

14 декабря 2016

XXXVII Научно-практический семинар
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
«Современные достижения диагностики и лечения хронических
вирусных гепатитов»

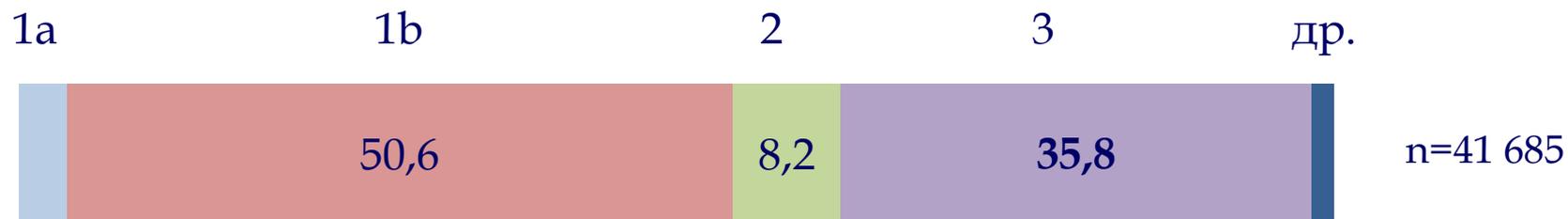
Пациент с хроническим гепатитом С и генотипом 3: оптимальные подходы к лечению

Мамонова Нина Алексеевна

Научно-консультативный клинико-диагностический центр
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора



Распределение больных ХГС по генотипам в России



Существуют данные, подтверждающие связь более выраженного прогрессирования фиброза при генотипе 3 по сравнению с другими генотипами^{1,2}

Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV

Традиционно генотип 3 считался «легким» для терапии, но новые данные опровергают это³

До недавнего времени стандартом терапии оставалась схема:
PegIFN+RBV⁴

1. Bochud PY, et al. J Hepatol 2009;51:655–66;

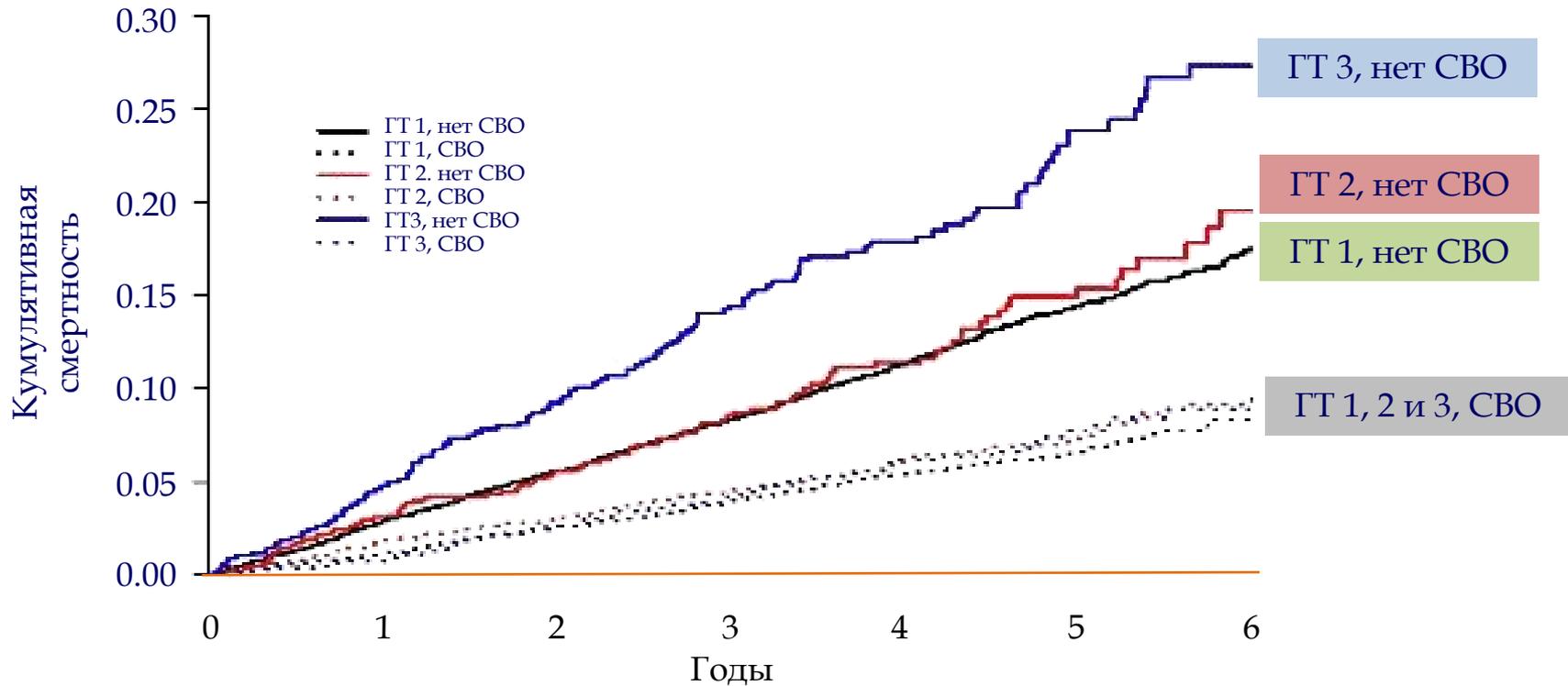
2. Nkontchou G, et al. J Viral Hepat 2011;18:e516–22;

3. Goossens N, Negro F. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26905;

4. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.hep.2013.11.003.



Генотип 3 ассоциирован с быстрым прогрессированием фиброза и низкой выживаемостью

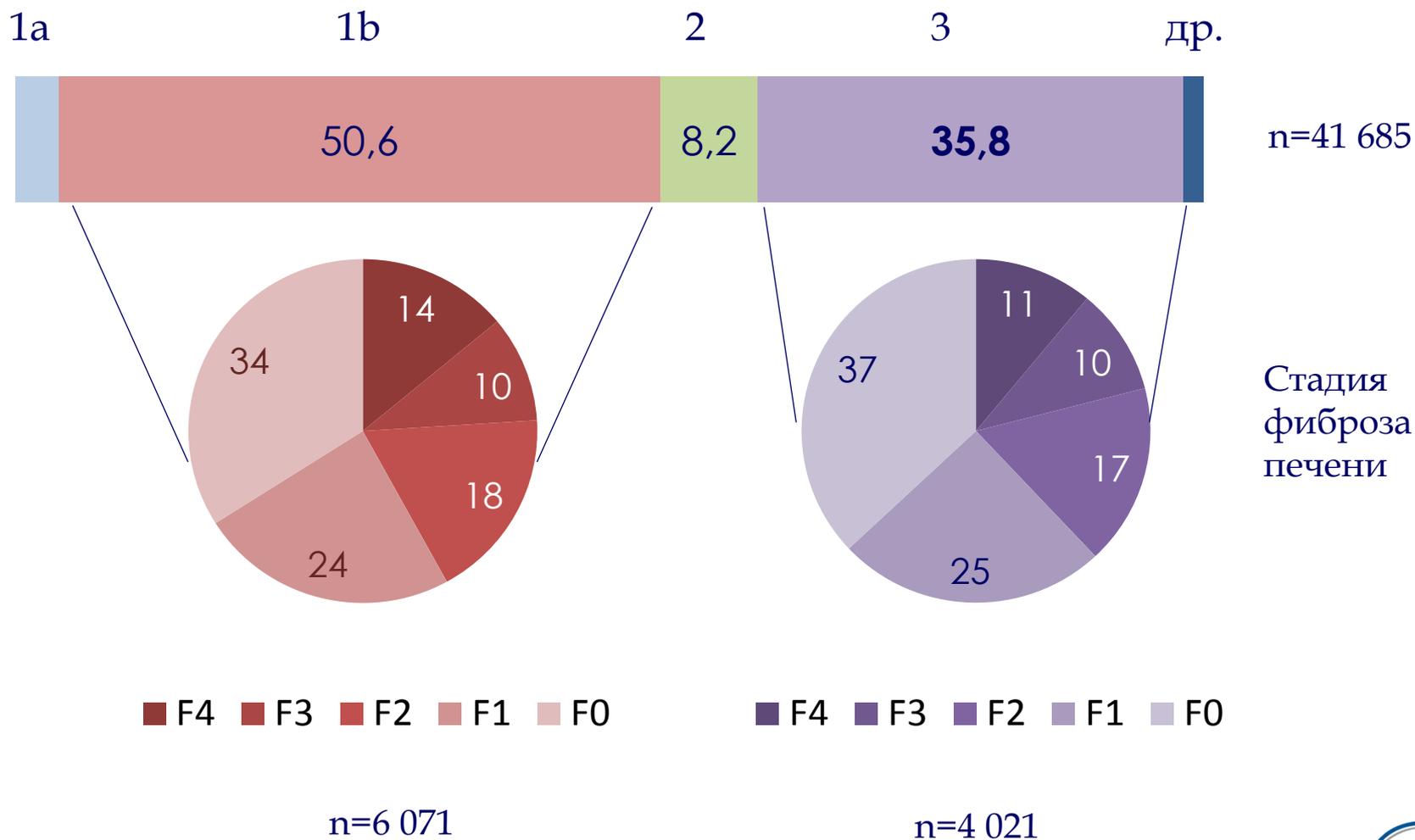


Риск:

ГТ 1	Нет CBO	7,918	7,691	6,450	4,871	3,408	2,074	844
	CBO	4,248	4,200	3,487	2,698	1,889	1,095	295
ГТ 2	Нет CBO	815	790	657	494	323	189	73
	CBO	2,089	2,052	1,800	1,383	951	563	210
ГТ 3	Нет CBO	697	664	559	420	290	160	82
	CBO	1,097	1,089	931	722	499	293	87



Распределение больных ХГС по генотипам и стадиям фиброза печени в России



Существуют данные, подтверждающие связь более выраженного прогрессирования фиброза при генотипе 3 по сравнению с другими генотипами^{1,2}

Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV

Традиционно генотип 3 считался «легким» для терапии, но новые данные опровергают это³

До недавнего времени стандартом терапии оставалась схема:
PegIFN+RBV⁴

1. Bochud PY, et al. J Hepatol 2009;51:655–66;

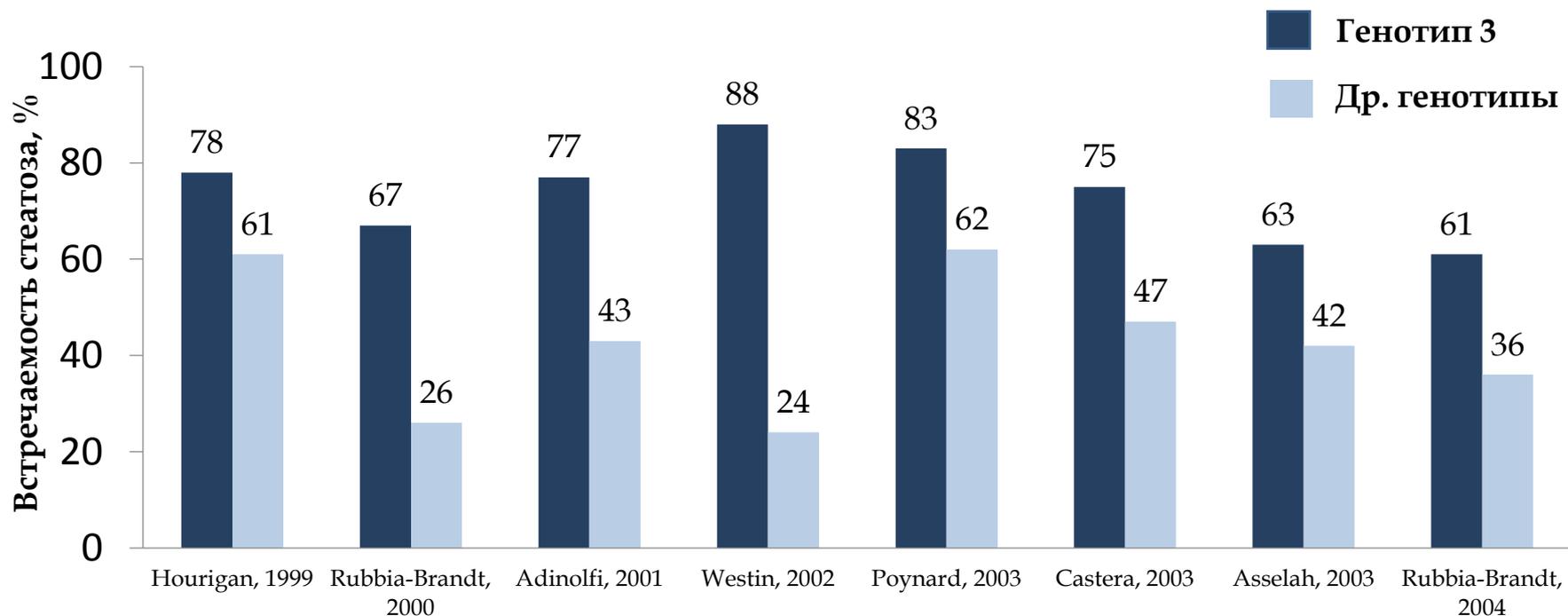
2. Nkontchou G, et al. J Viral Hepat 2011;18:e516–22;

3. Goossens N, Negro F. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26905;

4. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.hep.2013.11.003.



Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV



1. Asselah et al. Gut. 2006;55:123.
2. Hourigan et al. Hepatology. 1999;29:1215.
3. Rubbia-Brandt et al. J Hepatol. 2000;33:106.
4. Adinolfi et al. Hepatology. 2001;33:1358.
5. Westin et al. J Hepatol. 2002;37:837.
6. Poynard et al. Hepatology. 2003;38:75.
7. Castéra et al. Gut. 2003;52:288.
8. Asselah et al. Gut. 2003;52:1638.
9. Rubbia-Brandt et al. Gut. 2004;53:406.



Существуют данные, подтверждающие связь более выраженного прогрессирования фиброза при генотипе 3 по сравнению с другими генотипами^{1,2}

Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV

Традиционно генотип 3 считался «легким» для терапии, но новые данные опровергают это³

До недавнего времени стандартом терапии оставалась схема:
PegIFN+RBV⁴

1. Bochud PY, et al. J Hepatol 2009;51:655–66;

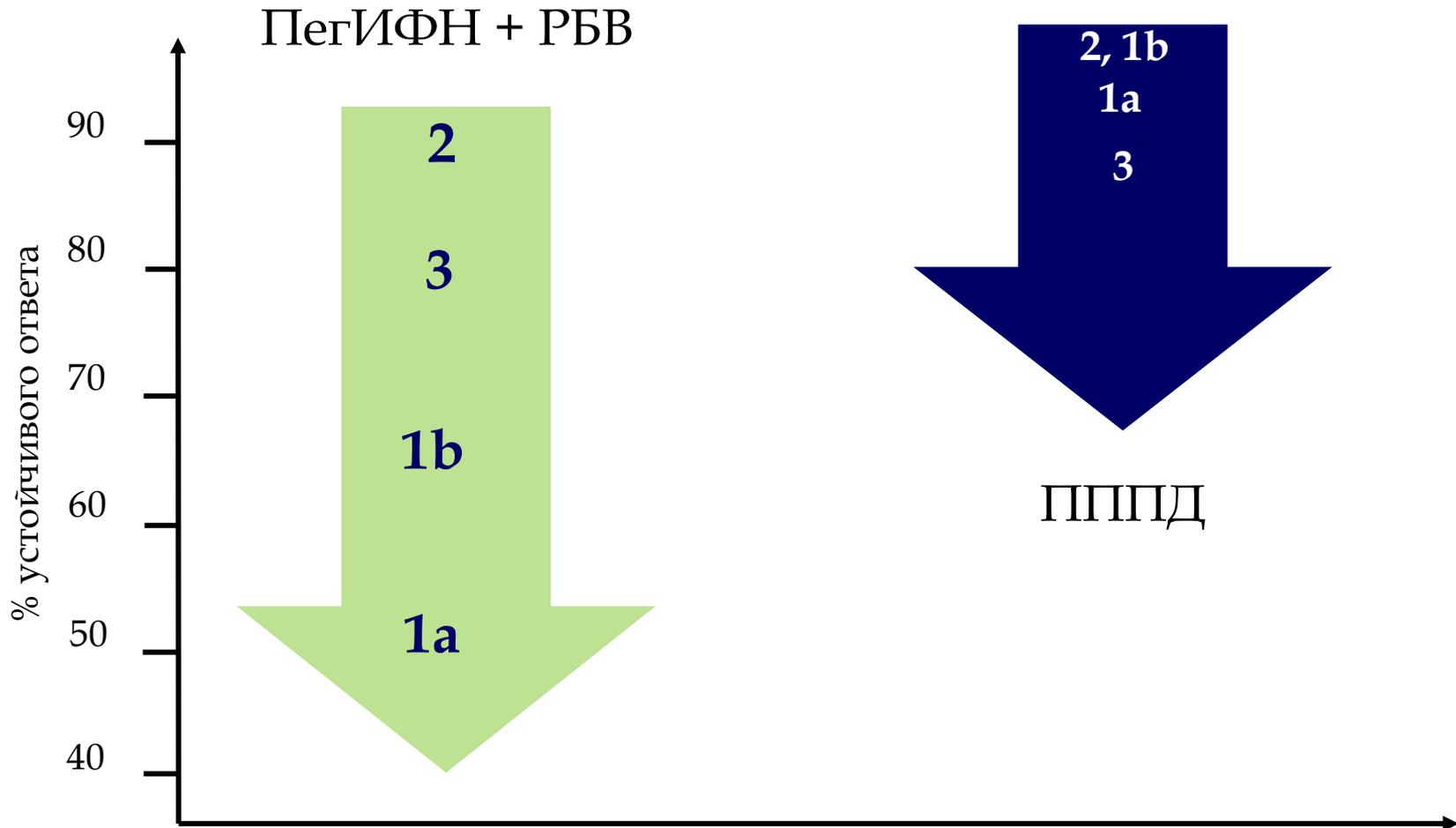
2. Nkontchou G, et al. J Viral Hepat 2011;18:e516–22;

3. Goossens N, Negro F. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26905;

4. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.hep.2013.11.003.



Генотип HCV: эволюция прогноза эффективности лечения



Существуют данные, подтверждающие связь более выраженного прогрессирования фиброза при генотипе 3 по сравнению с другими генотипами^{1,2}

Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV

Традиционно генотип 3 считался «легким» для терапии, но новые данные опровергают это³

**До недавнего времени стандартом терапии оставалась схема:
PegIFN+RBV⁴**

1. Bochud PY, et al. J Hepatol 2009;51:655–66;

2. Nkontchou G, et al. J Viral Hepat 2011;18:e516–22;

3. Goossens N, Negro F. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26905;

4. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.hep.2013.11.003.



Российские рекомендации по лечению пациентов с генотипом 3 ВГС

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению
взрослых больных
гепатитом С

Москва
2014

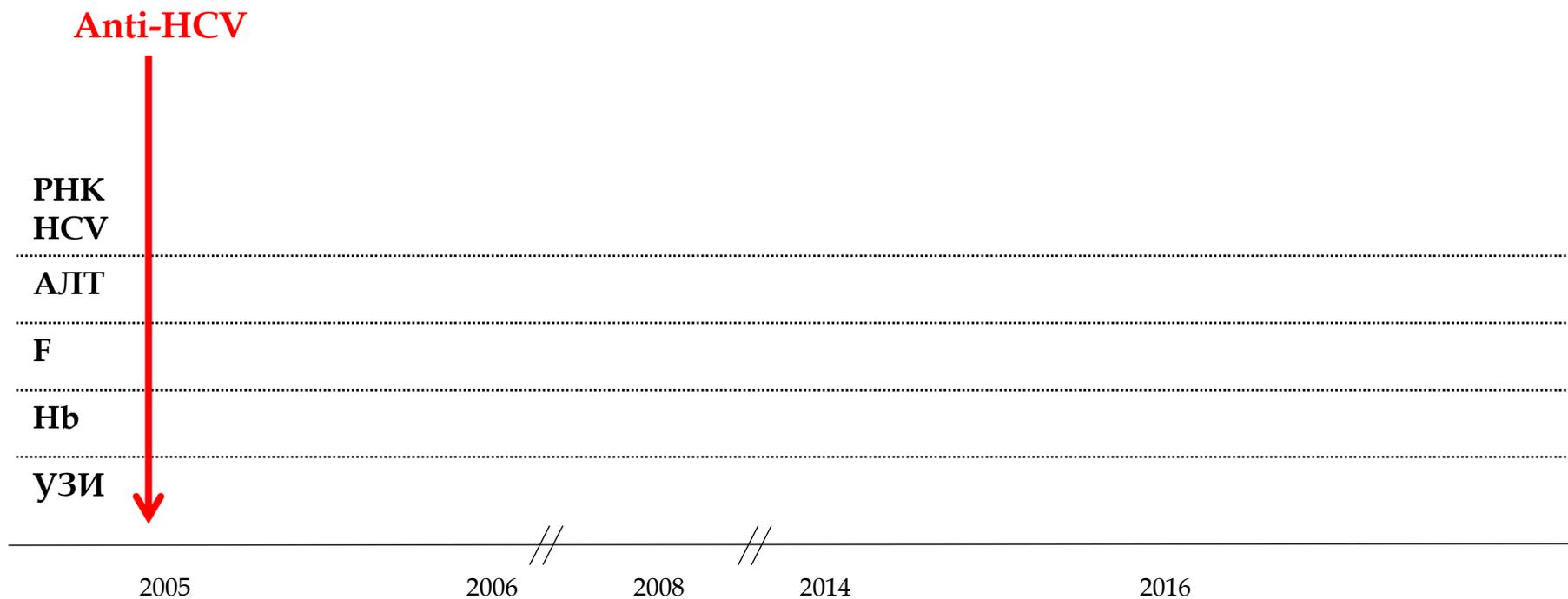
Двойная терапия хронического гепатита С

Стандартные схемы противовирусной терапии¹

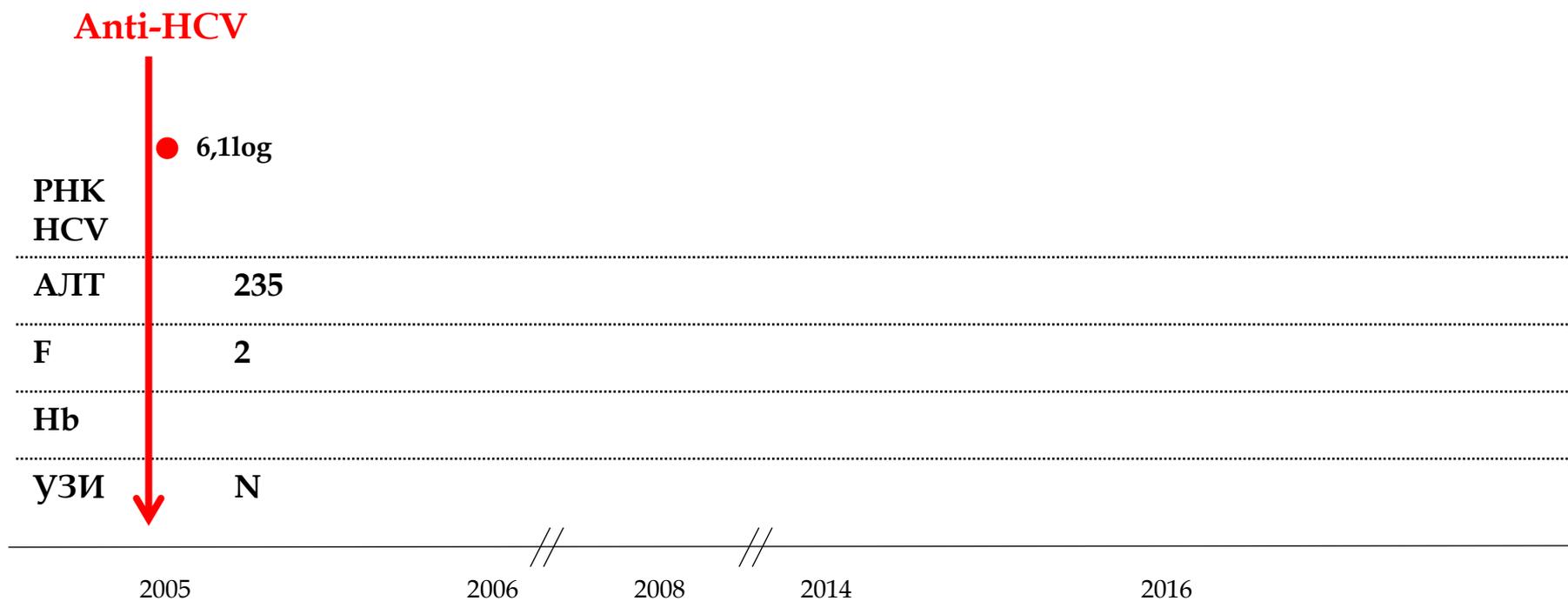
В настоящее время ПЕГ-ИФН α 2a, ПЕГ-ИФН α 2b или ЦеПЕГ-ИФН α 2b в сочетании с рибавирином рассматриваются в качестве терапии первой линии только у пациентов с 2–6-м генотипом ВГС. Для пациентов с 1-м генотипом ВГС стандартом ПВТ является тройная терапия, включающая пегилированный интерферон, рибавирин и ингибитор протеазы ВГС, принципы которой рассмотрены ниже.



