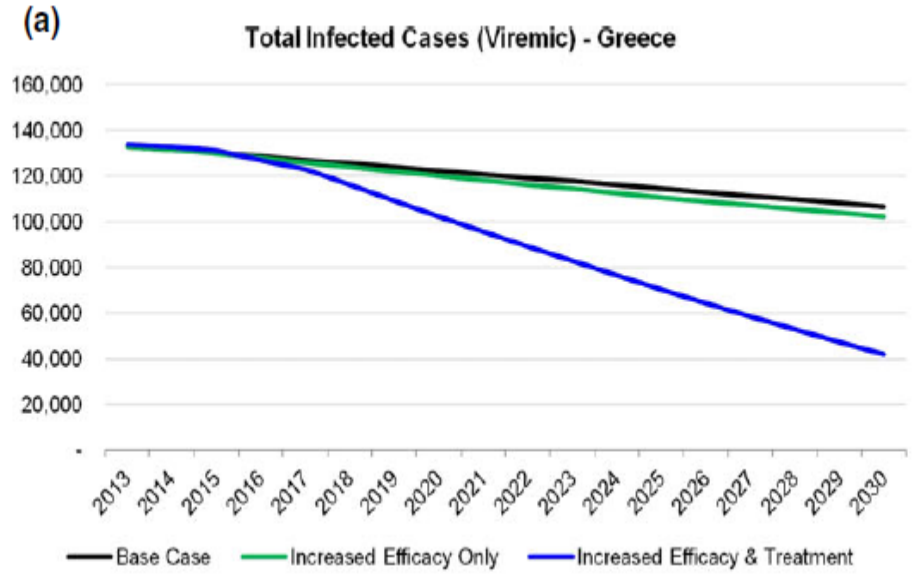
- Πρέπει και πως να παρακολουθούνται οι ασθενείς με ΧΗC μετά από επιτυχή θεραπεία με DAAs?

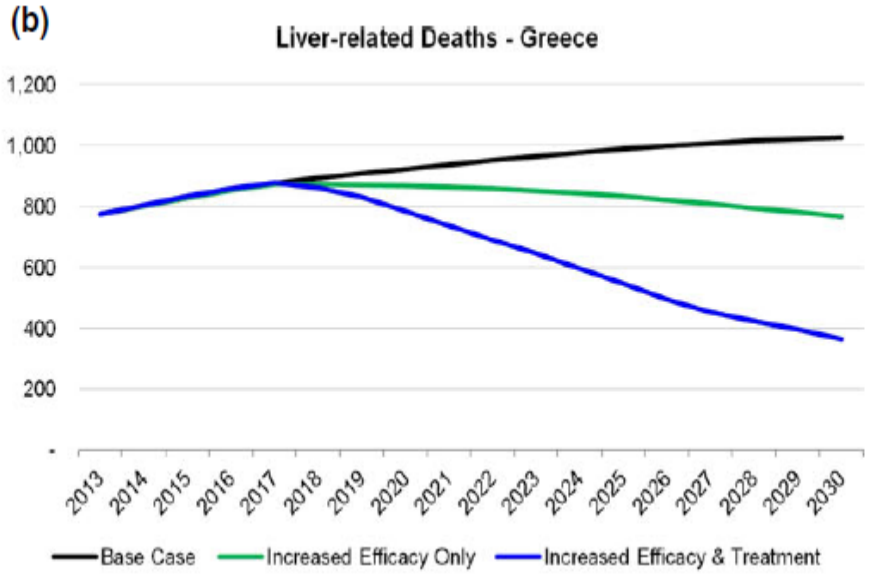
- Πρέπει να συνεχιστεί η επιτήρηση για την πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ?

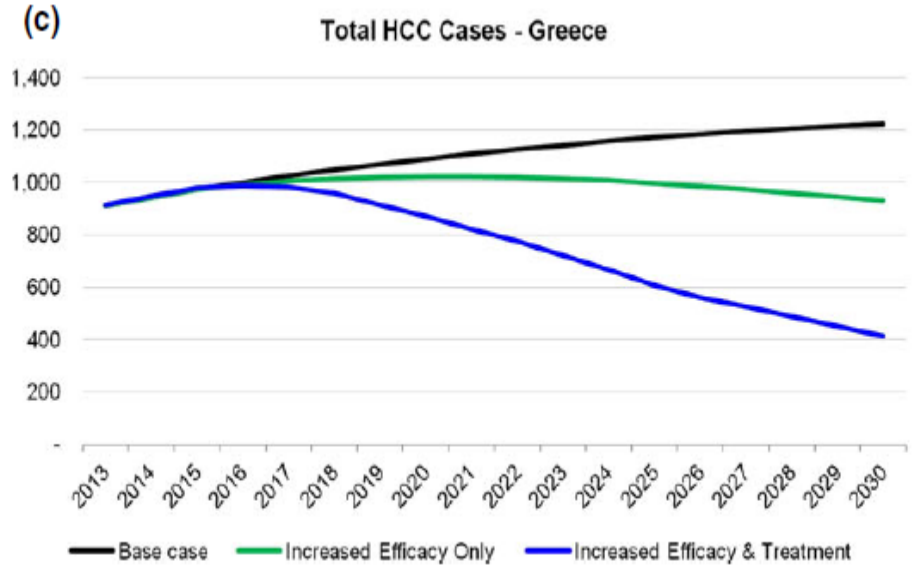
- Είναι αυξημένη η συχνότητα ΗΚΚ στους ασθενείς αυτούς, προκαλούν τα DAAs ΗΚΚ?

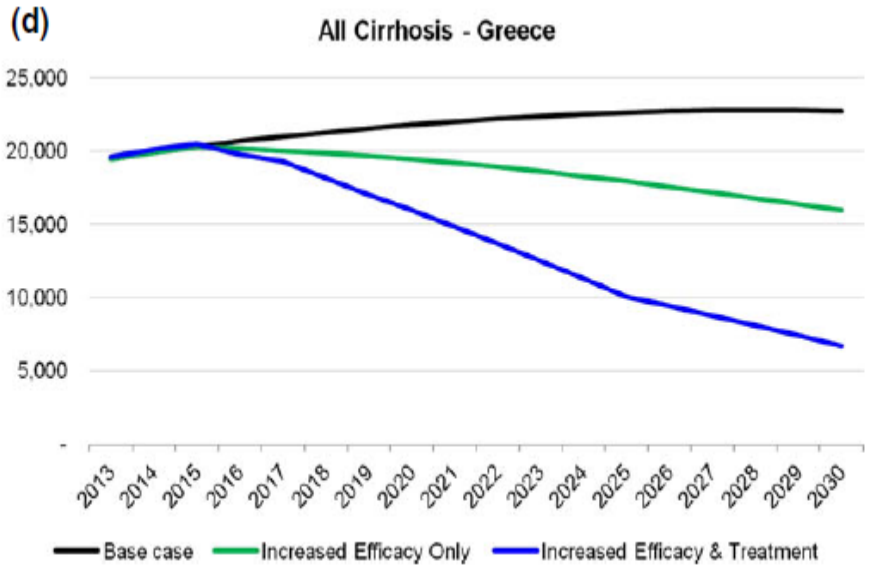
- Υπάρχουν εξωηπατικές εκδηλώσεις της ΧΗC οι οποίες επίσης θα πρέπει να παρακολουθούνται?

Το πρόβλημα της χρ. HCV λοίμωξης στο μέλλον και ο παράγων θεραπεία: Ελλάδα



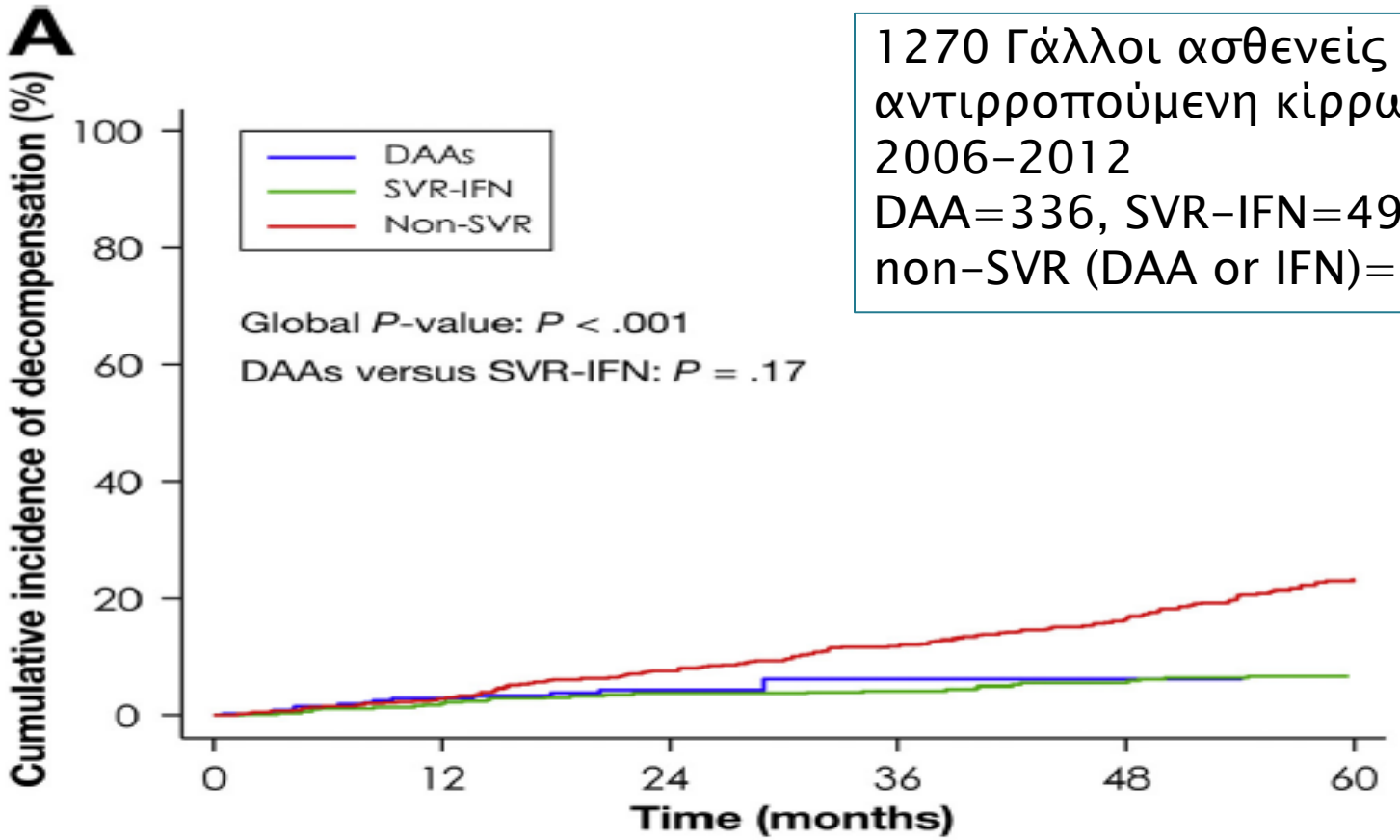






Gane et al, J Viral Hepat 2015;22 (S1):46-73

Επίπτωση της ρήξης της αντιρρόπησης μετά από επιτυχή αντιική αγωγή (SVR) σε κιρρωτικούς ασθενείς με CHC



