

TRATAMENTO DA HEPATITE C

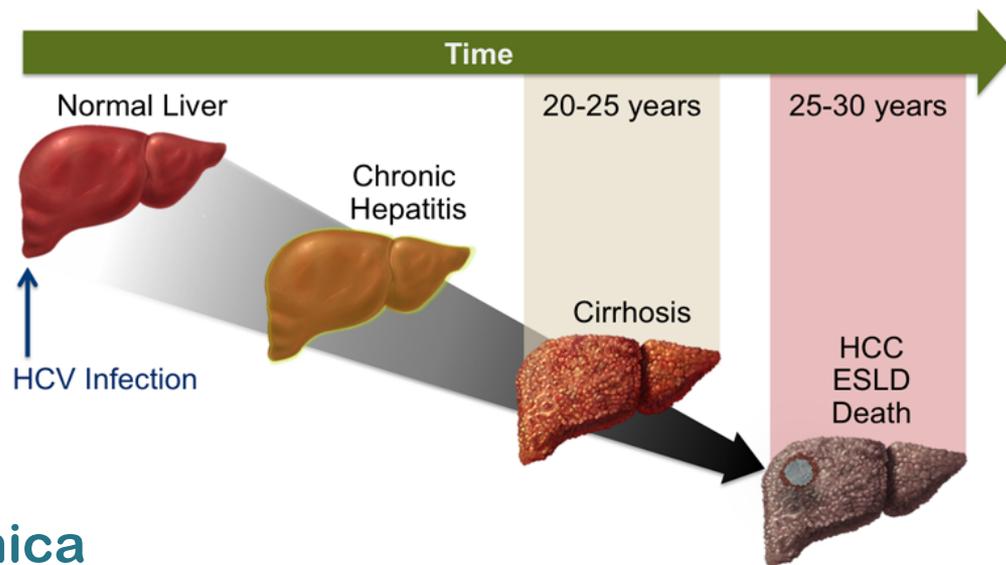
Fátima Augusto

Hospital Egas Moniz - C.H.L.O.



Importância de Tratar

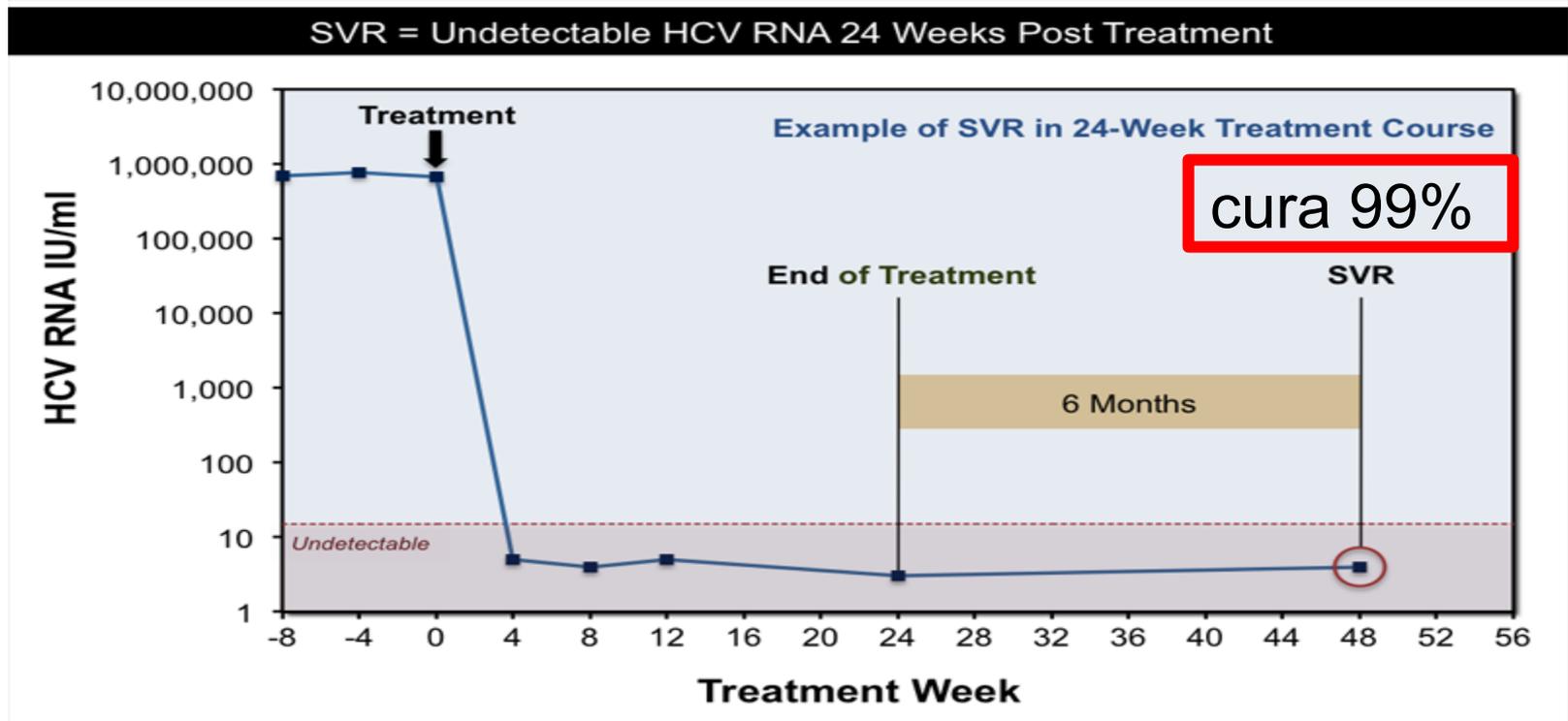
- 160 milhões de infectados (2,35%)
- 7,3 a 8,8 milhões de infectados na EU
- Prevalência 0,4 a 3,5% - Sul, Leste Portugal: 150.000 infectados



- $\frac{3}{4}$ evoluem para **infecção crónica**
- **10-20%** evoluem para **cirrose hepática**
- **1-5%** ao ano de **CHC**

Objectivo do Tratamento

- Curar a infecção
- com resolução da doença hepática, **sem** cirrose
- com redução do risco de complicações fatais, **com** cirrose