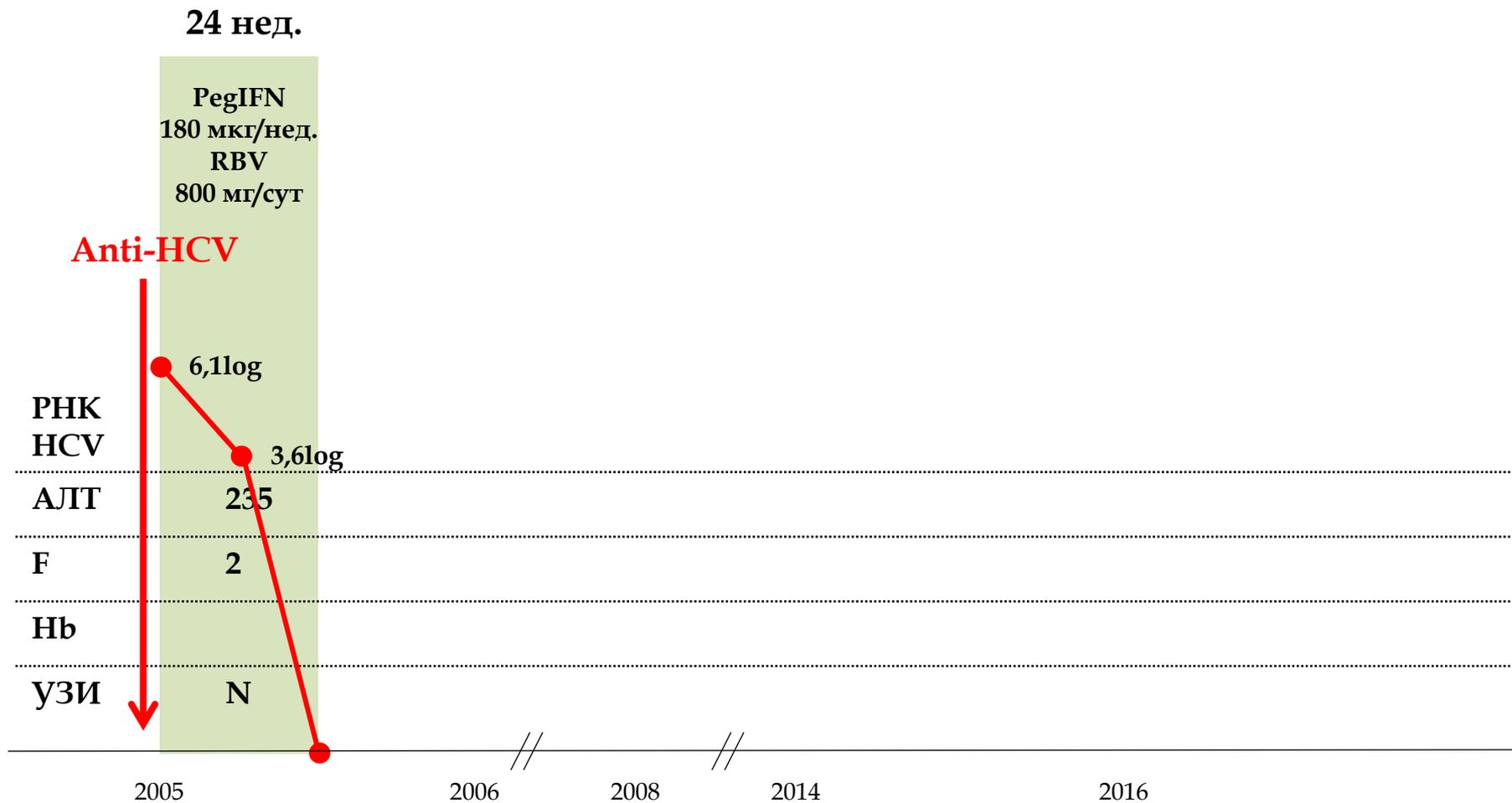
Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



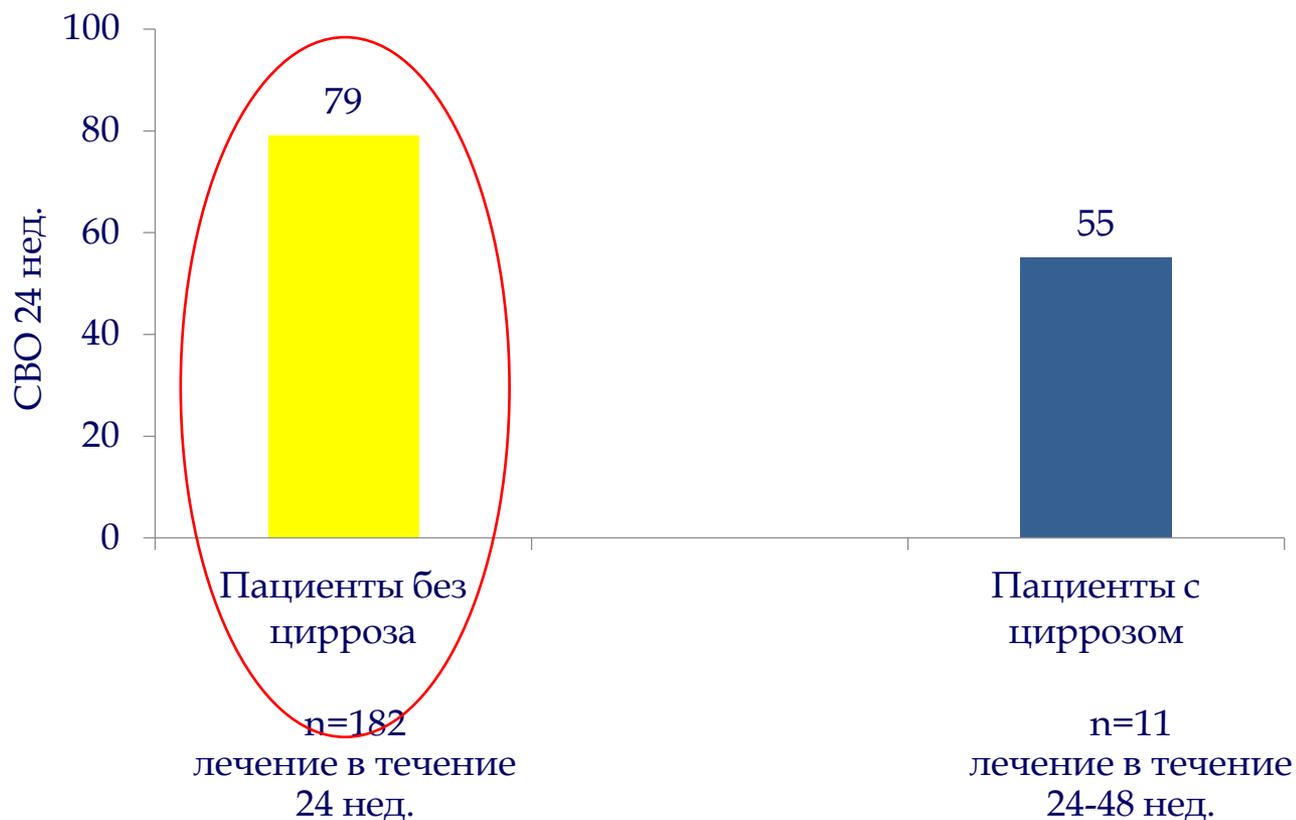
Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



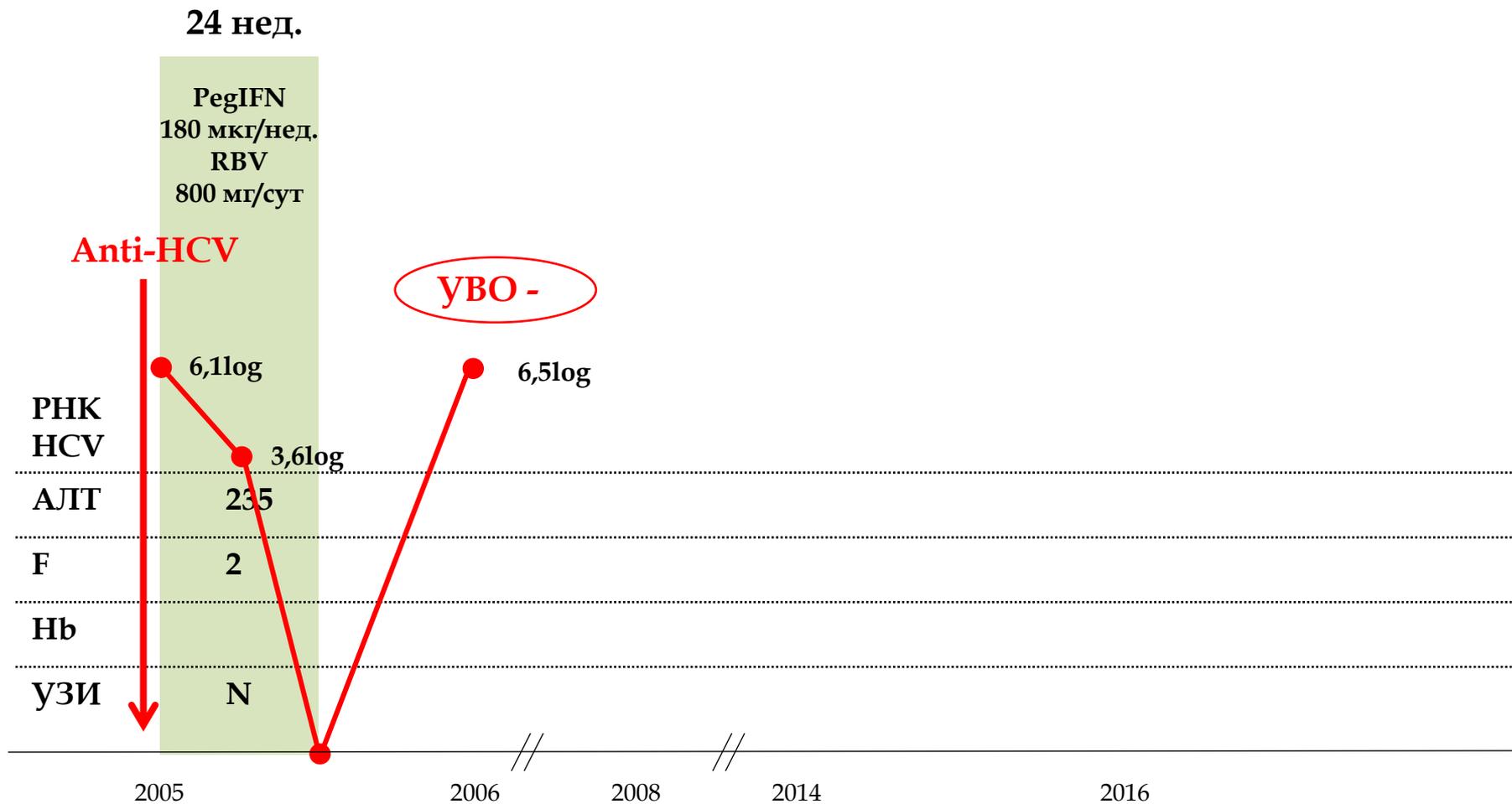
Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