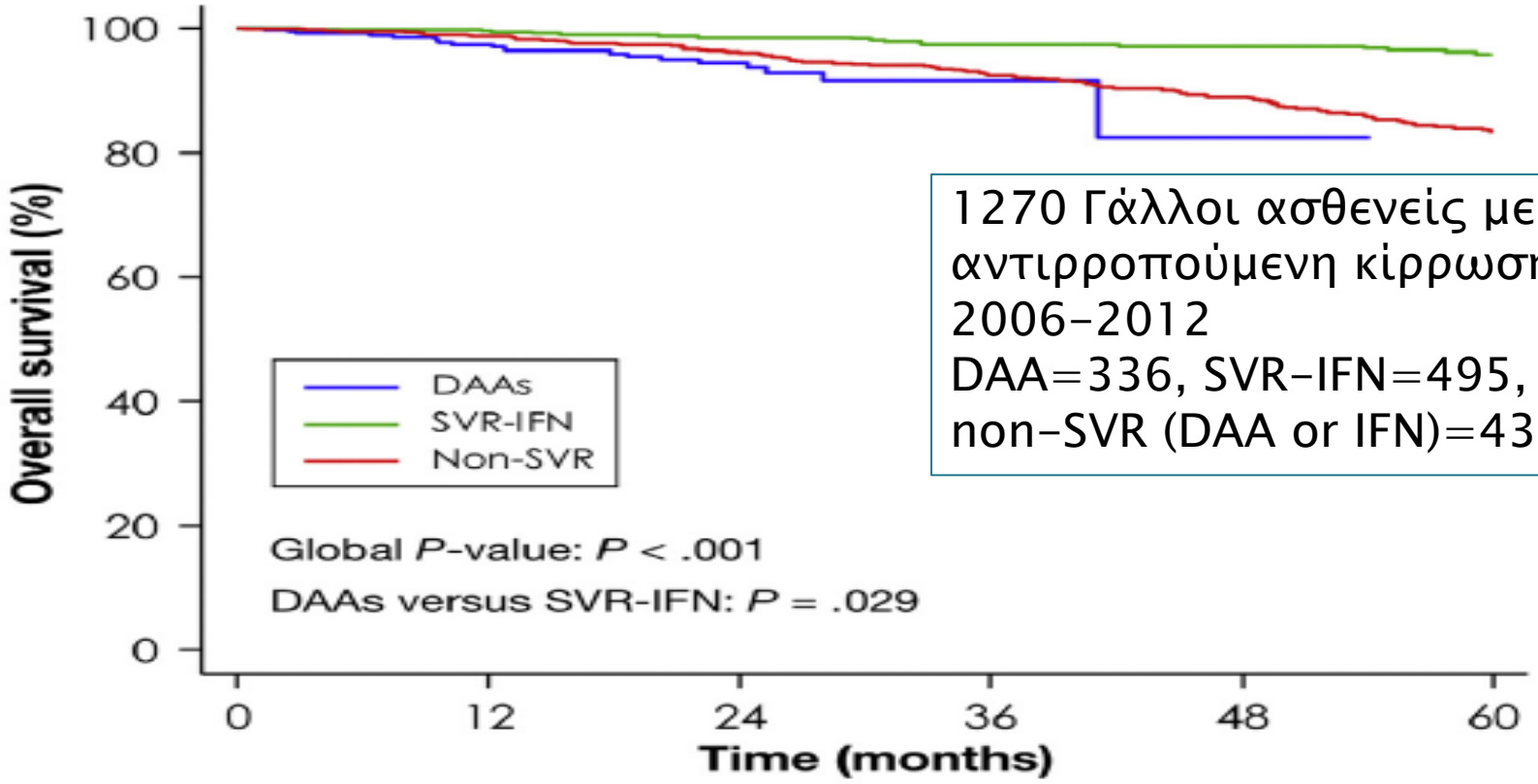
Groups	Number at risk (events)										
DAAs	333	(9)	262	(3)	121	(1)	14	(0)	6	(0)	4
SVR-IFN	495	(10)	467	(8)	429	(2)	384	(5)	348	(4)	257
Non-SVR	922	(24)	791	(37)	669	(29)	534	(24)	407	(30)	283

1270 Γάλλοι ασθενείς με HCV αντιρροπούμενη κίρρωση, 2006-2012
DAA=336, SVR-IFN=495, non-SVR (DAA or IFN)=439

Nahon P et al, Gastroenterology 2018;155:1436-50

Επιβίωση σε κιρρωτικούς ασθενείς με CHC μετά από αντιική αγωγή με DAAs

B



1270 Γάλλοι ασθενείς με HCV αντιρροπούμενη κίρρωση, 2006-2012
DAA=336, SVR-IFN=495, non-SVR (DAA or IFN)=439

Groups	Number at risk (events)										
DAAs	375	(9)	302	(7)	136	(3)	16	(1)	6	(0)	4
SVR-IFN	496	(2)	478	(5)	446	(5)	400	(1)	365	(5)	270
Non-SVR	918	(11)	806	(20)	707	(25)	577	(20)	450	(25)	328

Nahon P et al, Gastroenterology 2018;155:1436-50

Πρώιμη εμφάνιση/υποτροπή ΗΚΚ σε HCV κίρρωση μετά DAAs trx

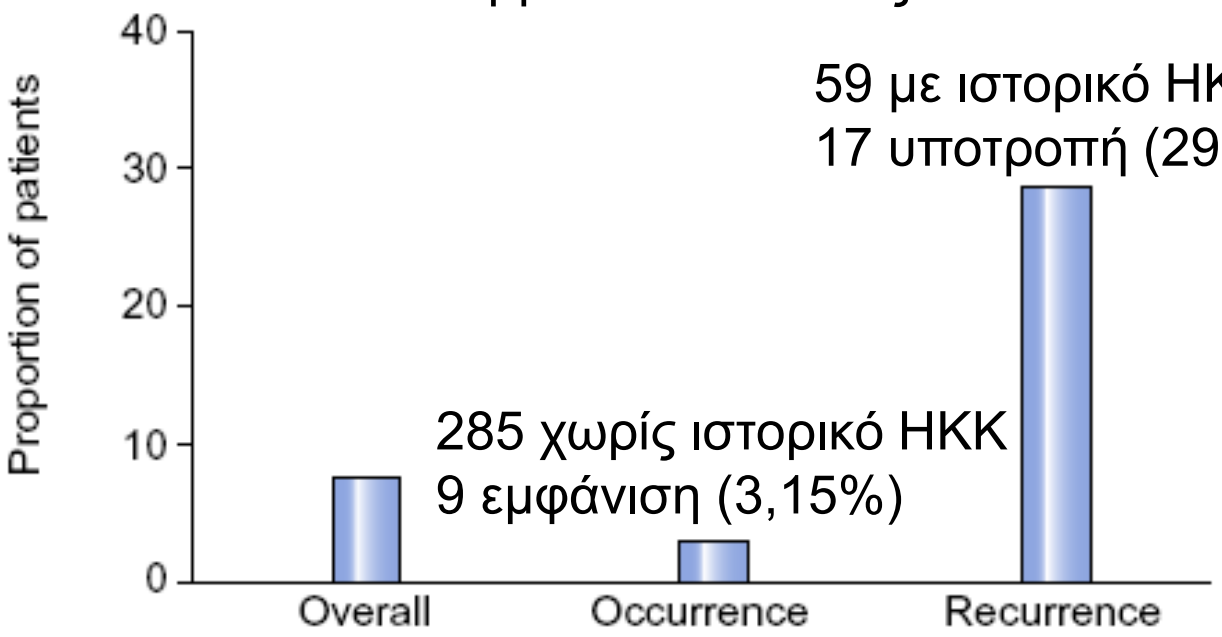
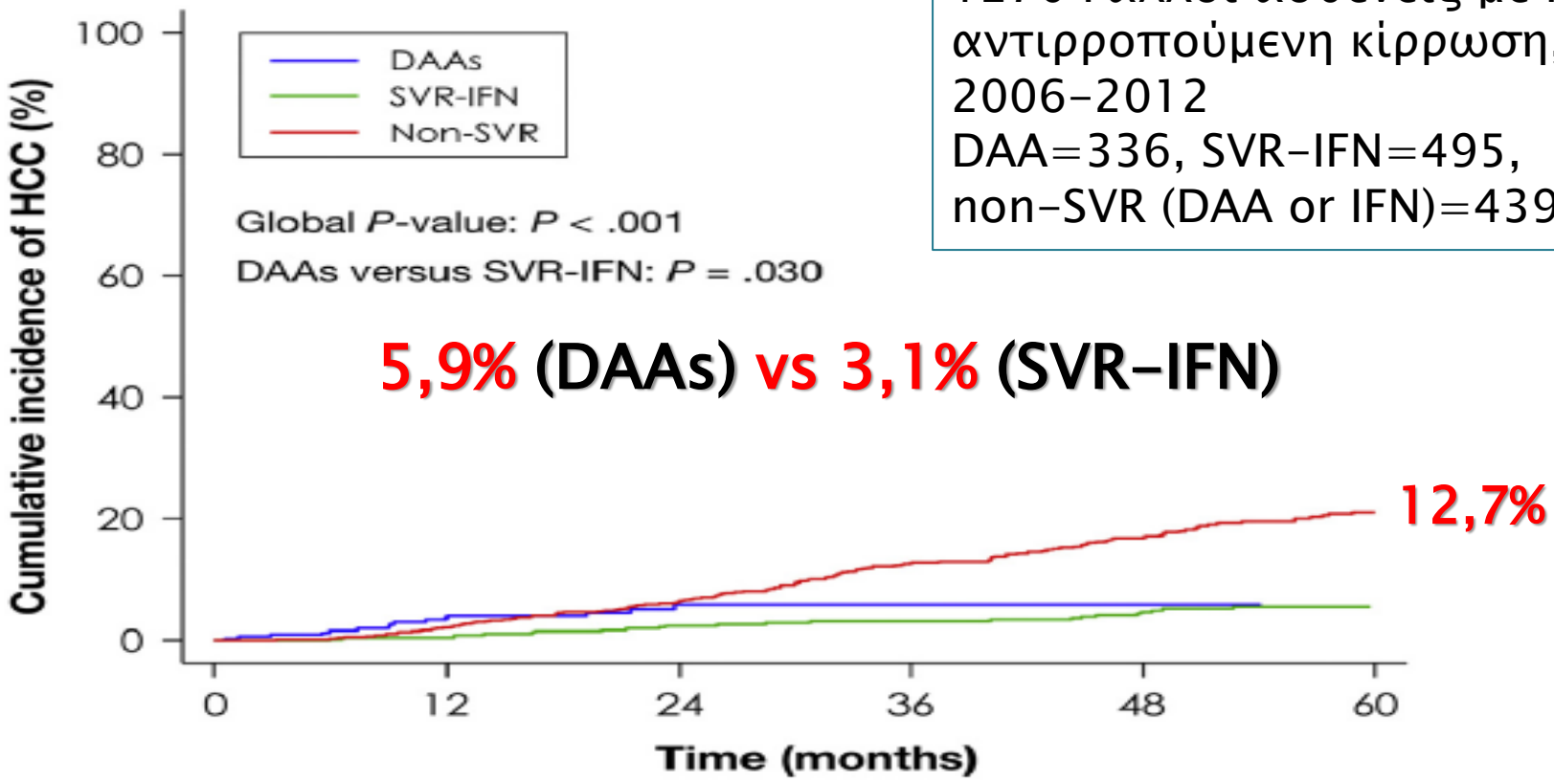


Fig. 2. Proportion of patients who developed HCC after DAA therapy. According to overall study population, patients without history of HCC (occurrence), and patients with history of previous HCC (recurrence).

Conti F et al, J Hepatol 2016;65:727-33

Επίπτωση ΗΚΚ μετά από αντιική αγωγή με DAAs

1270 Γάλλοι ασθενείς με HCV αντιρροπούμενη κίρρωση, 2006-2012
DAA=336, SVR-IFN=495, non-SVR (DAA or IFN)=439



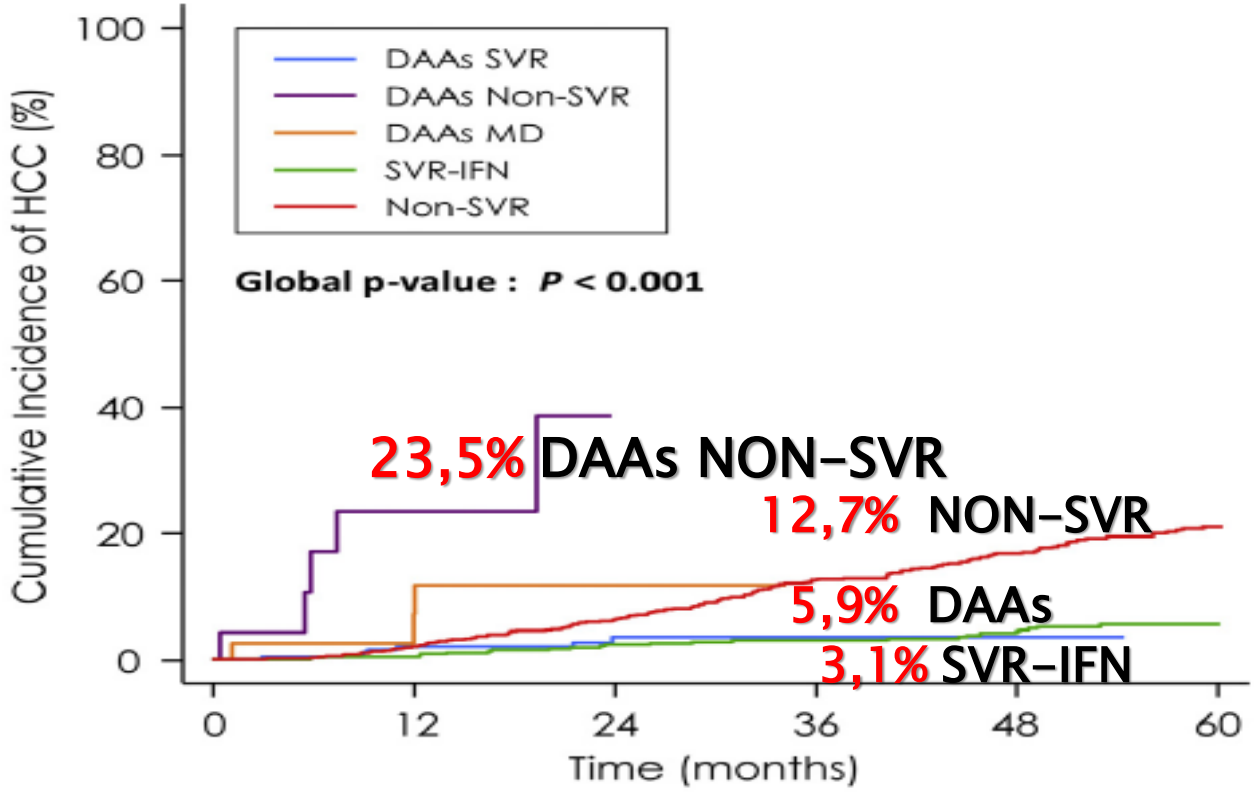
5,9% (DAAs) vs 3,1% (SVR-IFN)

