

# *De (r)evolutie van de behandeling voor hepatitis C*

Thomas Vanwolleghem, MD PhD  
UZA, Gastroenterologie en Hepatologie

# Male, 55 yr, Italian

---

- 1982: (Italy) 20 yrs old, IVDU and acute icteric hepatitis
- 2002: Liver test abnormalities
  - Divorced, Accountant, regular professional travelling
  - No alcohol, no IVDU
  - HCV gt 1a, Liver biopsy: Metavir-score A1F1
  - **HCV Treatment PegIFN + RBV: Refused**
- 2008: Large Spleen at UltraSound screen
  - Spleen: 16 cm (normal <13cm)
  - Transjugular Pressure Gradient: 4 mmHg (normal <5 mmHg)
  - Liver Biopsy: Metavir-score A2F3
  - **HCV Treatment PegIFN+RBV: Refused**
- 2009: Perforated diverticulitis → sigmoid resection
  - CT: Spleen 18 cm, intra-abdominal Inn
  - Monoclonal B cell population, without formal malignancy
  - **HCV Treatment PegIFN+RBV: Refused**

# Male, 55 yr, Italian

- 8/2014:
  - US/ CT Massive splenomegaly: **31.3 cm**
  - Bone marrow:  
small cell B-cell NHL, marginal zone lymphoma

Labotests				
Datum	30.04.2002	28.08.2008	19.03.2009	07.08.2014
HCV Viral load	<b>4.62 log</b>	<b>3.98 log</b>		
AST (N<35)	75	58	40	115
ALT (N<45)	162	106	57	117
GGT (N<55)	39	20	26	96
Totaal bilirubine (mg/dl)	0.5	0.5	0.3	0.73
Albumine (g/l)		46.1	42.5	34.8
Hemoglobine (g/dl)	17.0	13.7	13.5	10.9
WBC (aantal/mm3)	5.0	4.7	5.2	2.1
Platelets (aantal/mm3)	164	144	219	77
INR				

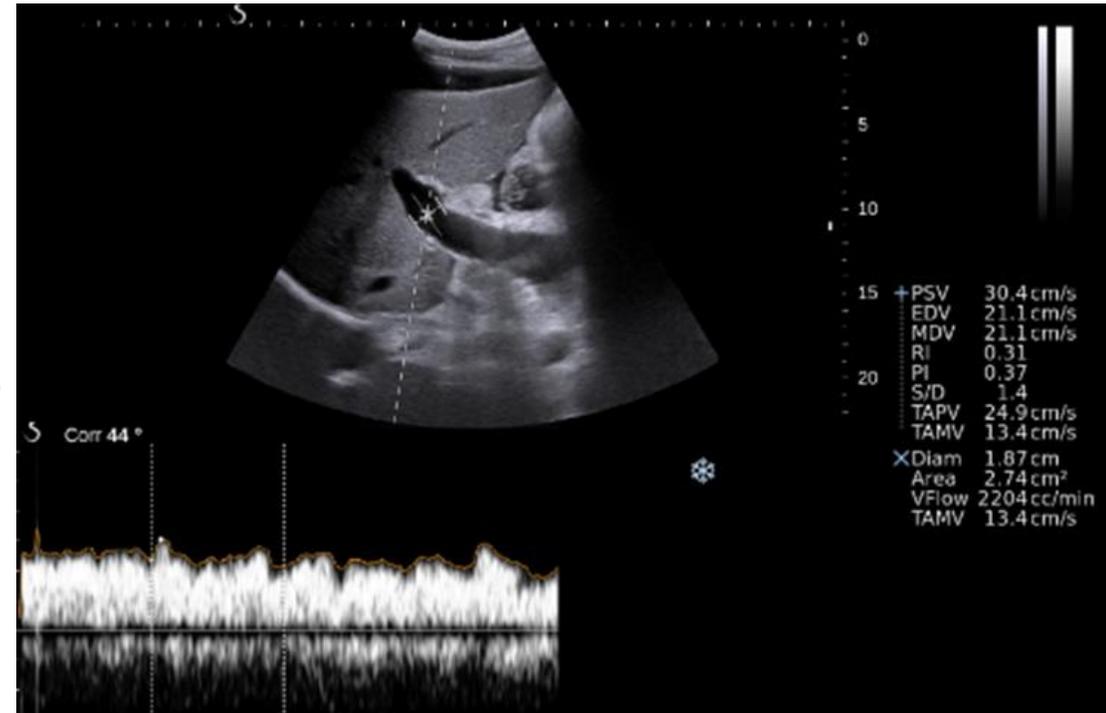


# Male, 55 yr, Italian

- Lab: Hgb 11, L 2,4, T 65, ALT 85, AST 103  
→ APRI 4,527: **F4**  
→ Fib-4 7,22 : **F4**
- Ultrasound: ascites, splenomegaly, Inn++
- Shear Wave Elastography: 35,58 (5 measurements) → **F4**

## Treat? Biopsy?

- Transjugular Biopsy:
  - Transjugular Pressure Gradient 13 mm Hg
  - PA: no lymphoma infiltration, **Metavir A3,F4**