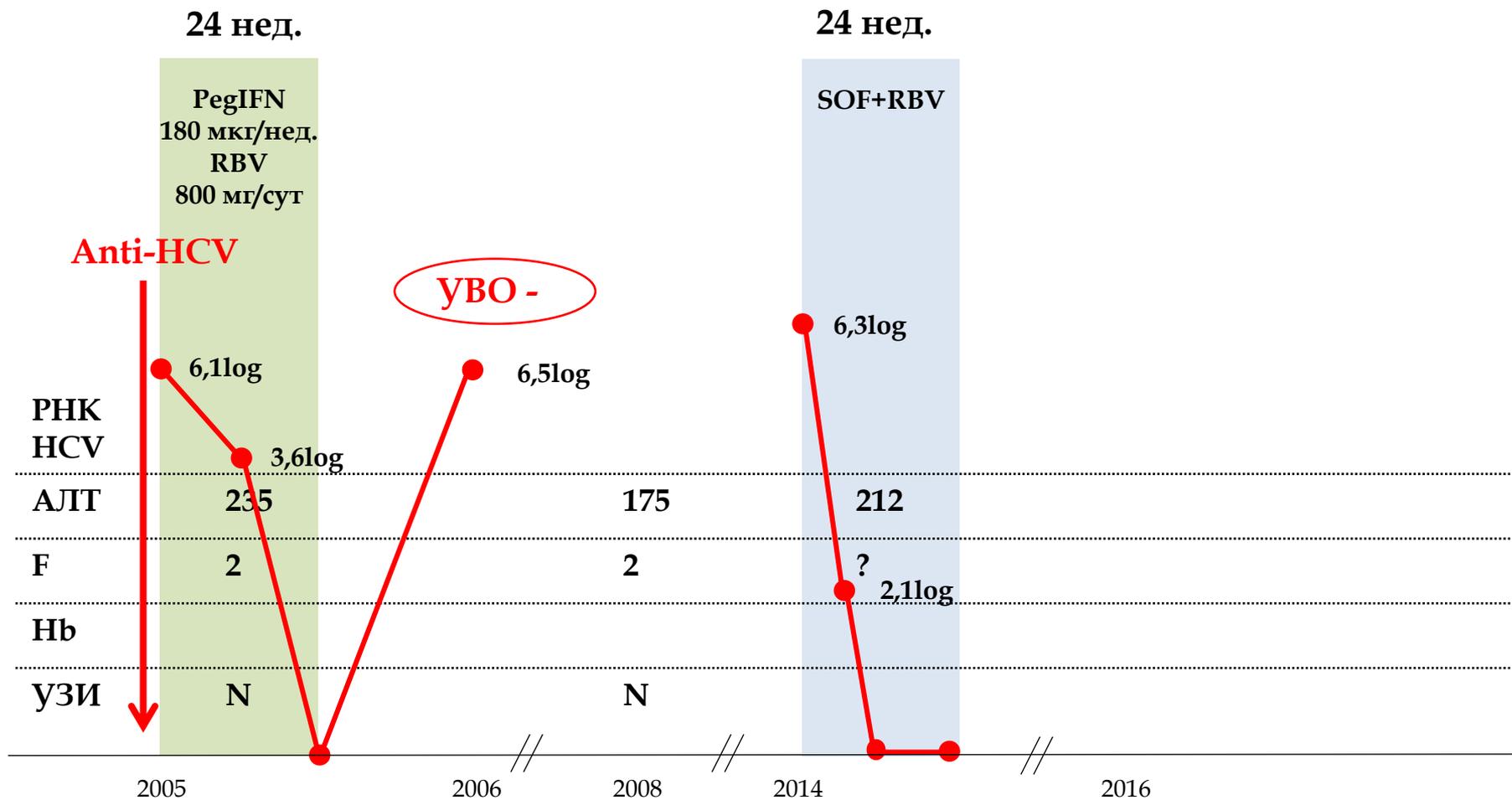
ПегИФН в сочетании с рибавирином у пациентов с генотипом 3 ВГС



Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



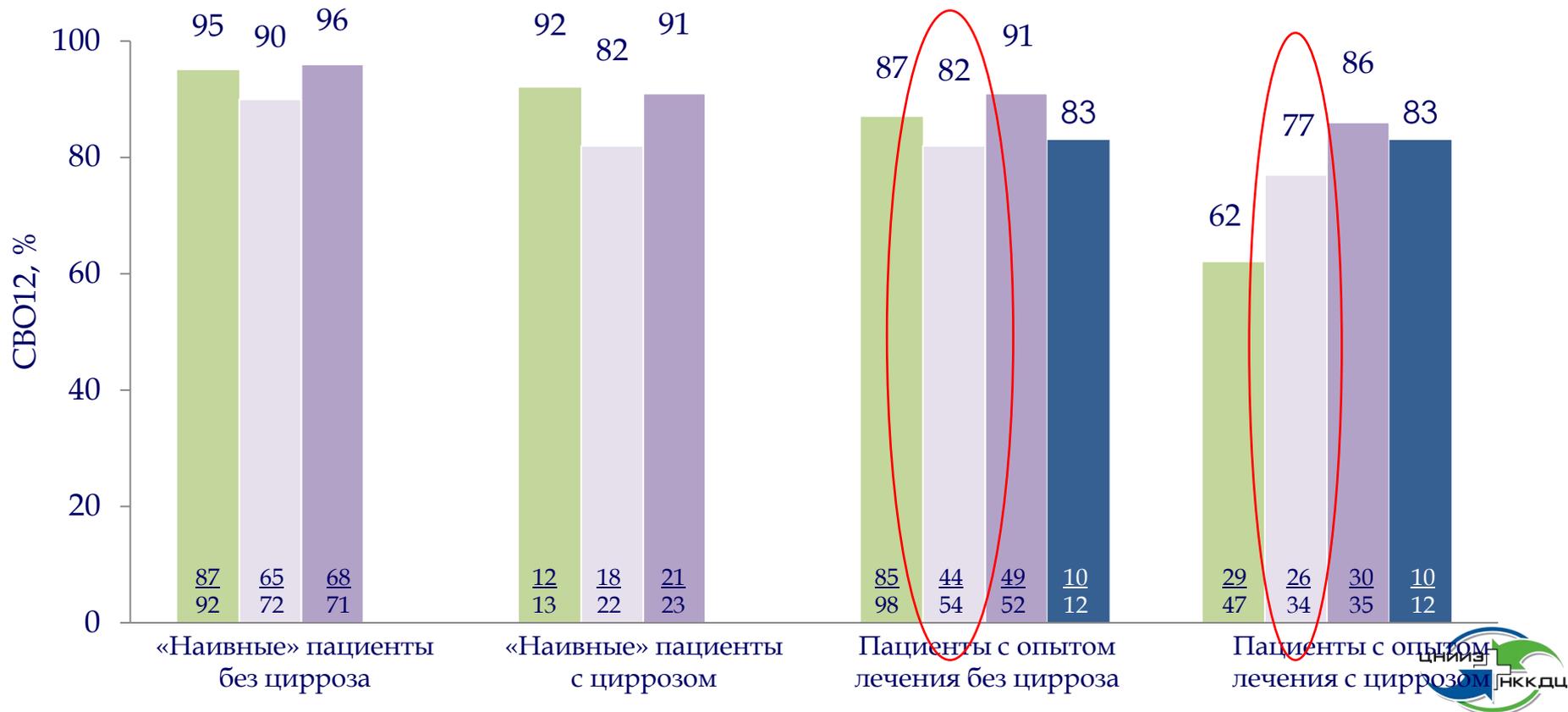
Возможные комбинации для лечения пациентов с генотипом 3 – 2015 г.

	Схема	Продолжительность	Пациенты с циррозом
Схема 1	SOF + PegIFN + RBV	12 нед.	+
Схема 2	SOF + RBV	24 нед.	Не рекомендовано
Схема 3	SOF + DCV	12 нед.	+
	SOF + DCV + RBV (для пациентов с опытом терапии и с циррозом)	24 нед.	
Схема 4	PegIFN + RBV	24-72 нед.	+