12,7%

Groups	Number at risk (events)										
DAAs	336	(12)	263	(3)	117	(0)	13	(0)	6	(0)	4
SVR-IFN	495	(2)	474	(9)	436	(3)	391	(6)	352	(3)	260
Non-SVR	923	(17)	797	(33)	676	(42)	518	(22)	400	(18)	288

Nahon P et al, Gastroenterology 2018;155:1436-50

Επίπτωση ΗΚΚ μετά από αντιική αγωγή με DAAs

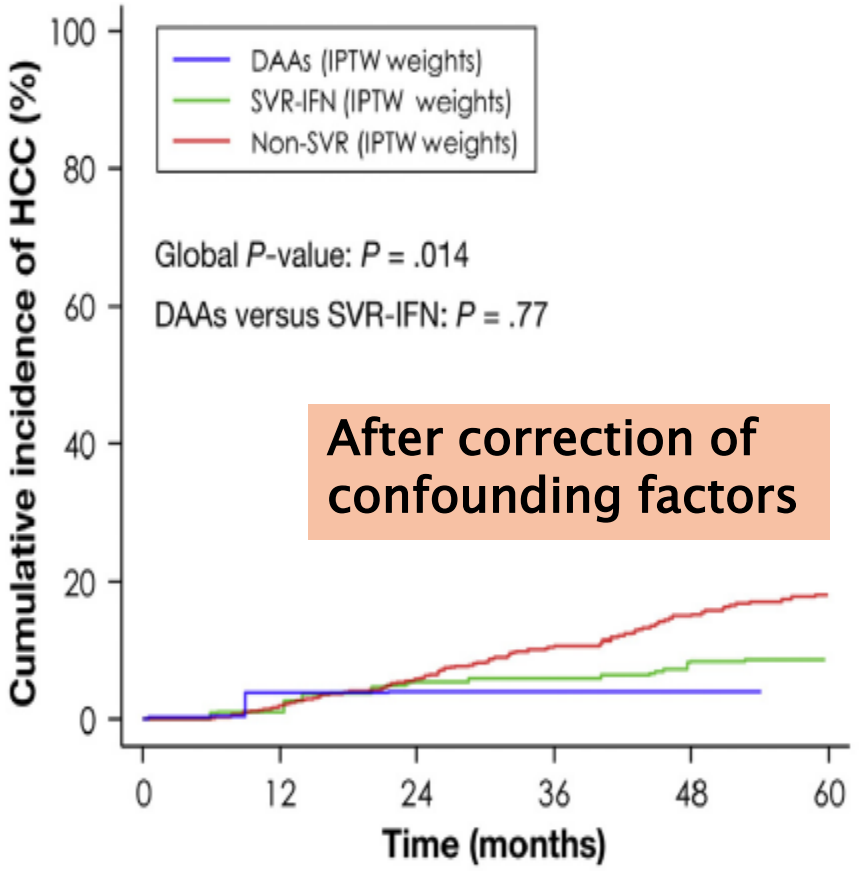


Groups	Number at risk (events)										
DAAs SVR	274	(5)	234	(2)	110	(0)	12	(0)	5	(0)	3
DAAs Non-SVR	23	(4)	10	(1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0
DAAs MD	39	(3)	19	(0)	7	(0)	1	(0)	1	(0)	1
SVR-IFN	495	(2)	474	(9)	436	(3)	391	(6)	352	(3)	260
Non-SVR	923	(17)	797	(33)	676	(42)	518	(22)	400	(18)	288

Supplementary Figure 4. Crude incidence of HCC as a function of SVR status in DAA patients.

Nahon P et al, Gastroenterology 2018;155:1436-50

ΌΜΩΣ..
οι ασθενείς υπό DAAs vs αυτών που έλαβαν IFN ήταν μεγαλύτεροι σε **ηλικία**, είχαν οι περισσότεροι πυλαία υπέρταση και **πιο προχωρημένη ηπατική νόσο** (PT, αλβουμίνη, χολερυθρίνη) ενώ πολλοί είχαν και **ΣΔ,** παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν σε ανάπτυξη ΗΚΚ

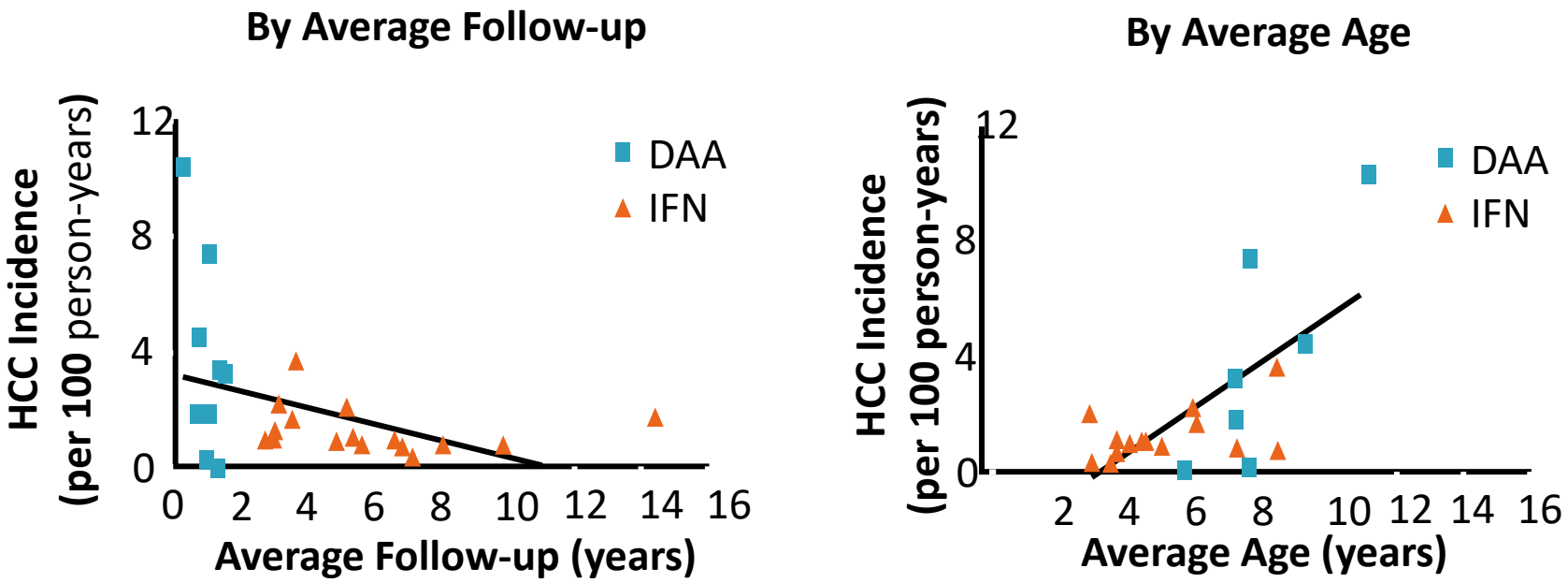


Groups	Number at risk (events)					
DAAs (IPTW weights)	956	698	384	92	53	43
SVR-IFN (IPTW weights)	1076	1043	965	849	771	532
Non-SVR (IPTW weights)	1029	892	760	613	478	357

Nahon P et al, Gastroenterology 2018 ;155:1436-50

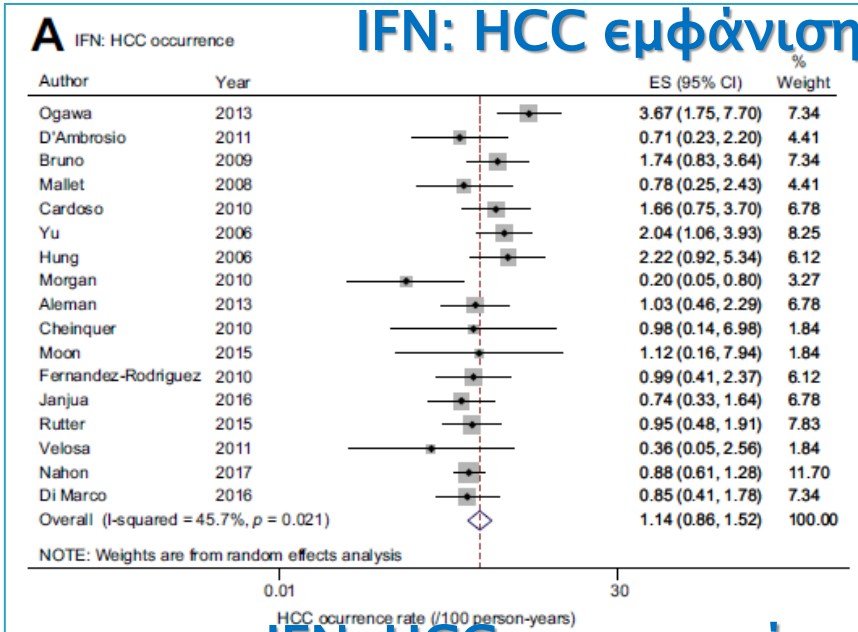
- Μετα-ανάλυση 26 εργασιών για την de novo εμφάνιση ΗΚΚ μετά από θεραπεία και SVR ασθενών με ΧΗC με IFN- vs DAA

Waziry. J Hepatol. 2017;67:1204.

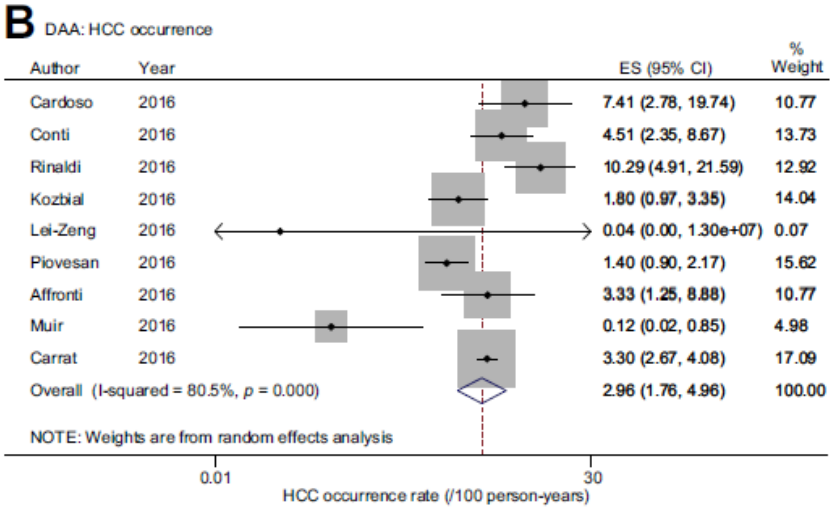


- **DAA studies:** μικρότερο follow-up, πιο ηλικιωμένοι ασθενείς με πιο προχωρημένη ηπατική νόσο σε σχέση με IFN studies
- **"Controlling for follow-up" and age:** παρόμοιος κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ σε DAA και IFN studies

