

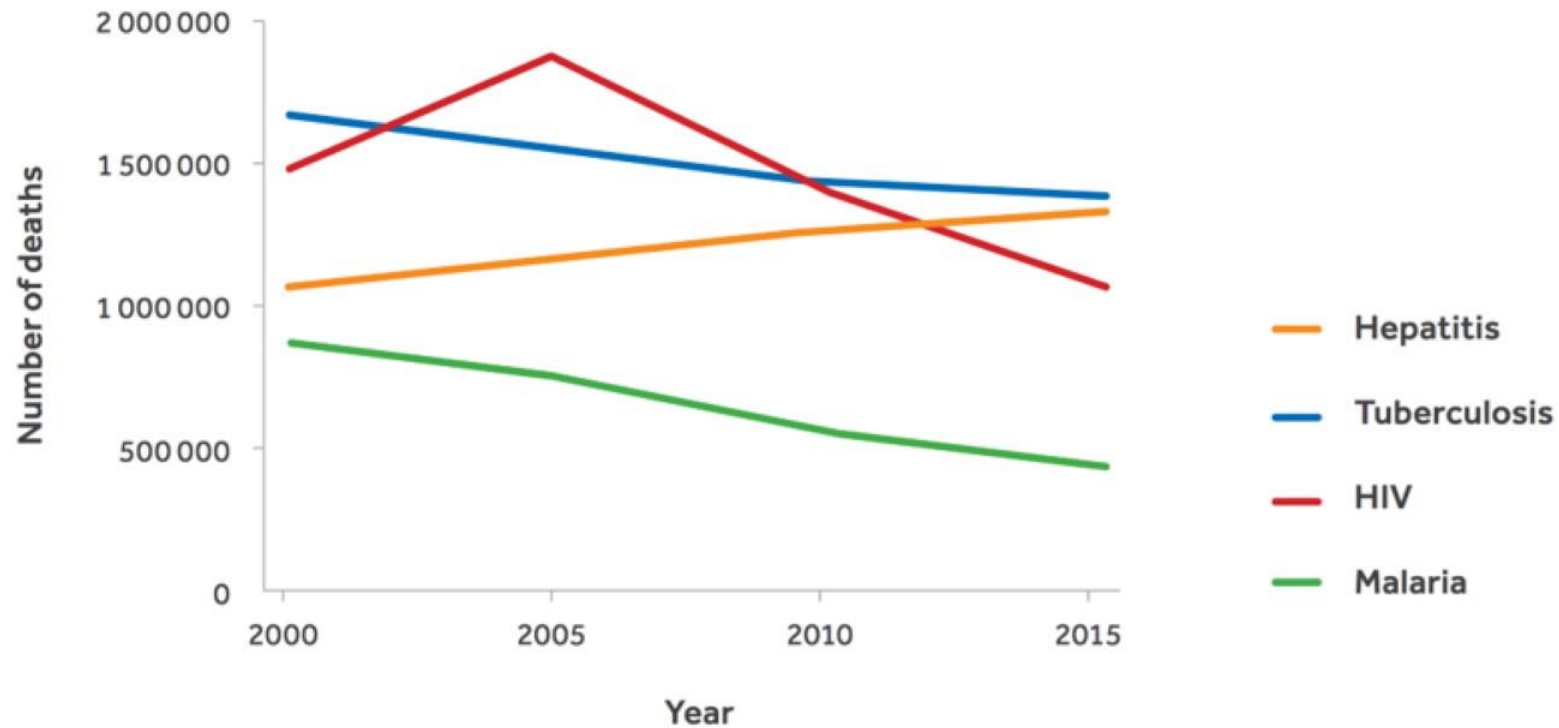
# HIV-HCV συλλοίμωξη

---

Μήνα Ψυχογυιού  
Αναπλ Καθηγήτρια Παθολογίας Λοιμώξεων  
Α΄ Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ

# Global Annual Mortality

---



# Ερώτηση 1: Ποιος είναι ο επιπολασμός του anti-HCV στο γενικό πληθυσμό στη χώρα μας;

1.  $\leq 1\%$
2. 2%
3. 3%
4. Δεν γνωρίζω

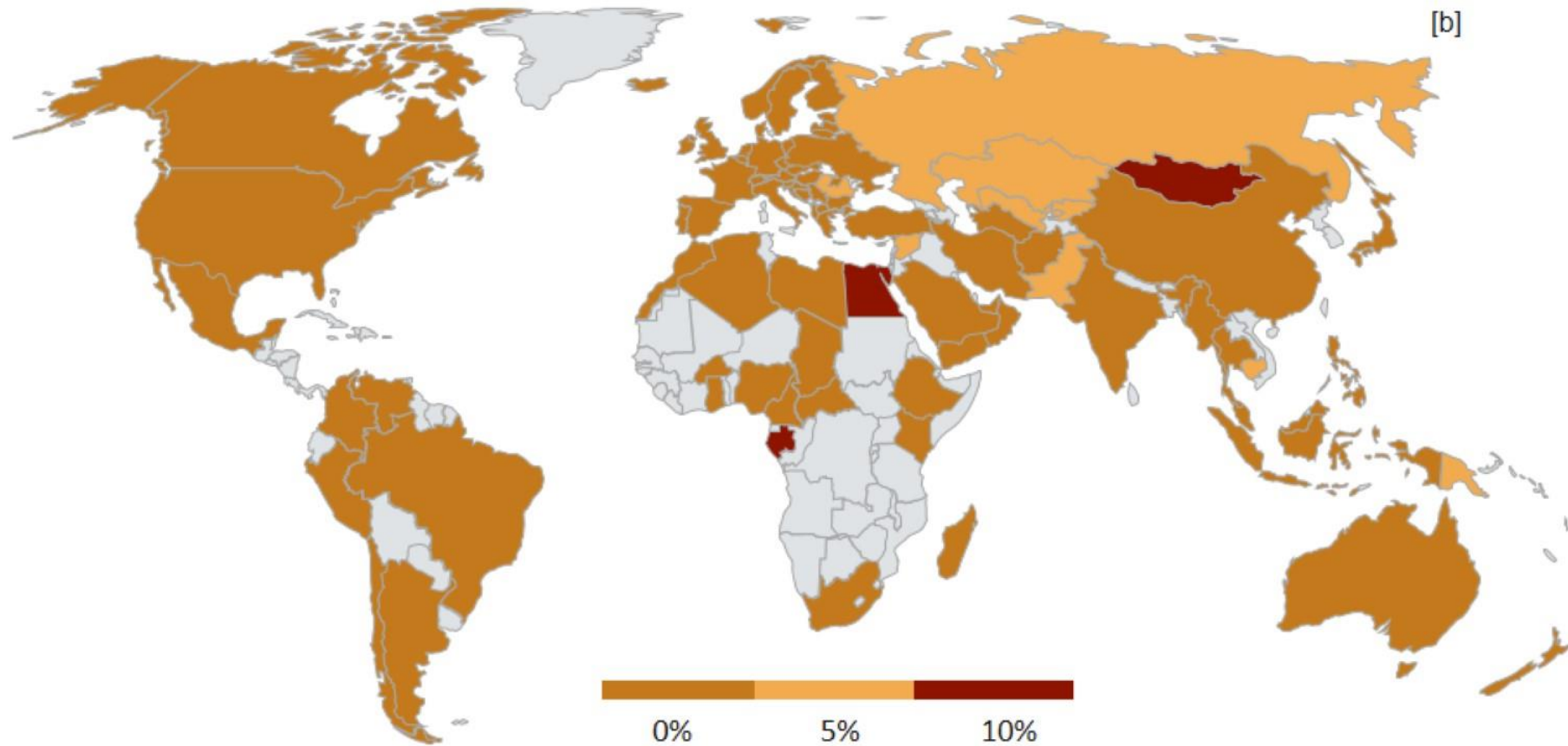
# Ερώτηση 1: Ποιος είναι ο επιπολασμός του anti-HCV στο γενικό πληθυσμό στη χώρα μας;

1.  $\leq 1\%$
2. 2%
3. 3%
4. Δεν γνωρίζω

# Worldwide HCV Prevalence (2015)

---

**Estimated Worldwide Prevalence: 71 million<sup>[a]</sup>**

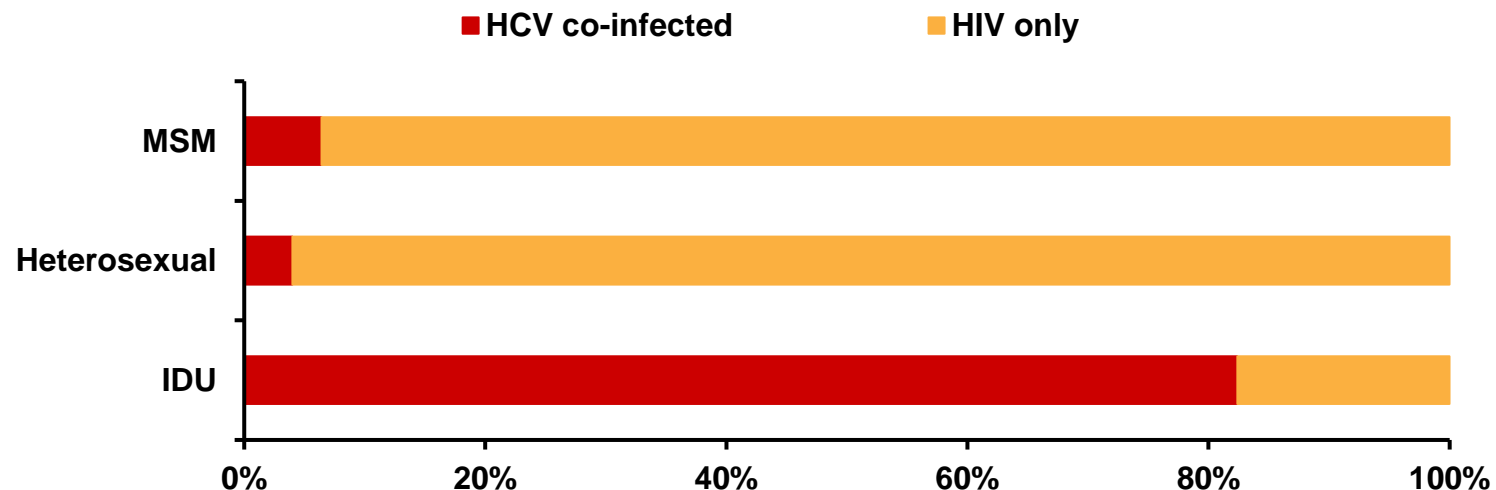


a. WHO Global Hepatitis Report 2017; b. CDA Foundation. Hepatitis C map.

# Επιδημιολογία HIV/HCV συλλοίμωξης

- 37 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ζούν με HIV, και 2.3 εκατομμύρια έχουν συλλοίμωξη με HCV<sup>1,2</sup>
- Κοινοί τρόποι μετάδοσης, συχνή η συλλοίμωξη<sup>3</sup>

*Εκτιμώμενος επιπολασμός HIV/HCV συλλοίμωξης σε διαφορετικούς πληθυσμούς<sup>2</sup>*



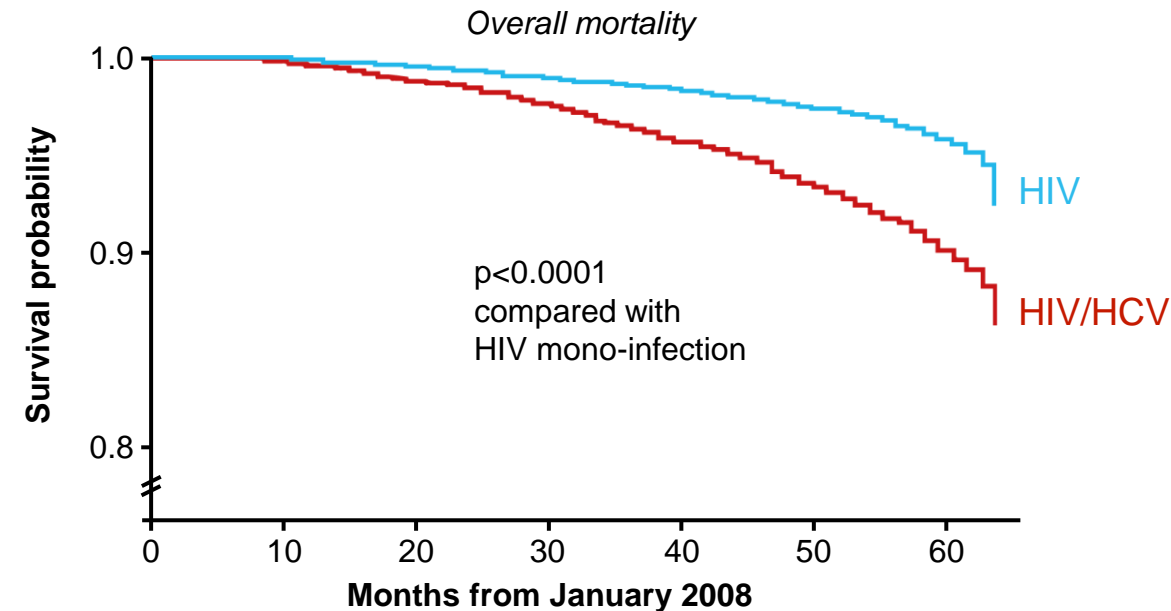
HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IDU, injection drug users; MSM, men who have sex with men

