

## **Treat chronic hepatitis C virus infection in decompensated cirrhosis – pre- or post-liver transplantation? the ironic conundrum in the era of effective and well-tolerated therapy**

Bunchorntavakul C and Rajender Reddy K

Η διαχείριση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) και μη αντιρροπούμενη κίρρωση καθώς και αυτών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος ήταν πολύ δύσκολη με ιντερφερόνη λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών και της μικρής αποτελεσματικότητας της αγωγής. Οι νέοι θεραπευτικοί παράγοντες για τη ΧΗC [direct-acting antivirals (DAA's)] επιτυγχάνουν υψηλά ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) ακόμα και στους ασθενείς με προηγηθείσα αποτυχία στην ιντερφερόνη. Παρόλα αυτά δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν είναι καλύτερο οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση να θεραπεύονται με DAA's πριν ή μετά τη μεταμόσχευση ήπατος.

### **ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΗC ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ**

Είναι γνωστό ότι 10-40% των ασθενών με ΧΗC θα αναπτύξουν κίρρωση μετά από 20-30 χρόνια της λοίμωξης. Μετά την ανάπτυξη κίρρωσης, ο ετήσιος κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) είναι 1-5% και εμφάνισης άρσης της αντιρρόπησης 3-6%. Γενικά, μετά την εμφάνιση της άρσης αντιρρόπησης ο κίνδυνος θανάτου υπολογίζεται σε 15-20% τον επόμενο χρόνο.

Η επανεμφάνιση της ΗCV λοίμωξης είναι σίγουρη μετά τη μεταμόσχευση ασθενών με ανιχνεύσιμο ΗCV-RNA. Η φυσική πορεία της ΧΗC παρουσιάζει σημαντική επιτάχυνση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς καθώς >40% θα παρουσιάσουν κίρρωση τα επόμενα 10 χρόνια και μετά οι μισοί θα παρουσιάσουν ηπατική ανεπάρκεια. Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στη φυσική πορεία των ασθενών αυτών δεν είναι ξεκάθαρος.

### **ΧΗC ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ**

Η ΧΗC αποτελεί τη συχνότερη ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος στις ΗΠΑ, Ιαπωνία και αρκετές χώρες της Ευρώπης. Υπολογίζεται ότι ο αριθμός προχωρημένης κίρρωσης, ΗΚΚ και σχετιζομένων με ηπατολογικά αίτια θανάτων θα αυξάνονται παγκοσμίως μέχρι το έτος 2030. Με τη χρήση των DAA's επιτυγχάνεται κάθαρση του ιού σε >85% των μεταμοσχευμένων ασθενών και το ποσοστό αυτό μπορεί να αυξηθεί αν θεραπευτούν πριν την εμφάνιση προχωρημένης κίρρωσης.

### **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ DAA'S ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΡΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ**

Τρεις είναι οι μηχανισμοί αντιαικής δράσης των DAA's: NS3/4A protease inhibitors, NS5A inhibitors and NS5B polymerase inhibitors. Με εξαίρεση το sofosbuvir που αποβάλλεται με νεφρική κάθαρση, οι υπόλοιποι παράγοντες μεταβολίζονται στο ήπαρ και άρα η δράση τους επηρεάζεται σε σημαντική ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική του sofosbuvir και του daclatasvir δε φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και δεν χρειάζονται τροποποίηση της δόσης τους. Ο συνδυασμός paritaprevir/ritonavir/ombitasvir και dasabuvir είναι ασφαλής σε ασθενείς με

αντιρροπούμενη κίρρωση αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άρση αντιρόπησης λόγω κινδύνου περαιτέρω επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Παρόμοιους περιορισμούς στην μη αντιρροπούμενη κίρρωση έχουν και οι παράγοντες simeprevir αλλά και grazoprevir/elbasvir. Η χρήση της ριμπαβιρίνης (RBV) σε συνδυασμό με DAA's απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή σε κίρρωτικούς ασθενείς λόγω της αναιμίας και προτείνεται να ξεκινά σε χαμηλή δόση (600mg/d) και αναλόγως να αυξάνει σε 1000-1200mg/d ανάλογα της τιμής της αιμοσφαιρίνης και της κρεατινίνης.