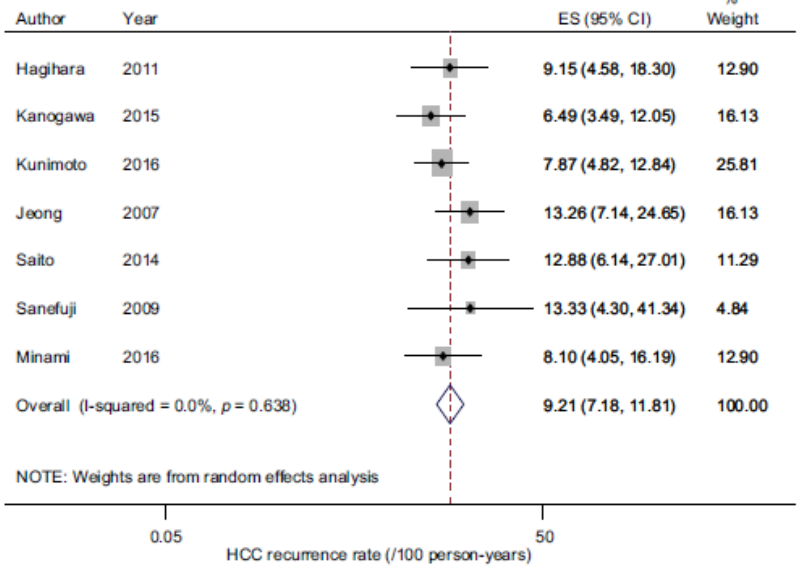
IFN: HCC εμφάνιση



DAAs:HCC εμφάνιση



IFN: HCC υποτροπή



DAAs:HCC υποτροπή

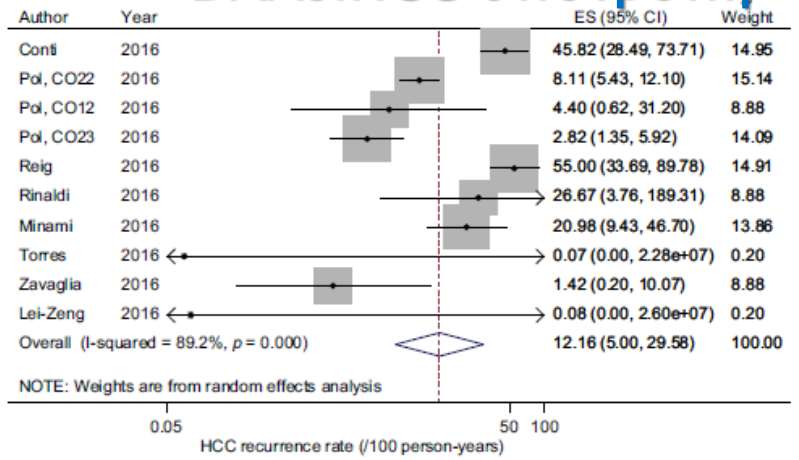


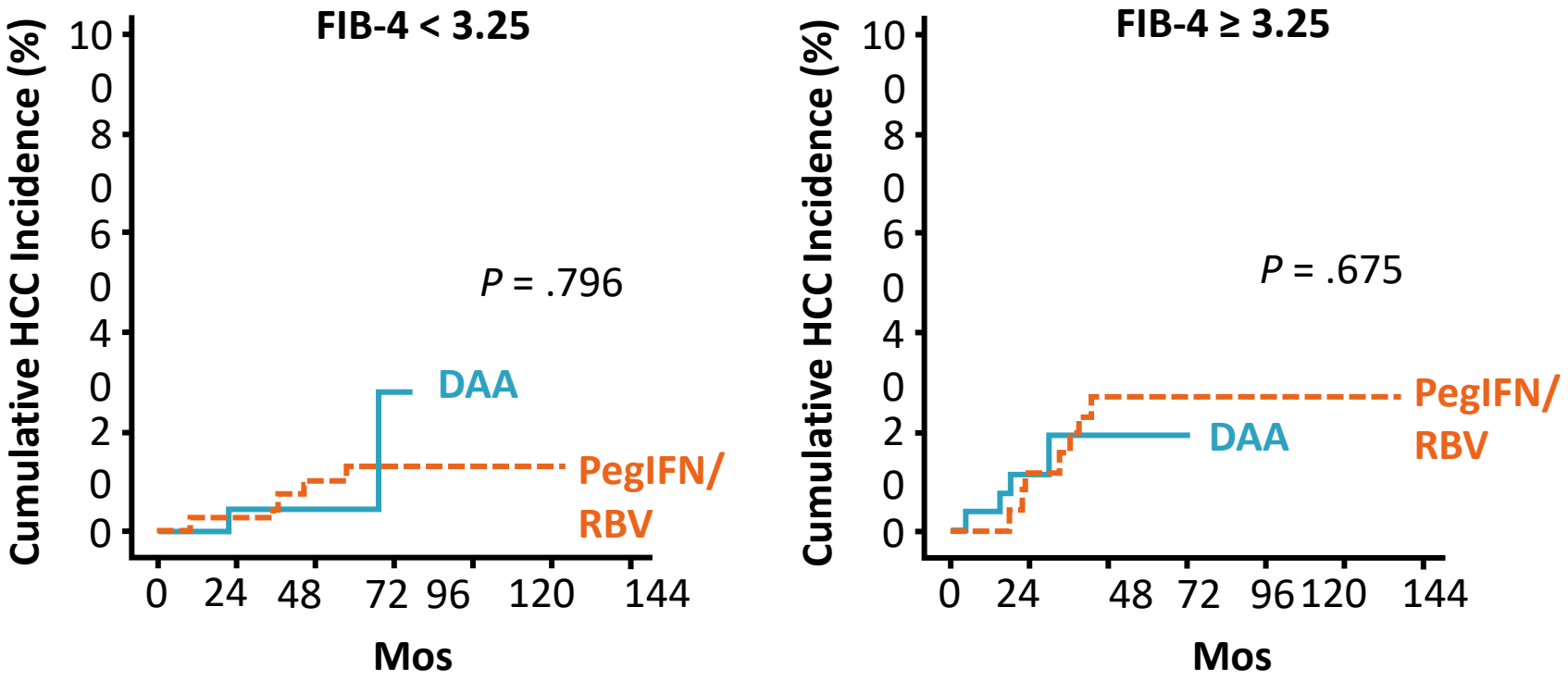
Fig. 2. Forest plots of HCC occurrence and recurrence. HCC occurrence following (A) IFN, (B) DAAs, and HCC recurrence following (C) IFN and (D) DAAs.

Waziry R et al, J Hepatol 2017;67:1204-12

Nagaoki. PLoS One. 2017;12:e0182710.

Μία άμεση σύγκριση IFN vs DAAs

- Ανασκόπηση ασθενών με ΧΗC χωρίς ιστορικό ΗΚΚ μετά από επίτευξη SVR με θεραπεία είτε με pegIFN/RBV (n = 244) vs DAA (n = 154), matched one-to-one by propensity score

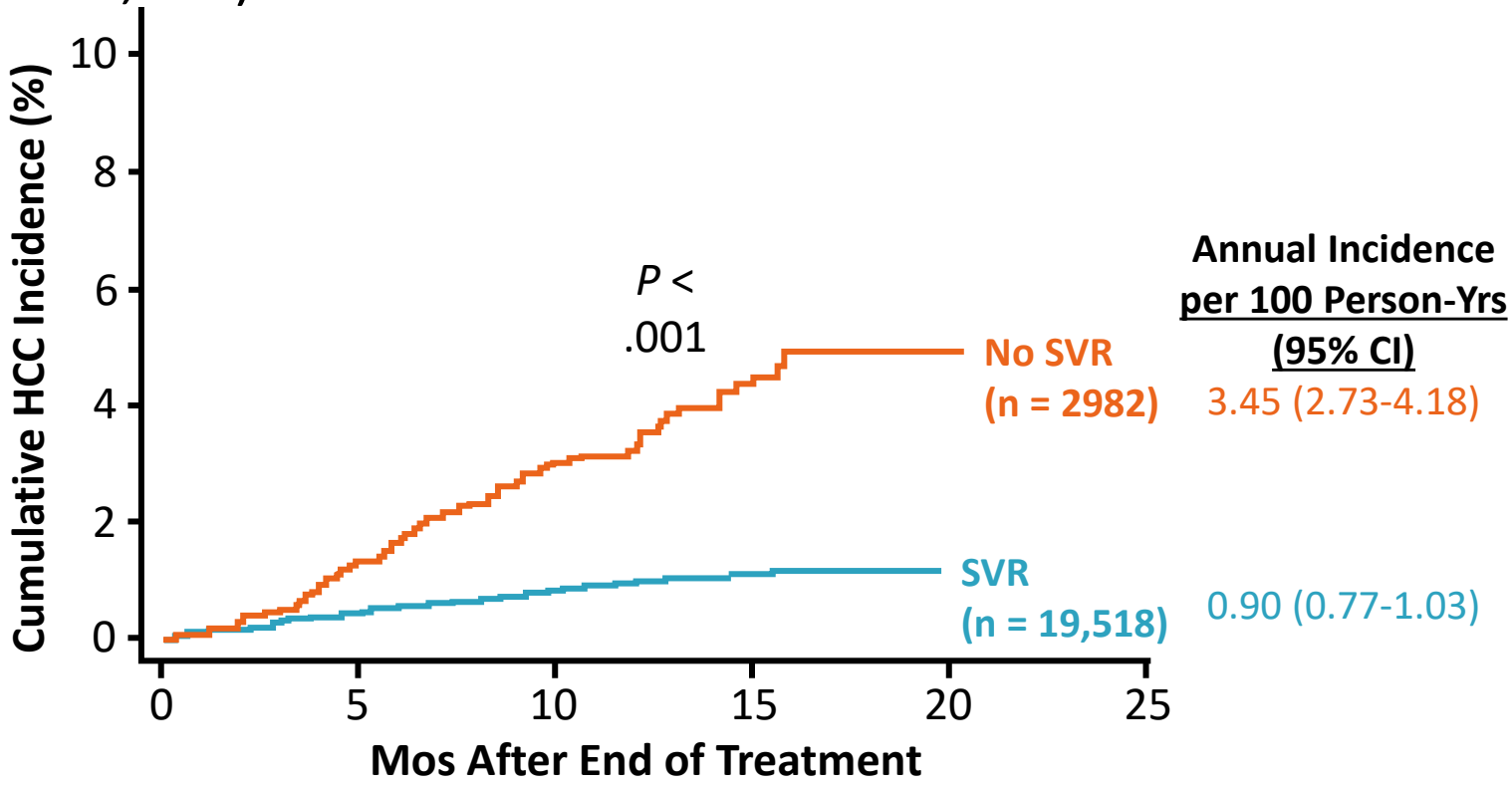


When using the same time scale, risk still looks similar when controlled for disease severity - reassuring

Kanwal. Gastroenterol. 2017;153:996.

Ανάλυση σε VA: Κίνδυνος ΗΚΚ μετά από θεραπεία με DAA

- Αναδρομική μελέτη US βετεράνων με ΧΗC μετά από θεραπεία με DAAs (N = 22,500)



Η επίπτωση του ΗΚΚ είναι πολύ χαμηλότερη μετά από SVR…
Τα DAAs δεν προκαλούν καρκίνο

Ανάλυση σε VA: κίνδυνος ΗΚΚ με βάση την ιστολογία

1. Kanwal. Gastroenterol. 2017;153:996.
2. Maan. Gastroenterol. 2017;153:890.

Characteristic	HCC Incidence per 100 Person-Yrs[1]
SVR	
▪ Without	3.45
▪ With	0.90
Baseline cirrhosis status	
▪ With	1.82
▪ Without	0.34
FIB-4	
▪ > 3.25	2.16
▪ 1.45-3.25	0.45
▪ < 1.45	0.30

- Η ύπαρξη κιρρώσεως είναι ο βασικότερος παράγοντας κινδύνου για ΗΚΚ[2]
  - Ο δείκτης FIB–4 μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν την έναρξη trx για καθορισμό του κινδύνου ΗΚΚ μετά SVR
  - Τα υψηλότερα ποσοστά ΗΚΚ σε ασθενείς μετά από DAA vs IFN συσχετίζεται με ηλικία και επιβαρυμένη ηπατική λειτουργία
- Ποσοστά ανάπτυξης ΗΚΚ, μετά από SVR μετά IFN σε προχωρημένη ίνωση/κίρρωση: 1.1 to 1.39%[2]

1.Ioannou et al J Hepatol 2018;68:25, 2.Li et al Hepatology 2018;67:2244.

Ανάλυση VA: κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ ανάλογα με το είδος της θεραπείας HCV

HCV Treatment	SVR	Patients	HCC	HCC per 100 Patient-Yrs	Crude HR	Adjusted* HR	Risk Reduction
IFN only[1]	No	23,883	2348	1.07	1	1	
	Yes	11,988	303	0.28	0.25	0.32	68%
DAA + IFN[1]	No	1772	116	1.73	1	1	
	Yes	2763	59	0.6	0.34	0.48	52%
DAA only[1]	No	2039	165	5.19	1	1	
	Yes	19,909	280	0.92	0.18	0.29	71%

Adjusted for cirrhosis, decompensated cirrhosis, age, sex, race/ethnicity, body mass index, HCV genotype, HCV viral load, HIV coinfection, HBV coinfection, type 2 diabetes mellitus, alcohol use disorders, substance use disorder, platelet count, serum bilirubin, serum creatinine, serum albumin, serum AST/ALT ratio, blood INR, blood hemoglobin levels.