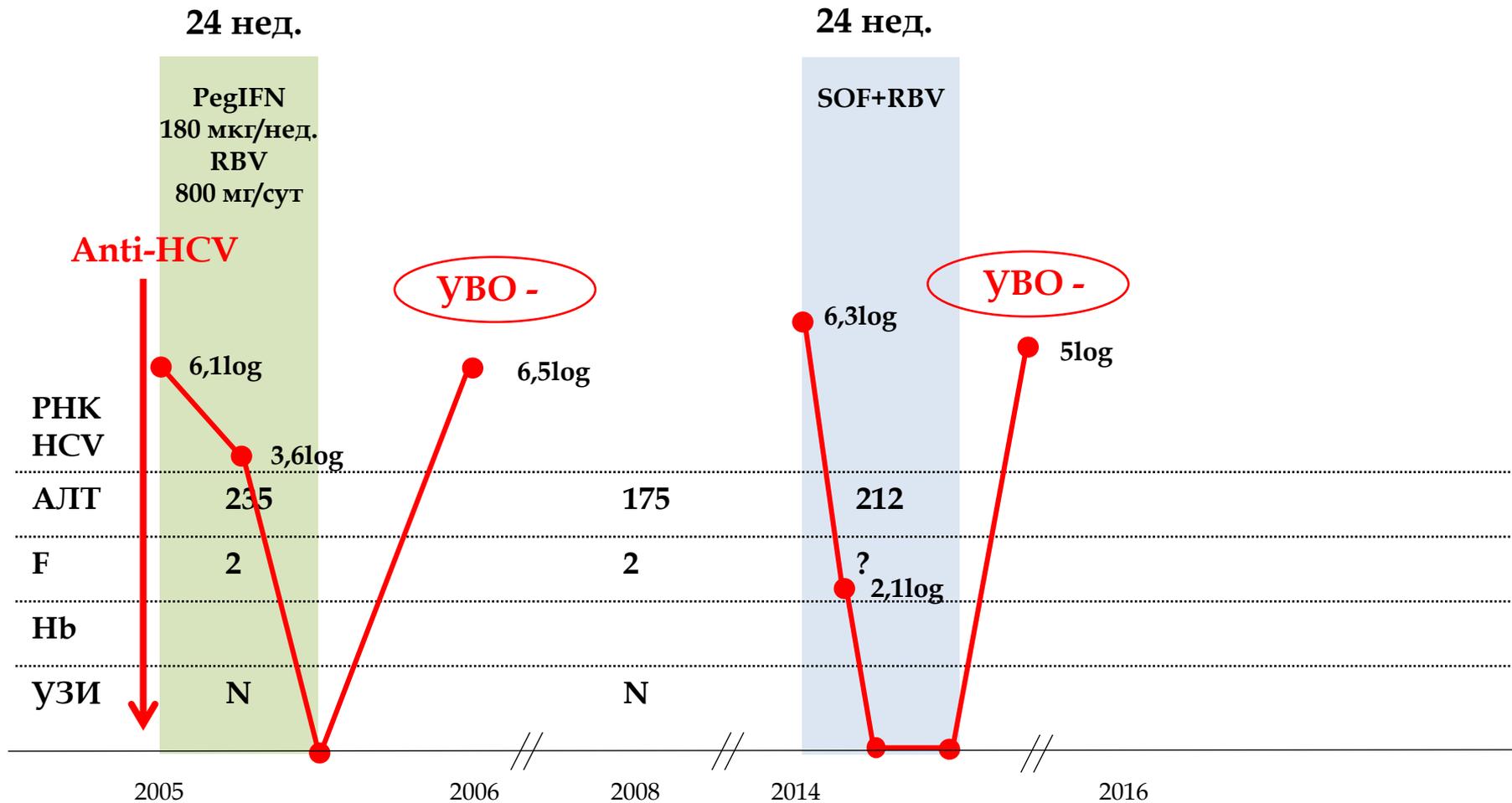


Эффективность режимов, основанных на софосбувире, у пациентов с генотипом 3 ВГС

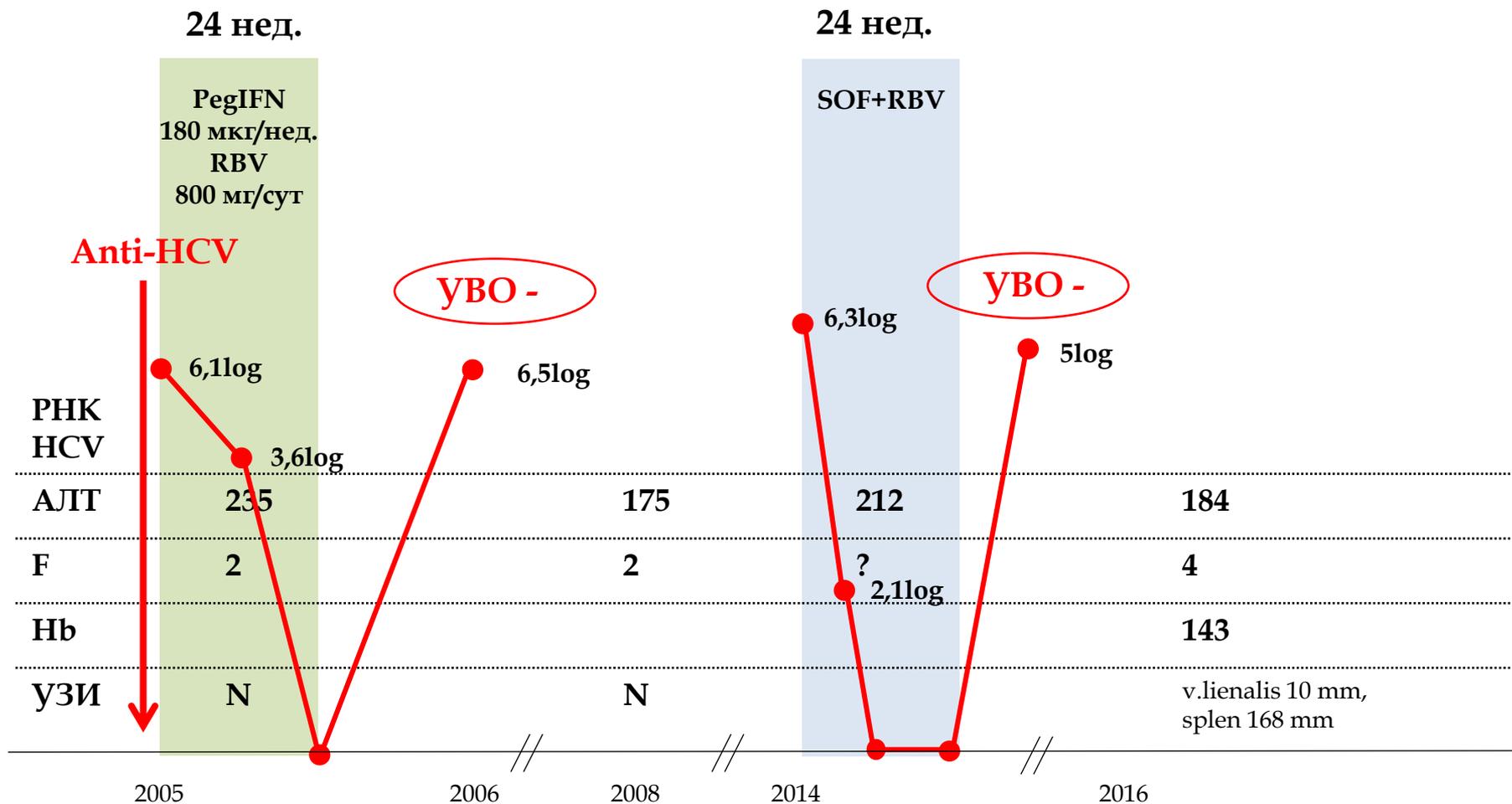
- SOF+RBV x 24 нед (VALENCE)
- SOF+RBV x 24 нед (BOSON)
- SOF+PegIFN+RBV x 12 нед (BOSON)
- SOF+PegIFN+RBV x 12 нед (LONESTAR-2)



Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



Препараты для лечения ХГС с генотипом 3

Софосбувир

Даклатасвир

ПегИФН

Рибавирин

Рекомендации EASL по выбору схемы терапии для пациентов с генотипом 3 – 2016 г.

	Без цирроза		С циррозом	
	Без опыта	С опытом	Без опыта	С опытом
SOF+DCV±RBV	12	12+RBV	24+RBV	24+RBV
SOF/VEL±RBV	12	12+RBV	12+RBV	12+RBV

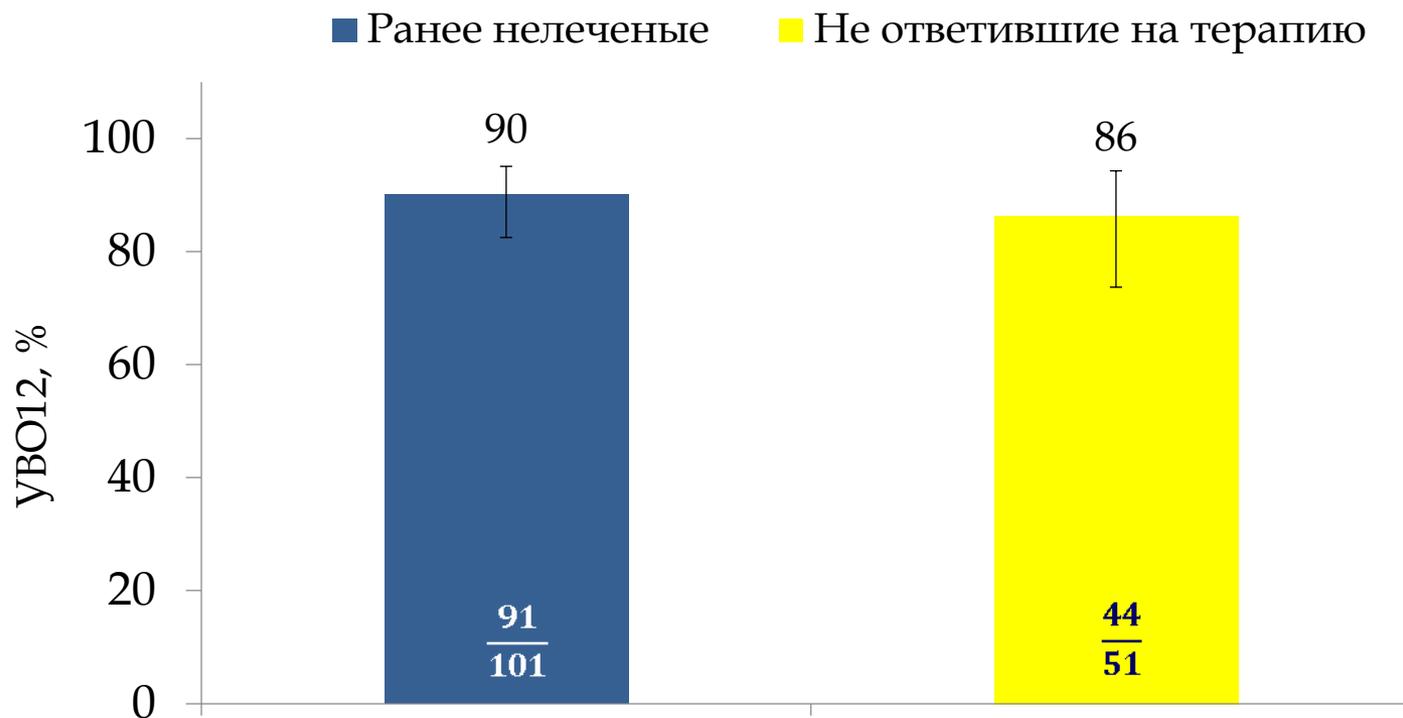


Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир 12 недель (ALLY-3)

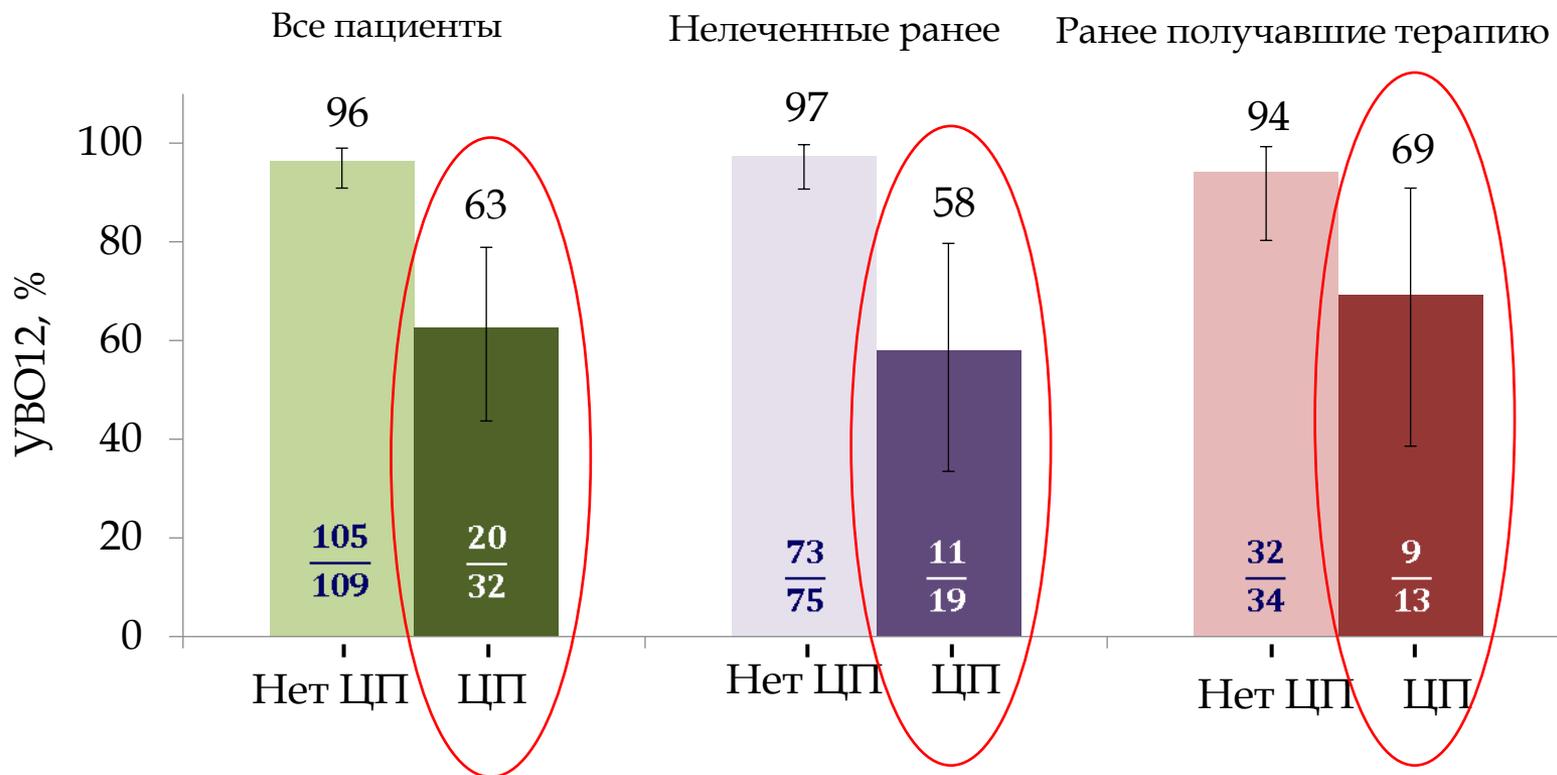
	Ранее не получавшие лечения, n = 101	Ранее получавшие лечение, n = 51
Возрастная медиана, годы	53 (24-67)	58 (40-73)
Мужчины, n (%)	58 (57)	32 (63)
Раса, n (%)		
Белые	92 (91)	45 (88)
Черные	4 (4)	2 (4)
Азиаты	5 (5)	2 (4)
Другие	0	2 (4) ^b
HCV РНК, n (%)		
< 800,000 МЕ/мл	31 (31)	13 (25)
≥ 800,000 МЕ/мл	70 (69)	38 (75)
Cirrhosis, n (%) ^c	19 (19)	13 (25)
IL28B генотип, n (%)		
СС	40 (40)	20 (39)
Не-СС	61 (60)	31 (61)
Основная причина терапевтической неудачи, n (%)		
Рецидив	-	31 (61)
Не ответившие на терапию	-	7 (14)
Частичный ответ	-	2 (4)
другое (непереносимость)	-	11 (22)



Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир 12 недель (ALLY-3)



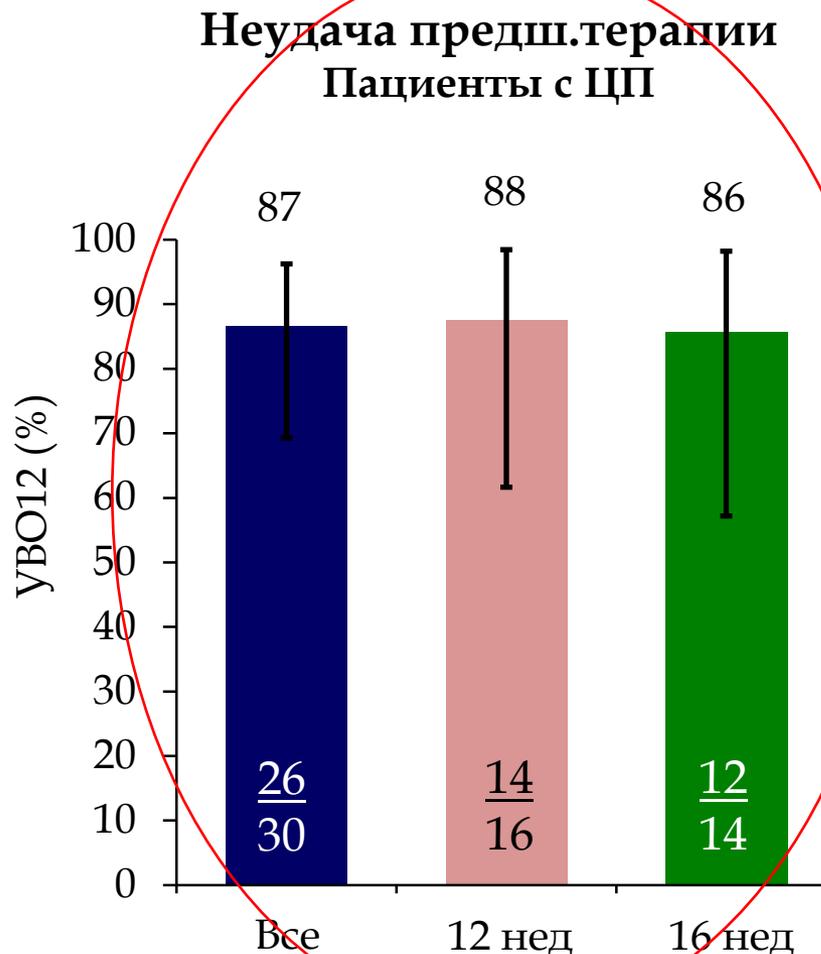
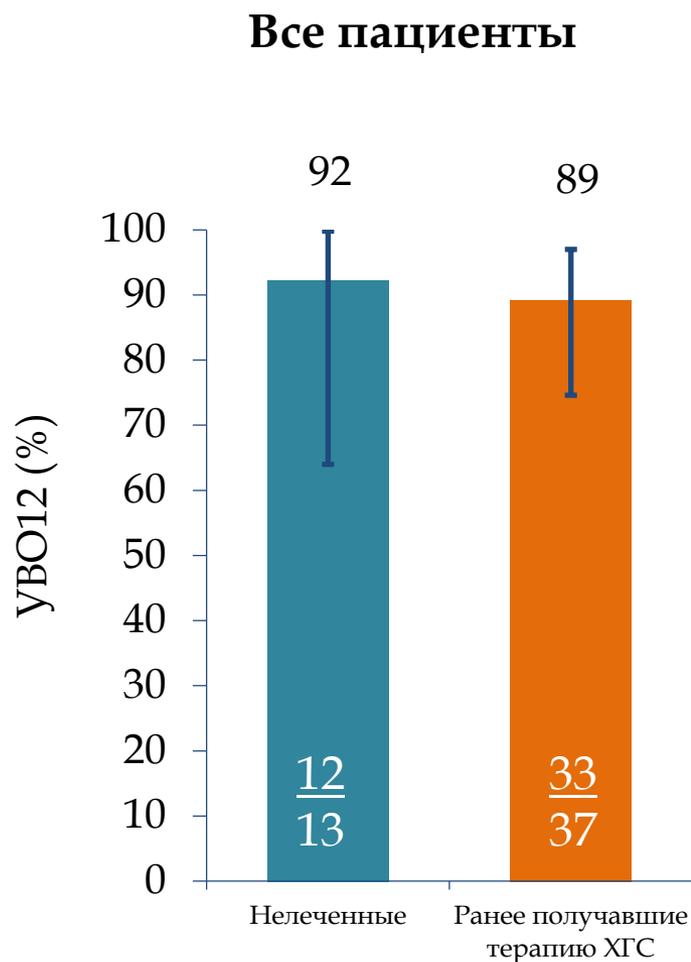
Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир 12 недель (ALLY-3)



Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир + рибавирин 12 и 16 недель (ALLY-3+)

	DCV+SOF+RBV все пациенты n = 50	DCV+SOF+RBV 12 нед n = 24	DCV+SOF+RBV 16 нед n = 26
Возраст, медиана (диапазон) годы	53.5 (36–73)	53.0 (36–73)	56.0 (42–62)
Мужчины, n (%)	40 (80)	18 (75)	22 (85)
Раса, n (%)			
Европ	49 (98)	23 (96)	26 (100)
Азиат	1 (2)	1 (4)	0
IL28B non-CC, n (%)	28 (56)	13 (54)	15 (58)
HCV RNA, медиана (диапазон) log₁₀ IU/mL	6.87 (4.6–7.8)	6.70 (4.6–7.6)	6.91 (4.7–7.8)
HCV RNA категория (IU/mL), n (%)			
≥ 2 million	38 (76)	18 (75)	20 (77)
≥ 6 million	26 (52)	11 (46)	15 (58)
Стадия фиброза, n (%)			
Продвинутый фиброз(F3)	14 (28)	6 (25)	8 (31)
Цирроз (F4)	36 (72)	18 (75)	18 (69)
Альбумин, медиана (диапазон) g/L	43 (33–48)	43.0 (33–47)	42.5 (34–48)
Тромбоциты, медиана (диапазон) × 10⁹ /L	161 (63–324)	161 (63–299)	155 (84–324)
Предшествующая терапия ХГС, n (%)			
Нелеченные	13 (26)	6 (25)	7 (27)
Неудача терапии	37 (74)	18 (75)	19 (73)
<i>IFN-содерж.режимы</i>	31 (62)	15 (63)	16 (62)
<i>SOF-содерж.режимы</i>	6 (12)	3 (13)	3 (12)

Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир + рибавирин 12 и 16 недель (ALLY-3+)



Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир + рибавирин 12 и 16 недель (ALLY-3+)

Наиболее часто наблюдаемые НЯ ($\geq 10\%$)	DCV + SOF + RBV Все n = 50	DCV + SOF + RBV 12 нед n = 24	DCV + SOF + RBV 16 нед n = 26
Бессонница	15 (30)	8 (33)	7 (27)
Слабость	13 (26)	6 (25)	7 (27)
Головная боль	12 (24)	7 (29)	5 (19)
Раздражительность	7 (14)	5 (21)	2 (8)
Астения	7 (14)	2 (8)	5 (19)
Диарея	5 (10)	1 (4)	4 (15)
Одышка	5 (10)	2 (8)	3 (12)

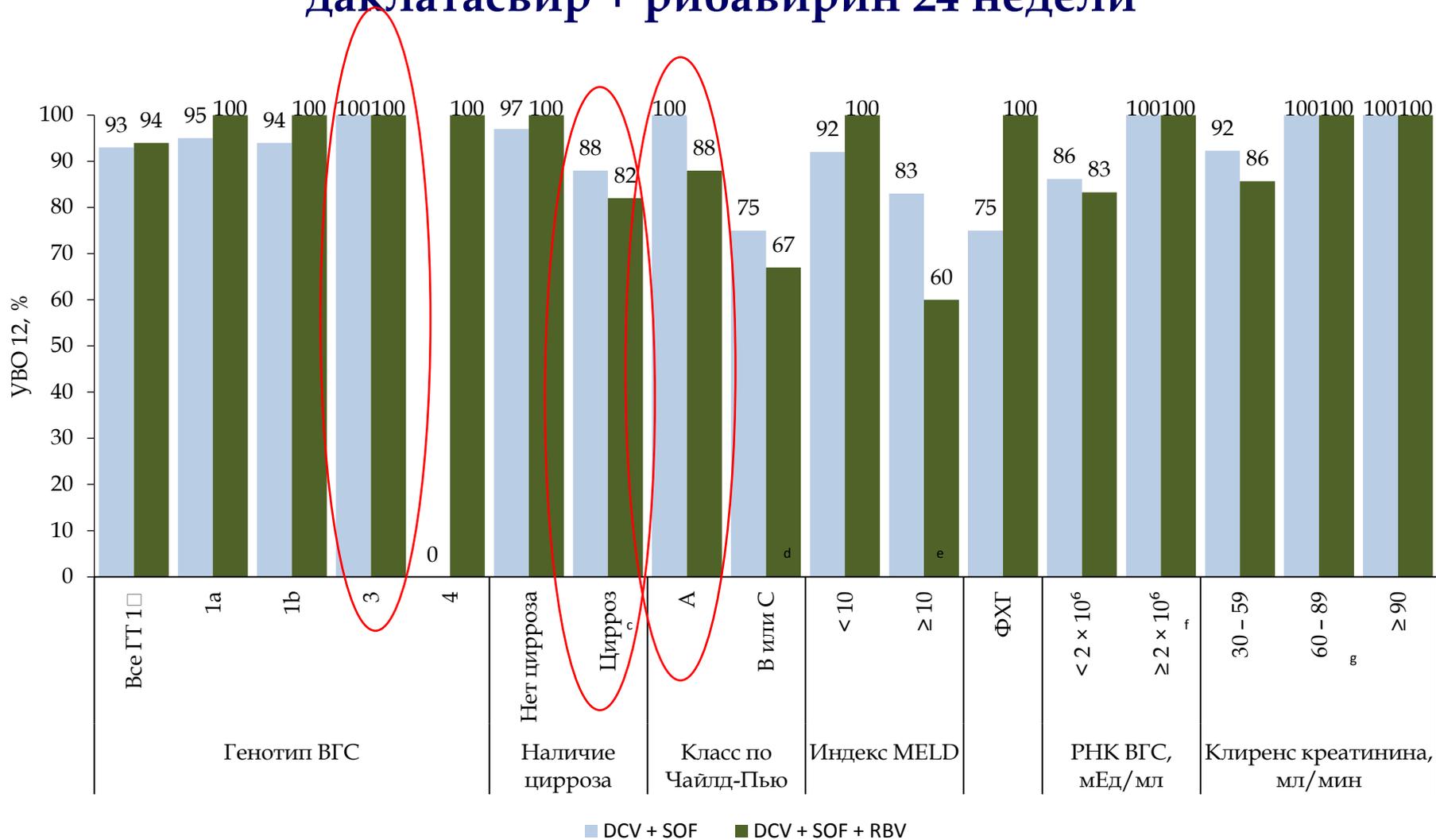


Европейская программа EAP AI444-237: софосбувир + даклатасвир + рибавирин 24 недели