# Male, 55 yr, Italian

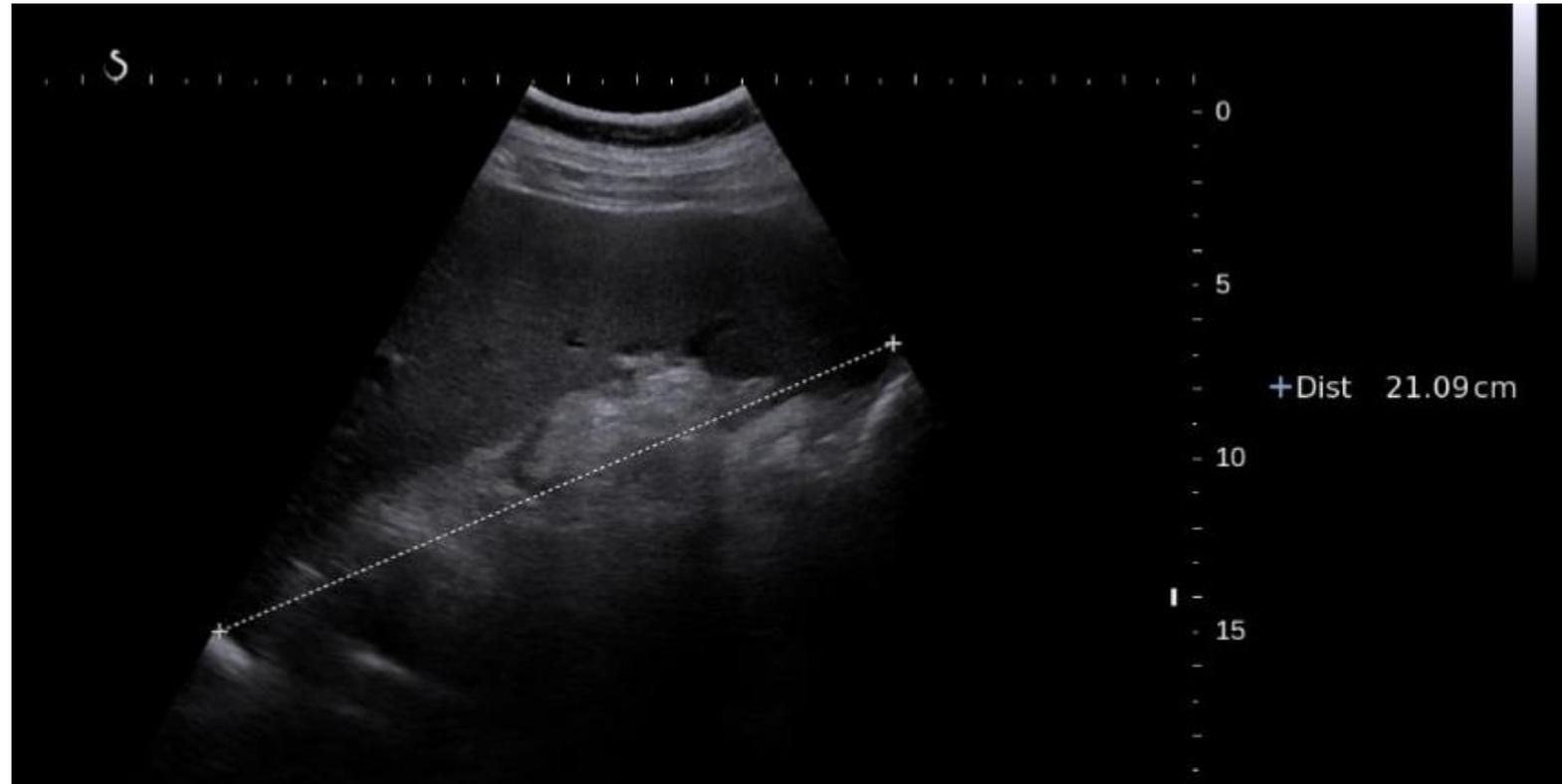
IFN free DAA treatment for HCV reimbursed from Jan 2015

- 21.11.2014 until 05.06.2015:
  - Medical Need Sofosbuvir-Daclatasvir-Ribavirin 24 weeks
  - Diuretics

Labotests					Baseline	W4	W12	W24 (EOT)
Datum	30.04.2002	28.08.2008	19.03.2009	07.08.2014	21.11.2014	18.12.2014	12.02.2015	05.06.2015
HCV Viral load	<b>4.62 log</b>	<b>3.98 log</b>			<b>5.05 log</b>	<b>&lt;30 IU/ml</b>	<b>neg</b>	<b>neg</b>
AST (N<35)	75	58	40	115	152	27	25	20
ALT (N<45)	162	106	57	117	195	23	24	19
GGT (N<55)	39	20	26	96	88	52	42	31
Totaal bilirubine (mg/dl)	0.5	0.5	0.3	0.73	0.85	1.6	1.2	1.2
Albumine (g/l)		46.1	42.5	34.8	39.7			43,2
Hemoglobine (g/dl)	17.0	13.7	13.5	10.9	11.4	10.3	10.5	10.7
WBC (aantal/mm3)	5.0	4.7	5.2	2.1	2.4	1.7	2.0	1.9
Platelets (aantal/mm3)	164	144	219	77	72	76	73	72
INR					1.11			

# Male, 55 yr, Italian

- 9/2015: HCV RNA negative  
= Sustained Virological Response  
= Cure
- 3/2016: PET negative Inn
- 7/2017:
  - Spleen 21.09 cm.
  - HCV RNA negative



# HCV Transmission Routes-Risk Factors

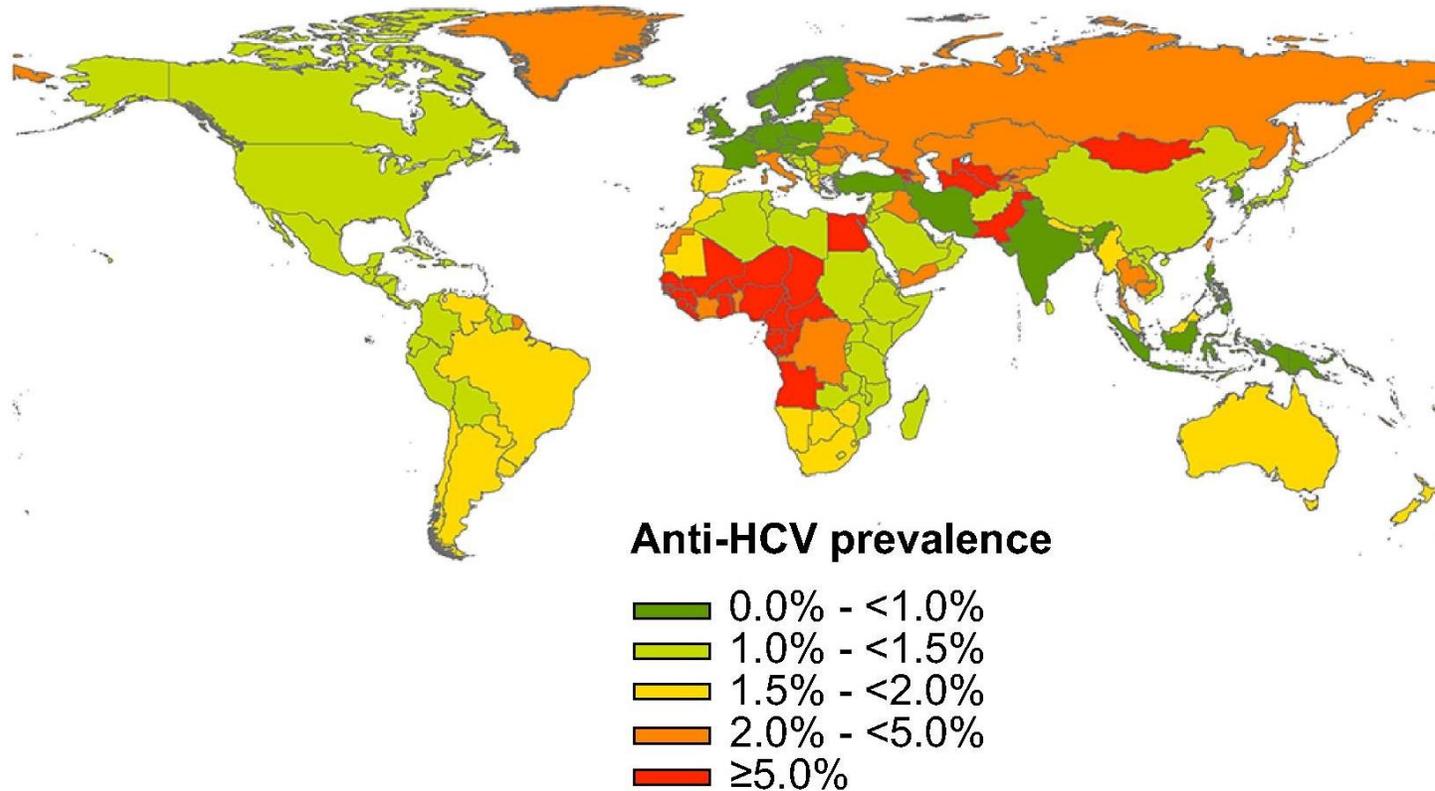
---

## Alle bloed-bloed contacten

- Bloed transfusie < 1992
- Intraveneus drugsgebruik
- Iatrogeen/ Heelkunde
- Iatrogeen/ Hemodialyse
- Iatrogeen/ Injecties (Egypte)
- Tattoo's, piercings, scarificatie in onhygiënische omstandigheden
- Mannen die seks hebben met mannen
- Verticale transmissie van moeder op kind