- Περισσότερα περιστατικά ΗΚΚ μετά από DAAs –πιο βαριά ασθενείς
- Το όφελος του SVR παρόμοιο με DAA vs IFN
- Παρόμοια αποτελέσματα και στην κοορτή ERCHIVES [2]

Άρα οι κιρρωτικοί ασθενείς με ΧΗC, που υποβάλλονται σε θεραπεία με DAAs, παρουσιάζουν βελτίωση της επιβίωσης και μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ.

Ο κίνδυνος όμως **δεν εξαλείφεται,** αντίθετα παραμένει υψηλός, καθώς οι ασθενείς αυτοί έχουν συχνά μεγάλη ηλικία και αρκετά επιβαρυμένη ηπατική λειτουργία και γι'αυτό θα πρέπει να συνεχίζουν να επιτηρούνται πολύ συστηματικά

Recommendations

- Patients with no to moderate fibrosis (METAVIR score F0-F2), with SVR and no ongoing risk behaviour should be discharged, provided that they have no other comorbidities (**A1**).
- Patients with advanced fibrosis (F3) or cirrhosis (F4) with SVR should undergo surveillance for HCC every 6 months by means of ultrasound (**A1**).
- In patients with cirrhosis, surveillance for oesophageal varices by endoscopy should be performed if varices were present at pre-treatment endoscopy, though index variceal bleed is seldom seen in low-risk patients after the achievement of SVR (unless additional causes for ongoing liver damage are present and persist) (**A1**).

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C
J Hepatol 2018

Επιτήρηση για ΗΚΚ ασθενών με ΧΗC μετά από SVR

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ	ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΓΙΑ ΗΚΚ		
	F0-F2	F3	F4
AASLD/IDSA (HCV)[1]	Όπως σε υγιείς	**U/S κάθε 6 μήνες**	
EASL[2]	καμία	**U/S κάθε 6 μήνες**	
AASLD/IDSA (HCC)[3]	καμία	καμία (επίπτωση < 1.5%/έτος)	U/S κάθε 6 μήνες (επίπτωση 3%- 5%/έτος)

1. AASLD/IDSA Guidelines. September 2018. 2. EASL Guidelines. 2018. 3. Marrero. Hepatol. 2018;68:723.

1. Kanwal. Gastroenterol. 2017;153:996. 2. Zangneh. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;[Epub].

Σχέση κόστους–αποτελεσματικότητας επιτήρησης ΗΚΚ

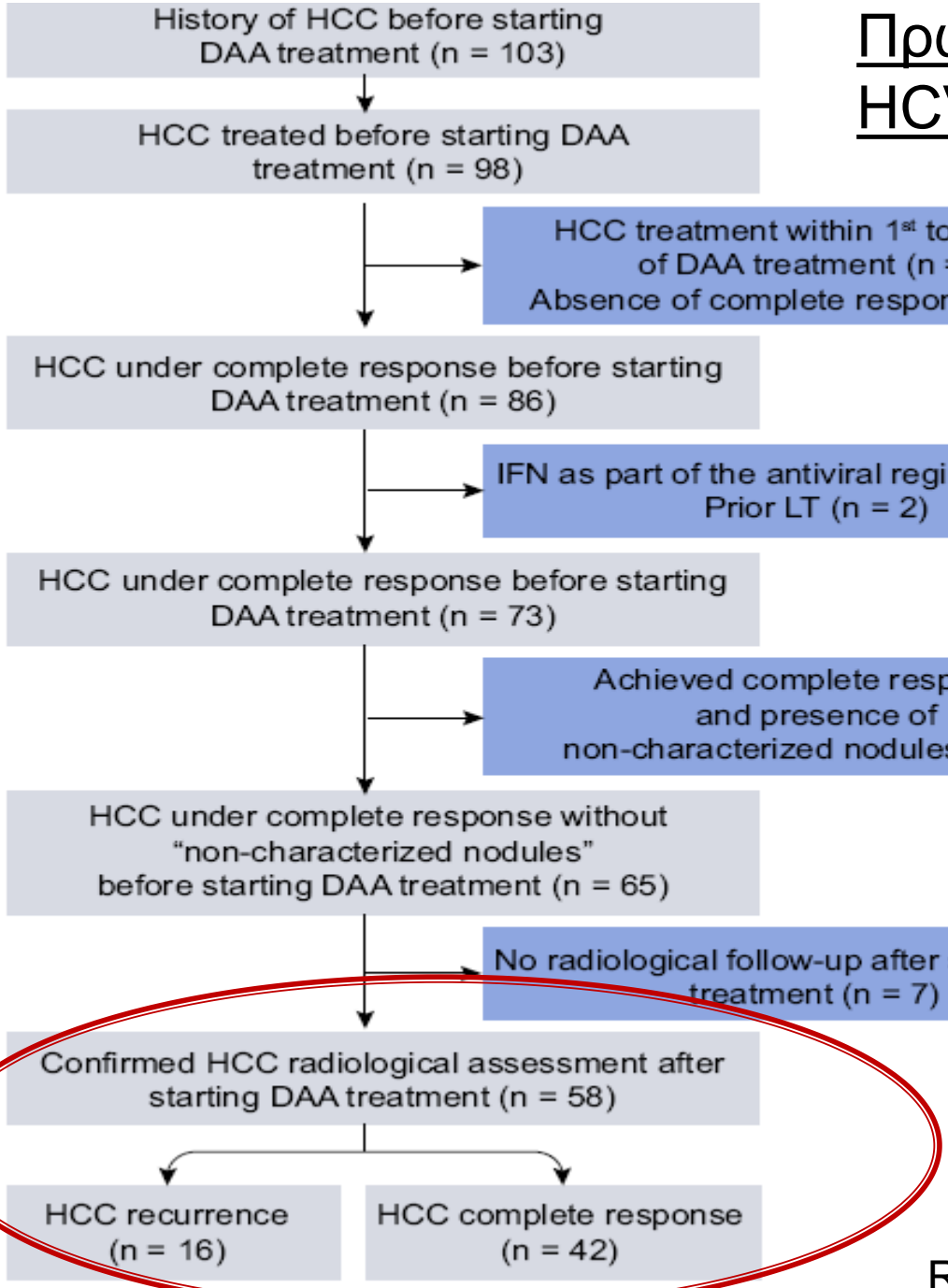
Characteristic	HCC Incidence per 100 Person-Yrs[1]	ICER for Surveillance (Ultrasound Every 6 Mos) vs No Surveillance, per QALY[2]
SVR		
▪ Without	3.45	--
▪ With	0.90	--
Cirrhosis status		
▪ **With**	**1.82**	**$40,803**
▪ Without	0.34	$187,000
FIB-4		
▪ **> 3.25**	**2.16**	**$32,016**
▪ 1.45-3.25	0.45	} $133,977
▪ < 1.45	0.30	

Ίσως η επιτήρηση post-SVR πρέπει να περιοριστεί σε κιρρωτικούς ασθενείς ή σε όσους FIB-4 > 3.25

Slide credit: clinicaloptions.com

Πρώιμη υποτροπή ΗΚΚ μετά από θεραπεία με DAAs??

Πρώιμη υποτροπή ΗΚΚ σε HCV κίρρωση μετά DAAs trx



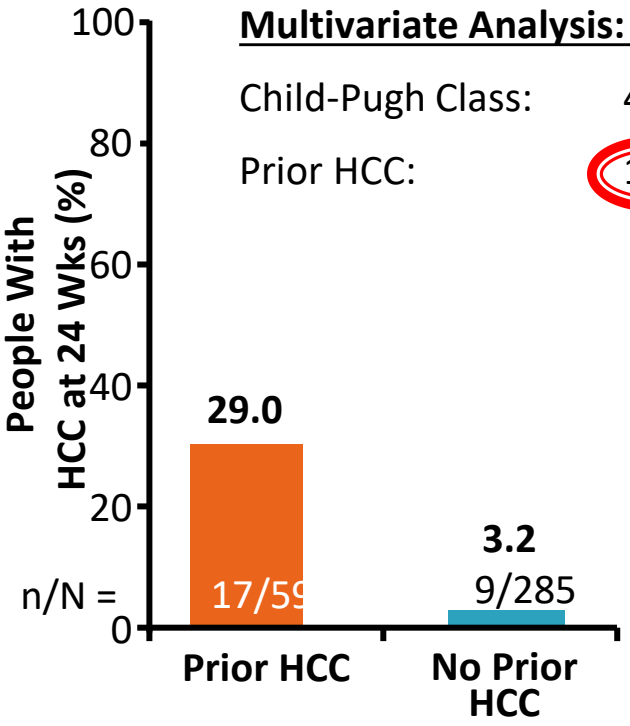
mFUP: 5.7 μήνες,
27.6% υποτροπή ΗΚΚ

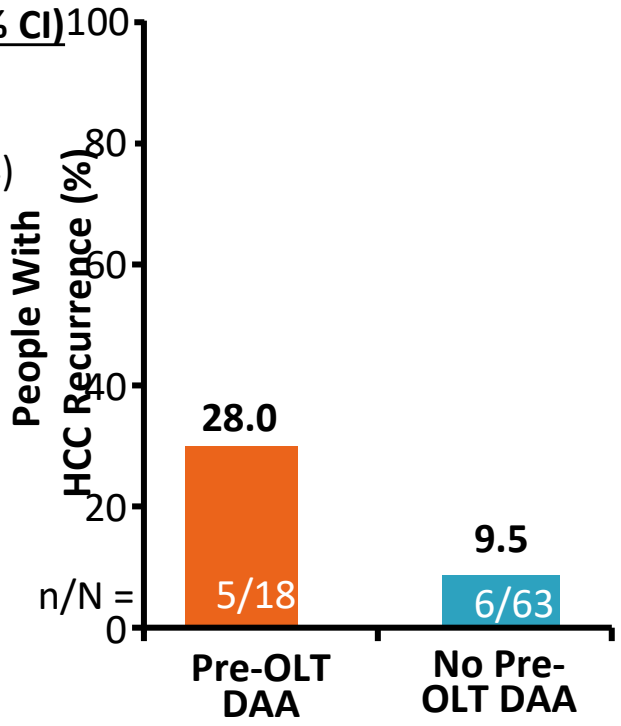
Reig M et al, J Hepatol 2016;65: 719-26

1. Conti. J Hepatol. 2016;65:727. 2. Yang. J Hepatol. 2016;65:859.

Παρόμοια υποτροπή ΗΚΚ και σε άλλες εργασίες

- N = 344 διαδοχικοί ασθενείς με ΧΗC που πήραν DAAs[1]
- N = 81 ασθενείς OLT για HCV-related HKK[2]





Παρόμοια αποτελέσματα με την Ισπανική μελέτη-υψηλά ποσοστά υποτροπής ΗΚΚ

Πιθανοί μηχανισμοί

1. **Μείωση ανοσολογικής επιτήρησης**
   - HCV διεγείρει την ανοσολογική απάντηση
   - Τα ειδικά για τον HCV-Τ-λεμφοκύτταρα παράγουν κυττοκίνες (όπως και η IFN) με αντινεοπλασματική δράση, έναντι του ΗΚΚ
2. **Είναι τα DAAs προνεοπλασματικά?**
   - Προάγουν την ανάπτυξη και τη διασπορά του ΗΚΚ

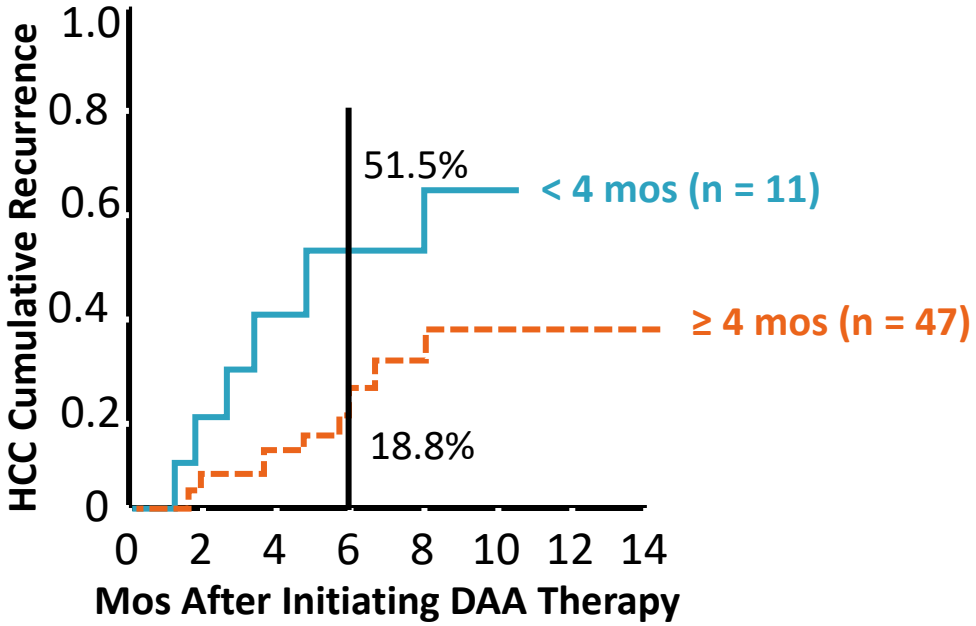
Llovet. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:561.