Параметры		DCV + SOF (n = 62)	DCV + SOF + RBV (n = 25)	Все пациенты (n = 87)
Возраст, медиана (диапазон) лет		58 (40-75)	58 (39-74)	58 (39-75)
Мужчины, n (%)		46 (74)	15 (60)	61 (70)
Европеоидной расы, n (%) ^a		59 (95)	22 (88)	81 (93)
Генотип ВГС, n (%)	1a	21 (34)	7 (28)	28 (32)
	1b	32 (52)	9 (36)	41 (47)
	1 неизвестного подтипа	5 (8)	2 (8)	7 (8)
	3	4 (6)	4 (16)	8 (9)
	4	0	2 (8)	2 (2)
	Неизвестен	0	1 (4)	1 (1)
РНК ВГС, медиана (диапазон) log ₁₀ МЕ/мл ^a		6,3 (0-7,5)	6,2 (0-7,2)	6,2 (0-7,5)
РНК ВГС ≥ 2 000 000 МЕ/мл, n (%)^a		30 (48)	10 (40)	40 (46)
АЛТ, медиана (диапазон) МЕ/л ^a		55 (9-347)	49 (14-235)	53 (9-347)
Альбумин, медиана (диапазон) г/л ^a		41 (20-49)	41 (24-47)	41 (20-49)
Предшествующая терапия ВГС, n (%)		41 (66)	19 (76)	60 (69)
Коинфекция ВГВ, n (%)		3 (5)	2 (8)	5 (6)
Период после ТП, медиана (диапазон), годы		3,9 (0,3-21,5)	2,2 (0,3-9,1)	3,4 (0,3-21,5)
Цирроз, n (%)^b		24 (39)	13 (52)	37 (43)
Класс А по Чайлд-Пью, n (%) ^c		12 (50)	9 (69)	21 (57)
Класс В по Чайлд-Пью, n (%) ^c		8 (33)	4 (31)	12 (32)
Класс С по Чайлд-Пью, n (%) ^c		4 (17)	0	4 (11)
Индекс MELD, медиана (диапазон)		10 (6-25)	10 (6-18)	10 (6-25)
Индекс MELD > 15, n (%) ^c		7 (29)	1 (8)	8 (22)
Фиброзирующий холестатический гепатит, n (%)		8 (13)	2 (8)	10 (11)
Иммуносупрессоры, n (%) ^a	Такролимус	44 (71)	20 (80)	64 (74)
	Циклоспорин	15 (24)	3 (12)	18 (21)
	Эверолимус	6 (10)	4 (16)	10 (11)
	Сиролимус	2 (3)	0	2 (2)
	Микофенолат	30 (48)	14 (56)	44 (51)
	Преднизон/преднизолон	11 (18)	3 (12)	14 (16)



Европейская программа EAP A1444-237: софосбувир + даклатасвир + рибавирин 24 недели



Обзор безопасности на период лечения

Пациенты, n (%)	DCV + SOF n = 62	DCV + SOF + RBV n = 25	All Patients n = 87
Все НЯ	34 (55)	17 (68)	51 (59)
Серьезные НЯ	10 (16)	6 (24)	16 (18)
Связанные с терапией серьезные НЯ	1 (2)	2 (8)	3 (3)
Почечная недостаточность	1	1	2
Панцитопения	-	1	1
НЯ, которые привели к прекращению лечения или смерти ^a	4 (7)	4 (16)	8 (9)
Летальные исходы	1 (2)	1 (4)	2 (2)
Сепсис	1		1
Спонтанный бактериальный перитонит	-	1	1
Отторжение трансплантата	0	0	0
Возникшие во время терапии отклонения лабораторных показателей 3-4 степени			
Гемоглобин < 90 г/л	5 (8)	5 (20)	10 (11)
АЛТ > 5 × N	1 (2)	0	1 (1)
АСТ > 5 × N	1 (2)	0	1 (1)
Общий билирубин > 2,5 × N	1 (2)	1 (5)	2 (3)
Креатинин > 1,9 × N	5 (8)	0	5 (6)

Не требовалось значительных изменений режима иммуносупрессивной терапии (после ТП)



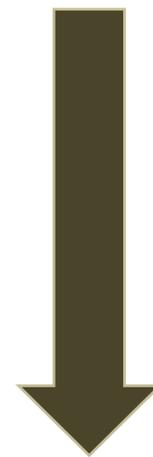
Повторное лечение пациентов с генотипом 3

«Легкие» пациенты
PegIFN+RBV
SOF-содержащие схемы



Рекомендации по лечению
пациентов с опытом

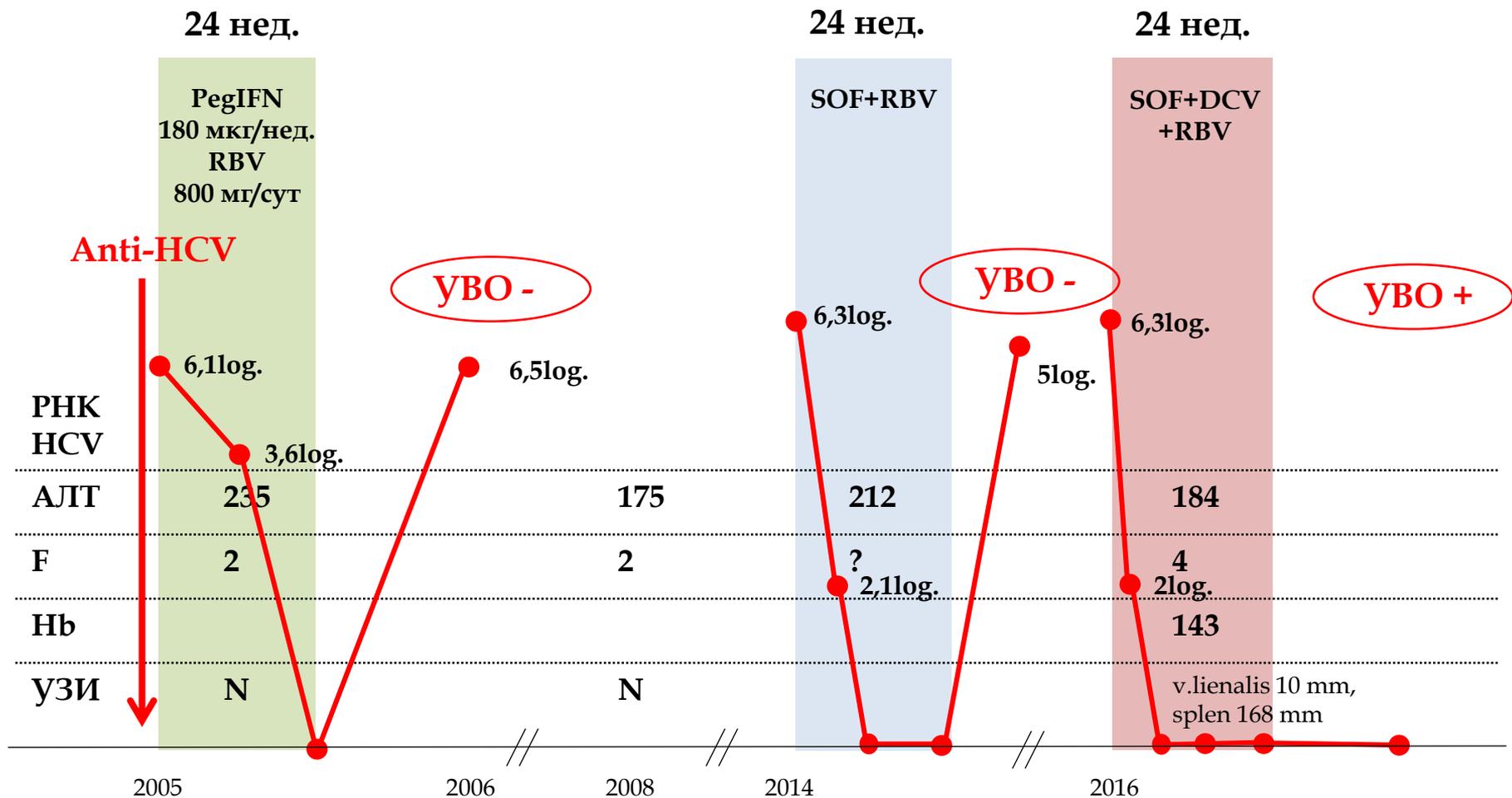
«Сложные» пациенты
С неудачей лечения с NS5A
Мутация Y93H



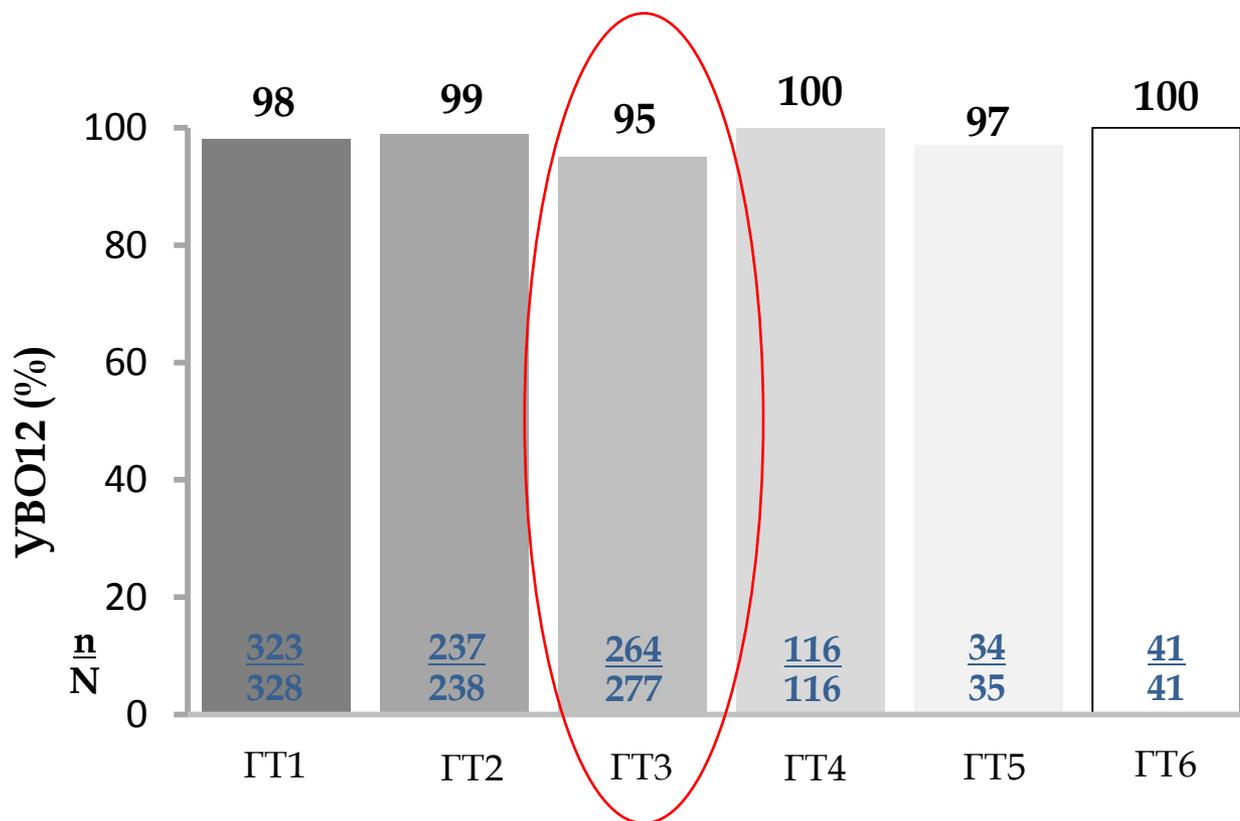
SOF+VEL+RBV 24 нед.