Όσον αφορά στις αλληλεπιδράσεις των νεώτερων DAA's και των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν υπάρχουν τα προβλήματα όπως με τους αρχικούς DAA's. Το ritonavir είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A και χρειάζεται ρύθμιση της δόσης των αναστολέων καλσινευρίνης. Η συγχορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης και simeprevir οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του simeprevir και άρα δεν προτείνεται σε συγχορήγηση με κυκλοσπορίνη. Επίσης, η συγχορήγηση grazoprevir/elbasvir και τακρόλιμους οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του τακρόλιμους και συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του. Αντίθετα η συγχορήγηση του grazoprevir/elbasvir με κυκλοσπορίνη προκαλεί αύξηση των επιπέδων του DAA και δεν συνιστάται.

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΑΝΤΙΡΡΟΠΟΥΜΕΝΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

Η χρήση των νεώτερων DAA's σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση έχει μελετηθεί αρκετά (μελέτες ALYY-1, SOLAR-1, SOLAR-2, report of NHS England Early Access Program, French and European Multicenter Compassionate Use Programs, IMPACT, ASTRAL-4, C-SALT). Αναφέρονται ποσοστά SVR που κυμαίνονται από 56% έως 100% (83.5% συνολικά) ανάλογα με τον παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε, το διάστημα της αγωγής και τη βαρύτητα της κίρρωσης. Υψηλά ποσοστά SVR αναφέρονται και σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση (90%). Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας μετά την αγωγή (Child-Pugh score, MELD score) ενώ τα φάρμακα ήταν γενικά καλώς ανεκτά. Έτσι, προτείνεται η χρήση διαφόρων σχημάτων που περιέχουν sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir και RBV αναλόγως του γονοτύπου του ιού (πίνακας 1).

Πίνακας 1.

|                     | AASLD/IDSA Guideline  | EASL Guideline   |
|---------------------|---|--|
| HCV genotype 1 or 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + DCV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF-LDV + RBV for 12 weeks (24 weeks if prior SOF failure)</li> <li>• SOF-LDV for 24 weeks, if contraindicated or intolerant to RBV</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF-LDV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF + DCV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF-LDV for 24 weeks, if contraindicated or intolerant to RBV</li> <li>• SOF + DCV for 24 weeks, if contraindicated or intolerant to RBV</li> </ul> |
| HCV genotype 2      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + DCV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF + RBV for up to 48 weeks</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + DCV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF + RBV for 16-20 weeks</li> <li>• SOF + DCV for 24 weeks, if contraindicated or intolerant to RBV</li> </ul>   |
| HCV genotype 3      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + DCV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF + RBV for up to 48 weeks</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + DCV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF + DCV for 24 weeks, if contraindicated or intolerant to RBV</li> </ul>  |
| HCV genotype 5 or 6 | NA  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF-LDV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF + DCV + RBV for 12 weeks</li> <li>• SOF-LDV for 24 weeks, if contraindicated or intolerant to RBV</li> <li>• SOF + DCV for 24 weeks, if contraindicated or intolerant to RBV</li> </ul> |

SOF, sofosbuvir; LDV, ledipasvir; DCV, daclatasvir; RBV, ribavirin.

#### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΑΓΩΓΗ

Λαμβάνοντας υπόψη 801 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση από τις μεγάλες κλινικές μελέτες, συμπεραίνουμε ότι στο 60% των ασθενών η ηπατική λειτουργία βελτιώθηκε, στο 17% παρέμεινε αμετάβλητη ενώ στο 23% επιδεινώθηκε. Όμως, η ευεργετική επίδραση των DAA's στην ηπατική λειτουργία είναι τέτοια ώστε κάποιοι ασθενείς να αποφύγουν τη μεταμόσχευση; Δυστυχώς στις μελέτες αυτές ο αριθμός των ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (Child-Pugh score >12, MELD score >20: end-stage liver disease) είναι περιορισμένος. Επίσης, τα δεδομένα από την παρακολούθηση ασθενών όσον αφορά την ηπατική τους λειτουργία για χρονικό διάστημα πέραν των 6 μηνών είναι, επίσης, περιορισμένα. Συνεπώς, η παρατηρούμενη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας όπως αυτή καταγράφεται στις μελέτες έχει σοβαρούς περιορισμούς. Αυτό ενισχύεται και από δεδομένα που καταδεικνύουν περιπτώσεις επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας μετά την αγωγή παρά την επίτευξη SVR. Ίσως σε περιπτώσεις ασθενών με σημαντική έκπτωση ηπατικής λειτουργίας να μην υπάρχει σημείο επιστροφής/βελτίωσης. Σε υποανάλυση δεδομένων του NHS Early Access Program οι παράγοντες της ηλικίας <65 και η τιμή της αλβουμίνης >3.5g/dl σχετίστηκαν με βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Στη μελέτη TOSCAR η βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας σχετίστηκε με baseline MELD score <20.