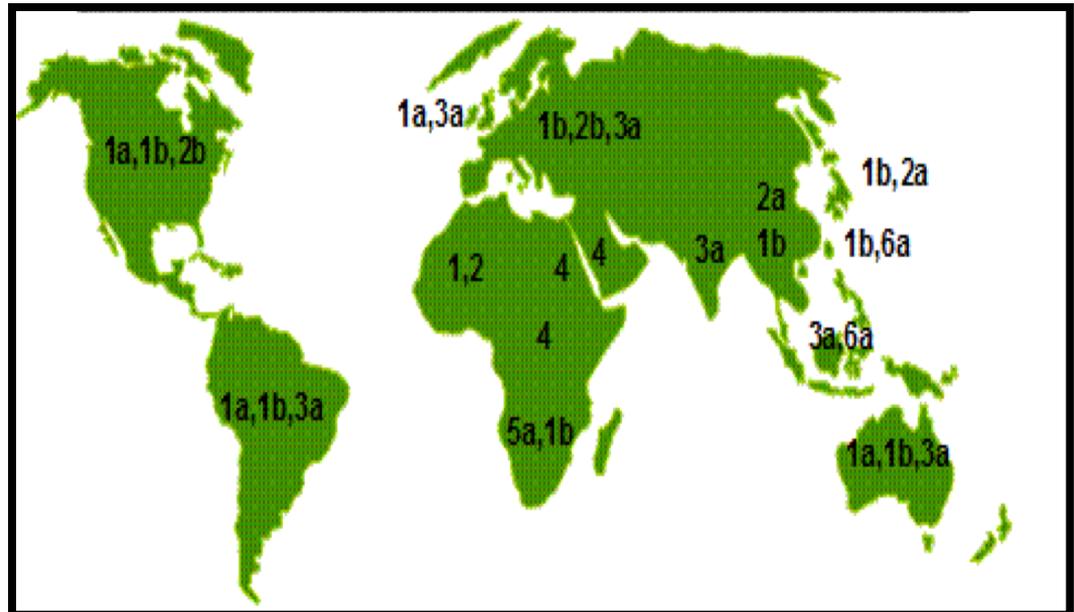
Resposta ao Tratamento

- Características do vírus: genótipo, virémia
- Características do Hospedeiro: IL28B
- Naive ou tratamento prévio:

Recidivante

Respondedor parcial

Respondedor nulo



Tratamento da Hepatite C



1,5 µg/Kg/s



180 µg/s



800 a 1400 mg/dia

PegIFN + RBV

RVS

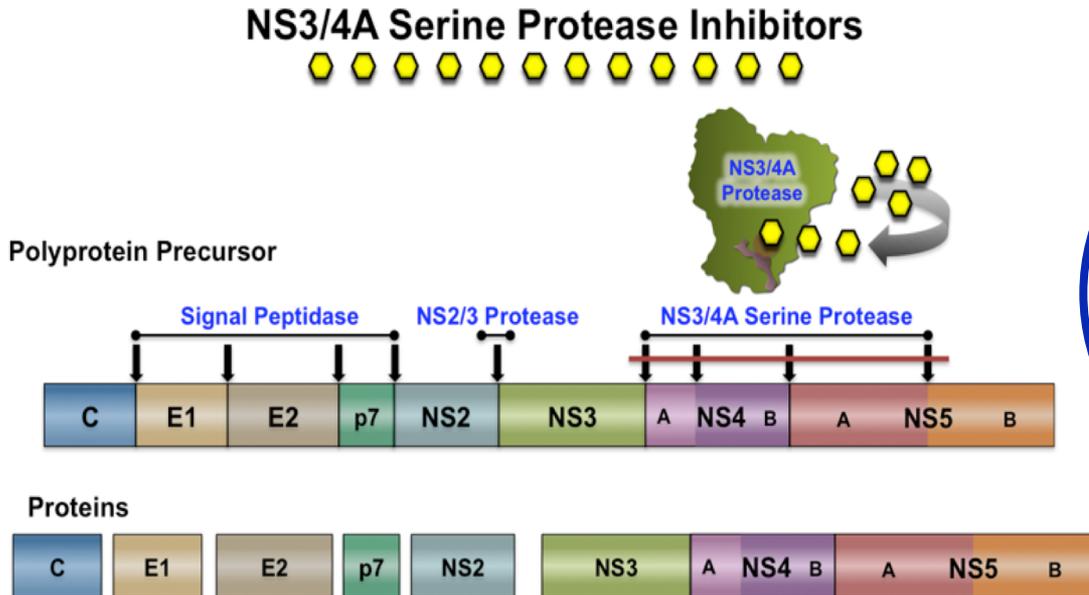
G1	42 a 50%
G2, 3, 5 e 6	80%
G4	43 a 70%

24 - 48 semanas

- Doentes “sensíveis”
- Doentes com CI aos IP
- AAD não disponíveis

Tratamento da Hepatite C – G1

**PegIFN + RBV + Inibidores das proteases
1ª geração**



Telaprevir

Boceprevir

• **Doentes naive**

RVS 63 a 92 %

• **Doentes com tratamento prévio** **RVS 29 a 88 %**

24 - 48 semanas

Tratamento da Hepatite C

- PegIFN + RBV + Antivíricos de Acção Directa
- Associação Antivíricos de Acção Directa
 - Acção pangénotípica Simeprevir
 - Doentes naive Sofosbuvir
 - Doentes com tratamento prévio Daclatasvir
 - Doença hepática descompensada

12 - 24 semanas

Tratamento da Hepatite C

- Actividade pangenotípica
- Maior eficácia
- Menor duração de tratamento
- Fácil administração
- Melhor tolerância
- Melhor adesão

Futuro do Tratamento da Hepatite C

- Cura
- Esquemas poupadores e livres de IFN
- Tratamento de doentes com fibrose ligeira
- Tratamentos mais curtos

Tratamento da Hepatite C em Portugal

•Notificação e validação do tratamento Hepatite C crónica

CI nº 21/CD/8.1.6 30/01/2014

•Autorização de utilização a título excepcional de fármacos antivíricos de ação direta para o tratamento da Hepatite C crónica

CNFT de 29/08/2014

- Cirrose hepática (Score METAVIR = F4₁)
- Evidência clínica OU score Child-Pugh-Turcotte ≥ 7 ;
- Score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) superior ou igual a 16;
- Sem contraindicação para o regime incluindo o DAA proposto;
- Expectativa de uma sobrevida prolongada e com qualidade como consequência do tratamento escolhido.

Adicionalmente, o tratamento com regimes baseados nestes fármacos poderá ser proporcionado a todos os indivíduos que receberam transplante hepático no contexto de infeção por VHC.