1. UNAIDS. AIDS by the numbers 2015: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf) (accessed September 2017);

2. Adapted from Platt L et al. Lancet Infect Dis 2016;16:797–808; 3. Rotman Y and Liang TJ. J Virol 2009;83:7366–7374

# Επίδραση του HCV στη θνητότητα σε PLWHIV

Retrospective, longitudinal analysis of 70,559 PLWHIV in the French National Hospital database, 2008–2012



- Υψηλότερη θνητότητα σε ασθενείς με συλλοίμωξη HIV/HCV (7.5%) έναντι (2.8%) σε ασθενείς με HIV μονολοίμωξη<sup>1</sup>
- Θνητότητα σε πιο νεαρή ηλικία σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη εξαιτίας HCV, ΗΚΚ, κίρρωσης και χρήσης ουσιών<sup>2</sup>

# Πώς μεταδίδεται ο ΗCV;

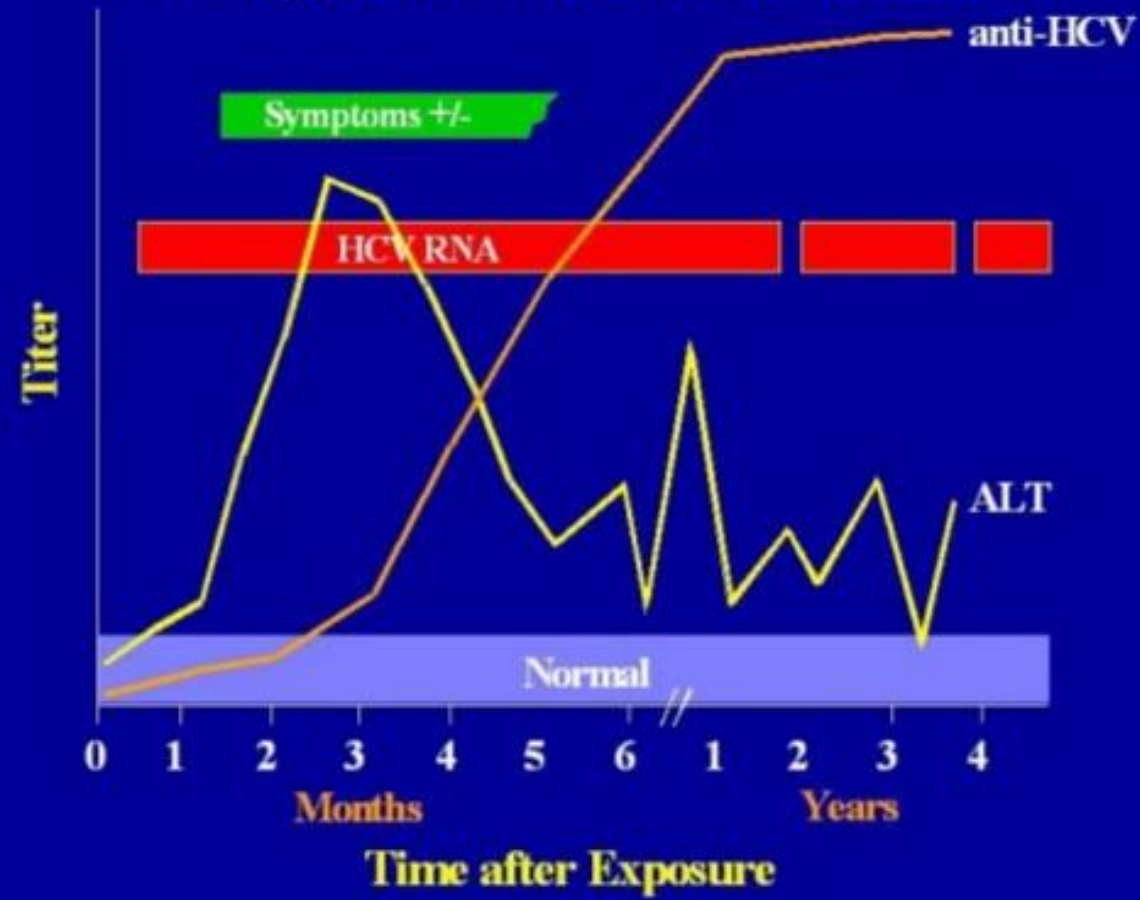
- Χρήση IV ναρκωτικών ουσιών
- Λήψη αίματος ή παραγώγων αίματος και λήψη οργάνων πριν το 1992
- Επαγγελματική έκθεση σε νοσοκομειακούς χώρους
- Αιμοκάθαρση (παλαιότερα)
- Κάθετη μετάδοση από ΗCV+ μητέρα
- Σεξουαλική μετάδοση (όχι σημαντικός κίνδυνος)



# Οξεία Ηπατίτιδα C

- Μόνο 20%–30% των ατόμων με οξεία λοίμωξη θα έχουν συμπτώματα
- Όταν υπάρξουν συμπτώματα αυτά θα είναι:
  - Πυρετός
  - Κόπωση
  - Υπέρχρωση ούρων
  - Αποχρωματισμός κοπράνων
  - Κοιλιακό άλγος
  - Απώλεια της όρεξης
  - Ναυτία
  - Έμετοι
  - Αρθραλγίες
  - Ίκτερος
- Στα άτομα που θα εμφανίσουν συμπτώματα, η μέση περίοδος εμφάνισης από την έκθεση είναι 4–12 εβδομάδες (εύρος: 2–24 εβδομάδες)

## Serologic Pattern of Acute HCV Infection with Progression to Chronic Infection

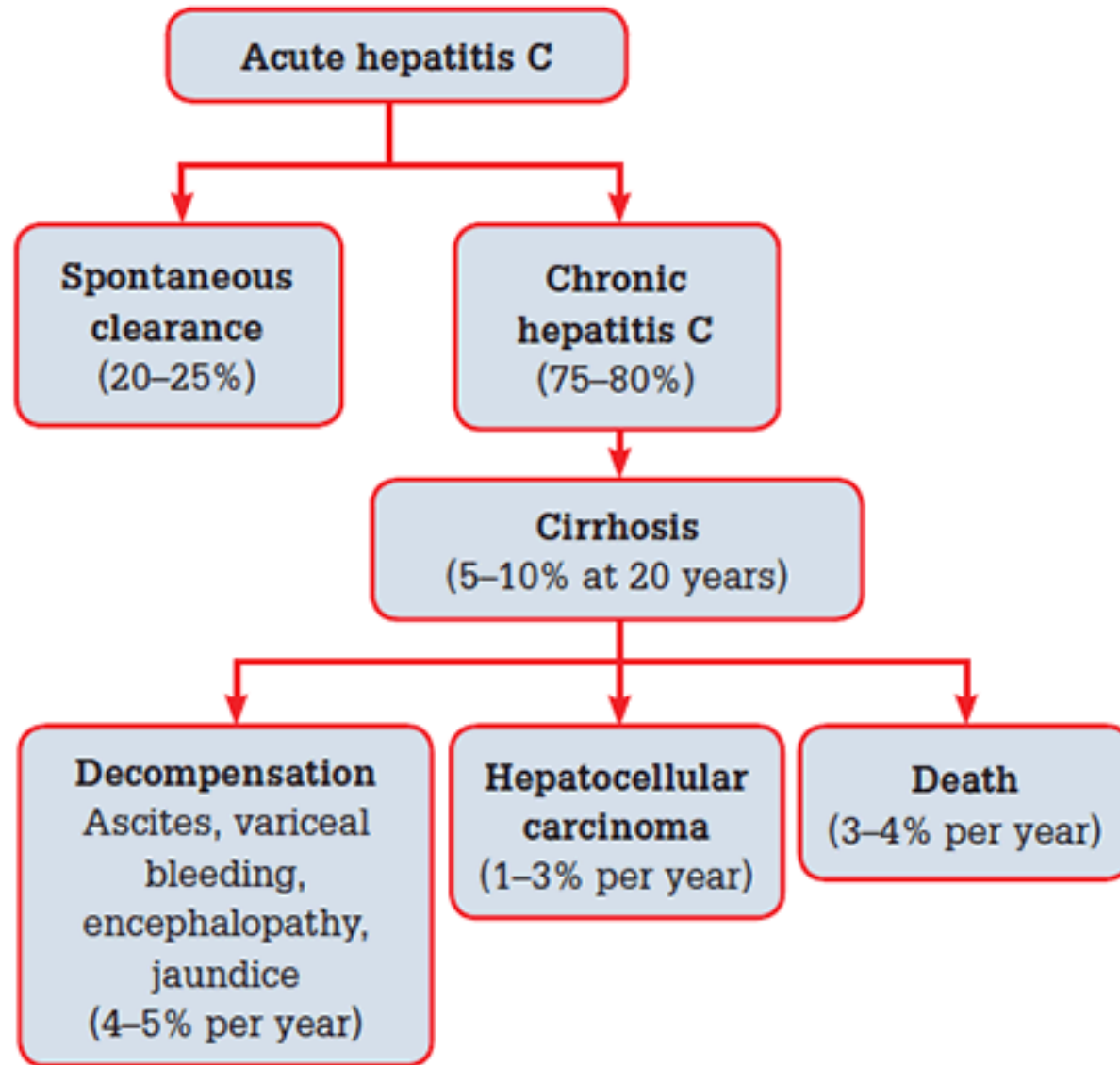


## Ερώτηση 2: Σε τι ποσοστό η οξεία ηπατίτιδα C μεταπίπτει σε χρόνια;

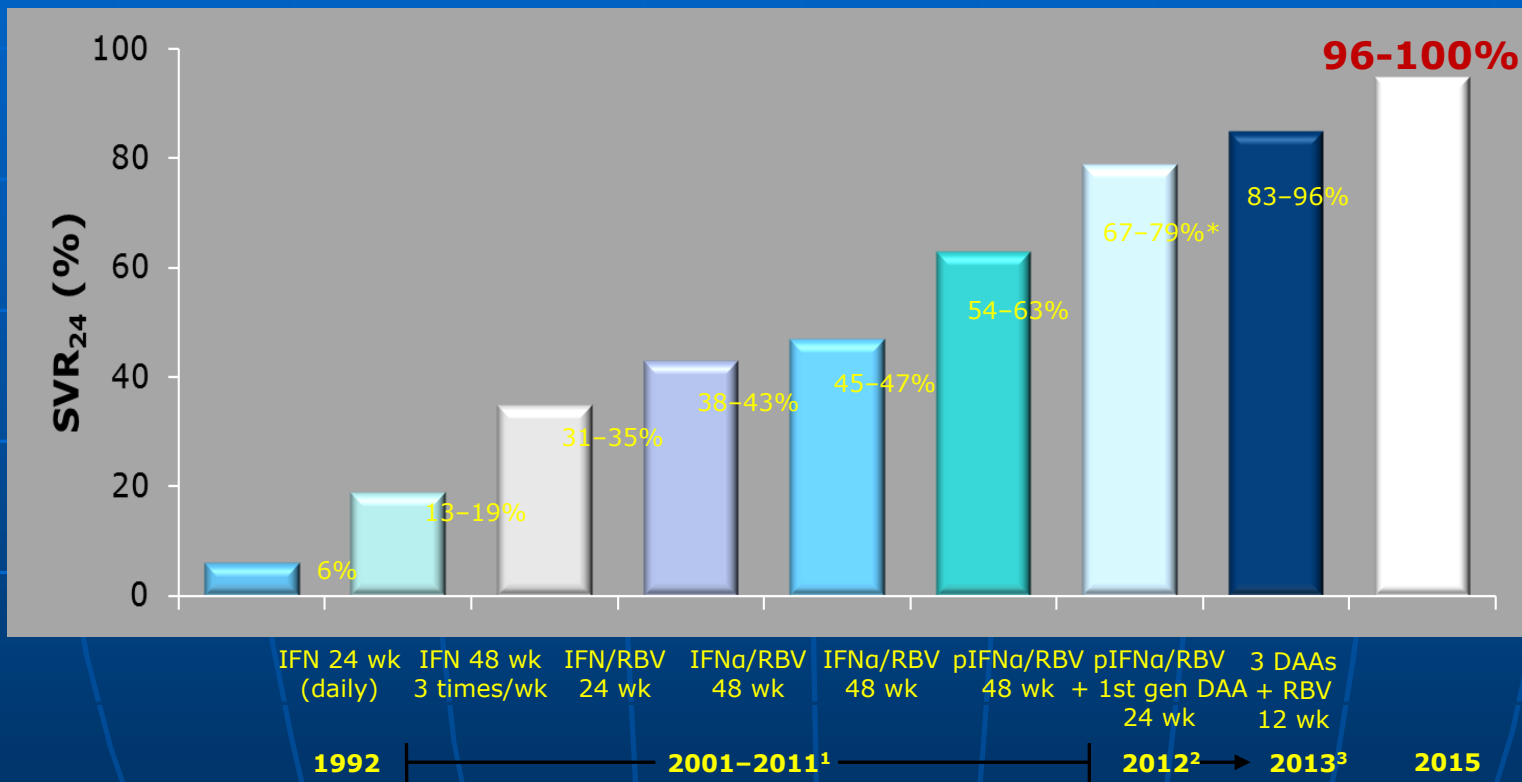
1. 20%
2. 40%
3. 60%
4. 80%
5. Δεν γνωρίζω