#### ΑΝΤΙΚΡΟΥΟΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΑΝΤΙΡΡΟΠΟΥΜΕΝΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΠΡΙΝ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η απόφαση για τη θεραπεία ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση προ της μεταμόσχευσης πρέπει να εξατομικεύεται συνυπολογίζοντας το χρόνο της λίστας αναμονής και τα διαθέσιμα μοσχεύματα. Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε απόφασης φαίνονται στον πίνακα 2.

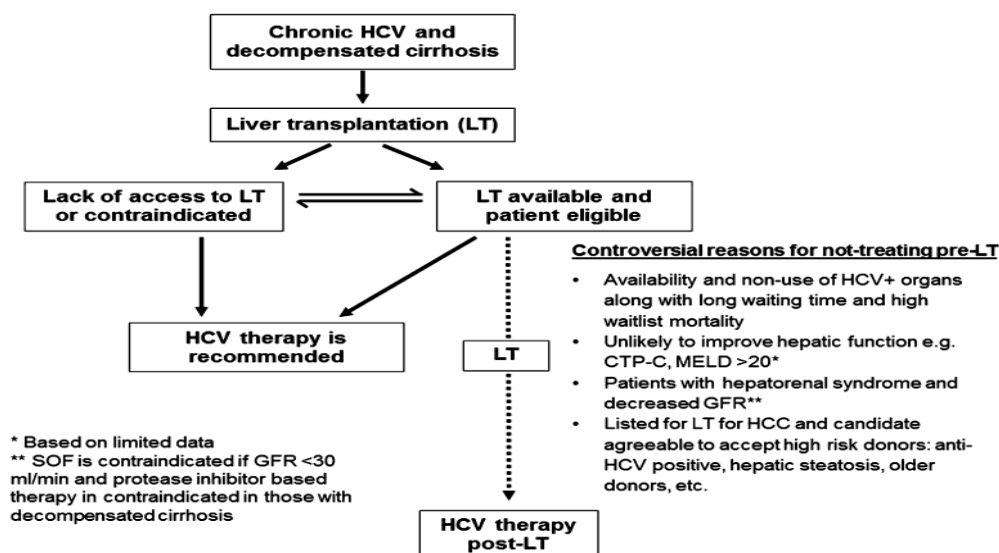
Πίνακας 2.

| Pros  | Cons  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liver function often improves</li> <li>• May obviate the need for LT</li> <li>• Save an organ thus benefiting the organ pool</li> <li>• Prevent post-LT HCV recurrence</li> <li>• May be the only option in situations where LT is unavailable or contraindicated</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminate the opportunity to have a curative treatment (LT) of liver disease</li> <li>• Preclude the use of anti-HCV-positive organs</li> <li>• Still at risk of progressive liver disease</li> <li>• Still at risk of hepatocellular carcinoma</li> <li>• In those who failed therapy, exposure to NS5A inhibitors may compromise the SVR rates when retreating after LT</li> </ul> |

Σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη μας στην απόφαση θεραπείας προ μεταμόσχευσης τέτοιων ασθενών είναι:

1. Ασθενείς που θεραπεύονται προ της μεταμόσχευσης και δεν επιτυγχάνουν SVR, έχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών, ειδικά για τους NS5A αναστολείς.
2. Ασθενείς με στελέχη ανθεκτικά στους NS5A είναι δύσκολο να θεραπευτούν με σχήματα που περιλαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης (PI's) μετά τη μεταμόσχευση λόγω αλληλεπιδράσεων με τους αναστολείς καλσινευρίνης.
3. Να θυμόμαστε ότι ακόμα και μετά επίτευξη SVR ο κίνδυνος επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας αλλά και της εμφάνισης ΗΚΚ δεν εξαλείφεται.
4. Η εμφάνιση ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς μετά την επίτευξη SVR μπορεί να τους αποκλείσει από τη λήψη anti-HCV θετικού μοσχεύματος, καθυστερώντας τη διαδικασία μεταμόσχευσης τους.

Ένας προτεινόμενος αλγόριθμος για την απόφαση θεραπείας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι στο ακόλουθο σχήμα.



J Viral Hepat 2016;23:408-18

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12534/abstract>

Επιμέλεια: Νικόλαος Παπαδόπουλος