Slide credit: clinicaloptions.com

Έχει σημασία το πότε θα δοθεί αγωγή με DAA ως προς τη θεραπεία του ΗΚΚ?

- Ανάλυση της μη αναμενόμενα αυξημένης υποτροπής ΗΚΚ HCC μετά από θεραπεία με DAAs (N = 58),[1] με βάση τη χρονικά απόσταση μεταξύ θεραπείας για το ΗΚΚ και την ΧΗC

Time Between HCC and DAA Treatment[2]



- Ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος σε όσους λαμβάνουν θεραπεία με DAA σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία του ΗΚΚ**. Είναι πολύ πιθανό να προϋπήρχε ΗΚΚ όταν ξεκίνησε η αγωγή με DAA**

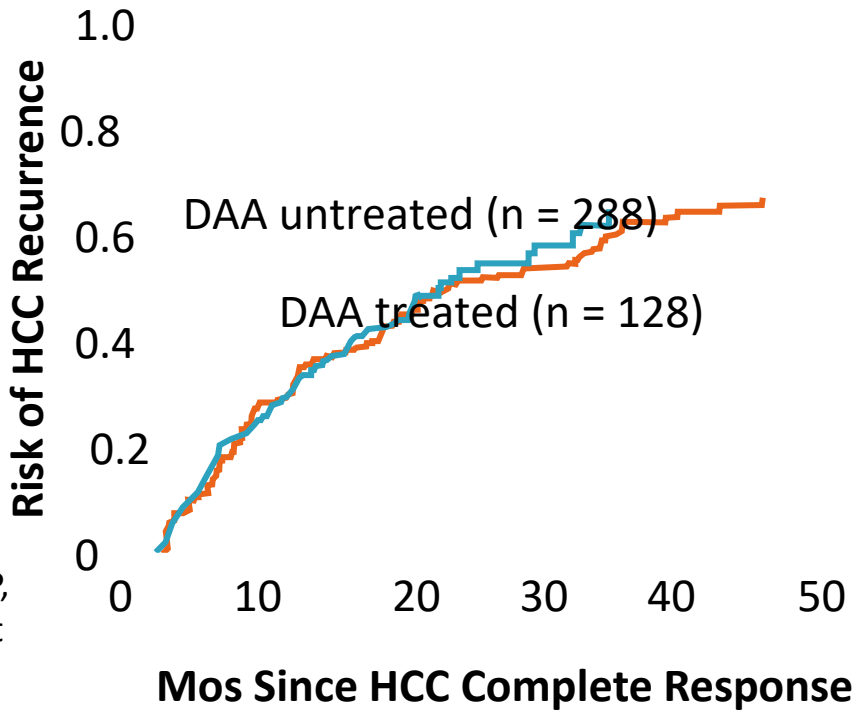
1. Reig. J Hepatol. 2016;65:719 2. Tsai. J Hepatol. 2017;66:464.

Ποσοστά υποτροπής ΗΚΚ μετά από HCV DAA θεραπεία σε ασθενείς με πλήρη ύφεση ΗΚΚ (complete response)

- Αναδρομική πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς από τη Β.Αμερική μετά από πλήρη ίαση HCV-συσχετιζόμενου ΗΚΚ (Ιανουάριος-Δεκέμβριος 2017, N = 793)

HCC Recurrence	aHR (95% CI)	
	Overall Recurrence	Early Recurrence
Time-dependent exposure*	0.90 (0.70-1.16)	0.96 (0.70-1.34)
DAA start time after HCC CR		
▪ ≤ 6 mos	0.90 (0.67-1.21)	1.04 (0.74-1.47)
▪ > 6 mos	0.90 (0.64-1.27)	0.55 (0.22-1.38)

Median 10.4 mos of follow-up, adjusted for age, sex, site, CP, AFP, tumor burden, HCC therapy. Study excluded those with recurrent HCC within 30 days of cure.
*Stratified by receipt of DAA therapy.



Δεν παρατηρείται αύξηση υποτροπής του ΗΚΚ με θεραπεία με DAA μετά από πλήρη ίαση/ύφεση HCV-συσχετιζόμενου ΗΚΚ

Singal. Gastroenterol. 2019;[Epub]. Singal. AASLD 2018. Abstr 92.

Πρώιμη υποτροπή ΗΚΚ μετά από θεραπεία με DAAs??

- Είναι πιθανή **η πρώιμη υποτροπή**, ειδικά σε ατελώς θεραπευθέν ΗΚΚ

- Αντίθετα, η μακροχρόνια υποτροπή ΗΚΚ δεν φαίνεται να αποτελεί ισχυρή πιθανότητα, δεν αποκλείεται όμως η εμφάνιση νέων εστιών σε κιρρωτικούς ασθενείς, οπότε μιλάμε για «επίπτωση/εμφάνιση» και όχι «υποτροπή» του ΗΚΚ

- **ΟΛΟΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ** ΜΕ ΧΗC (ειδικά οι κιρρωτικοί) πρέπει προ θεραπείας με DAA
  - Να έχουν πρόσφατη αξιόπιστη απεικόνιση
  - Όταν υπάρχει διάγνωση ΗΚΚ, **ΠΡΩΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΟΥΜΕ ΤΟΝ ΗΚΚ, ΠΕΡΙΜΕΝΟΥΜΕ 4-6 ΜΗΝΕΣ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΔΙΝΟΥΜΕ DAA**
  - **ΣΤΕΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ DAAs (ίσως τον πρώτο χρόνο κάθε 3 μήνες)**

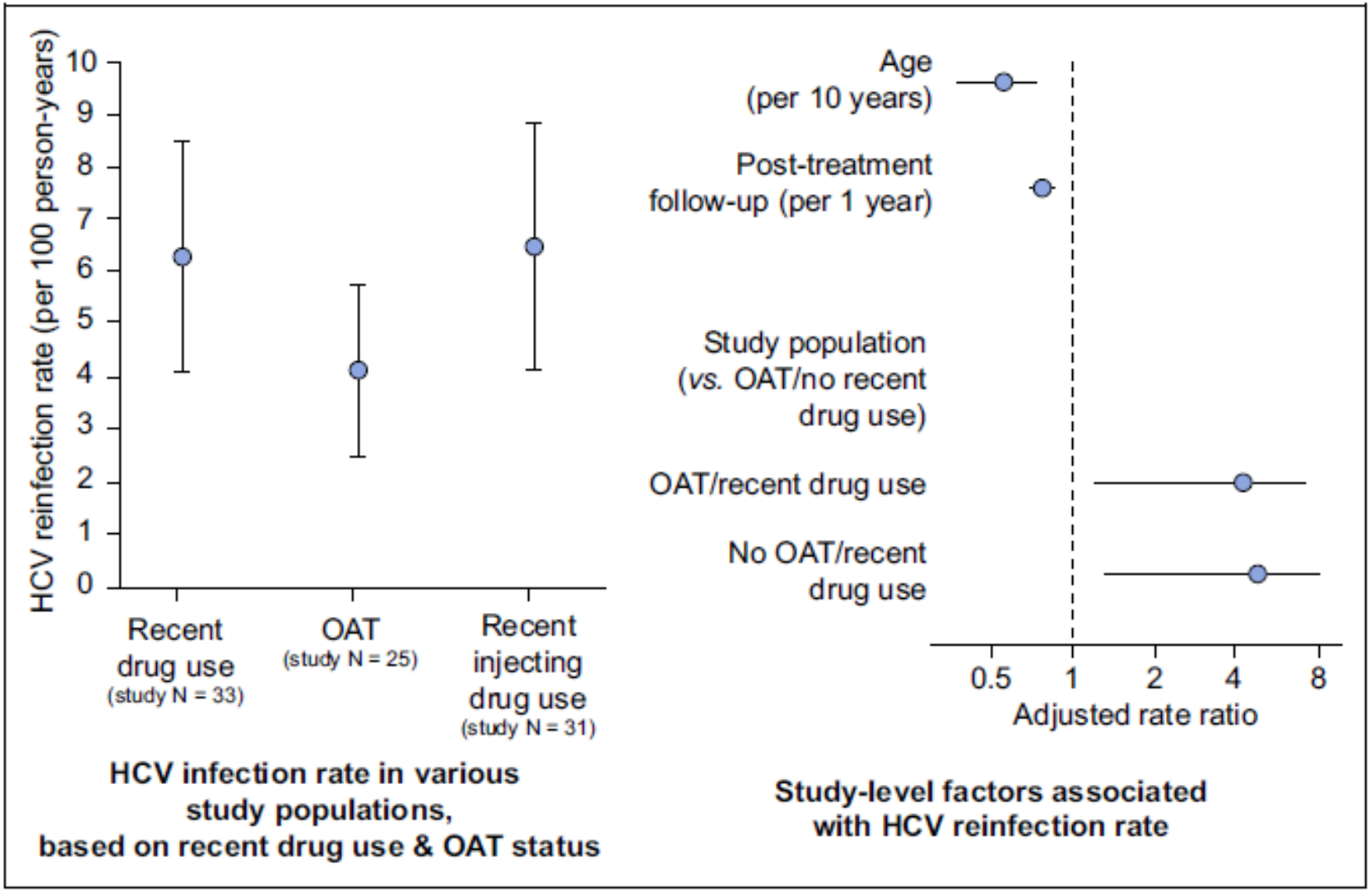
Αυξημένη επίπτωση επαναμόλυνσης με HCV σε PWID

Οι ασθενείς με χρονία ηπατίτιδα C που κάνουν χρήση απαγορευμένων ουσιών παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα επαναμόλυνσης από τον ιό, ειδικά όσοι κάνουν ενδοφλέβια χρήση (PWID), όπως επίσης και αυτοί που έχουν επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά.

Στους ασθενείς αυτούς, συνιστάται
συνέχιση της ψυχιατρικής/ψυχολογικής παρακολούθησης,
ένταξη σε α) προγράμματα υποκατάστασης με από του στόματος ει δυνατόν φάρμακα,
καθώς και β) σε προγράμματα κοινωνικής επανένταξης

Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται HCV-RNA ετησίως καθώς και επιτήρηση για ΗΚΚ, αν είναι κιρρωτικοί ή αν έχουν και άλλο παράγοντα κινδύνου, π.χ. κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης

Αυξημένη επίπτωση επαναμόλυνσης με HCV σε PWID



Hajarizadeh B et al, J Hepatol 2019;in press

Οδηγίες τροποποίησης τρόπου ζωής

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με χρονία ηπατίτιδα C, παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ΣΔ ΙΙ και καρδιαγγειακού κινδύνου/ αθηρωματικής νόσου

Φαίνεται ότι παρατηρείται βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι όμως θα πρέπει να ακολουθούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής με άσκηση και προσεκτική διατροφή με περιορισμό λιπών και υδατανθράκων συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ.