OBS6 A CNFT considera, atualmente e na generalidade, adequadas as propostas de consenso emitidas pela *European Association for the Study of Liver (EASL)* para o tratamento da Hepatite C crónica nas suas diferentes modalidades

Considerações chave no tratamento: abordagem

1. Avaliar elegibilidade do doente para tratamento

2. Explicar o que esperar

3. Educar o doente de forma a garantir sucesso do tratamento

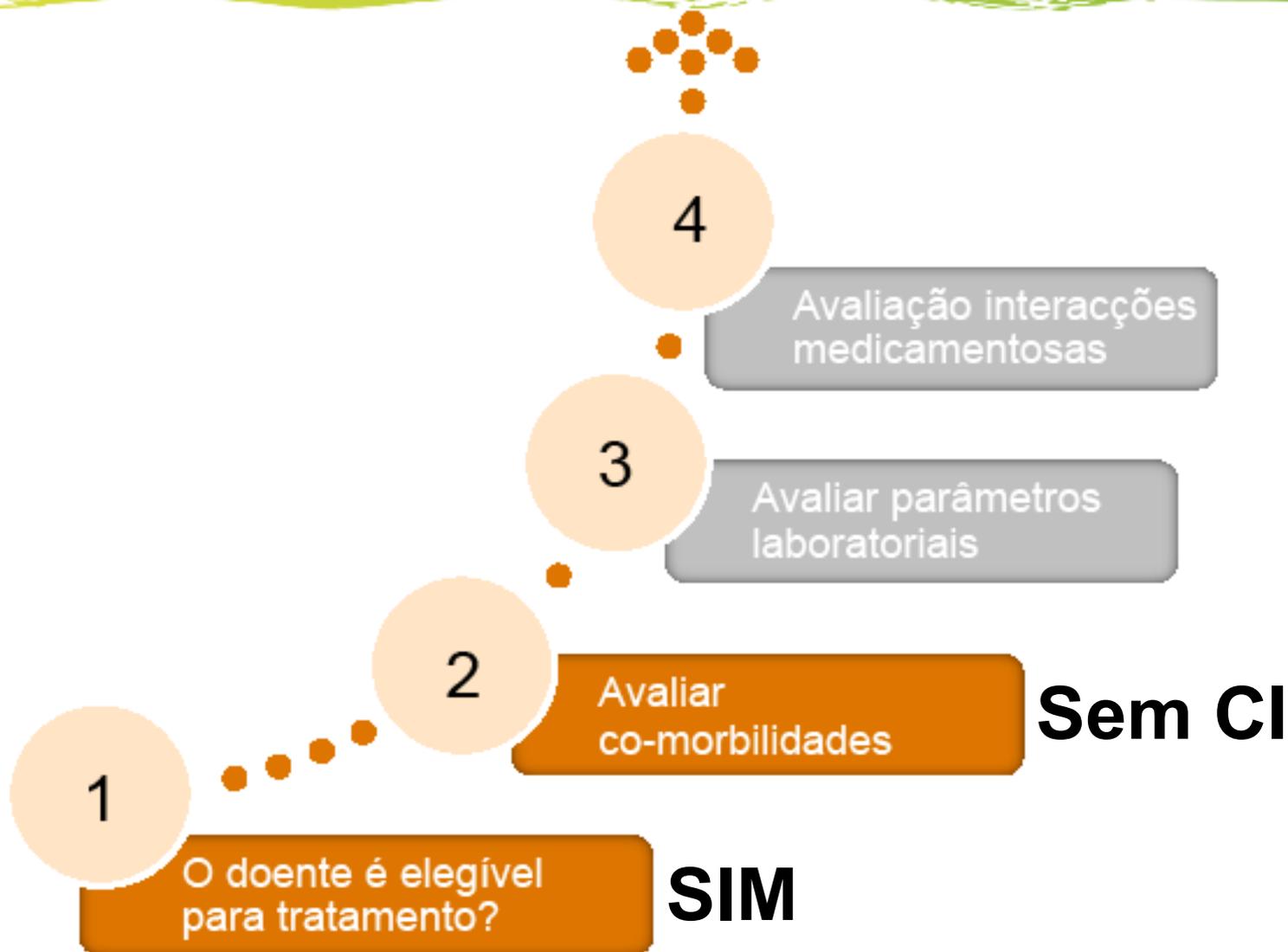
Avaliar a elegibilidade do doente para o tratamento

- Doença hepática crónica, $F \geq 2$
- Virémia
- Genótipo, subgenótipo (1a/1b)

- Genotipagem IL28B (G1 e 4)
- Vírus hepatotrópicos (VHB)
- Outras doenças hepáticas (HH)
- Estado de imunidade
- Doenças associadas (depressão, p. cardíaca)

- CI absolutas: depressão n-controlada, psicose, epilepsia; contracepção ineficaz; HAI; dças graves; doença hepática descompensada

Avaliar elegibilidade do doente para tratamento



Avaliar elegibilidade do doente para tratamento



Interações Medicamentosas

Medicamentos contraindicados com BOC e TVR

Classe	Classe/Indicação	Medicamentos
Inibidores/ substratos do CYP3 A	Antagonista alfa-1 adrenérgicos Derivados do Ergot Motilidade TGI Estatinas Neuroléticos Sedativos Inibidor fosfodiesterase Anticoncepcionais orais	Alfuzocin, Dehidroergotamina, ergono- vine, etc Cisapride Atorvastatina, sinvastatina, lovastatina Pimozide Triazolam, midazolam Sildenafil, Tadalafil Dospinerone
Indutores do CYP 3A	Anticonvulsivantes Antimicrobianos Produtos herbários	Carbamazepina, Fenitoina e Fenobarbital Rifampicina Erva de São João

Tratamento da Hepatite C

Sofosbuvir not recommended for coadministration with*:

- **Anticonvulsants**
 - Carbamazepine
 - Oxcarbazepine
 - Phenobarbital
 - Phenytoin
- **Antimycobacterials**
 - Rifabutin
 - Rifampin
 - Rifapentine
- **Herbal Supplements**
 - St. John's wort
- **HIV Protease Inhibitors**
 - Tipranavir/ritonavir