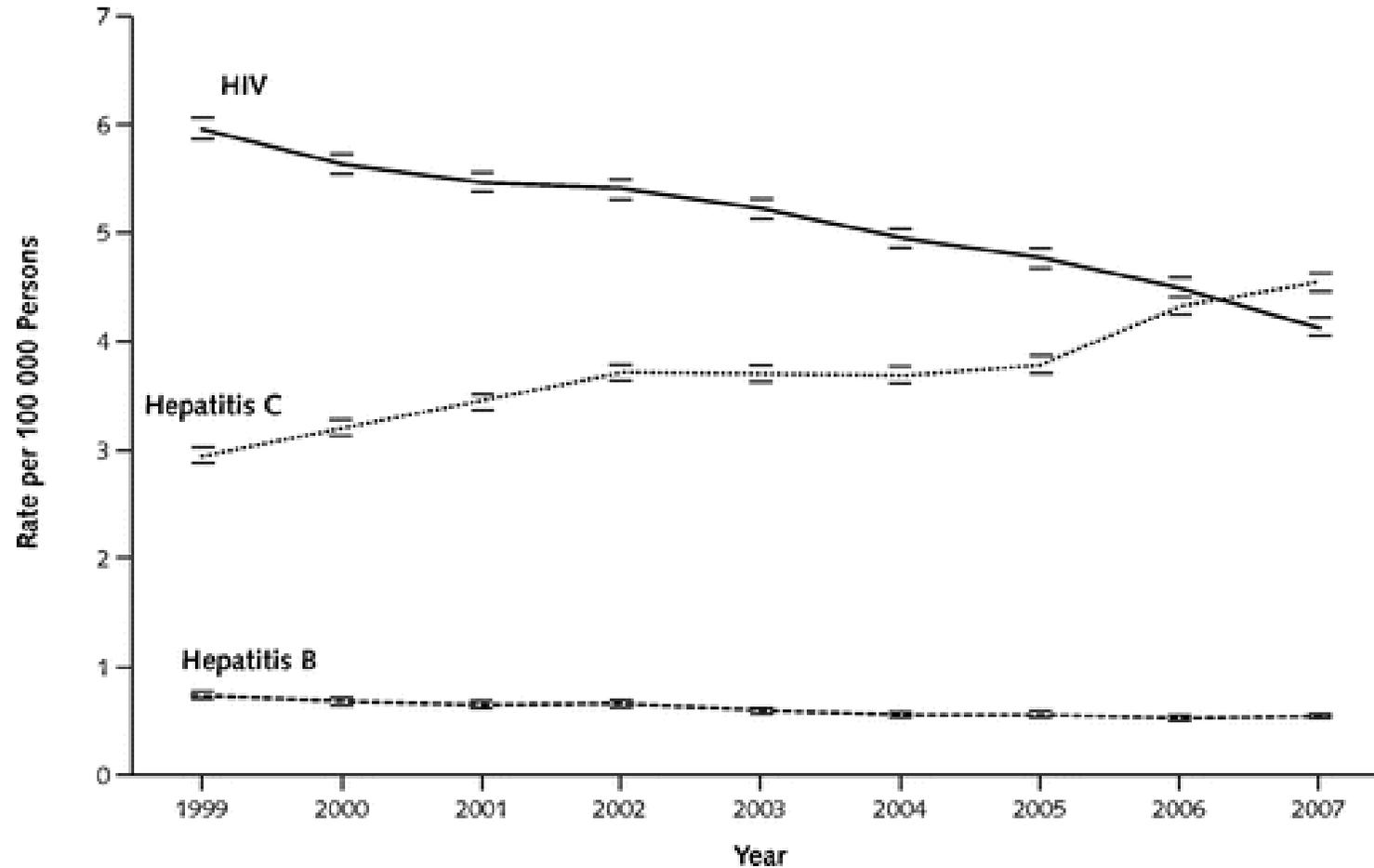
# Worldwide HCV Prevalence

115 miljoen HCV RNA+



# HIV, HBV and HCV Mortality

Mortaliteitscijfers in USA

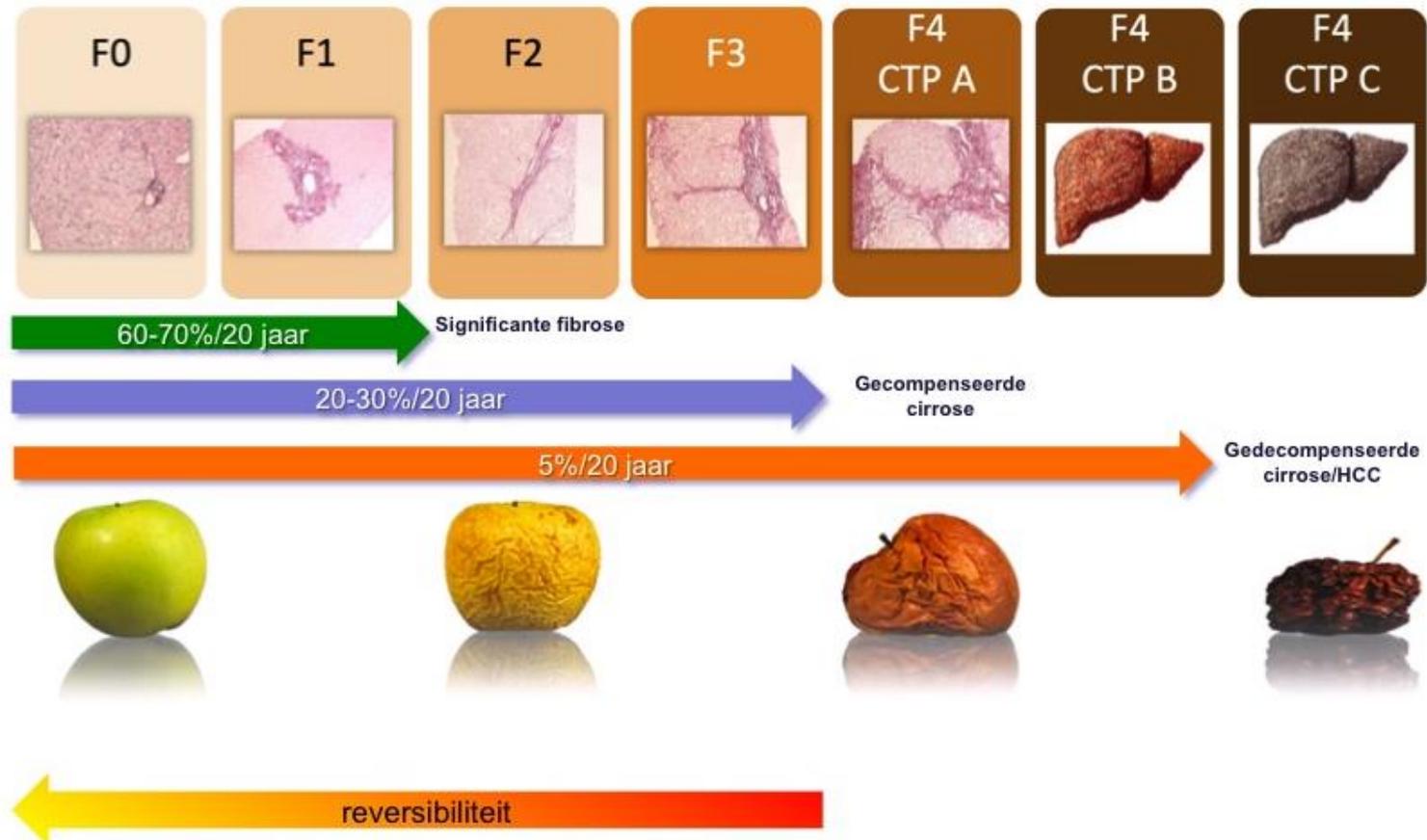


# HCV Ziektebeeld

- Vroege stadia:
  - Asymptomatisch :  
70-80%
  - Asthenie
  - Griepaal
  - Zelden icterus
  - Zelden :  
cryoglobulinemie, LPD,  
RA-like polyarthritis, ...



# HCV Chronisch Leverlijden



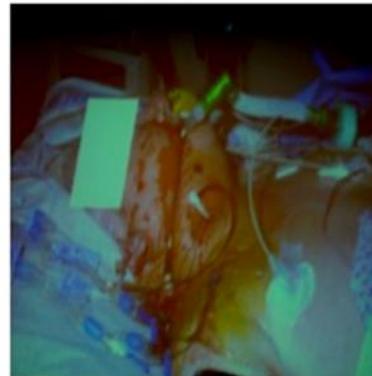
# HCV Chronisch Leverlijden

Chronische leveraandoening → Gecompenseerde cirrose → Gedecompenseerde cirrose → Dood