## Ερώτηση 2: Σε τι ποσοστό η οξεία ηπατίτιδα C μεταπίπτει σε χρόνια;

1. 20%
2. 40%
3. 60%
4. 80%
5. Δεν γνωρίζω



# HCV λοίμωξη: Ίαση στην εποχή των νέων αντιϊκών (DAAs)

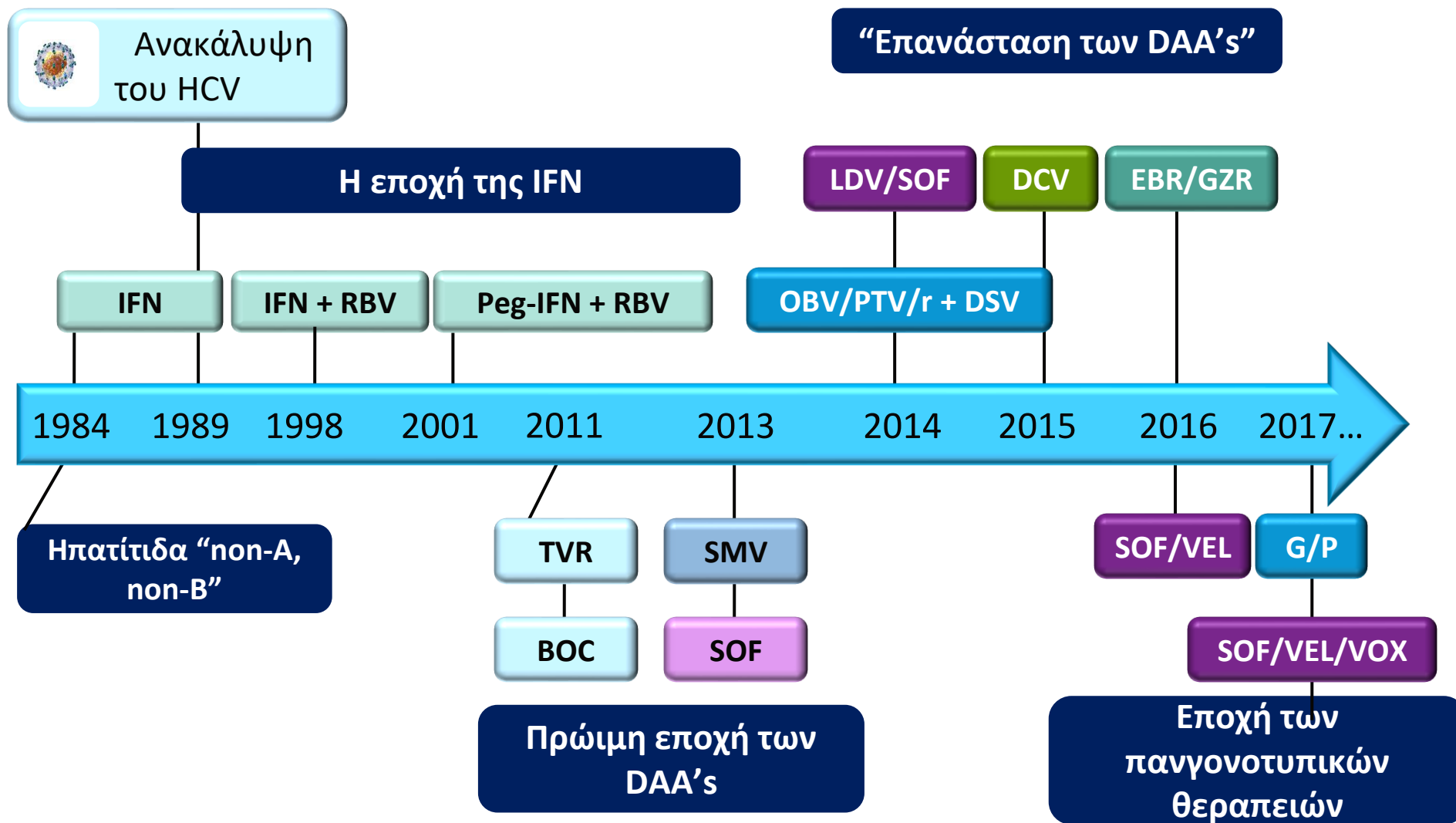


DAA, direct-acting antiviral; IFN, interferon; RBV, ribavirin

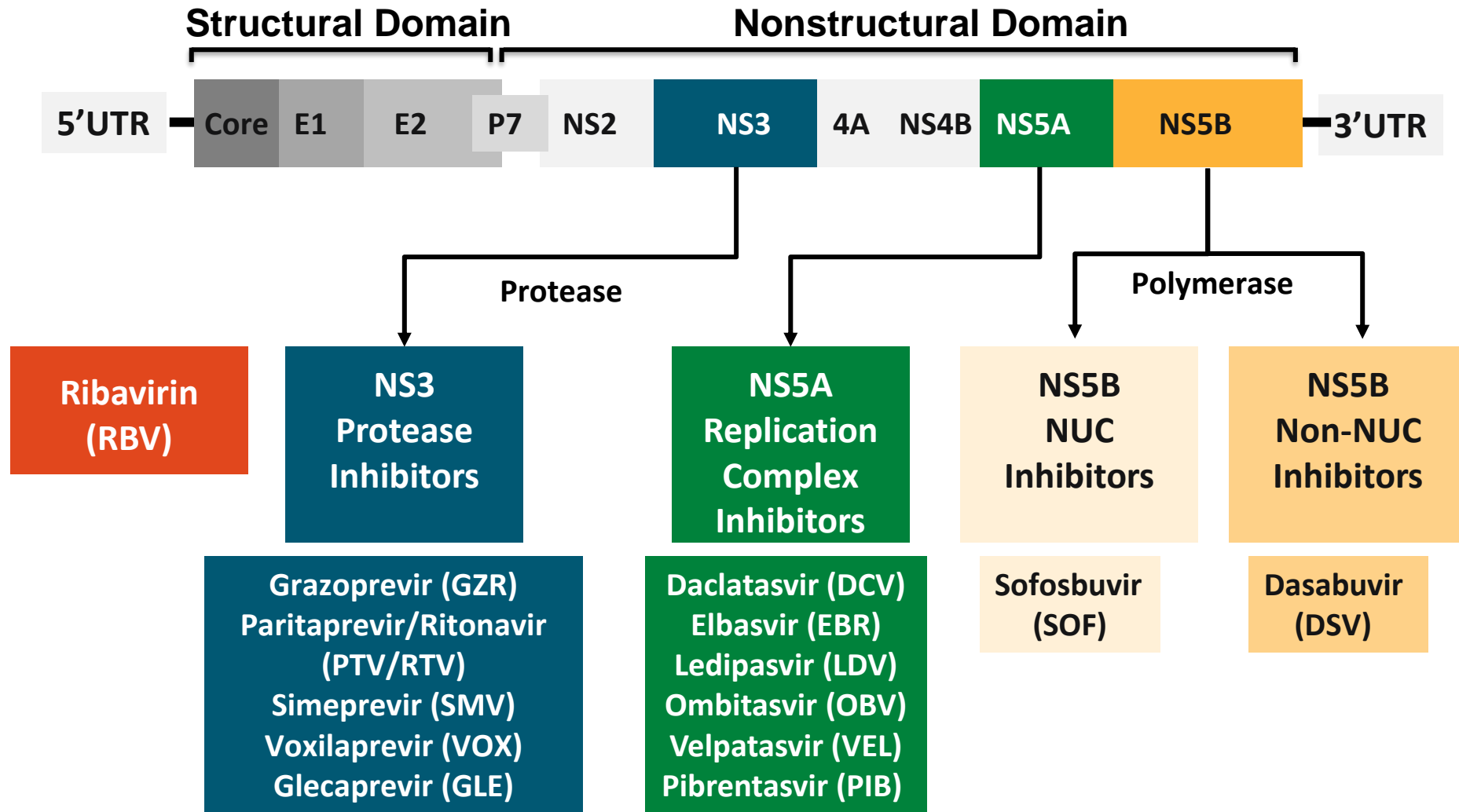
1. Adapted from Manns MP, et al. Gut 2006;55:1350-9. 2. Tran TT. Am J Manag Care 2012;18(14 Suppl):S340-9.

3. Kowdley KV et al. EASL 2013, oral 3. URL: [http://www.natap.org/2013/EASL/EASL\\_106.htm](http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_106.htm).

# Εξέλιξη της θεραπείας για τον HCV μέσα στα τελευταία 20 χρόνια



# Θεραπεία HCV: Protease, Polymerase, και NS5A Inhibitors





# Στόχοι αντιικής θεραπείας σε χρόνια ηπατίτιδα C

## Ιολογική κάθαρση



### Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR)

Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού (<10 IU/ml) τουλάχιστον στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας ή 24 μετά

# Στόχος

Η μείωση της θνητότητας από όλα τα αίτια καθώς και από τα σχετιζόμενα με το ήπαρ (τελικού σταδίου ηπατική νόσος και ΗΚΚ) και η βελτίωση της ποιότητας της ζωής

- Μείωση της νεκροφλεγμονώδους αντίδρασης
- Αναστολή της εξέλιξης της ηπατικής νόσου
- Η SVR σχετίζεται με 70% μείωση του κινδύνου για ΗΚΚ
- Η SVR σχετίζεται με 90% μείωση του κινδύνου για σχετιζόμενη με ηπατική νόσο θνητότητα και ηπατική μεταμόσχευση
- Μείωση των εξωηπατικών εκδηλώσεων (κρυσφαιριναιμική αγγειίτιδα)
- Μείωση του κινδύνου για NHL και άλλα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- **TasP (μείωση της περαιτέρω μετάδοσης)**

# Ενδείξεις Θεραπείας HCV λοίμωξης

- 1. Όλοι οι ασθενείς με HCV λοίμωξη
- *2. Χωρίς καθυστέρηση:*
  - Σημαντική ίνωση ή κίρρωση (F2-F4)
  - Εξωηπατικές εκδηλώσεις (HCV κρουσφαιριναιμία, HCV νεφροπάθεια, non-Hodgkin Λέμφωμα)
  - Child-Pugh B ή C κίρρωση με ένδειξη μεταμόσχευσης
  - Ηπατική μεταμόσχευση
  - HBV συλλοίμωξη, διαβήτης
  - Άτομα με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της νόσου (PWID, MSM, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, HD, κρατούμενοι σε σωφρονιστικά ιδρύματα)

# Φυσική ιστορία ηπατικής νόσου

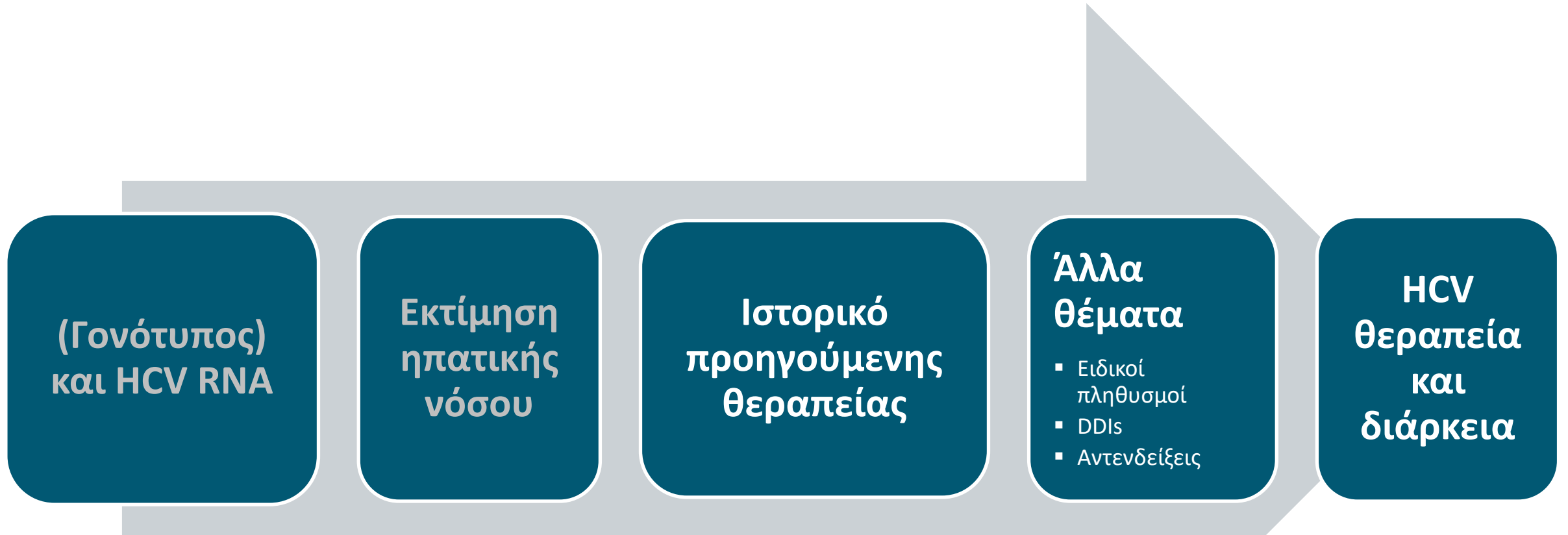


# Αξιολόγηση προ θεραπείας

(Γονότυπος) και  
HCV RNA

Εκτίμηση  
ηπατικής νόσου

# HCV Workup προ Θεραπείας



# EASL Recommendations on the Treatment of Hepatitis C 2018

Genotype	Pangenotypic Regimens			Genotype-Specific Regimens		
	SOF/ VEL	GLE/PIB	SOF/ VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	3D
Genotype 1a	Yes	Yes	No*	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>b</sup>	No
Genotype 1b	Yes	Yes	No*	Yes	Yes	Yes
Genotype 2	Yes	Yes	No*	No	No	No
Genotype 3	Yes <sup>c</sup>	Yes	Yes <sup>d</sup>	No	No	No
Genotype 4	Yes	Yes	No*	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>e</sup>	No
Genotype 5	Yes	Yes	No*	Yes <sup>a</sup>	No	No
Genotype 6	Yes	Yes	No*	Yes <sup>a</sup>	No	No

\*Triple combination therapy efficacious but not useful due to the efficacy of double combination regimens.