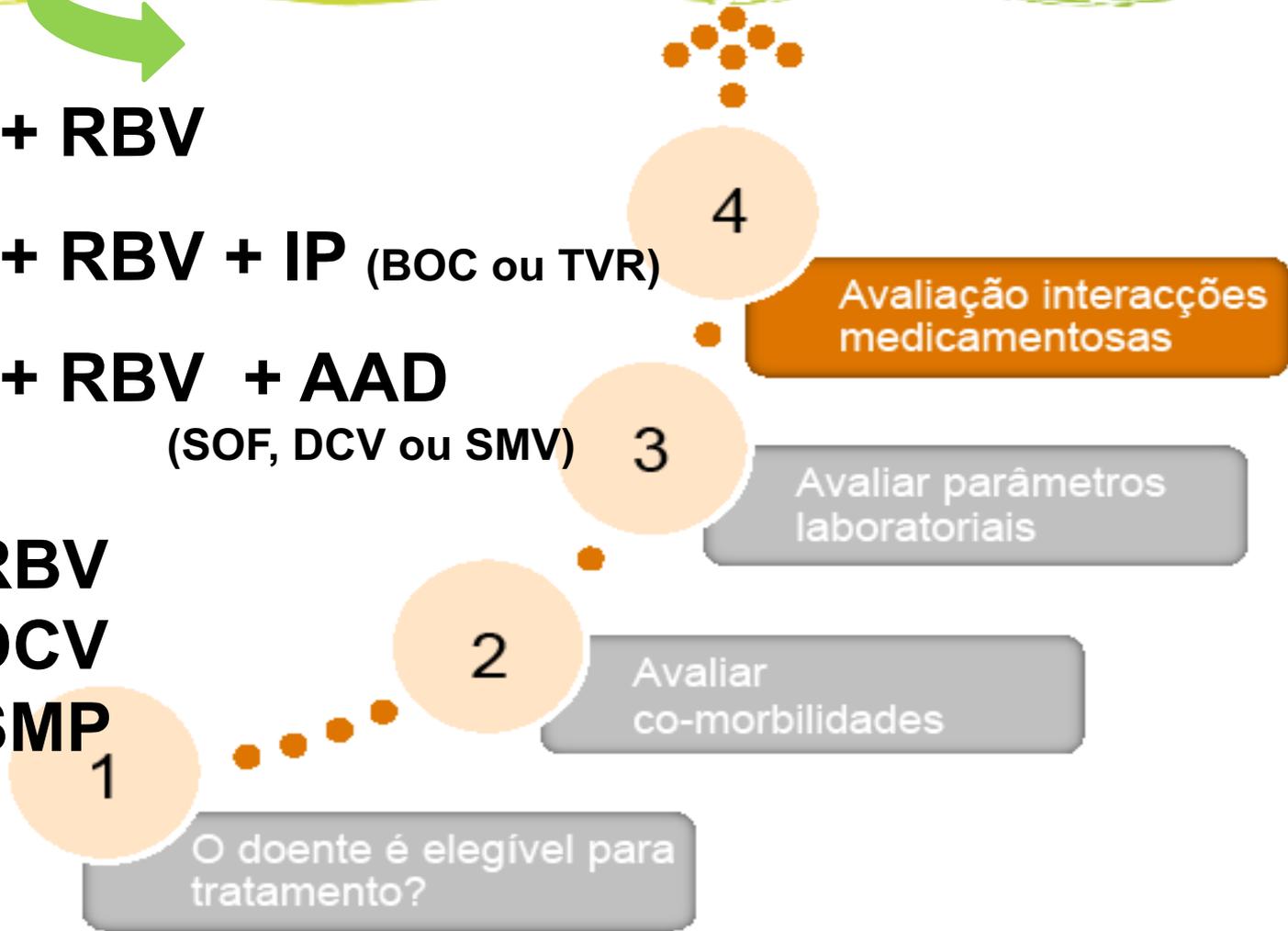


*Not recommended because of potential marked decrease in sofosbuvir levels

Tipo de Tratamento



- PegIFN + RBV
- PegIFN + RBV + IP (BOC ou TVR)
- PegIFN + RBV + AAD
(SOF, DCV ou SMV)
- SOF + RBV
- SOF + DCV
- SOF + SMP



Considerações chave no tratamento: abordagem



Antes de iniciar tratamento

1. Avaliar elegibilidade do doente para tratamento

- ❑ O doente reúne condições para iniciar tratamento?
- ❑ Verificar co-morbilidades
- ❑ Verificar parâmetros laboratoriais
- ❑ Verificar interacções medicamentosas

2. Explicar o que esperar

- ❑ Discutir potenciais efeitos adversos
- ❑ Rever duração de tratamento e regras de paragem
- ❑ Motivar: rever possíveis resultados do tratamento
- ❑ Reforçar importância da adesão

3. Educar o doente de forma a garantir sucesso do tratamento

- ❑ Métodos contraceptivos
- ❑ Informação sobre posologia e conselhos sobre alimentação
- ❑ Discutir calendário de consultas/visitas
- ❑ Discutir gestão de efeitos adversos



Explicar o que esperar



Duração do tratamento e Regras de paragem

Futility Rules for Treatment with Boceprevir plus Peginterferon plus Ribavirin						
HCV RNA Results*	Regimen and Duration				Total	
Treatment Week	0	4	12	24	48	
Week 12 HCV RNA \geq 100 IU/mL		Boceprevir			12 Weeks	
		PEG + RBV				
Week 24 HCV RNA Detectable (Confirmed)		Boceprevir				24 Weeks
		PEG + RBV				

*In clinical trials, HCV-RNA in plasma was measured using a Roche COBAS® TaqMan® assay with a lower limit of quantification of 25 IU/mL and a limit of detection of 9.3 IU/mL.

Duração do tratamento e Regras de paragem

Futility Rules for Patients Receiving Telaprevir and Peginterferon plus Ribavirin				
Stopping Criteria*	Regimen and Treatment Duration (weeks)			
	0 4 12 24 			
Week 4 HCV RNA > 1000 IU	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">Telaprevir</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">PR</td> </tr> </table>	Telaprevir		PR
Telaprevir				
PR				
Week 12 HCV RNA > 1000 IU	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 66%; text-align: center;">Telaprevir</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">PR</td> </tr> </table>	Telaprevir		PR
Telaprevir				
PR				
Week 24 Detectable HCV RNA	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 66%; text-align: center;">Telaprevir</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">PR</td> </tr> </table>	Telaprevir		PR
Telaprevir				
PR				

Efeitos Adversos do PegIFN e RBV

- cefaleias, fadiga, náuseas, anorexia, emagrecimento
- sintomas influenza -like
- toxicidade hematológica: anemia, leucopénia, trombocitopénia
- distúrbios neuropsiquiátricos: depressão, irritabilidade / labilidade, insónias, ansiedade
- disfunção tiroideia: hiper ou hipotiroidismo
- dificuldade no controlo da diabetes
- sintomas dermatológicos: queda de cabelo, fotosensibilidade, pele seca e descamativa, rash
- reacção inflamatória no local da injeção
- agravamento de doenças autoimunes, isquémicas e aumento do risco de infecções
- teratogenicidade



Efeitos Adversos

- Em cada visita avaliar:

Sintomas gripais R/ paracetamol

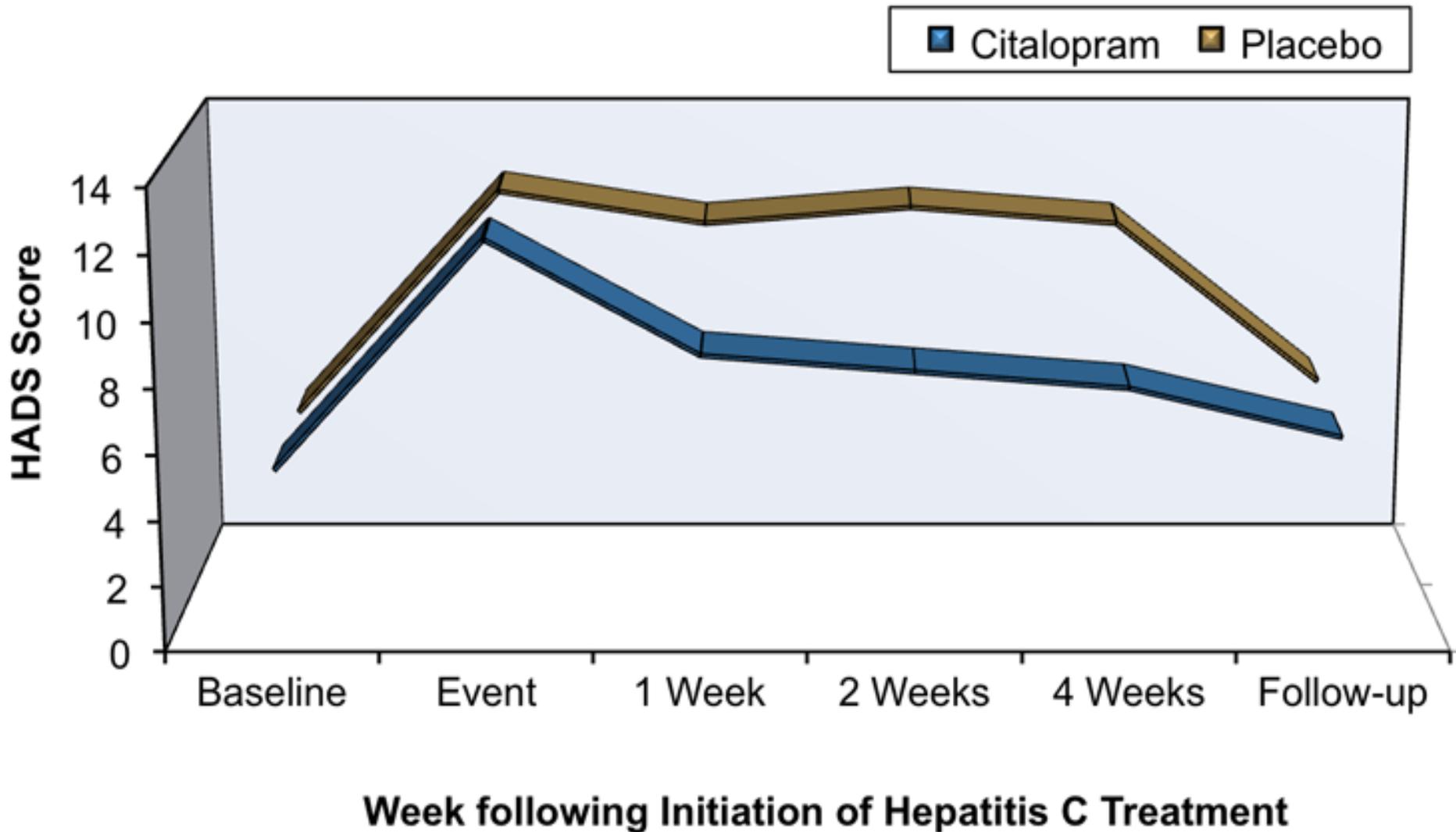
Fadiga

Depressão , irritabilidade, distúrbios do sono

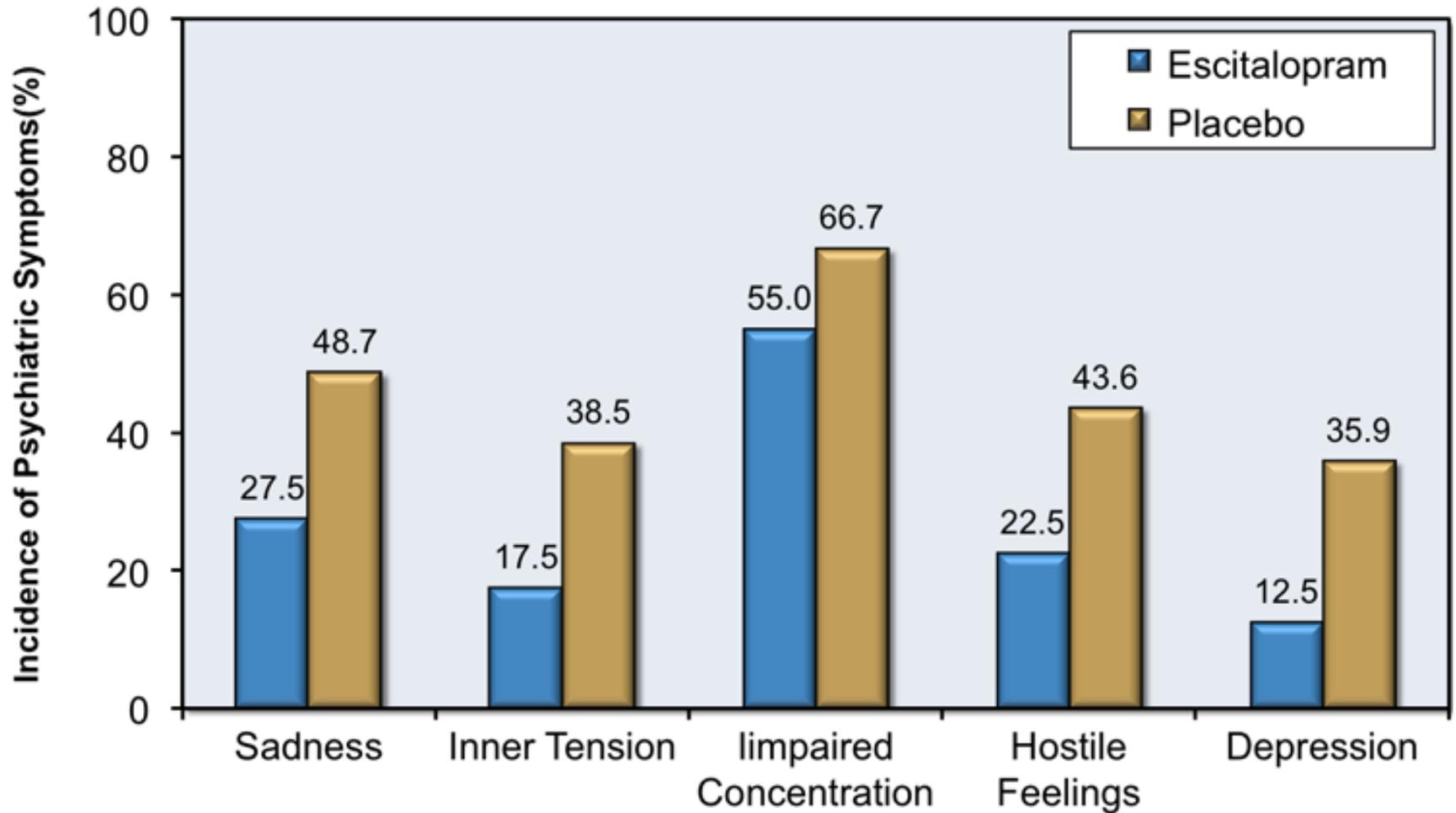
Emagrecimento (f. tiroideia)