**Ontstaan van complicaties**



Ascites



Varices bloeding



Encephalopathie  
Icterus



hepatocellulair  
carcinoma

# HCV Extrahepatische pathologie

Cryoglobulinemie

Arthritis

Sjögren syndroom

Lymfoom

Porphyria cutanea tarda



Nierlijden

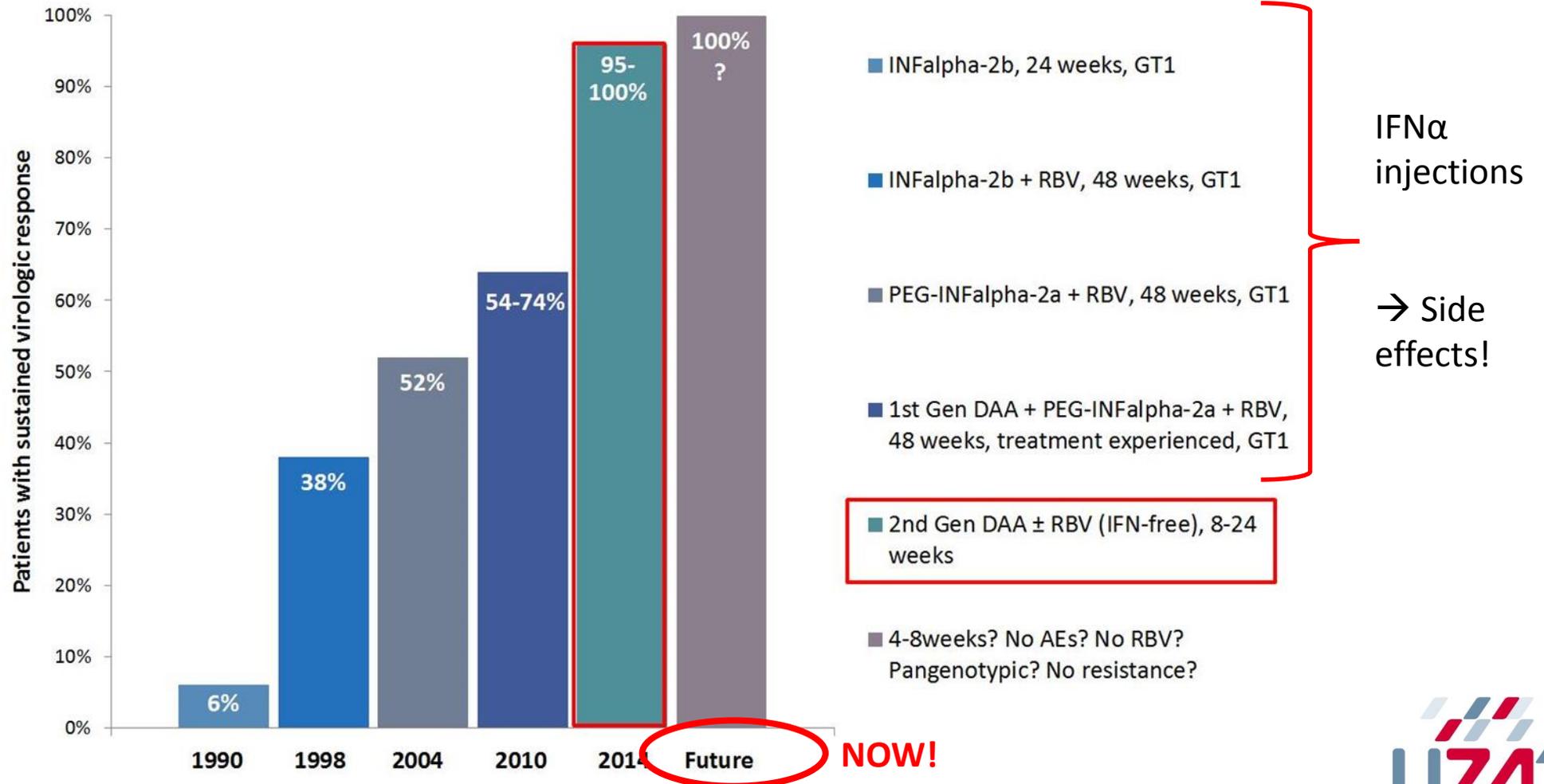
Endocriene & metabole stoornis

Neuropsychiatrische aandoeningen

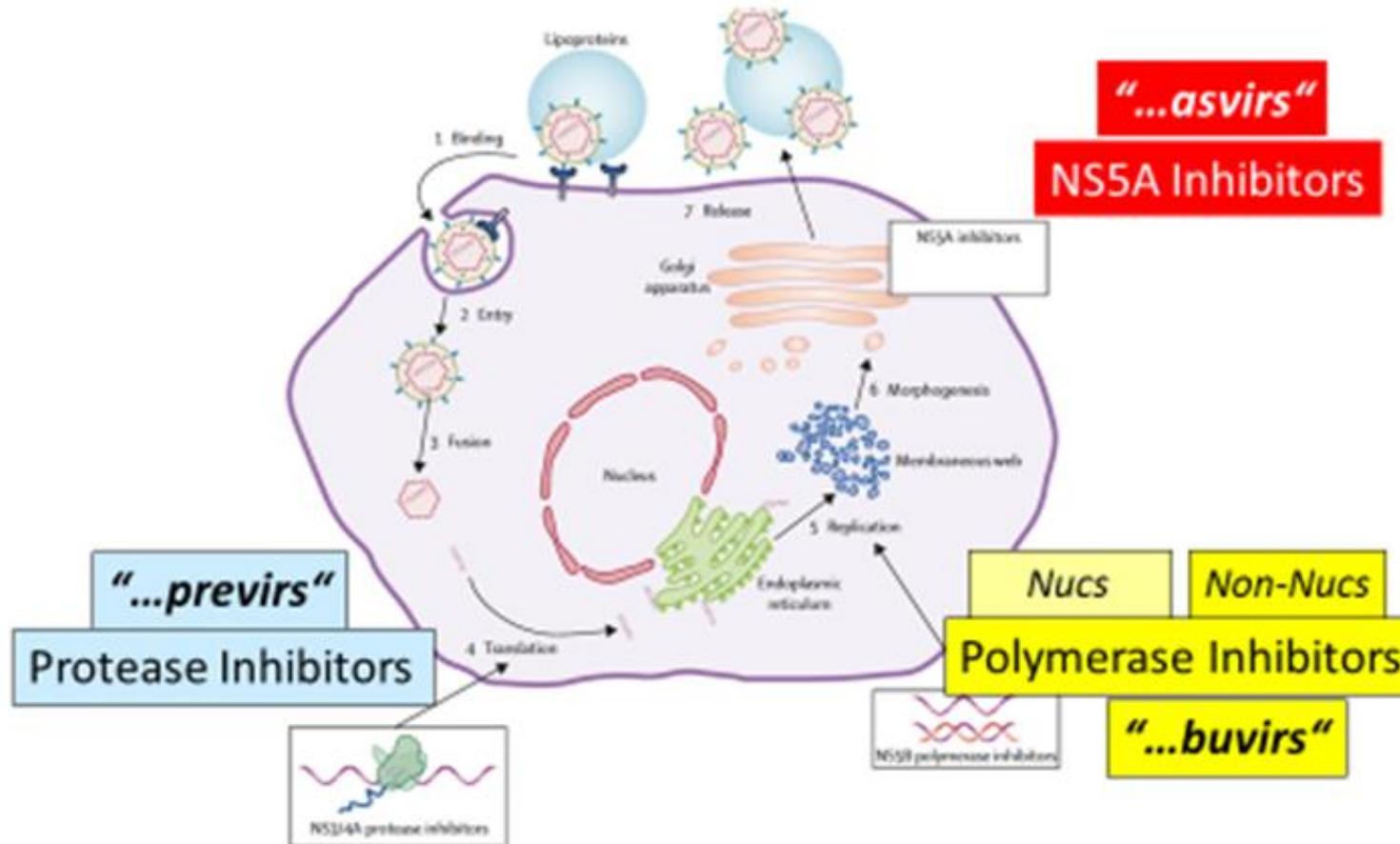
Cardiovasculair

Autoimmuun

# HCV Behandelingen



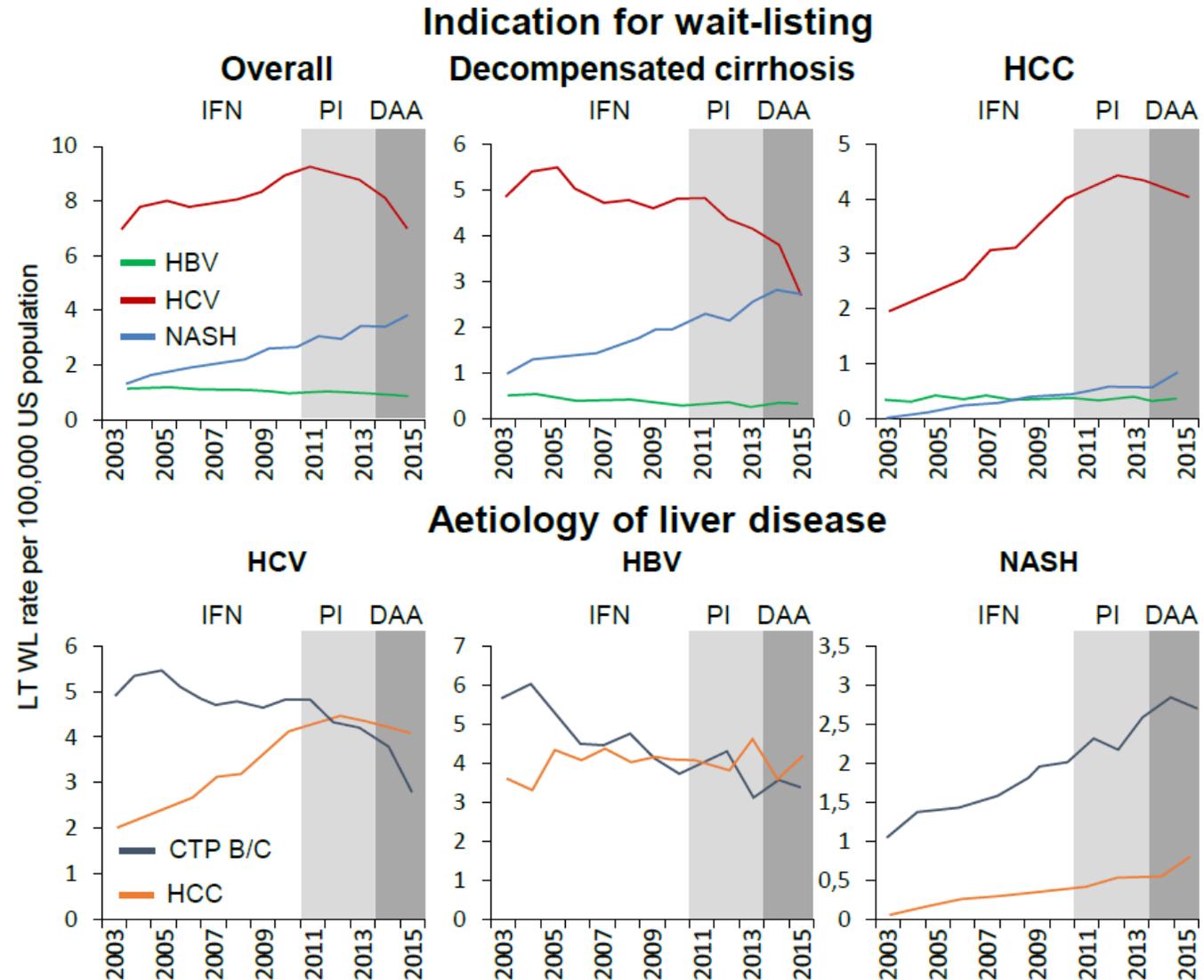
# HCV Direct Acting Antivirals (DAA)