Η επίπτωση του ΣΔ/1000 ανθρωποέτη ήταν

20.6 (95% CI 19.6-21.6) σε μη θεραπευθέντες ασθενείς

19.8 (95%CI 18.3-21.4 μετά από θεραπεία με PEG-IFN

9,89 (95% CI 8.7-11.1 μετά από θεραπεία με DAAs, $p<0.001$

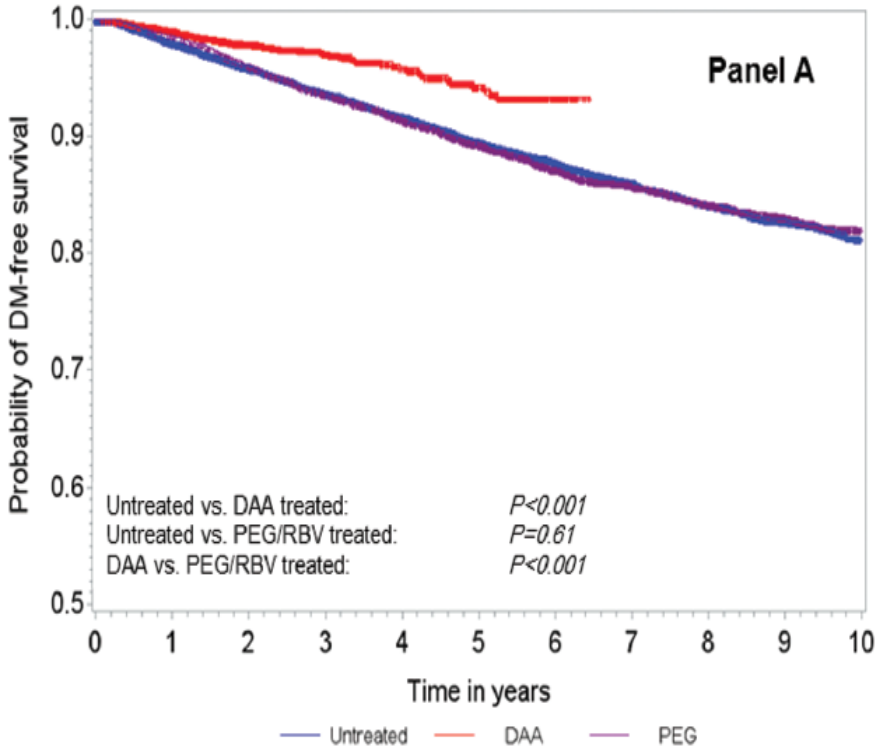
13.3 (95% CI 12.2-14.5 σε SVR

19.2 (95% CI 17.4-21.1 χωρίς SVR $P<0.0001$

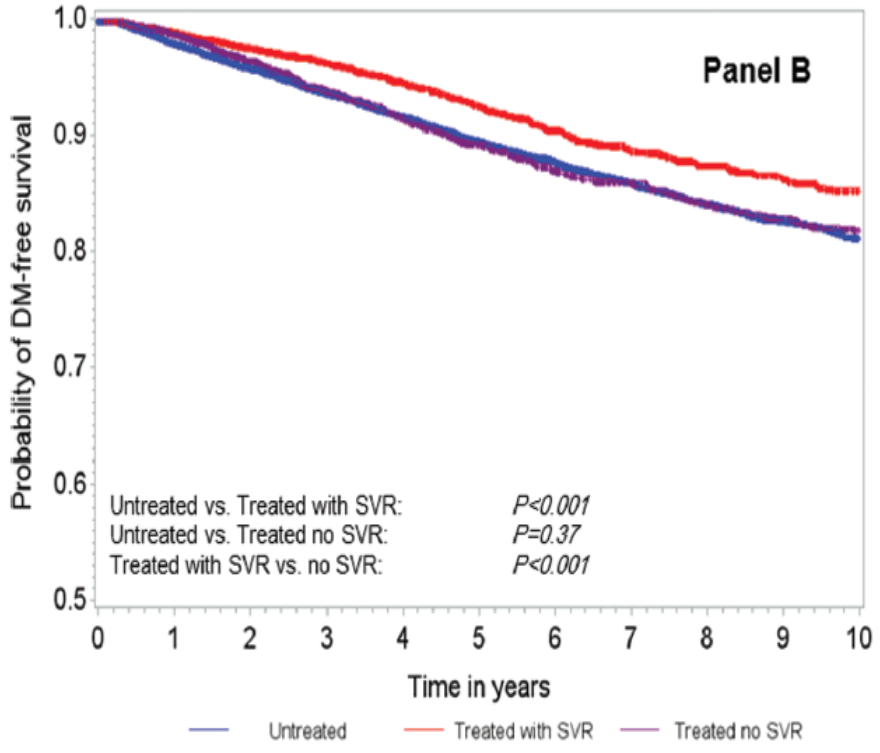
Η μεγαλύτερη μείωση της επίπτωσης παρατηρήθηκε σε κιρρωτικούς ασθενείς μετά από SVR με DAAs

Butt AA et al, Clin Infect Dis 2020;70:1153-60

Μείωση επίπτωσης ΣΔ σε ασθενείς με ΧΗC μετά από θεραπεία



Years	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Untreated	14592	11934	9821	8085	6582	5369	4295	3358	2636	1989
DAA	11429	4834	1157	504	306	46	0	0	0	0
PEG	3754	3605	3439	3255	3025	2740	2415	2029	1687	1375



Years	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Untreated	14592	11934	9821	8085	6682	5369	4295	3368	2636	1989
Treated SVR+	11672	5839	2706	2098	1815	1444	1188	957	755	584
Treated SVR-	3511	2600	1890	1661	1516	1342	1228	1073	933	791

Figure 2. Kaplan-Meier curves (these curves exclude prevalent DM). Abbreviations: DAA, directly acting antiviral agent; DM, diabetes mellitus; PEG, pegylated interferon; RBV, ribavirin; SVR, sustained virologic response.

Butt AA et al, Clin Infect Dis 2020;70:1153-60

Επίπτωση καρδιοαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΧΗC και θεραπεία

	Events, n	Incidence rate (95% CI) per 1000 patient-years of follow-up	*P* value[a]
For all evaluable persons (unadjusted)			
Untreated	1959	25.7 (24.5–26.8)	
Treated overall	957	16.3 (15.3–17.4)	<.0001
For all evaluable persons (adjusted)[b]			
Untreated	1959	25.4 (24.27–26.53)	
Treated overall	957	16.51 (15.46–17.56)	<.0001
For all evaluable persons (adjusted)[b]			
Untreated	1959	25.4 (24.27–26.53)	
Treated with PEG + RBV	739	21.43 (19.74–23.11)	.0002
Treated with DAA	218	9.34 (8–10.68)	<.0001
For those treated			
SVR	528	14.5 (13.2–15.7)	
No SVR	429	19.5 (17.6–21.3)	<.0001
By FIB-4 score at baseline			
Treated			
<1.25	284	16.8 (14.9–18.8)	
1.26–3.25	472	15.5 (14.2–16.9)	.35
>3.25	180	18.6 (15.9–21.3)	.31
Untreated			
<1.25	641	22.5 (20.8–24.2)	
1.26–3.25	936	27.1 (25.3–28.8)	.0003
>3.25	293	33.4 (29.6–37.2)	<.0001

DAA, directly acting antiviral agent against hepatitis C virus; PEG, pegylated interferon; RBV, ribavirin; SVR, sustained virologic response.

[a]*P* value compared with the value in the first row of that group.

Butt AA et al, Gastroenterology 2019; 156:987-996

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με χρονία ηπατίτιδα C μετά από επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση (SVR) με DAAs, παρουσιάζουν βελτίωση της επιβίωσης και μείωση της επίπτωσης ΗΚΚ, πυλαίας υπέρτασης, ρήξης της αντιρρόπησης, εμφάνισης ΣΔ ΙΙ ή/και καρδιοαγγειακών συμβάντων

Ειδικά για τον ΗΚΚ, ο κίνδυνος μειώνεται σημαντικά, δεν εξαλείφεται όμως και γι'αυτό, οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση/κίρρωση (F3 και F4) συνιστάται όπως υποβάλλονται σε επιτήρηση με U/S και εργαστηριακό έλεγχο (κυρίως έλεγχο συνθετικής ικανότητας του ήπατος) κάθε 6 μήνες

Σε ασθενείς με ιστορικό HCV-ΗΚΚ η παρακολούθηση θα πρέπει τουλάχιστον τον πρώτο χρόνο να γίνεται κάθε 3 μήνες για τον έλεγχο της υποτροπής του ΗΚΚ

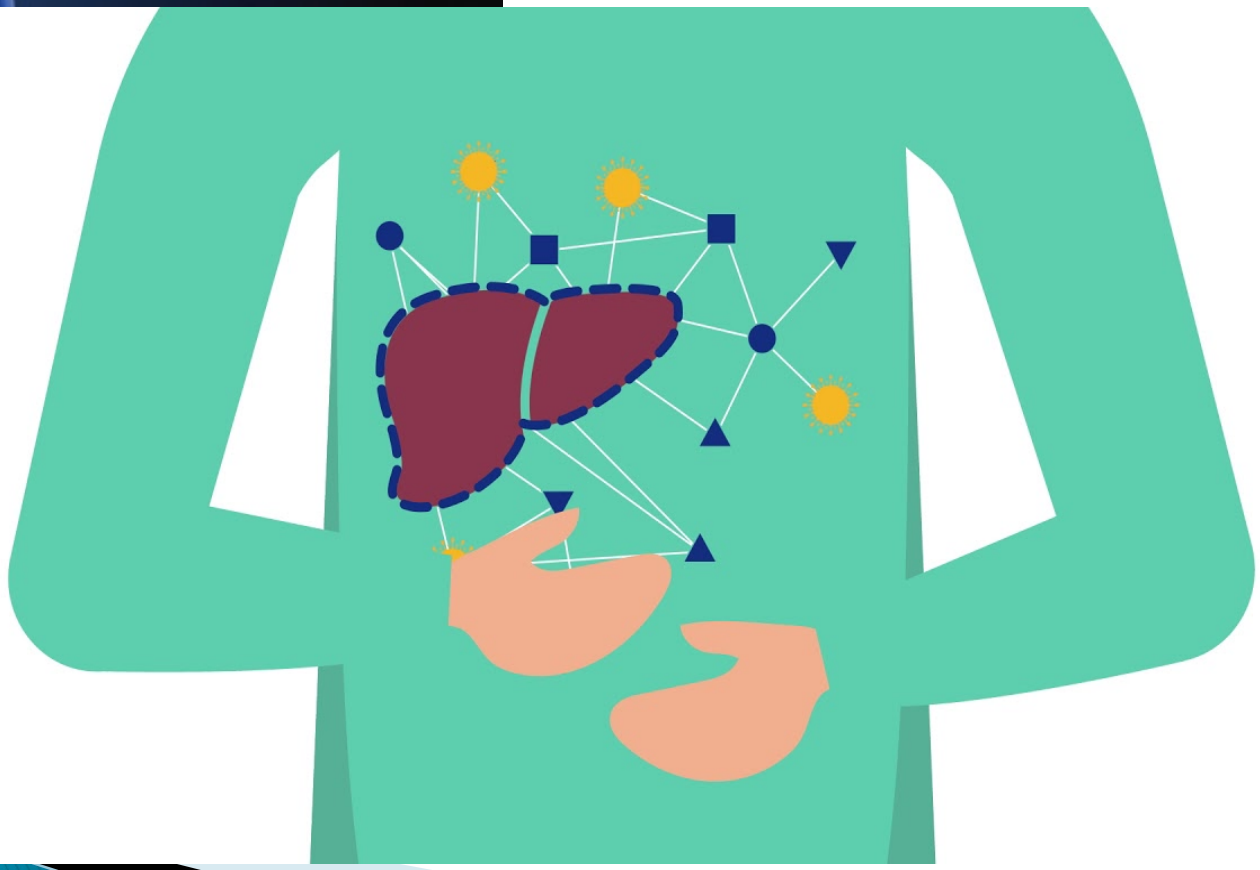
Οι ασθενείς με πυλαία υπέρταση και παρουσία κιρσών οισοφάγου θα πρέπει να παρακολουθούνται ενδοσκοπικά βάση οδηγιών

Οι ενεργοί χρήστες απαγορευμένων ουσιών θα πρέπει να υποβάλλονται επιπλέον ετησίως σε προσδιορισμό HCV-RNA, λόγω αυξημένου κινδύνου επαναμόλυνσης, ενώ θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια ένταξης σε προγράμματα υποκατάστασης, ιδανικά με από του στόματος σκευάσματα καθώς και ψυχολογικής/ ψυχιατρικής υποστήριξης και κοινωνικής επανένταξης

Επιπλέον, λόγω αυξημένης επίπτωσης ΣΔ και καρδιοαγγειακών συμβάντων, γίνεται καθοδήγηση για πιο υγιεινό τρόπο ζωής, παρακολούθηση σακχάρου/HbA1c καθώς και για τακτική καρδιολογική παρακολούθηση σε προϋπάρχον καρδιολογικό/διαβητολογικό ιστορικό