Reacções cutâneas

Sintomas Neuropsiquiátricos



Sintomas Neuropsiquiaticos



Adverse Clinical Event with $\geq 10\%$ Frequency*

Symptom	Boceprevir + Peg-IFN + RBV	Peg-IFN + RBV
Anemia	50%	30%
Neutropenia	25%	19%
Dysgeusia	35%	16%
Nausea	46%	42%
Diarrhea	25%	22%
Vomiting	20%	13%
Decreased Appetite	25%	24%
Dizziness	19%	16%
Insomnia	34%	34%
Dry Skin	18%	18%
Rash	17%	19%



Segurança e tolerabilidade do Telaprevir

- Efeitos adversos (EA) frequentes com PR incluem:¹⁻³
 - Fadiga, cefaleias, náusea, febre e mialgia
 - Anemia e neutropenia
 - Depressão, irritabilidade e insônia
 - Exantema
- EA relevantes com Telaprevir⁴⁻⁶
 - Exantema **56% vs 34% (P/R)**
 - Anemia **36% vs 17% (P/R)**
 - Sintomas ano-rectais

desconforto anal, prurido e hemorroidas

1. RCM Pegintron; 2. RCM Pegasys; 3. RCM Rebetol 4. Jacobson et al N Engl J Med 2011;364:2405-16.
5. Sherman KE, et al. N Engl J Med 2011;365:1014-24.; 6. Zeuzem et al N Engl J Med 2011;364:2417-28.

Gradação e descrição do exantema

Exantema ligeiro Grau 1

Erupção cutânea localizada e/ou de extensão limitada (até vários locais isolados no corpo)



36.8%

dos doentes tratados com Telaprevir

Exantema moderado Grau 2

Exantema difuso que envolva $\leq 50\%$ da superfície corporal



13.8%

dos doentes tratados com Telaprevir

Exantema grave Grau 3

Extensão do exantema $>50\%$ da superfície corporal ou com:
• Sintomas sistêmicos significativos
• Ulceração superficial das mucosas
• Lesões em alvo
• Descolamento da epiderme



4.8%

dos doentes tratados com Telaprevir

- Maioria do exantema é ligeiro ou moderado
- 45% dos doentes com Telaprevir não apresenta exantema

Telaprevir FDA Advisory Committee briefing document, 2011; RCM Telaprevir

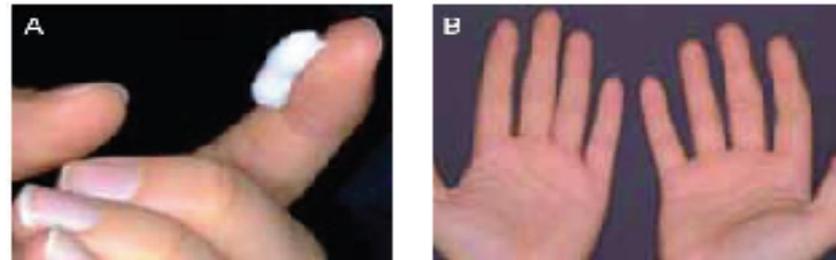


CURSO ANUAL DE
**GASTROENTEROLOGIA E
ENDOSCOPIA DIGESTIVA**
PARA ENFERMEIROS

Seguimento e tratamento de doentes com exantema ligeiro a moderado

- Fundamental vigiar a progressão do exantema
- Recomendar utilização de creme hidratante corporal
- Limitar a exposição ao sol/calor
- Utilizar corticosteroides tópicos
- Utilização de anti-histamínicos sistémicos pode ser útil, especialmente na ocorrência de prurido

Fig 1. Utilização de corticosteróides tópicos: (A) Quantidade de creme corticosteroide, considerando a ponta do dedo, equivalente a uma dose de 0,5g; (B) esta quantidade é suficiente para tratar uma área equivalente a duas palmas



Sinais e sintomas ano-rectais: gestão

- Pode justificar-se tratamento sintomático *standard* de curta duração
- Considerar preparados para hemorróidas conforme natureza do efeito adverso



Efeitos Adversos

Sofosbuvir + PEG + RBV in Treatment-Experienced HCV GT 2 or 3 LONESTAR-2 Trial: Adverse Events

LONESTAR-2: Adverse Events in ≥ 15% of Patients	
Preferred Term, n (%)	SOF + PEG + RBV x 12 weeks (n = 47)
Any Adverse Event	45 (96)
Flu-like Symptoms	26 (55)
Fatigue	15 (32)
Anemia	14 (30)
Neutropenia	11 (23)
Nausea	8 (17)
Headache	7 (15)
Rash	7 (15)
Thrombocytopenia	7 (15)

Source: Lawitz E, et al. Hepatology. 2014 Oct 16. [Epub ahead of print].



Efeitos Adversos

Simeprevir + PEG + RBV for Treatment-Naïve HCV GT1 QUEST-1 Trial: Adverse Effects

QUEST 1: Event	Simeprevir + PEG + RBV (n=264)	Placebo + PEG + RBV (n=130)
Discontinuation (due to adverse event)	3%	2%
Grade 3 adverse event	25%	33%
Grade 4 adverse event	3%	5%
Fatigue	42%	41%
Headache	33%	39%
Pruritus	30%	20%
Rash (any type)	34%	32%
Anemia	20%	21%
Photosensitivity condition	3%	<1%
Neutropenia	24%	18%
Bilirubin increase	9%	5%