<sup>a</sup>Treatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.

<sup>b</sup>Treatment-naïve and treatment-experienced patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with an HCV RNA level  $\leq 800,000$  IU/mL (5.9 Log<sub>10</sub> IU/mL).

<sup>c</sup>Treatment-naïve and treatment-experienced patients without cirrhosis.

<sup>d</sup>Treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.

<sup>e</sup>Treatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with an HCV RNA level  $\leq 800,000$  IU/mL (5.9 Log<sub>10</sub> IU/mL).

European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2018;69:461-511.

# Επιλογές το 2018-2019: AASLD/IDSA- EASL θεραπευτικά σχήματα HCV

Regimen	Approved Genotypes
Elbasvir/grazoprevir	1, 4
Ledipasvir/sofosbuvir	1, 4, 5, 6
Sofosbuvir/velpatasvir	1, 2, 3, 4, 5, 6
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	1, 2, 3, 4, 5, 6
Glecaprevir/pibrentasvir	1, 2, 3, 4, 5, 6

- Ένα χάπι ή 3-χάπια, μια φορά ημερησίως
  - Αποτελεσματική θεραπεία για κάθε γονότυπο
  - **Θεραπευτικά ποσοστά > 95% ή και υψηλότερα, ακόμη και χωρίς ribavirin**
- 
- Διάρκεια θεραπείας 8-12 εβδομάδες για όλους τους πρωτοθεραπευόμενους, μη κίρρωτικούς ασθενείς



# Treatment recommendations for TN and TE\* patients without cirrhosis

		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/ VOX	LDV/SOF	GZR/EBR	OBV/PTV/r+ DSV
GT1a	TN	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)	No
GT1b	TN	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	TE	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
GT2	TN	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	No	No
GT3	TN	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No
GT4	TN	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	No	No
GT5	TN	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	No	No
GT6	TN	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	TE	12 wk	8 wk	No	No	No	No

## Treatment recommendations for TN and TE patients with compensated cirrhosis

		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	LDV/SOF	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
GT1a	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
GT1b	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	TE	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
GT2	TN	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No
GT3	TN	No	12 wk	12 wk	No	No	No
	TE	No	16 wk	12 wk	No	No	No
GT4	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No
GT5	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No
GT6	TN	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	TE	12 wk	12 wk	No	No	No	No

# Sofosbuvir/Velpatasvir

## ■ Φαρμακολογία

- SOF: NS5B polymerase inhibitor
- VEL: NS5A inhibitor

## ■ Φαρμακοκινητική

- **Όχι σε eGFR < 30 mL/min**

## ■ Δοσολογία

- 1 tablet καθημερινά
- ± Ribavirin

## ■ DDIs

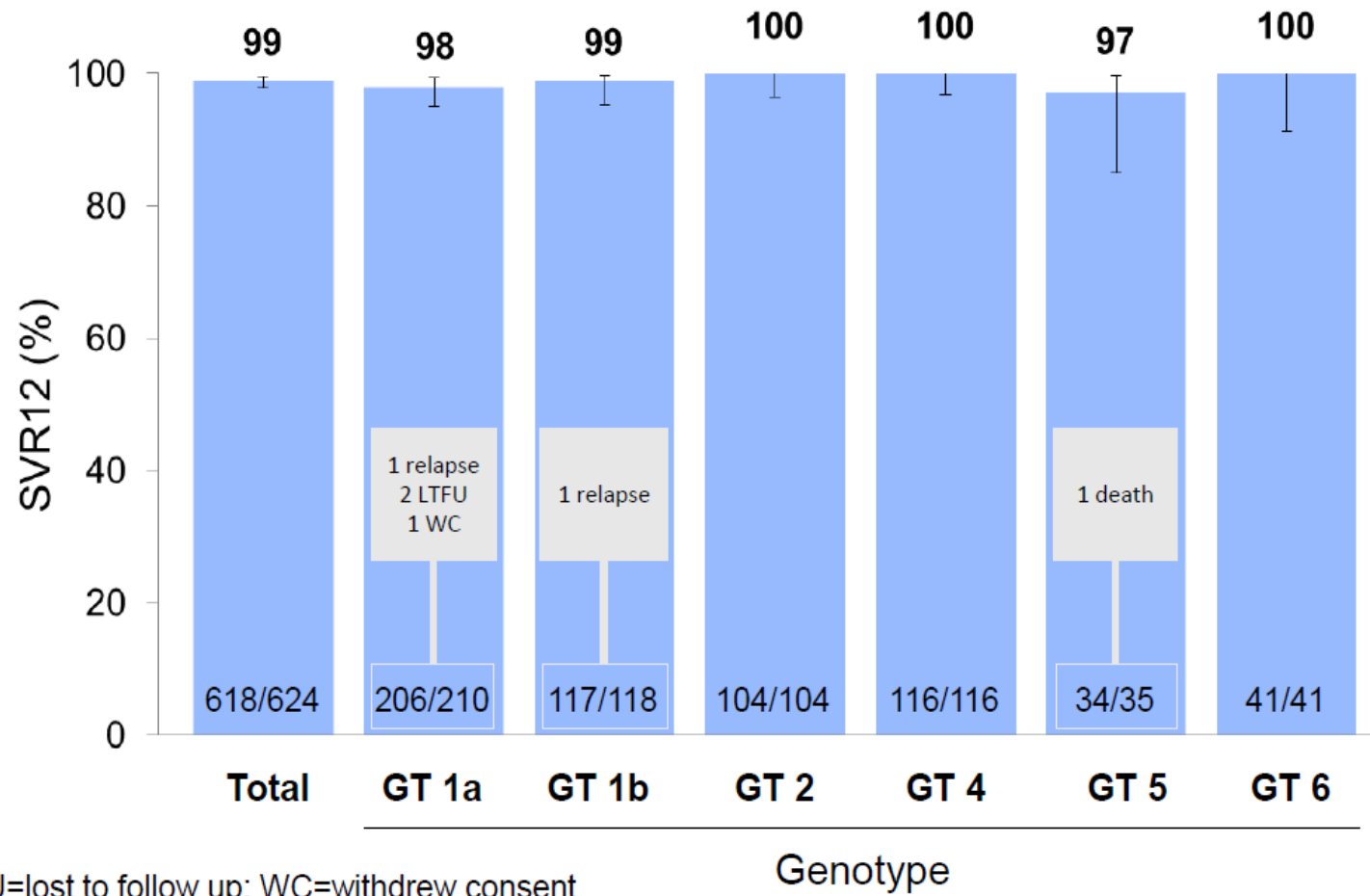
- **Acid-reducing agents (antacids, PPIs, H<sub>2</sub> blockers)**
- Anticonvulsants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital)
- Rifampin
- St John's wort

## ■ Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία
- **Βραδυκαρδία (με amiodarone)**

ASTRAL-1 (SOF/VEL x 12 weeks)

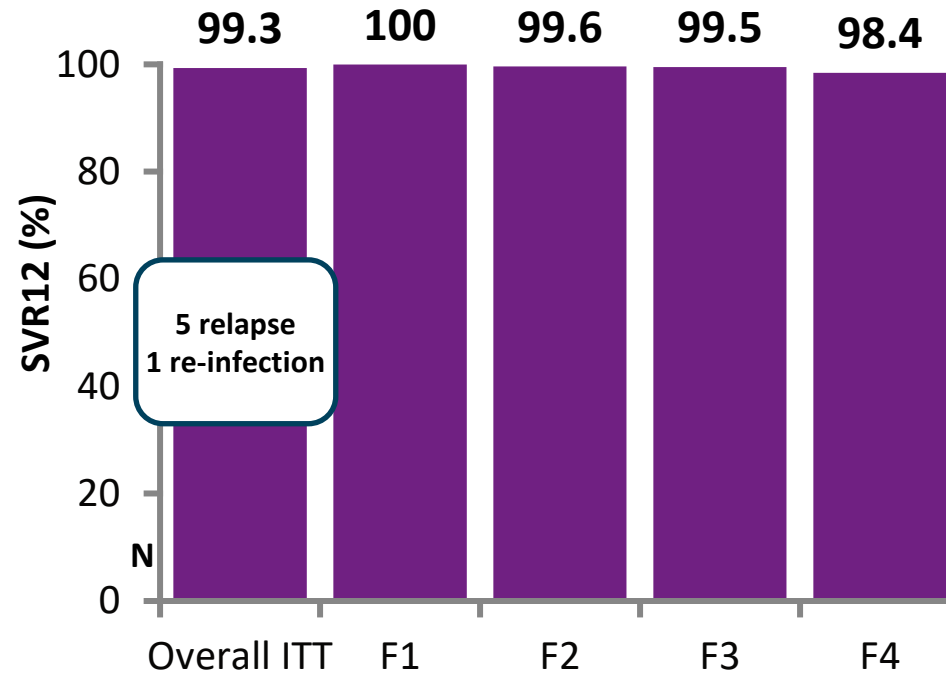
## SOF/VEL for 12 Weeks in GT 1, 2, 4, 5 and 6 HCV: SVR by Genotype



LTFU=lost to follow up; WC=withdrew consent

# Υψηλά ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση – Θεραπεία με SOF/VEL για 12w

A real-world analysis of HCV GT1–4-infected patients with or without cirrhosis who initiated SOF/VEL for 12 weeks at Italian (Puglia) clinics from May 15 to November 1, 2017 (N = 909\*)



Safety	N = 909
Any emergent AE	74
Discontinuation of treatment	0
Deaths after post-treatment Week 12	2

SOF/VEL for 12 weeks is an effective treatment option regardless of baseline fibrosis status and genotype

ITT, Intent-to-Treat.

\* 3% of patients were CP A6/B7–9 and received SOF/VEL + RBV for 12 weeks.

Mangia A, et al. *J Hepatol* 2018; **68**: S273–S274.

# Glecaprevir/Pibrentasvir

## ■ Φαρμακολογία

- GLE: NS3/4A protease inhibitor
- PIB: NS5A inhibitor

## ■ Φαρμακοκινητική

- CYP3A
- **Μπορεί να δοθεί σε νεφρική ανεπάρκεια**

## ■ Δοσολογία

- 3 tablets καθημερινά με φαγητό

## ■ DDIs

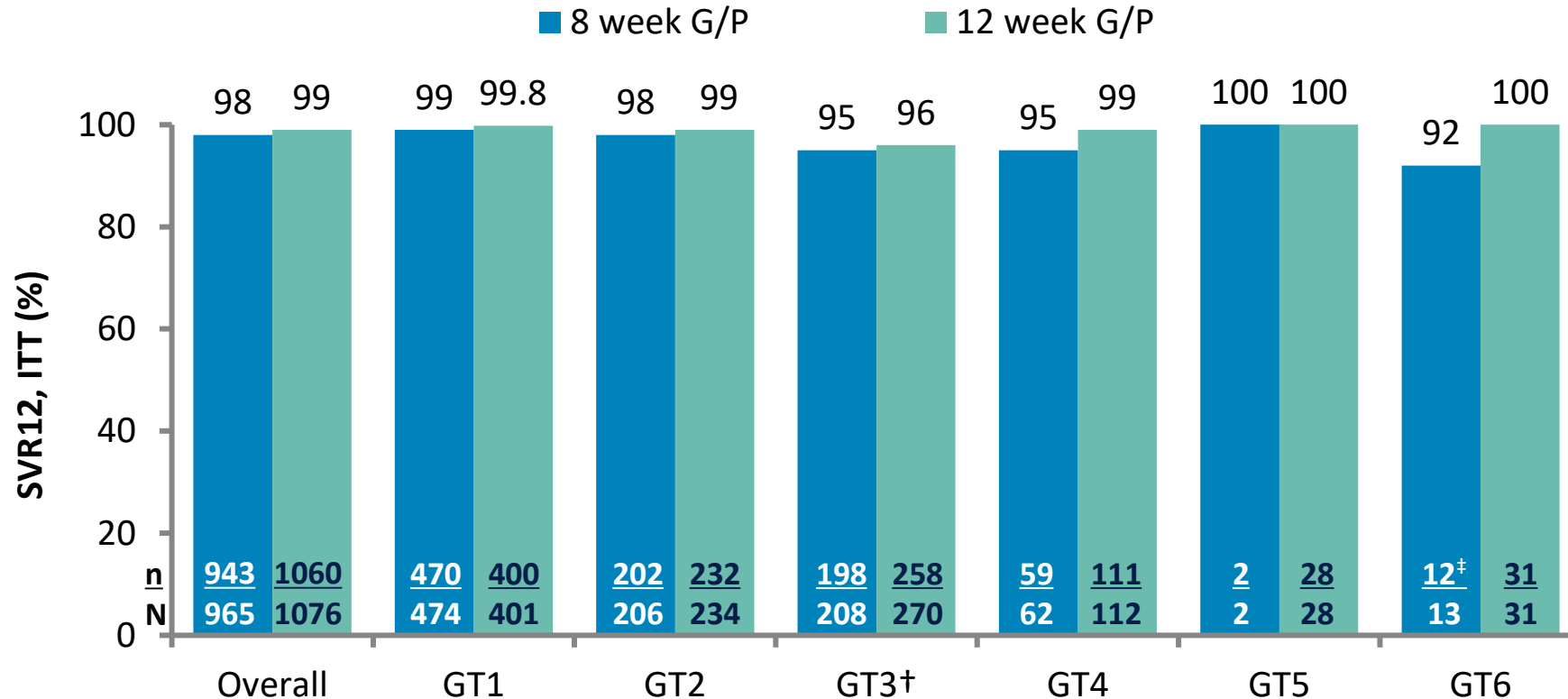
- Rifampin/atazanavir
- Carbamazepine/phenytoin
- Efavirenz
- Statins
- St John's wort