# HCV DAA reduce LTX rate

HCV DAA reduces the need for Liver Transplantation in the USA

- Until 2011:  
pegIFN-RBV
- 2011-2013:  
PI (protease inh) –pegIFN-RBV
- 2014-2015:  
DAA (IFN free)  
In Belgium: Jan 2015



# HCV DAA: Simple?

	Protease inhibitors		NS5B inhibitors		NS5A inhibitors
	-previrs		-buvirs		-asvirs
	<i>first wave</i>	<i>second wave</i>	<i>nucleos/tide analogue</i>	<i>non-nucleos/tide</i>	
<b>Genotypic coverage<sup>1,2</sup></b>	Low	Medium-high	High	Low*	Medium
<b>Dosing<sup>3</sup></b>	BID/TID	QD	QD/BID	QD/BID	QD
<b>Compatibility with other commonly used drugs<sup>4-6</sup></b>	Low	Medium	High	High	Medium
<b>Barrier to resistance<sup>1</sup></b>	Low	Medium	High	Low	Low-medium
<b>Examples</b>	boceprevir, telaprevir	simeprevir, faldaprevir, ABT-450	sofosbuvir, mericitabine	dasabuvir, tegobuvir, <del>deleobuvir</del>	daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir

# HCV DAA: Simple?

HCV genotypes / DAA	1	2	3	4	5	6
SOVALDI	√	√	√	√	√	√
OLYSIO	√			√		
DAKLINZA	√		√	√		
HARVONI	√			√		
VIEKIRAX + EXVIERA	√					
VIEKIRAX				√		
ZEPATIER (°)	√			√		
EPCLUSA (°)	√	√	√	√	√	√
MAVIRET (Glecaprevir-Pibrentasvir)	√	√	√	√	√	√
VOSEVI (Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir)	√	√	√	√	√	√

**YES!**

**1 pill a day  
for all**

# HCV DAA: Simple? Yes, but...

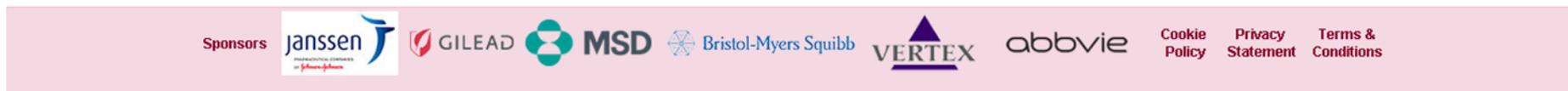


## Drug Interaction Charts

[Printable Charts](#) | [View All](#) | [View all HCV DAAs](#) | [View all Interferons](#) | [View all Nucleoside/tide Analogues](#) | [Back to start](#)

Step 1	Choose one or more HEP drugs	<a href="#">Next &gt;&gt;</a>
Step 2	Choose one or more combination classes	
Step 3	Choose one or more combination drugs	
Step 4	View results	

HCV DAAs	Interferons	Nucleoside/tide Analogues
<input type="checkbox"/> Boceprevir	<input type="checkbox"/> Peg-IFN alfa	<input type="checkbox"/> Adefovir
<input type="checkbox"/> Daclatasvir		<input type="checkbox"/> Entecavir
<input type="checkbox"/> Ledipasvir/Sofosbuvir		<input type="checkbox"/> Lamivudine (HBV)
<input type="checkbox"/> OBV/PTV/r		<input type="checkbox"/> Ribavirin
<input type="checkbox"/> OBV/PTV/r + DSV		<input type="checkbox"/> Telbivudine
<input type="checkbox"/> Simeprevir		<input type="checkbox"/> Tenofovir (HBV)
<input type="checkbox"/> Sofosbuvir		
<input type="checkbox"/> Telaprevir		



# HCV DAA Reimbursement in Belgium

***METAVIR F2-F3-F4 criteria consensus***  
(agreed at RIZIV-INAMI 01.12.2016)

***EITHER A LIVER BIOPSY, or***

***EITHER 1 ELASTOGRAPHY TEST (CUT-OFFS SEE NEXT SLIDE)  
+ 1 BIOLOGICAL FIBROSIS SCORE (CUT-OFFS SEE NEXT SLIDE)***

***MAXIMUM AGE OF ELASTOGRAPHY AND LAB VALUES TO BE USED FOR BIOLOGICAL TESTS = 1 YEAR  
RESULTS TO BE KEPT IN FILE OF PATIENT (SCORES & LAB VALUES USED FOR THE TEST)***

cut-offs of **ELASTOGRAFY for fibrosis assesment F2-F3-F4**  
**chronic hepatitis C**  
(agreed at RIZIV-INAMI 01.12.2016)

**1. FIBROSCAN<sup>1</sup>**

Valid if 10 correct measurements, success rate > 60%, IQR < 30%

**F2 ≥ 7.1 kPA**

**F3 ≥ 9.5 kPA**

**F4 ≥ 12.5 kPA**

**2. SHEAR WAVE ELASTOGRAFIE<sup>2</sup>**

**F2 ≥ 7.1 kPA**

**F3 ≥ 8.7 kPA**

**F4 ≥ 10.4 kPA**

**3. ACOUSTIC RADIATION FORSE IMPULSE (ARFI, SIEMENS TECHNIQUE)<sup>3,4</sup>**

**F2 ≥ 1.22 m/s**

**F3 ≥ 1,55 M/s**

**F4 ≥ 1,80 M/s**

<sup>1</sup>Castera et al. Gastroenterology 2005

<sup>2</sup>Ferraioli et al Hepatology 2012

<sup>3</sup>Friedrich-Rust et al J Viral Hepat 2012

<sup>4</sup>Ferraioli et al J Ultrasound Med 2014

cut-offs of ***BIOLOGICAL FIBROSIS-SCORES for assesment F2-F3-F4 in chronic hepatitis C***  
(agreed at RIZIV-INAMI 01.12.2016)

**1. FIBROTEST (BIOPREDICTIVE):**

Elements :  $\alpha$ 2 macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, total bilirubin, GGT