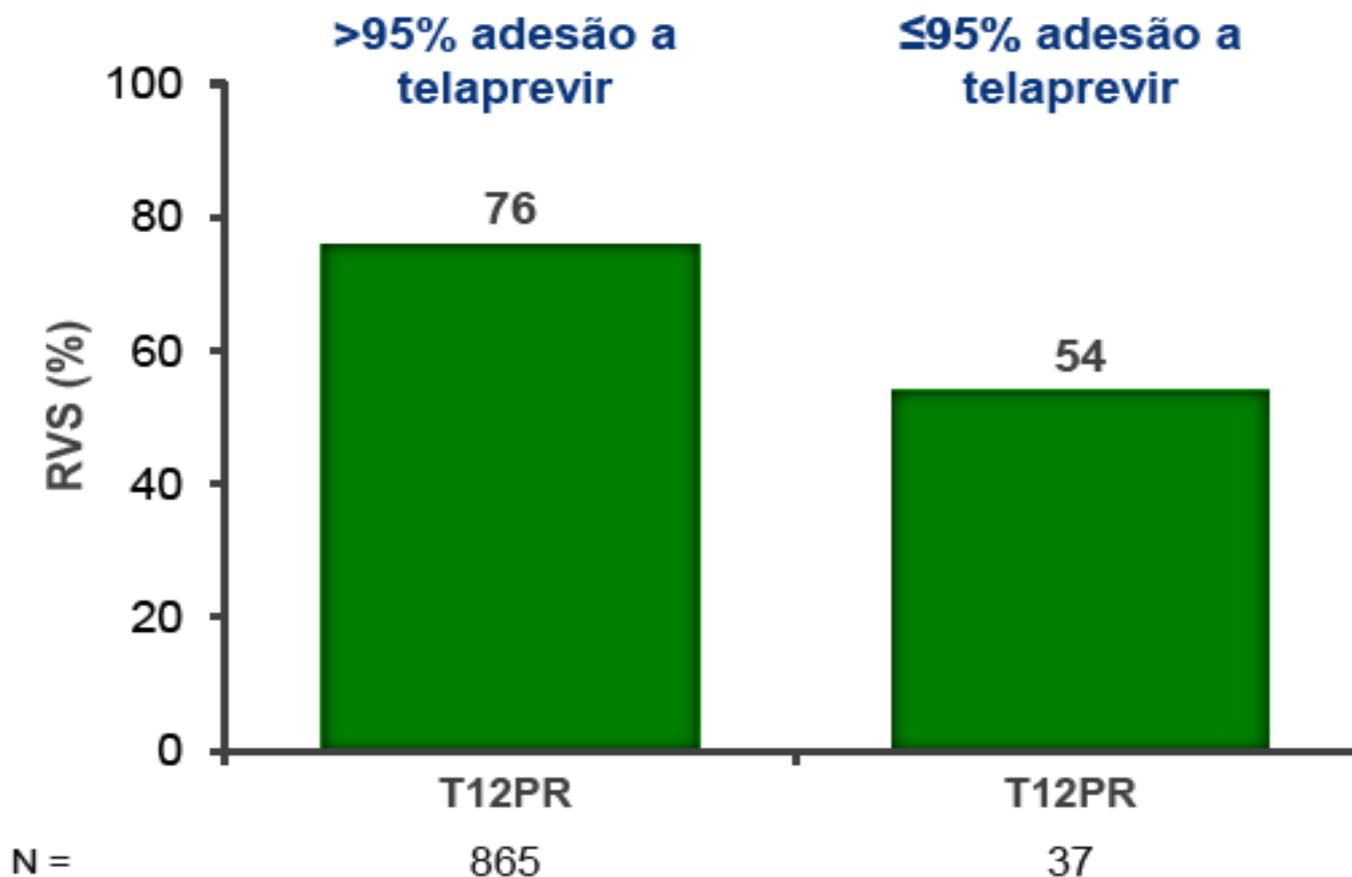
Source: Jacobson IM, et al. Lancet. 2014; June 3. [Epub ahead of print].



Explicar o que esperar



Taxas de RVS por grau de adesão a telaprevir em doentes *naïves* (ADVANCE/ILLUMINATE)



95% adherence corresponds to 4.2 days missed doses

Adiwijaya BS, et al. HepDART 2011. Poster 53



CURSO ANUAL DE
GASTROENTEROLOGIA E
ENDOSCOPIA DIGESTIVA
PARA ENFERMEIROS

Adesão ao Tratamento

- Doente informado:
plano terapêutico e efeito secundários e medidas preventivas e tratamento
- Equipa multidisciplinar de fácil acesso:
médico (varias especialidades), enfermeira,
assistente social, psicólogo, Tto do alcoolismo e
toxicodependência
- Consultas regulares
- Cuidados integrados hospitalares e de saúde primária
- Educação por enfermagem
- Tratamento sob observação directa
- Grupos inter pares