## ■ Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κεφαλαλγία, κόπωση, ναυτία, διάρροια, εξασθένιση
- Αύξηση bilirubin/ALT
- **Δεν συνιστάται σε CTP class B; Αντένδειξη σε CTP class C**

# 8 and 12 Weeks of G/P in HCV Genotype 1–6 Infected Patients without Cirrhosis (Efficacy ITT)

Integrated efficacy analysis of 8 or 12 weeks' G/P treatment in non-cirrhotic patients with GT1–6 infection across nine phase 2 or 3 clinical trials\*



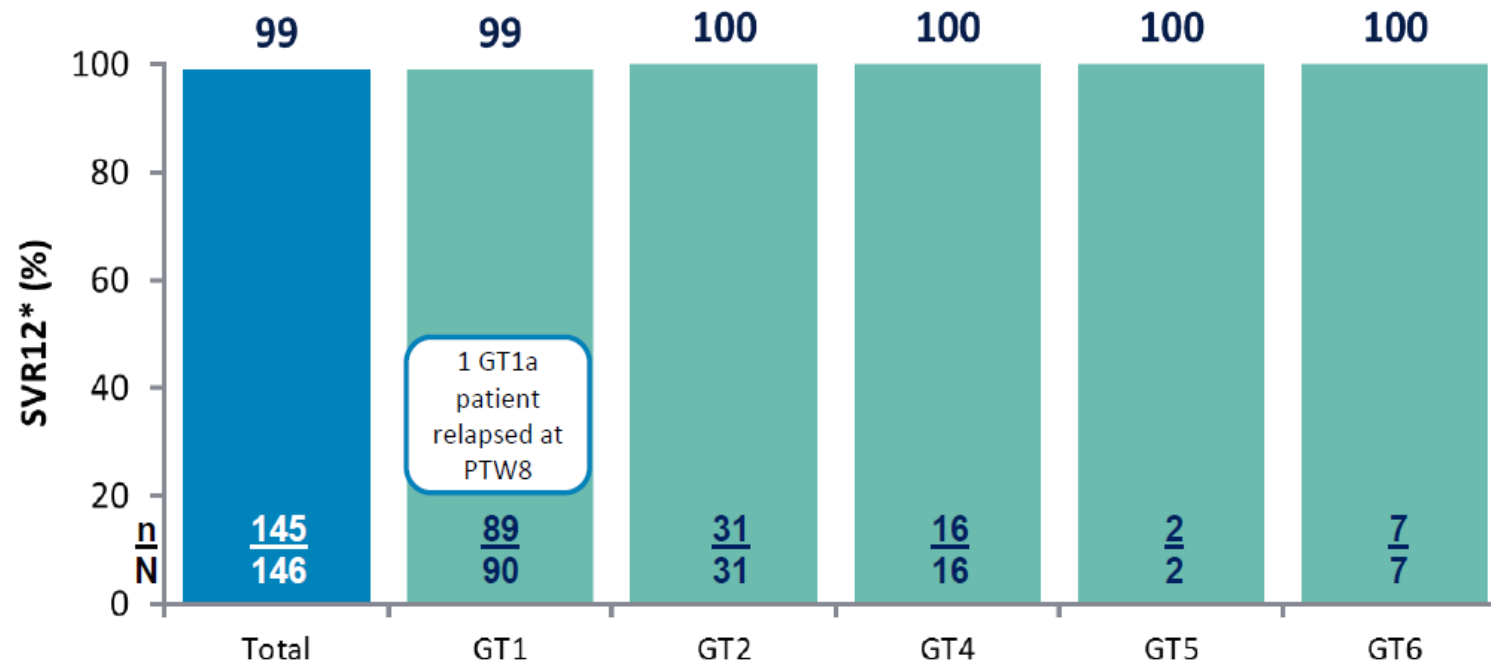
ITT, intent-to-treat.

\* EXPEDITION-2 and-4, ENDURANCE 1, 2, 3 and 4, SURVEYOR-I Part 2, SURVEYOR-II Parts 1, 2, and 4;

<sup>†</sup> All GT3 patients were treatment-naive;

<sup>‡</sup> Patient missing SVR data returned after post-treatment week 12 and had achieved HCV RNA <lower limit of quantification.

## EXPEDITION-I: 12-week G/P for of Chronic HCV GT1, 2, 4, 5 or 6 Infection in Adults with Compensated Cirrhosis (Efficacy)



**G/P treatment achieved high SVR rates regardless of baseline patient or viral characteristics**

d/c, discontinuation; PTW, post-treatment Week; RAS, resistance-associated substitution.

\* SVR12 ITT and mITT are the same.

Forns X, et al. Lancet ID 2017; 17:1062–1068.



# Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

## ▪ Φαρμακολογία

- SOF: NS5B polymerase inhibitor
- VEL: NS5A inhibitor
- VOX: NS3/4A protease inhibitor

## ▪ Φαρμακοκινητική

- SOF μεταβολίζεται μέσω νεφρών
- VEL/VOX CYP3A και CYP2B/C
- **Όχι σε eGFR < 30 mL/min**

## ▪ Δοσολογία

- 1 tablet καθημερινά με φαγητό

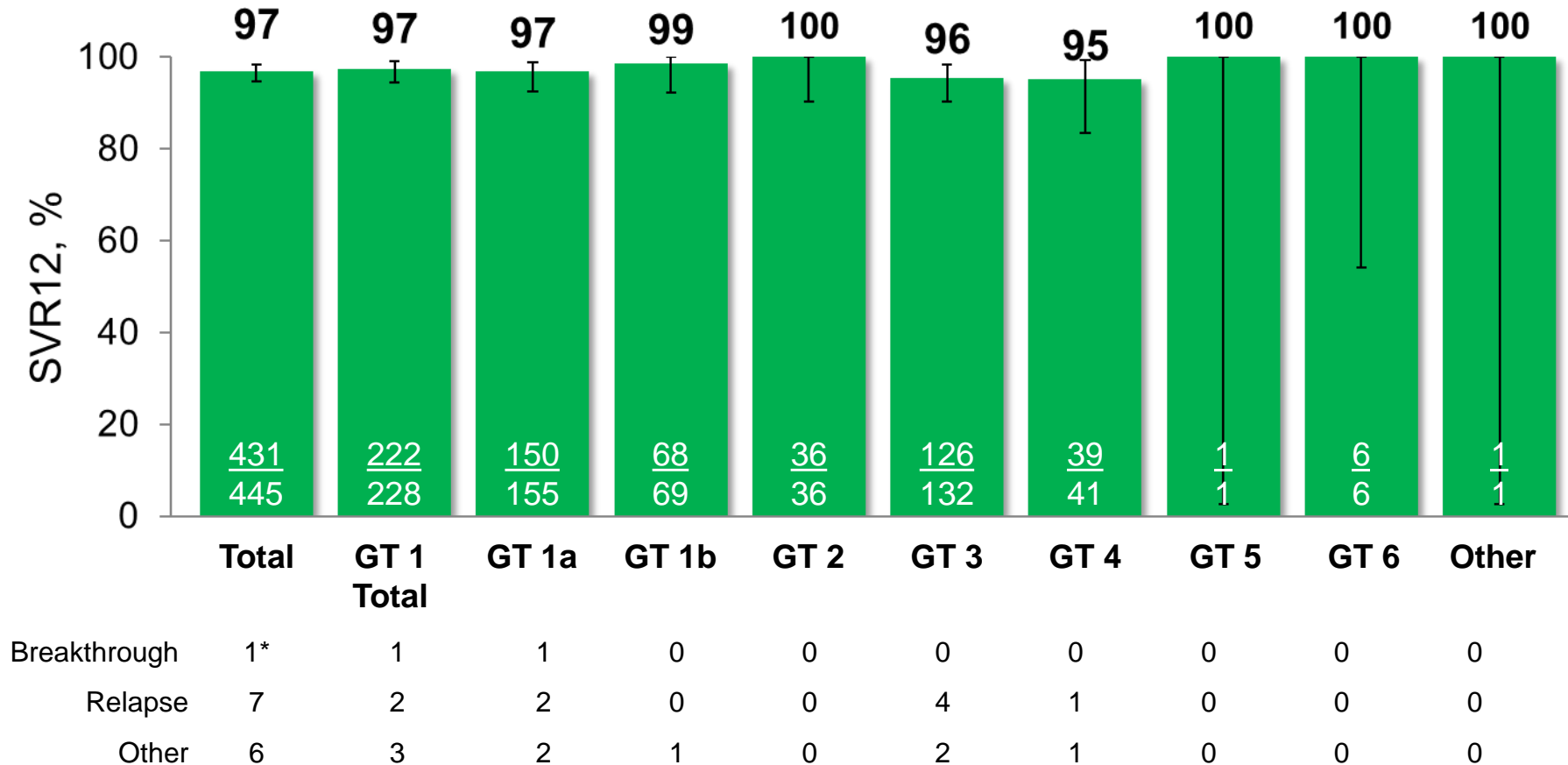
## ▪ DDIs

- **Acid-reducing agents (antacids, PPIs, H<sub>2</sub> blockers)**
- Anticonvulsants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital)
- Rifampin/rifabutin

## ▪ Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, διάρροια
- **Βραδυκαρδία (με amiodarone)**
- **Όχι σε μη αντιροπούμενη κίρρωση (CTP class B or C)**

## Efficacy of SOF/VEL/VOX for 12 Weeks in DAA-Experienced Patients



**The SVR12 rate was 97% (431/445) in DAA-experienced patients treated with SOF/VEL/VOX for 12 weeks; Rates were similar regardless of genotype**

## Treatment recommendations for HCV patients with decompensated cirrhosis

- **Protease inhibitors** are contraindicated
- **SOF/LDV, SOF/VEL**: the only DAA options
- **Addition of RBV** increases the SVR rates

# HCV in patients with renal impairment

	Drug doses in reduced Creatinine Clearance (CrCl)
Ribavirin	200/400 mg /24/24h - CrCl 30-50 ml/min 200 mg /24h - CrCl <30 ml/min
Sofosbuvir (/Ledipasvir, /Velpatasvir, /Velpatasvir/Voxilaprevir)	No change for CrCl ≥30 ml/min <u>Contraindicated for CrCl &lt;30 ml/min</u>
Paritaprevir/r/Ombitasvir, Dasabuvir	No change
Grazoprevir/Elbasvir	No change
Glecaprevir/Pibrentasvir	No change

# Θεραπεία του HIV και του HCV σε ασθενείς με συλλοίμωξη

- Όλοι οι ασθενείς με HIV χρειάζεται να θεραπεύονται με **αποτελεσματική ART**, ιδιαίτερα οι ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη<sup>[1,2]</sup>
  - Η HIV λοίμωξη συσχετίζεται με με εξέλιξη της HCV ηπατικής νόσου <sup>[2]</sup>
- **Η θεραπεία του HCV** αποτελεί προτεραιότητα σε ασθενείς με HCV/HIV συλλοίμωξη<sup>[3]</sup>
  - Η αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα HCV DAAs σε ασθενείς με συλλοίμωξη είναι παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με μονολοίμωξη HCV
  - Η θεραπεία και των δύο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κυρίως ως προς τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

# Πριν την έναρξη Θεραπείας

## ■ HCV workup

- HCV Γονότυπος
- HCV RNA
- Στάδιο ηπατικής νόσου
  - Child-Pugh score
  - HCC screening
  - Fibroscan
- Προηγούμενες θεραπείες
- HBV συλλοίμωξη

## ■ HIV workup

- HIV-1 RNA
- HLA\*B-5701
- CD4
- Γονοτυπική αντοχή

## ■ Συμπληρωματικά

- CrCl
- Άλλα φάρμακα
- Συννοσηρότητες

# Σκέψεις πριν την επιλογή HAART

- Στάδιο κατά CDC (AIDS, ευκαιριακές λοιμώξεις)
- HIV-RNA > 100.000c/ml
- Γονοτυπική αντοχή
- Συννοσηρότητες (φυματίωση, HCV, HBV)
- HLA-B\*5701
- Αλληλεπιδράσεις με συγχορηγούμενα/ λαμβανόμενα φάρμακα
- Ανεπιθύμητες ενέργειες (ηπατοτοξικότητα)
- Ανάγκη λήψης φαρμάκων μαζί με τροφή, αριθμός χαπιών
- Αναμενόμενη συμμόρφωση
- Εγκυμοσύνη
- Κόστος

# HIV/HCV Drug–Drug Interactions

ARV(s)	GLE/PIB	GZR/EBR	SOF/LDV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
ATV + (RTV or COBI)	X	X	✓*	✓*	X
DRV + (RTV or COBI)	X	X	✓*	✓*	✓*†‡
LPV + RTV	X	X	✓*	✓*	X
EFV	X	X	✓*	X	X
RPV	✓	✓	✓*	✓	✓
BIC	–§	–§	✓†	✓†	✓†
DTG	✓	✓	✓*	✓	✓
RAL	✓	✓	✓	✓	✓
EVG/COBI/FTC/TDF	✓*†	X	X	✓*	✓*†
EVG/COBI/FTC/TAF	✓†	X	✓	✓	✓†
3TC/ABC	✓	✓	✓	✓	✓
TAF or TDF	✓	✓	✓*	✓*	✓*

\*Monitor for tenofovir toxicity if used with TDF. †No clinically significant drug interaction per prescribing information. ‡Guidelines recommend monitoring liver enzymes owing to lack of clinical safety data. §No information in prescribing information.