F2 :  $\geq 0.49$

F3: 0.59-0.72

F3-F4: 0.73-0.74

F4:  $\geq 0.75$

**2. APRI (AST-PLATELET RATIO)**

In a pure HCV cohort

F2: APRI not to use for detection of F2

F3:  $\geq 1$

F4:  $\geq 1.6$

Reference: Holmberg, Clin Infect Dis 2013

**3. FIB-4 (age, AST,ALT, platelets)**

F2  $\geq 1.45$

F3:  $\geq 2.1$

F3-F4:  $\geq 3.25$

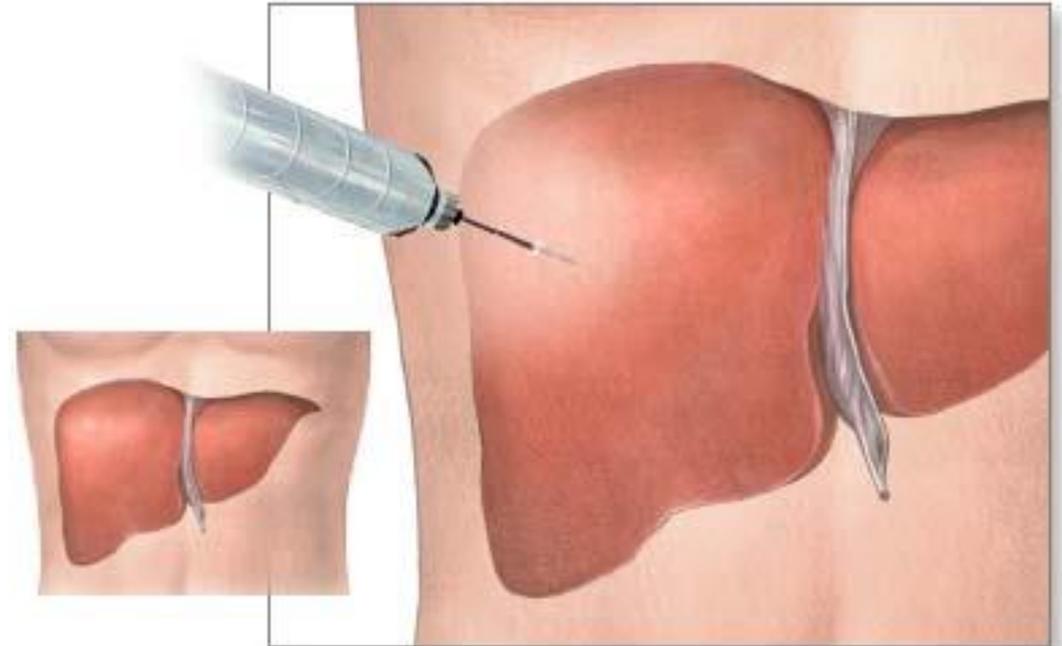
F4:  $\geq 3.85$

References: Vallet-Pichard, Hepatology 2007, Holmberg, Clin Infect Dis 2013, Martinez APT 2011

# Liver Fibrosis Evaluation

## Leverbiopt: suboptimale gouden standaard?

- Invasief
- Morbiditeit en mortaliteit
  - 20-30% pijn
  - 0.6 % ernstige complicaties
  - † 1- 3/10,000
- Sampling error
- Intra- and interobserver variabiliteit
- Kost € 500



# Liver Fibrosis Serum Markers

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{age} \times \text{AST}}{\text{Platelet count} \times \text{ALT}^{\frac{1}{2}}}$$

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level} \left(\frac{\text{IU}}{\text{L}}\right)}{\text{AST Upper Limit of Normal} \left(\frac{\text{IU}}{\text{L}}\right)}}{\text{Platelet counts} \left(\frac{10^9}{\text{L}}\right)} \times 100$$

**FibroTest**<sup>®</sup> patented algorithm using  $\alpha$ 2 macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, total bilirubin, GGT

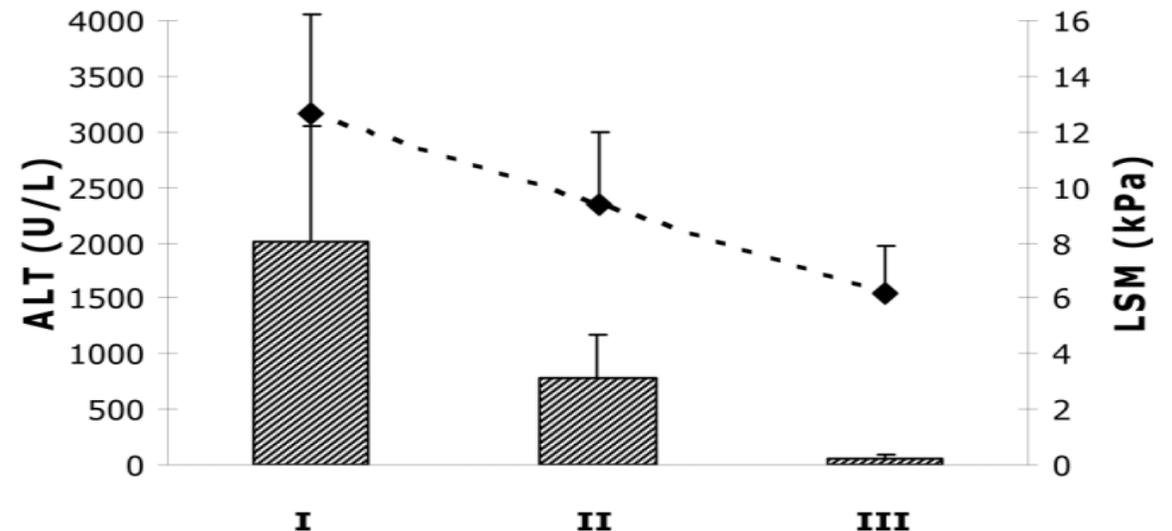
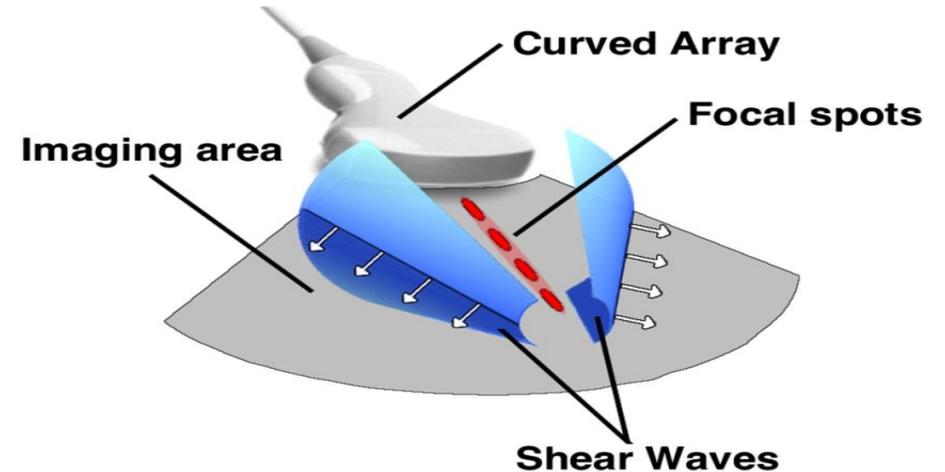
# Liver Fibrosis - Liver Stiffness