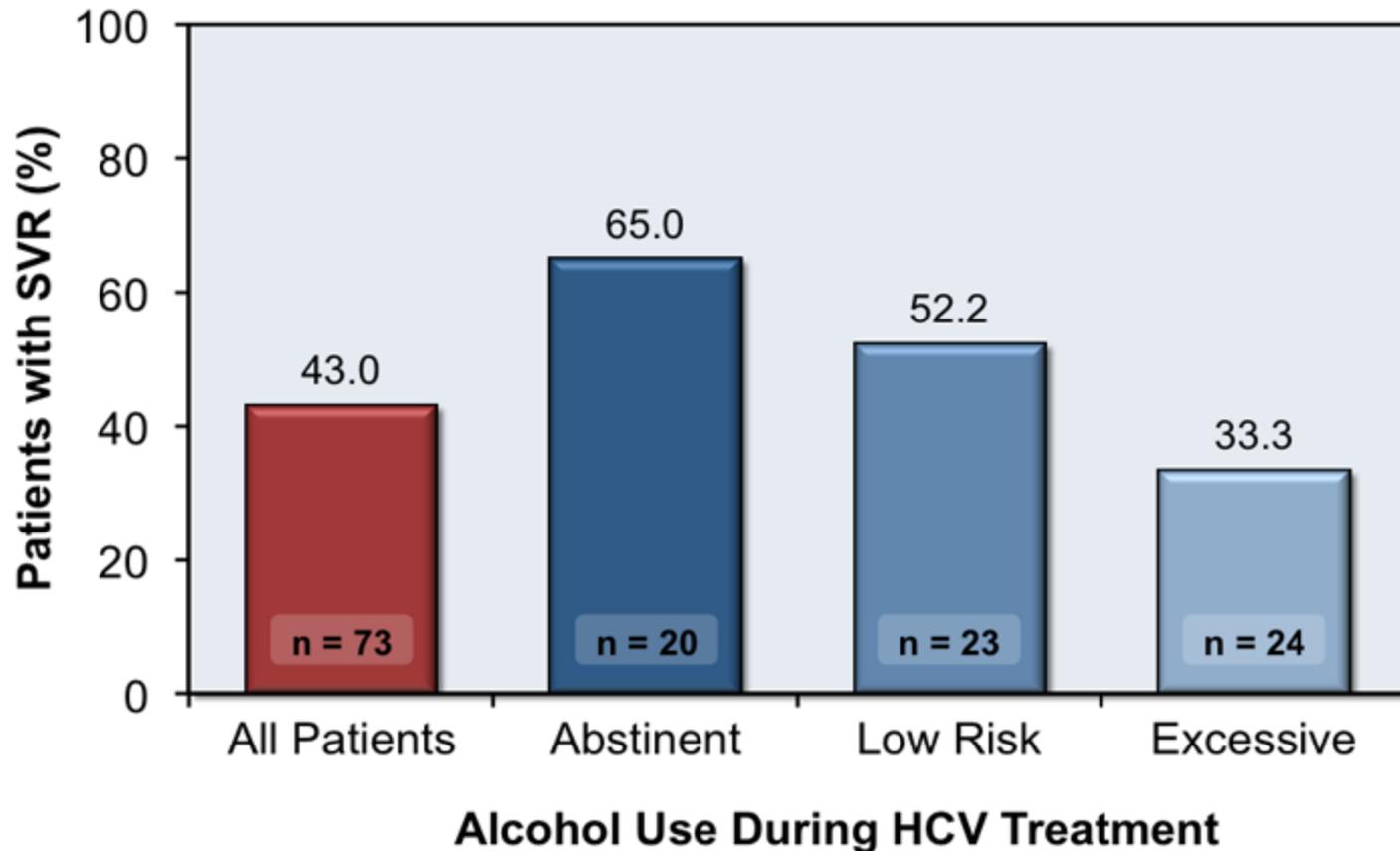


Resposta ao Tratamento

- idade avançada
- sexo masculino
- álcool
- obesidade
- resistência à insulina
- diabetes mellitus tipo 2
- imunossupressão
- tabagismo
- uso diário de cannabis
- consumo de café

Àlcool e Resposta ao Tratamento

Sustained Virologic Rates According to Alcohol Consumption During Therapy



Posologia

•PegIFN alfa

- PegIFN alfa 2a: 180 µg/s
- PegIFN alfa 2b: 1,5 µg/Kg/s
subcutâneo

•Ribavirina

1.000 a 1.200 mg/dia (<75 kg ou ≥ 75 Kg)
oral, 2xdia, comp ou caps

•Boceprevir

800 mg/dia (4 caps), a cada 7 a 9 h

•Telaprevir

750 mg/dia (2 comp) , de 8.8 h
ou
1.125 mg (3 comp) de 12.12 h

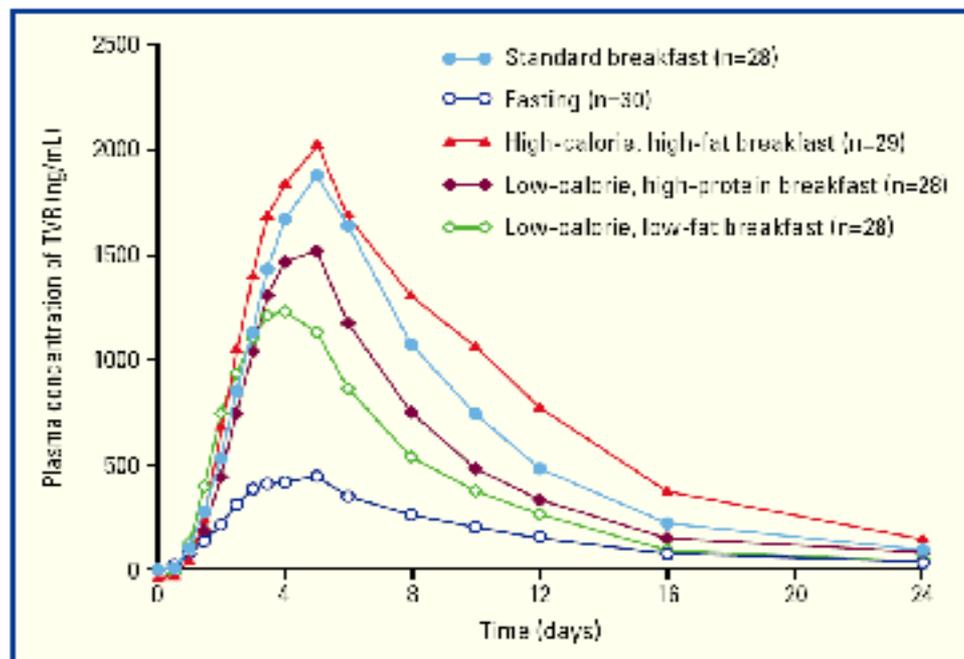


Terapêutica tripla: Considerações práticas



Como utilizar Telaprevir

Telaprevir deve ser administrado com alimentos



Perfil Farmacocinético (média) de Telaprevir após administração TVR em jejum e com diferentes tipos de alimentos

Exemplos de alimentos:

- Copo de leite gordo
- Torradas com manteiga ou queijo
- Bolos
- Bolachas de chocolate
- Nozes ou outros frutos secos
- Azeitonas
- Pêra abacate
- Batatas fritas

Posologia

•PegIFN alfa

- PegIFN alfa 2a: 180 µg/s
- PegIFN alfa 2b: 1,5 µg/Kg/s
subcutâneo

•Ribavirina

1.000 a 1.200 mg/dia (<75 kg ou ≥ 75 Kg)
oral, 2xdia, comp ou caps

•Sofosbuvir

400 mg/dia, comp, com ou sem refeição

•Simeprevir

150 mg/dia, comp, refeição

•Daclatasvir

60 mg/dia, comp



Vigilância do Tratamento

- Em cada visita avaliar:
 - Eficácia ao tratamento
 - Segurança
 - Efeitos adversos
 - Adesão ao tratamento

Virémia



Resumo: gestão de doentes

De forma a garantir o sucesso do tratamento, é necessário:

- Avaliar a elegibilidade do doente para tratamento
- Explicar ao doente o que esperar
- Fornecer ao doente a informação e aconselhamento necessários

De forma a garantir o sucesso do tratamento, é necessário:

- Discutir potenciais efeitos adversos
- Rever duração de tratamento e regras de paragem
- Reforçar a importância da adesão à terapêutica

Com tratamento apropriado

- A maioria dos doentes com VHC podem ser curados



Conclusão

1. **Maior benefício é conseguido com um doente esclarecido, motivado e apoiado**
2. **Abordagem multidisciplinar**
3. **Ajuda de enfermeiros dedicados é fundamental na**
 - **preparação e avaliação pré-tratamento do doente**
 - **apoio e vigilância da adesão ao tratamento**