# Ασθενής 1: Υπό HAART, σκέψεις για HCV DAA

48 ετών με HIV και χρόνια HCV λοίμωξη

## ■ HIV

- HAART: DRV/RTV + FTC/TDF
- HIV-1 RNA < 20 copies/mL
- CD4 : 800 cells/mm<sup>3</sup>
  
- HLA-B\*5701 (-)

## ■ HCV

- Πρωτοθεραπευόμενος, GT1a
- HCV RNA 1.43 million IU/mL
- Ελαστογραφία 8.8 kPa (~ F2)
  
- eGFR = 75 mL/min
- HBsAg (-)

## Ερώτηση 3: Τι θα επιλέγατε; (περισσότερες από μια επιλογές)

1. Αλλαγή της HAART και άμεση έναρξη GLE/PIB για 8 εβδομάδες
2. Αλλαγή της HAART, αναμονή 4 εβδομάδες και έναρξη GLE/PIB για 8 εβδομάδες
3. Αλλαγή της HAART, αναμονή 4 εβδομάδες και SOF/VEL για 12 εβδομάδες
4. Παραμονή στην ήδη λαμβανόμενη HAART και SOF/LED για 8 εβδομάδες

# HIV/HCV Drug–Drug Interactions

ARV(s)	GLE/PIB	GZR/EBR	SOF/LDV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
ATV + (RTV or COBI)	X	X	✓*	✓*	X
DRV + (RTV or COBI)	X	X	✓*	✓*	✓*†‡
LPV + RTV	X	X	✓*	✓*	X
EFV	X	X	✓*	X	X
RPV	✓	✓	✓*	✓	✓
BIC	✓	✓	✓	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>†</sup>
DTG	✓	✓	✓*	✓	✓
RAL	✓	✓	✓	✓	✓
EVG/COBI/FTC/TDF	✓* <sup>†</sup>	X	X	✓*	✓* <sup>†</sup>
EVG/COBI/FTC/TAF	✓ <sup>†</sup>	X	✓	✓	✓ <sup>†</sup>
3TC/ABC	✓	✓	✓	✓	✓
TAF or TDF	✓	✓	✓*	✓*	✓*

Συγχρόνηση HCV και HIV PIs δεν συνιστάται

\*Monitor for tenofovir toxicity if used with TDF. <sup>†</sup>No clinically significant drug interaction per prescribing information. <sup>‡</sup>Guidelines recommend monitoring liver enzymes owing to lack of clinical safety data. <sup>§</sup>No information in prescribing information.

# HIV/HCV Drug–Drug Interactions

ARV(s)	GLE/PIB	GZR/EBR	SOF/LDV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
ATV + (RTV or COBI)	X	X	✓*	✓*	X
DRV + (RTV or COBI)	X	X	✓*	✓*	✓*†‡
LPV + RTV	X	X	✓*	✓*	X
EFV	X	X	✓*	X	X
RPV	✓	✓	✓*	✓	✓
BIC	–§	–§	✓†	✓†	✓†
DTG	✓	✓	✓*	✓	✓
RAL	✓	✓	✓	✓	✓
EVG/COBI/FTC/TDF	✓*†	X	✓	✓	✓†
EVG/COBI/FTC/TAF	✓†	X	✓	✓	✓†
3TC/ABC	✓	✓	✓	✓	✓
TAF or TDF	✓	✓	✓*	✓*	✓*

**Συγχορήγηση LDV ή VEL με TDF, αλλά όχι TAF, χρίζει παρακολούθησης νεφρικής λειτουργίας**



\*Monitor for tenofovir toxicity if used with TDF. †No clinically significant drug interaction per prescribing information. ‡Guidelines recommend monitoring liver enzymes owing to lack of clinical safety data. §No information in prescribing information.

## Ερώτηση 3: Τι θα επιλέγατε; (περισσότερες από μια επιλογές)

1. Αλλαγή της HAART και άμεση έναρξη GLE/PIB για 8 εβδομάδες
2. Αλλαγή της HAART, αναμονή 4 εβδομάδες και έναρξη GLE/PIB για 8 εβδομάδες
3. Αλλαγή της HAART, αναμονή 4 εβδομάδες και SOF/VEL για 12 εβδομάδες
4. Παραμονή στην ήδη λαμβανόμενη HAART και SOF/LED για 8 εβδομάδες

## Ασθενής 2: Ταυτόχρονη θεραπεία HIV και HCV συλλοίμωσης

- 38 ετών
  - Χρήση ενδοφλεβίων ουσιών. Τώρα σε πρόγραμμα υποκατάστασης οπιοειδών
  - eGFR 55 mL/min
- **HIV**
  - Προηγούμενη θεραπεία με EFV/TDF/FTC
  - CD4 385 cells/mm<sup>3</sup> και HIV RNA 54,340 copies/mL
- **HCV**
  - HCV γονότυπος 3a και HCV RNA = 1.5 million IU/mL
  - Ελαστογραφία: στάδιο F3
  - HBsAg (-)

## Ερώτηση 4: Τι θα επιλέγατε;

1. Έναρξη του ίδιου σχήματος HAART και άμεση έναρξη GLE/PIB για 8 εβδομάδες
2. Αλλαγή της HAART, αναμονή 4 εβδομάδες και έναρξη GLE/PIB για 8 εβδομάδες
3. Αλλαγή HAART, αναμονή 4 εβδομάδες και SOF/VEL για 12 εβδομάδες
4. Άλλη επιλογή

# AASLD/IDSA Κατευθυντήριες οδηγίες για HCV θεραπεία σε HCV/HIV συλλοίμωξη

Regimen by HCV GT	Duration, Wks	No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis <sup>‡</sup>	eGFR < 30 mL/min
1, 4	8	GLE/PIB	–	GLE/PIB <sup>  </sup>
	12	GZR/EBR,* SOF/LDV, <sup>†</sup> SOF/VEL	GLE/PIB, GZR/EBR,* SOF/LDV, SOF/VEL	GZR/EBR
2, 3	8	GLE/PIB	–	GLE/PIB <sup>  </sup>
	12	SOF/VEL	GLE/PIB, SOF/VEL <sup>§</sup>	–
5, 6	8	GLE/PIB	–	GLE/PIB <sup>  </sup>
	12	SOF/LDV, SOF/VEL	GLE/PIB, SOF/LDV, SOF/VEL	–

\*If GT1a with BL NS5A RASs for EBR, 12 wks not recommended; can increase duration to 16 wks with RBV (alternative). <sup>†</sup>Some data to support 8 wks in GT1, but 8 wks not recommended in HIV/HCV coinfection. <sup>‡</sup>If decompensated cirrhosis, do not use HCV protease inhibitors. <sup>§</sup>If BL Y93H RAS present in GT3, add RBV or consider SOF/VEL/VOX. <sup>||</sup>If also cirrhotic, increase duration to 12 wks.



# Drug-drug Interactions between DAAs and ARVs

HCV drugs	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV				
DAAs	daclatasvir	↑ <sup>i</sup>	↑110% <sup>i</sup>	↑	↑41%	↑15%	↓32% <sup>ii</sup>	↓	↓	↔	↔	E33%	↑ <sup>i</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%	↔			
	elbasvir/ grazoprevir	↑	↑	↑	↑	↑	↓54/83%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	E43%	↔	↔	↔	↔	↔	↓7/14% E34%	↔		
	glecaprevir/ pibrentasvir	↑	↑553/64%	↑	↑397%/-	↑338/146%	↓	↓	↓	E84%	E	↔	↑205/57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E29%	↔	
	parita- previr/r/ ombitasvir/ dasabuvir	↑	↑94% <sup>iii</sup>	↑	D <sup>iv</sup>	↑	<sup>vi</sup>	↓E	↓E	E <sup>vii</sup>	E	↔	↑	E134%	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	
	paritaprevir/ r/ombi- tasvir	↑	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>v</sup>	↑	<sup>vi</sup>	↓E	↓E	E <sup>vii</sup>	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	
	simeprevir	↑	↑	↑	↑	↑	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%	↔
	sofosbuvir/ ledipasvir	↑ <sup>viii</sup>	↑8/113% <sup>viii</sup>	↑ <sup>viii</sup>	↑34/ 39% <sup>viii</sup>	↔ <sup>viii</sup>	↓-/34%	↔	↔	↔ <sup>viii</sup>	E	↔	↔	↑36/ 78% <sup>viii</sup>	D≈20%	↔	↔	↔	E32%	E <sup>viii</sup>	↔	↔	
	sofosbuvir/ velpatasvir	↔ <sup>viii</sup>	↑-/142% <sup>viii</sup>	↔ <sup>viii</sup>	↓28%/- <sup>viii</sup>	↓29%/- <sup>viii</sup>	↓-/53%	↓	↓	↔	E	↔	↔	↑ <sup>viii</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E <sup>viii</sup>	↔	
	sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑	↑40/93/331%	↑ <sup>viii</sup>	↑-/ /143% <sup>viii</sup>	↑	↓	↓	↓	↔	E	↔	↔	↑-/-171% <sup>viii</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E <sup>viii</sup>	↔	
	sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

## Legend

- ↑ potential elevated exposure of DAA
- ↓ potential decreased exposure of DAA
- ↔ no significant effect
- D potential decreased exposure of ARV drug
- E potential elevated exposure of ARV drug

## Colour legend

- no clinically significant interaction expected
- these drugs should not be co-administered
- potential interaction which may require a dosage adjustment or close monitoring
- potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required

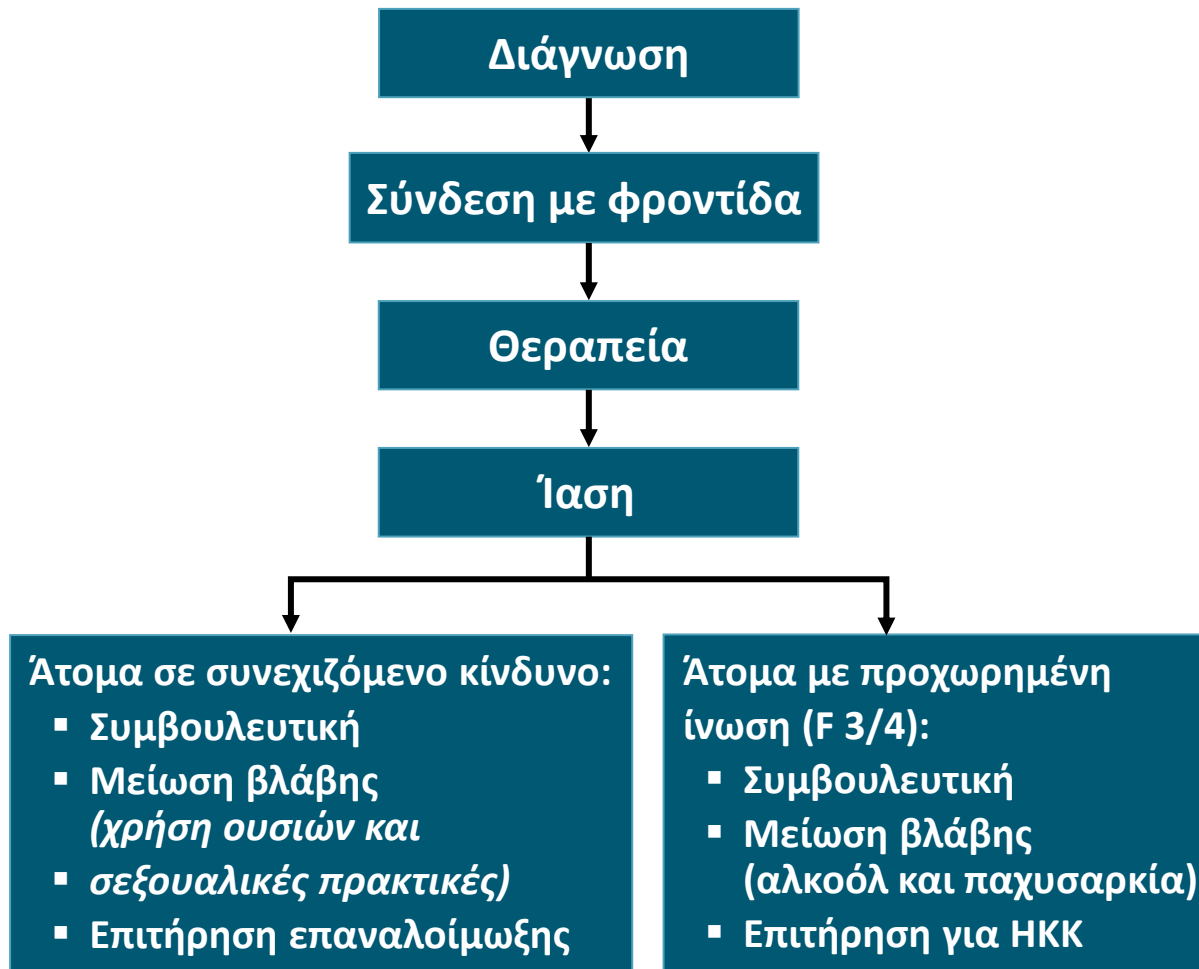
## Ερώτηση 4: Τι θα επιλέγατε;