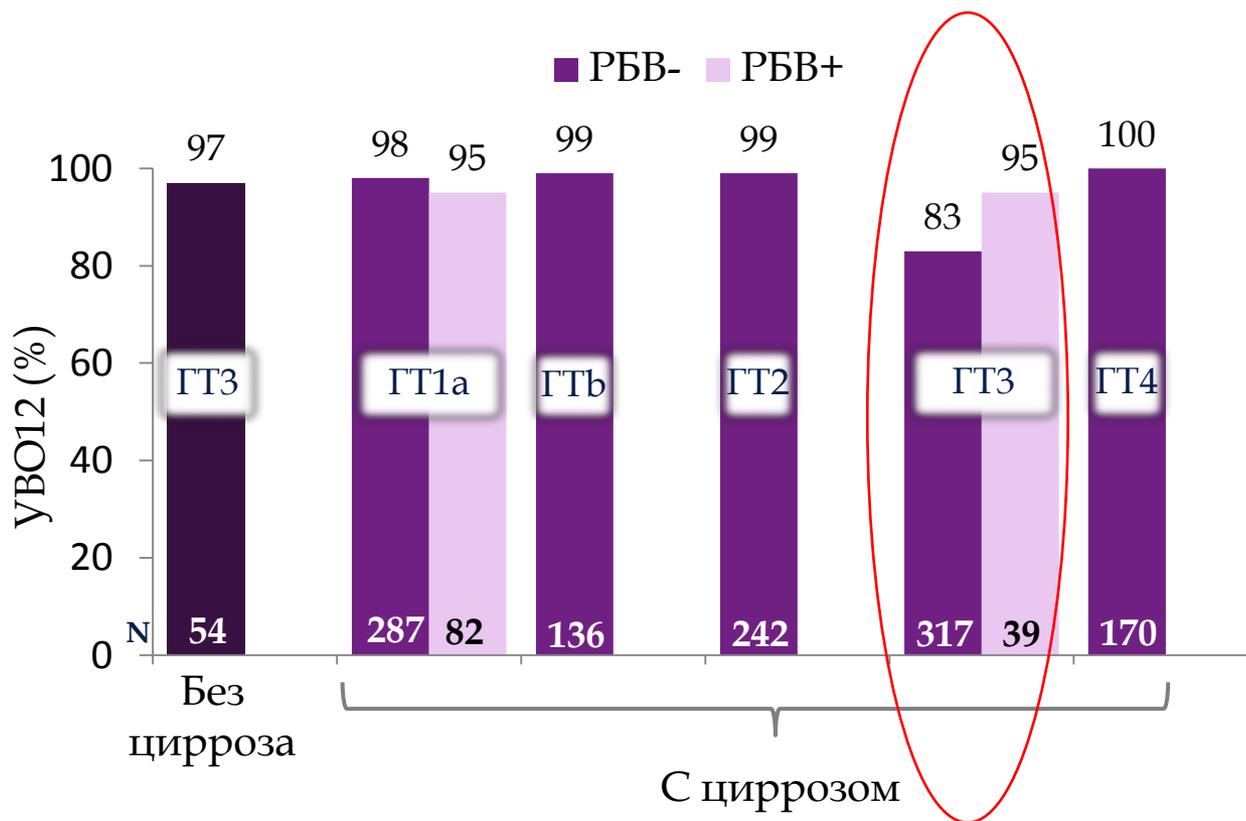
Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



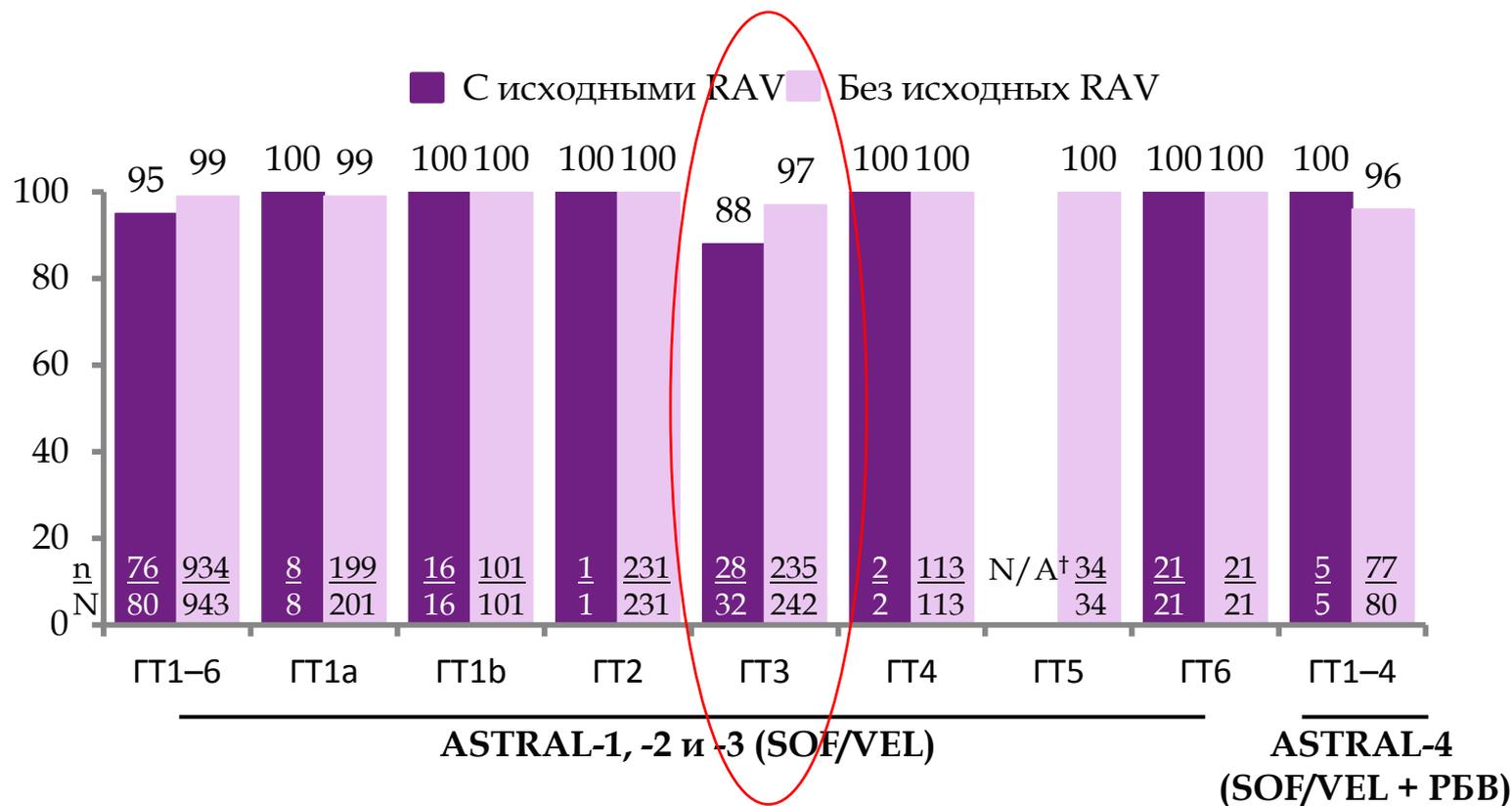
Софосбувир + велпатасвир: УВО12 у пациентов с разными генотипами ВГС: (ASTRAL-1, -2, и -3)



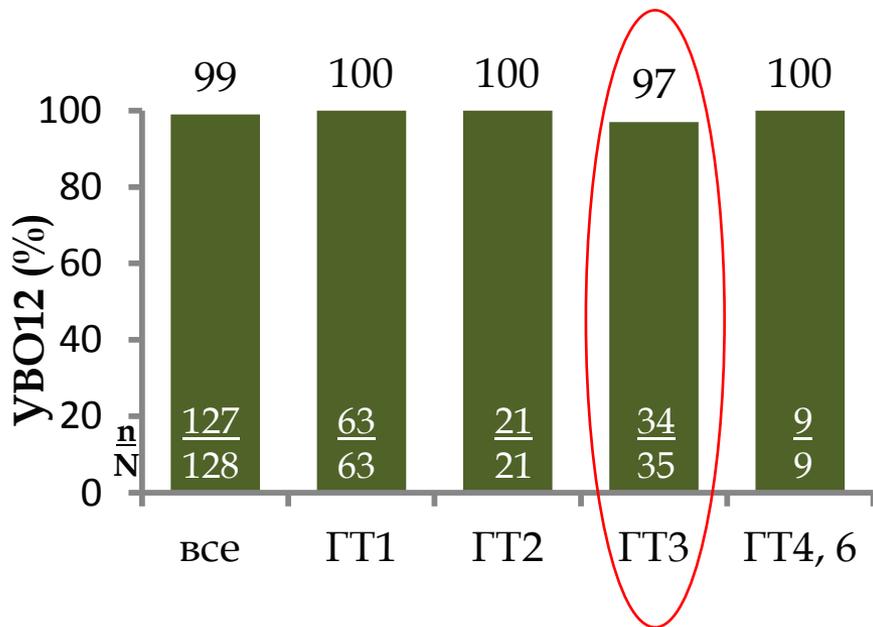
Софосбувир + велпатасвир: добавление рибавирина повышает вероятность УВО12 у пациентов с циррозом и генотипом 3



Софосбувир + велпатасвир: исходные мутации в NS5A снижали частоту УВО у пациентов с генотипом 3



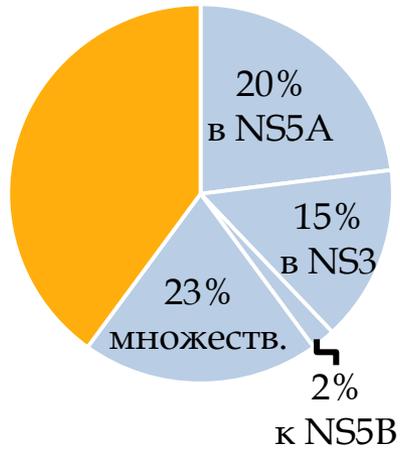
Софосбувир + велпатасвир + воксилапревир ± РБВ: пациенты с генотипами 1-6, с циррозом и без него, с опытом лечения и без него



Исходные мутации не влияли на УВО 12

60% исходных мутаций (77/128)

100% УВО12 (51/51)



99% УВО12 (76/77)



Оптимальные схемы лечения пациентов с ХГС и генотипом 3 сегодня



Молодые пациенты
без лишнего веса и
сопутствующих заболеваний,
ранее не леченные

Выводы

1. Для лечения пациентов с генотипом 3 ВГС допустимо применение ИФН-содержащих схем и безинтефероновая комбинация софосбувира и даклатасвира
2. Эффективность комбинации софосбувир+даклатасвир выше, чем таковая для ИФН-содержащих схем
3. У пациентов без цирроза и опыта предыдущего лечения схема софосбувир+даклатасвир может применяться в течение 12 недель, ее эффективность высока и составляет 90-97%
4. Лечение пациентов с циррозом и с опытом предыдущего лечения требует назначения рибавирина и (в случае наличия цирроза) увеличения сроков лечения до 24 недель
5. Схема лечения, содержащая софосбувир и даклатасвир, хорошо переносится