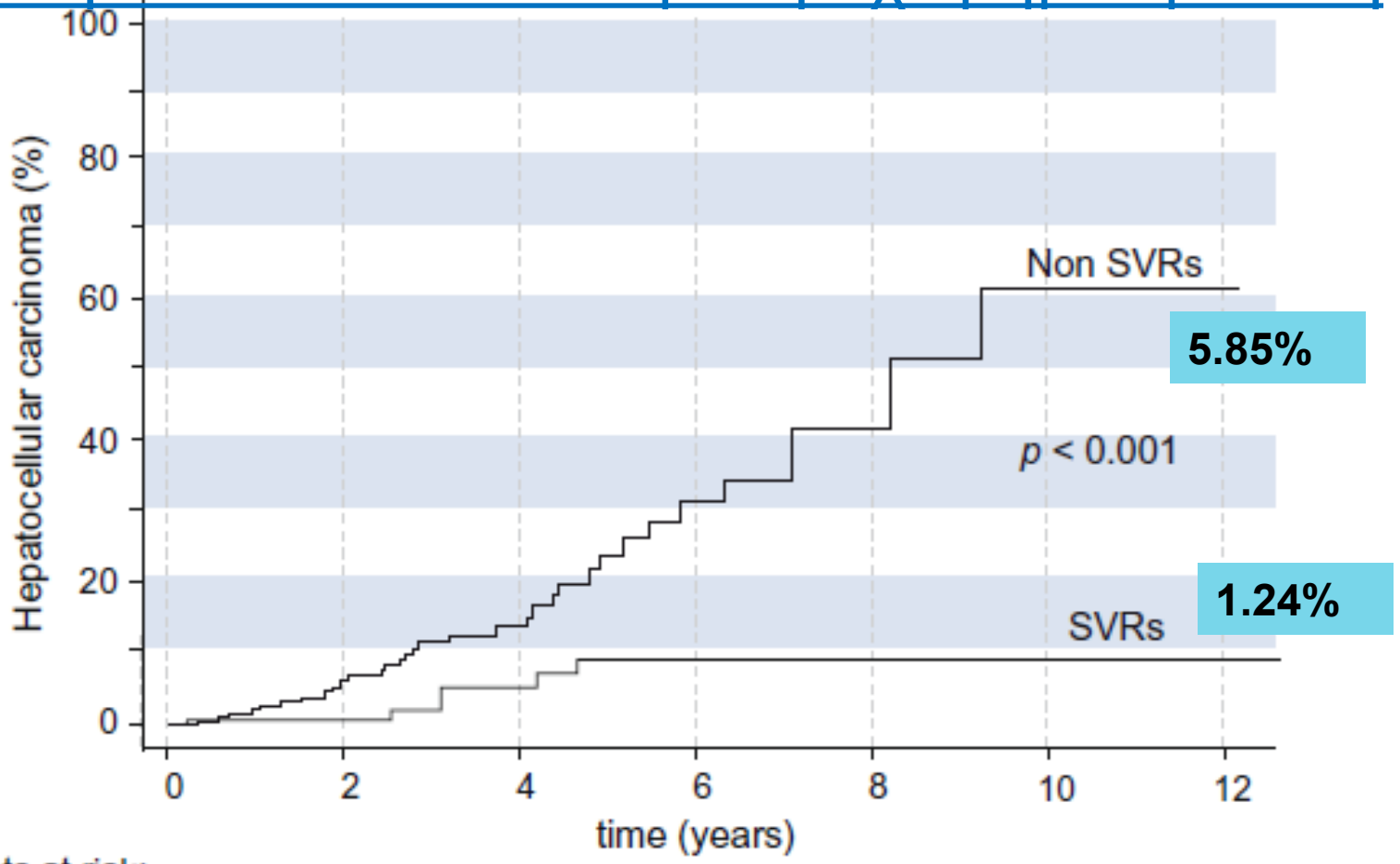
Ευχαριστώ

πολύ!!



BACK-UP slides

Η ανταπόκριση στη θεραπεία (SVR) μειώνει την επίπτωση του ΗΚΚ σε ΧΗC με προχωρημένη ίνωση



Patients at risk:

SVRs	103	86	49	28	12	5	3
Non SVRs	204	151	73	28	8	5	3

Cardoso et al, J Hepatol 2010;52:652-7

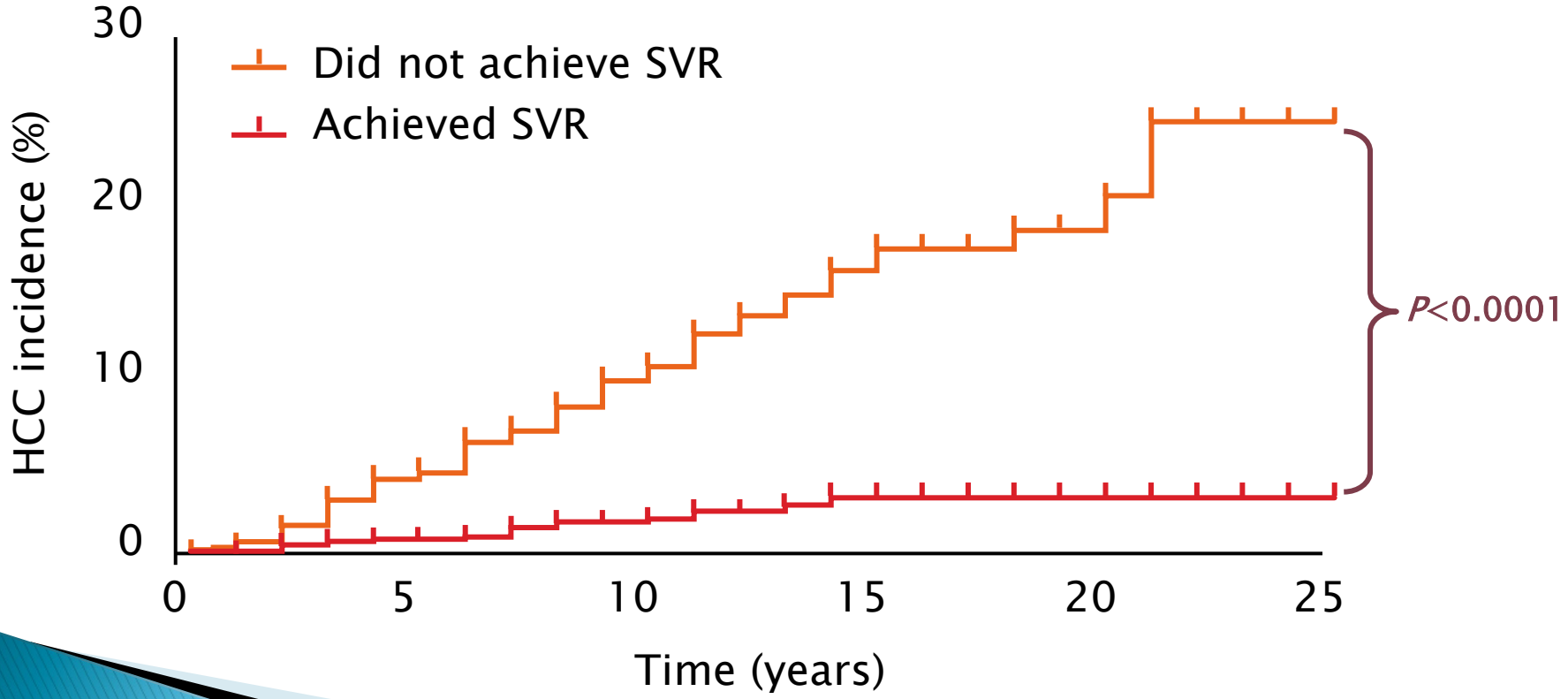
Χρονία ηπατίτιδα C: επιτήρηση ΗΚΚ

- Οι κιρρωτικοί ασθενείς που επιτυγχάνουν SVR πρέπει να παραμείνουν δια βίου υπό επιτήρηση για ΗΚΚ κάθε 6 μήνες με U/S…
- Η επιτήρηση για ΗΚΚ με U/S κάθε 6 μήνες συνιστάται για τους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (Metavir στάδιο F3 ή F4) (class I, level C), όσο και τους ασθενείς που επέτυχαν SVR αλλά έχουν ίνωση F3/4 (class I, level C)

EASL reccomendations on trx of Hepatitis C,2018
AASLD, IDSA, IAS of USA recommendations for testing, managing and treating hepatitis C, Dec 2014

Achieving SVR is protective against HCC development

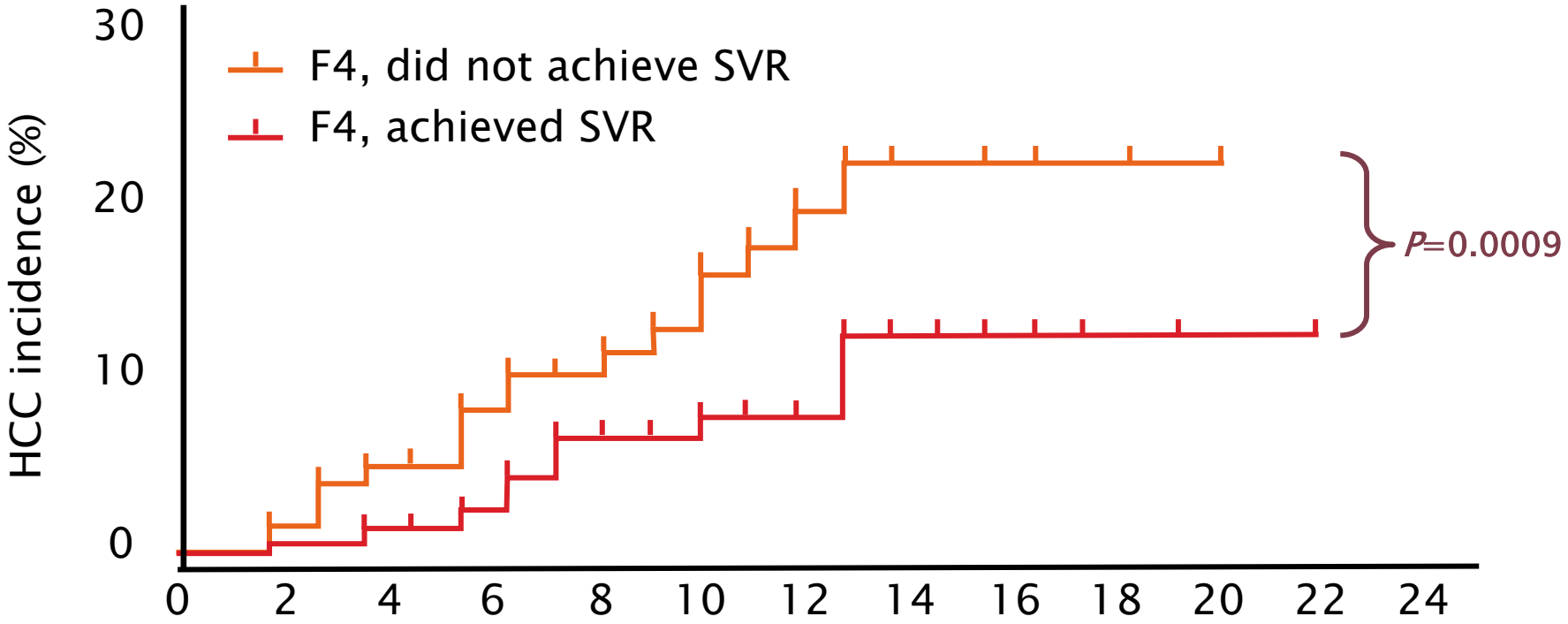
Retrospective analysis of 1371 HCV-treated patients with a median follow-up of 10 years: all patients



Purevsambuu T *et al. J Hepatol* 2014;60:S52 abstract 0125

SVR significantly reduces risk of developing HCC even in cirrhotic patients

Retrospective analysis of 1371 HCV-treated patients with a median follow-up of 10 years: patients with fibrosis stage F4



Purevsambuu T *et al. J Hepatol* 2014;60:S52 abstract 0125

Conclusion

People Who Never Had HCC

- **de novo HCC** is not caused by DAAs, but may occur more than with IFN because DAA patients are sicker, especially decompensated
- **Consider limiting surveillance** after SVR to those with cirrhosis

People Who Have Had HCC

- **HCC recurrence rate** may be higher with DAAs than with IFN
- **Treat HCC** (including OLTx) before treating HCV
  - Treat HCV ***after*** observation period of 3–6 mos to confirm no HCC recurrence[1]
  - Discuss with patients—image before treatment
  - Close surveillance

1. Marrero. Hepatol. 2018;68:723.

Slide credit: clinicaloptions.com

Additional Considerations for Maintaining Liver Wellness After SVR

Consideration	Key Points and Recommendations
Reinfection risk	▪ Pts who inject drugs and those with high-risk sexual exposure at greatest HCV reinfection risk ▪ **Recommendations**: for pts with *ongoing risk* for HCV infection – Counsel and educate on risk reduction – **Test HCV RNA annually**
Alcohol use	▪ Alcohol use associated with liver fibrosis progression and HCC risk with chronic HCV infection; less evidence in post-SVR setting ▪ **Recommendations**: – Counsel avoidance of significant alcohol use in all pts and abstinence for pts with advanced liver fibrosis or cirrhosis
Obesity	▪ Fatty liver disease can cause fibrosis/cirrhosis; diabetes associated with unfavorable liver-related outcomes ▪ **Recommendations**: – Counsel lifestyle modifications, glycemic control

AASLD/IDSA Guidelines. September 2017.
Jacobson IM, et al. Gastroenterology. 2017;152:1578-1587.