1. Έναρξη του ίδιου σχήματος HAART και άμεση έναρξη GLE/PIB για 8 εβδομάδες
2. Αλλαγή της HAART, αναμονή 4 εβδομάδες και έναρξη GLE/PIB για 8 εβδομάδες
3. Αλλαγή HAART, αναμονή 4 εβδομάδες και SOF/VEL για 12 εβδομάδες
4. Άλλη επιλογή

# Θεραπεία της HIV και HCV συλλοίμωσης

- Για πολλούς ασθενείς η έναρξη της HAART αποτελεί προτεραιότητα. Ωστόσο η ιολογική καταστολή του HIV δεν αποτελεί προϋπόθεση για την θεραπεία του HCV με DAAs
  - Η θεραπεία του HCV μπορεί να διευκολύνει την σύνδεση με την HIV φροντίδα που είναι για μια ζωή
  - Η επίτευξη SVR, πριν την έναρξη HAART, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για φαρμακευτική τοξικότητα
- Αν η HAART ξεκινήσει πρώτη, μπορούμε να καθυστερήσουμε τη θεραπεία με HCV DAAs για 4-6 εβδομάδες προκειμένου να επιβεβαιώσουμε την ανοχή και την ανταπόκριση στην HAART

# Η παρακολούθηση συνεχίζεται και μετά το πέρας της HCV θεραπείας και της επίτευξης SVR



Χαρακτηριστικά	Παρακολούθηση μετά από SVR
Όχι προχωρημένη ίνωση (Metavir F0-F2), όχι ή χαμηλός κίνδυνος για επαναλοίμωξη HCV	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Καθιερωμένη φροντίδα, χωρίς ιδιαιτερότητες</li> </ul>
Προχωρημένη ίνωση (Metavir F3 ή F4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Υπερηχογράφημα για ΗΚΚ κάθε 6 μήνες ± AFP</li> </ul>
Μέτριος ή υψηλός κίνδυνος για επαναλοίμωξη	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Μείωση βλάβης</li> <li>▪ HCV RNA κάθε 12 μήνες</li> </ul>

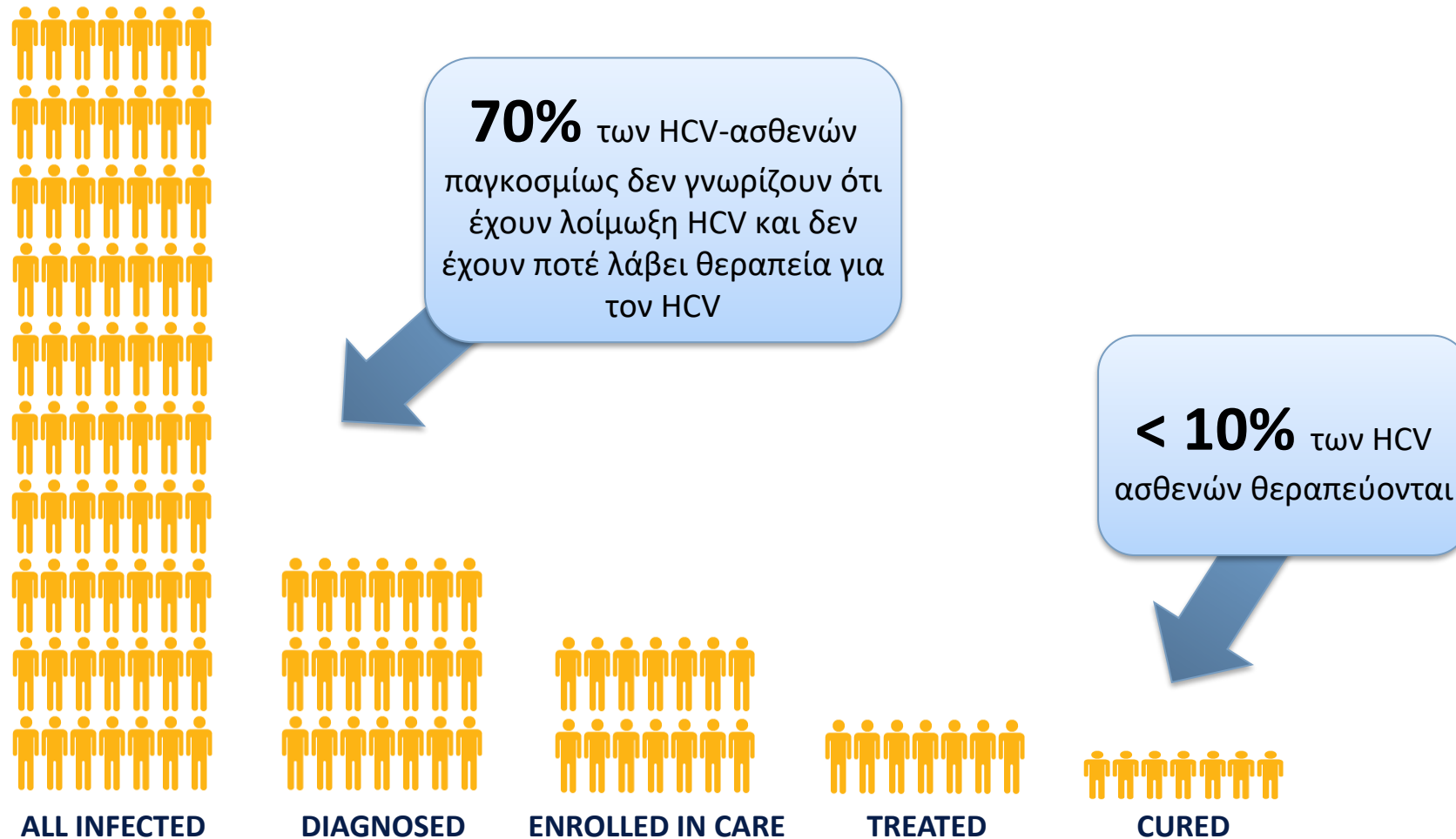
# Θεραπεία του HIV και του HCV σε ασθενείς με συλλοίμωξη

- Όλοι οι ασθενείς με HIV χρειάζεται να θεραπεύονται με **αποτελεσματική ART**, ιδιαίτερα οι ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη<sup>[1]</sup>
  - Η HIV λοίμωξη συσχετίζεται με με εξέλιξη της HCV ηπατικής νόσου <sup>[2]</sup>

Οι απλές, πανγονοτυπικές θεραπείες βραχείας διάρκειας αποτελούν το πιο αποτελεσματικό όπλο για την εκρίζωση της ηπατίτιδας C

- **Η θεραπεία του HCV** αποτελεί προτεραιότητα σε ασθενείς με HCV/HIV συλλοίμωξη<sup>[2]</sup>
  - Η αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα HCV DAAs σε ασθενείς με συλλοίμωξη είναι παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με μονολοίμωξη HCV
  - Η θεραπεία και των δύο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κυρίως ως προς τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων

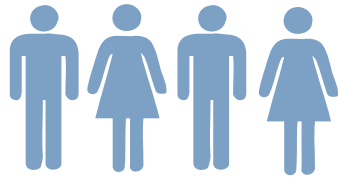
# Σημαντικά κενά στον καταρράκτη της φροντίδας της HCV λοίμωξης



WHO Global Hepatitis Report, 2017. Available at:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> (accessed May 2018).

# Screening στην Ελλάδα



~80% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη στην Ελλάδα δεν έχουν διαγνωσθεί (ή δεν γνωρίζουν για τη λοίμωξη τους)\*



1945–1980

73% των ασθενών με HCV λοίμωξη στην Ελλάδα έχουν γεννηθεί μεταξύ 1940 και 1970\*



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

**Έχεις γεννηθεί** μεταξύ  
**1945-1980;**

**Κάνε έλεγχο  
για την ηπατίτιδα C!**

**Τώρα υπάρχει θεραπεία.  
Μπορείς να ιαθείς!**



\*Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Ηπατίτιδας C (Accessed July 2018); Available at

<http://www.moh.gov.gr/articles/ministry/grafeio-typoy/press-releases/4865-ethniko-sxedio-drashs-gia-thn-antimetwpish-ths-hpatitidas-c>

# Ασθενείς με δυσκολία στην σύνδεση – ποια είναι τα χαρακτηριστικά τους;



1. McGowan CE & Fried MW. *Liver Int* 2012; **32**(Suppl 1):151–156;
2. Mendes LC, et al. *Braz J Med Biol Res* 2016; **49**:e5455;
3. Miller L, et al. AASLD 2016 (abstract 763);
4. Muir AJ & Naggie S. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**:2166–2172;
5. Evon DM, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**:1163–1173;
6. Butt G, et al. *ISRN Nurs* 2013; **2013**:579529; 7. Arora S, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:2199–2207;
8. McGowan CE, et al. *Hepatology* 2013; **57**:1325–1332.



# Πώς θα πετύχουμε τους στόχους του WHO για το 2030 και θα εξαλείψουμε την HCV λοίμωξη;



## DAA Θεραπεία

- Αποτελεσματική
- Καλά ανεκτή
- 8-12 εβδομάδων αγωγή
- Απλοί θεραπευτικοί αλγόριθμοι



Οι DAAs επιτυγχάνουν υψηλή  
θεραπευτική επιτυχία



## Συνεχές της φροντίδας

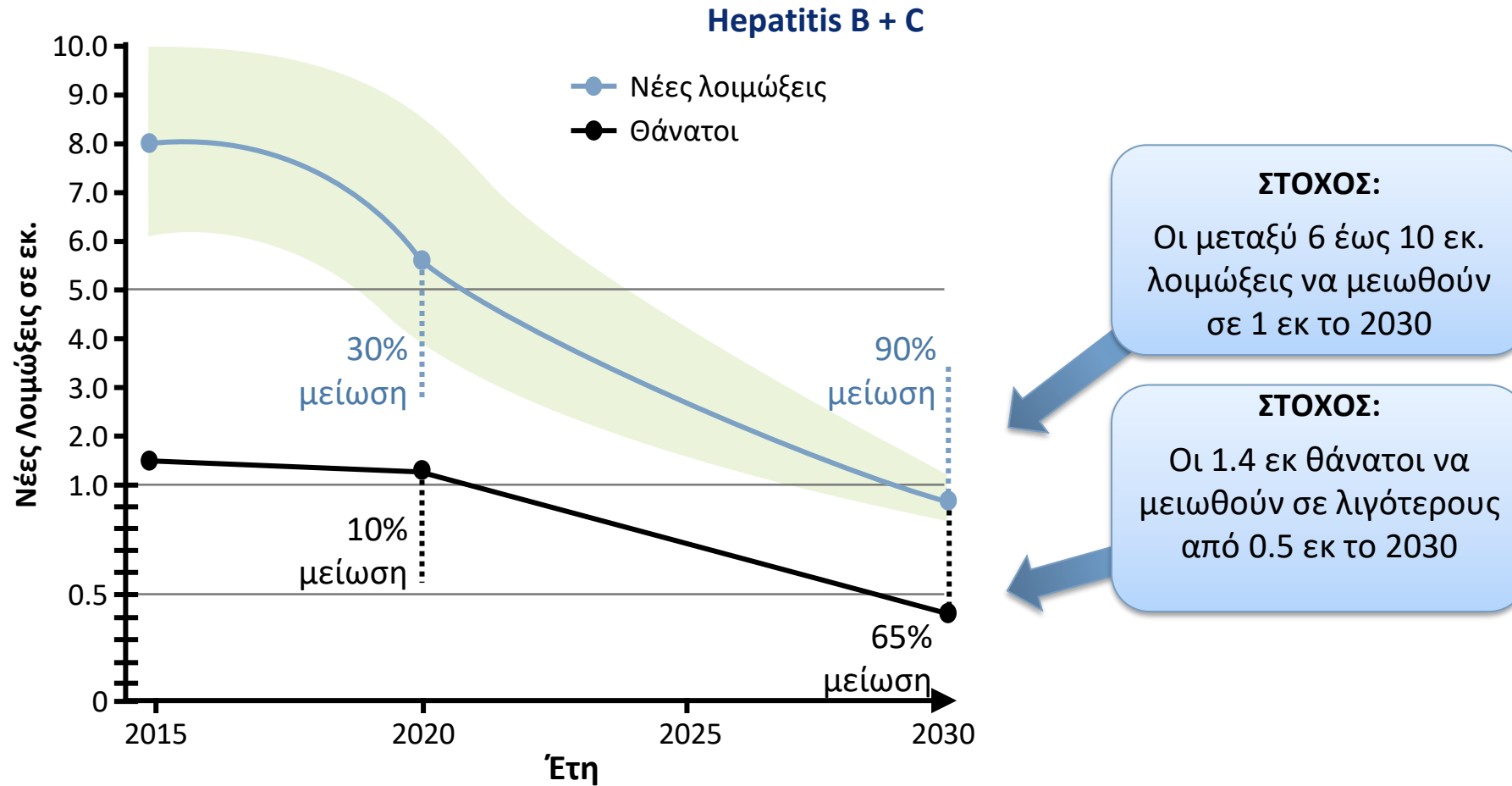
- Έλεγχος και διάγνωση των ασθενών με λοίμωξη
- Πρόσβαση και σύνδεση με την φροντίδα
- Πρόσβαση και έναρξη θεραπείας

Η βελτίωση στα στάδια της  
φροντίδας είναι απαραίτητη για  
να επιτευχθεί εξάλειψη της HCV  
λοίμωξης...

Manns M, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:1–19;  
WHO Global Hepatitis Report, 2017. Available at:

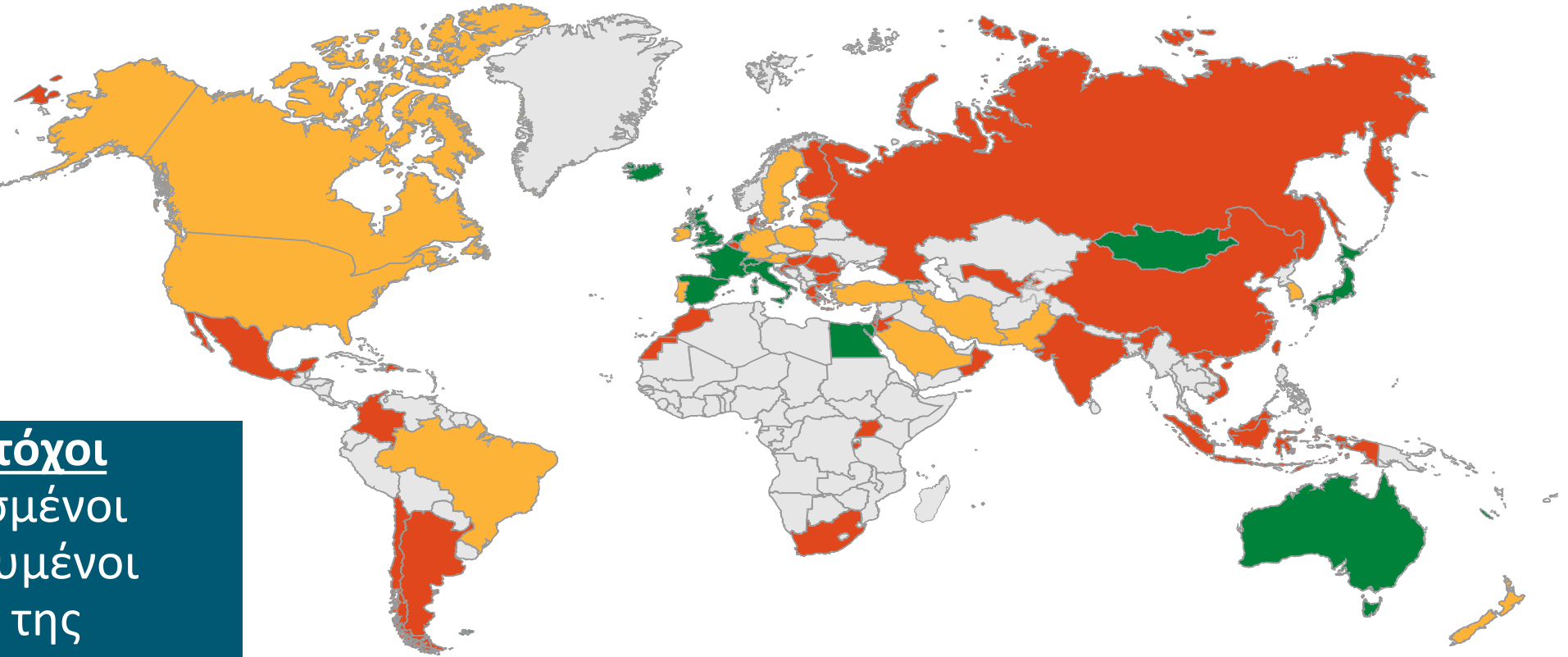
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> (accessed May 2018).

# Εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας: μια σημαντική απειλή της δημόσιας υγείας, έως το 2030



# Προς τον στόχο της εξάλειψης της HCV λοίμωξης

- Σε τροχιά\*
- Στοχεύοντας
- Όχι σε τροχιά



**2030 WHO Στόχοι**  
90% Διαγνωσμένοι  
80% Θεραπευμένοι  
65% Μείωση της  
θνητότητας

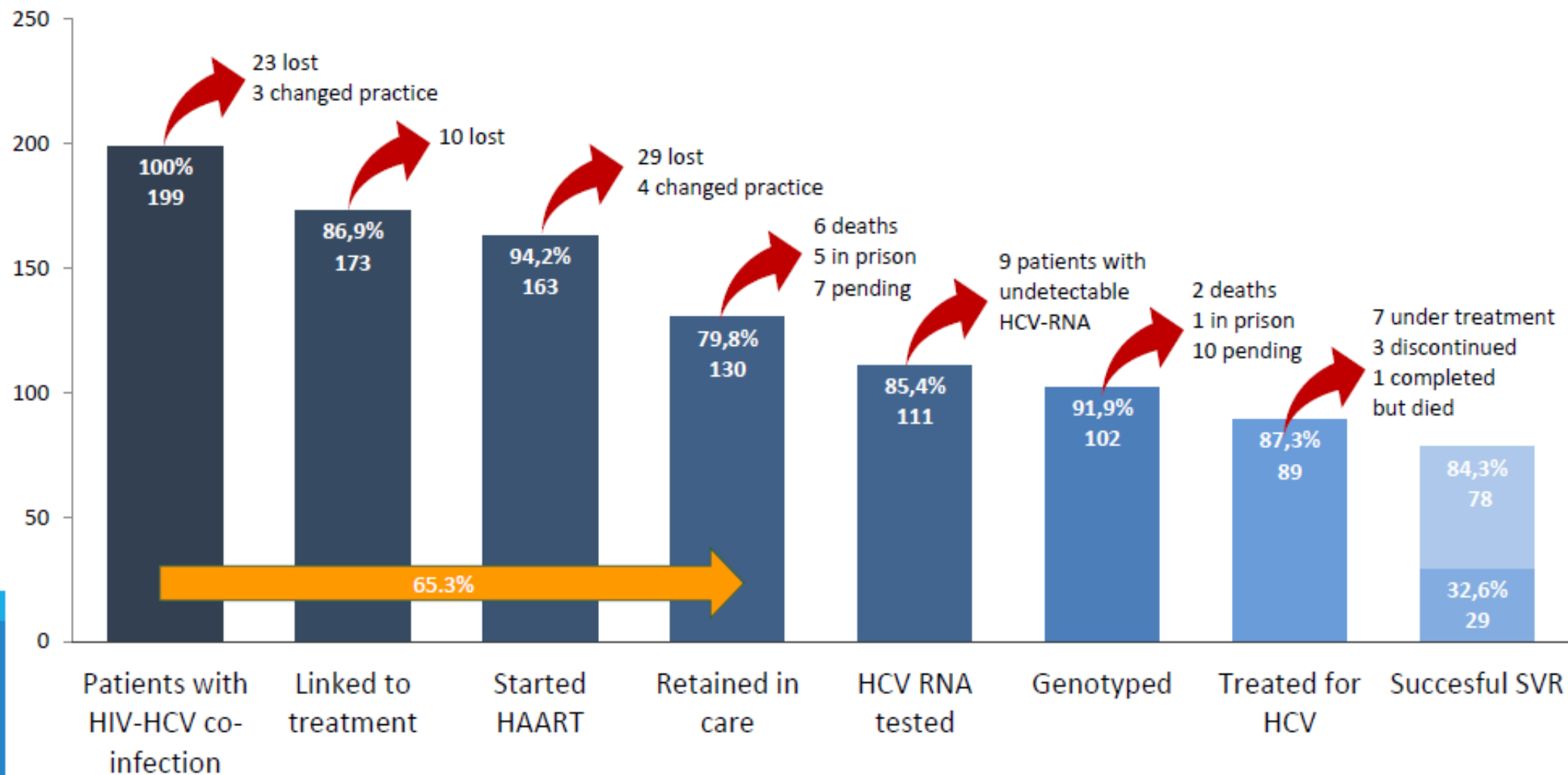
\*Ορίζεται ως η θεραπεία  $\geq 7\%$  των λοιμώξεων ετησίως και θεραπεία χωρίς περιορισμούς ως προς το στάδιο της νόσου.

# Challenges in the micro-elimination of HCV in HIV co-infected individuals

Basoulis D<sup>1</sup>, Papadopoulou M<sup>1</sup>, Cholongitas E<sup>1</sup>, Kalamitsis G<sup>2</sup>, Daikos GL<sup>1</sup>, Psichogiou M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 1st Internal Medicine Department, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

<sup>2</sup> Hellenic Liver Patient Association "Prometheus"



# Συμπεράσματα

- Επέκταση προγραμμάτων screening - Ανίχνευση ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C
- «Απλά, ασφαλή και πολύ αποτελεσματικά σχήματα για όλους τους γονοτύπους»
- Θεραπευτικές επιλογές για όλες τις ομάδες ασθενών
- Εφικτή όχι μόνο η εκρίζωση της νόσου αλλά και η εξάλειψή της

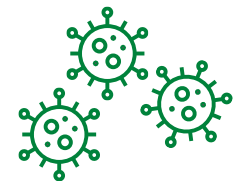
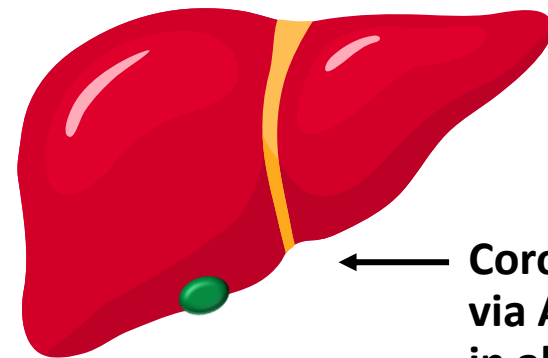
# SARS-CoV-2 και Ήπαρ

- Πιθανά αίτια ηπατικής βλάβης σε λοίμωξη SARS-CoV-2:
  - Σοβαρή φλεγμονώδη απάντηση/σήψη
  - Ισχαιμική βλάβη
  - Φαρμακευτική βλάβη
  - Μικροθρομβώσεις στα ηπατικά κολποειδή
  - SARS-CoV-2–άμεση κυτταροτοξική βλάβη
  - Πολυπαραγοντικά αίτια

## Liver Injury in SARS-CoV-2–Infected Patients

↑ ALT  
↑ GGT  
↑ Bilirubin  
↑ MCP1

↓ Albumin  
↓ βλάβη



← Coronavirus enters cells via ACE2 receptors found in abundance on cholangiocytes

# COVID-19 και προϋπάρχουσα ηπατική νόσος: OpenSAFELY in Great Britain

- Retrospective analysis of factors associated with COVID-19–related deaths, using NHS England
- (N = 17,278,392; > 114,000 with chronic liver disease; total COVID-19–related deaths = 10,926)

Characteristic	aHR for COVID-19 Death (95% CI)
Age 60-69 yrs/80 yrs or older	2.40 (2.16-2.66)/20.60 (18.70-22.68)
BMI $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> (obese class III)	1.92 (1.72-2.13)
Black race	1.48 (1.29-1.69)
High blood pressure or HTN diagnosis	0.89 (0.85-0.93)
Chronic heart disease	1.17 (1.12-1.22)
Diabetes (A1C $\geq$ 58 mmol/mol)	1.95 (1.83-2.08)
eGFR < 30 mL/min	2.52 (2.33-2.72)
Cancer diagnosed < 1 yr ago	1.72 (1.50-1.96)
Hematological malignancy diagnosed < 1 yr ago	2.80 (2.08-3.78)
Liver disease	1.75 (1.51-2.03)