## Elastografie:

- Weefselcompressie
  - Mechanisch of Ultrageluid
- Weerkaatste golven ~ Lever stijfheid

## Confounding factoren

- **Inflammatie!**
- Centraal Veneuze Druk↑
- Stuwning galwegen
- Niet nuchter
- Ademhaling



# Types of elastography

## Transient Elastografie (Fibroscan)

1-dimensioneel



## Acoustic Radiation Force Impulse (A

1-dimensioneel

+ US toestel



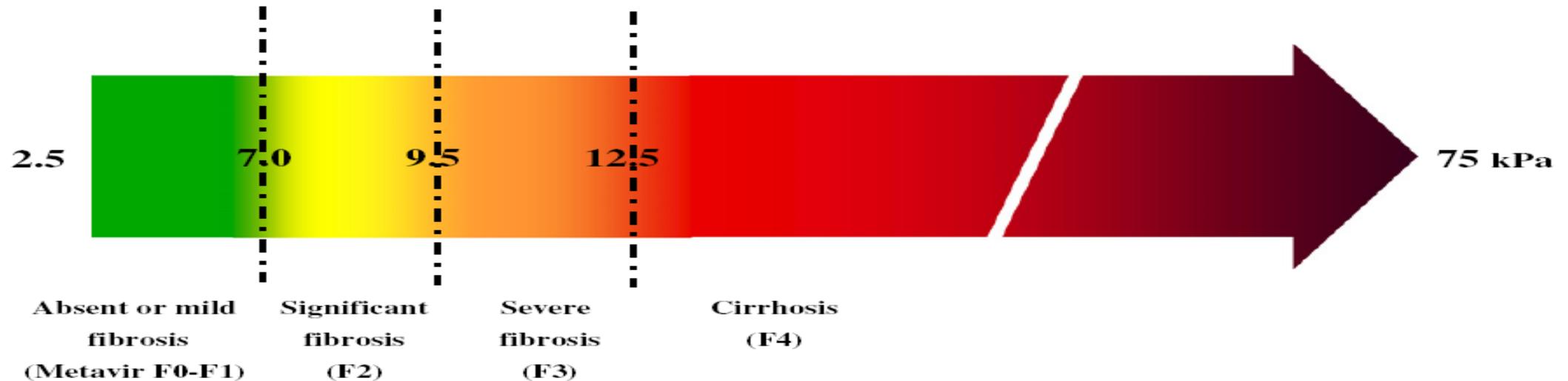
## Shear Wave Elastography

2-dimensioneel

+ US toestel

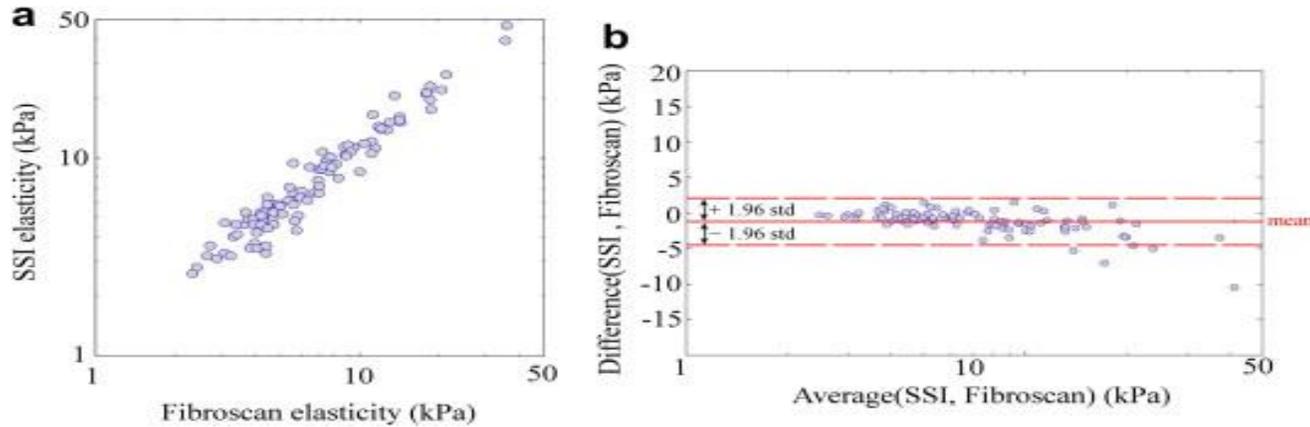


# Fibroscan stiffness ranges



Excellente diagnostische accuraatheid voor F3 en cirrose  
Minder voor lagere fibrose graden

# Shear Wave Elastography



Minder gevalideerd  
Maar correleert met  
Fibroscan resultaten

	Yoon	Sporea	Leung	Ferraioli	Bavu	UZA/ Stuivenberg
Population	All	All	HBV	HCV	HCV	HCV & HCV/HIV
≥ F1	5.6	7.1	6.5			
≥ F2		7.8	7.1	7.1	9.12	8.5
≥ F3		8	7.9	8.7	10.08	10.4
F4		11.5	10.1	10.4	13.3	11.3

Yoon et al. Journal of Radiology 2013. Sporea et al. European Journal of Radiology 2014. Leung et al. Radiology 2013. Ferraioli et al. Hepatology 2012. Bavu et al. Ultrasound in Medicine and Biology 2011. Verlinden W, J Ultrasound Med. 2016 .

# Leverbiopt obsoleteet?

---

- Ja!
  - Serum-test en Lever stijfheid concordant
  - Gevorderde leverfibrose/cirrose
  - RIZIV-criteria HCV middelen sinds 23-12-2014
- Neen!
  - Discordante serum en leverstijfheid
  - Andere etiologie (alcohol/NASH) vermoed

# HCV Essentials

---

## Direct Acting Antivirals:

- Hoge genezingskans >95%
- Perfecte tolerantie
- 1 pil per dag 8-12 weken
- CAVE: Drug drug interactions!

## Serum-test en Lever stijfheid

- Vroege vaststelling van leverfibrose zonder biopt
- Terugbetaling van nieuwe HCV middelen: enkel bij F2-F3-F4 fibrose, tenzij...
- Niet onfeilbaar, vnl bij lage fibrose graden

# « Vandaag is vandaag »

Marleen dronk nooit alcohol, maar toch bleek haar lever na 17 jaar geleden ernstig ziek. 'Tests brachten aan het licht dat ik hepatitis C heb, het gevolg van een bloedtransfusie bij mijn eerste kraamkliniek een jaar voordien. Hoewel ik nooit iets had van hepatitis C, was ik nu aangetast. Ik belandde op de wachtlijst voor een levertransplantatie. Een jaar later was het zover: ik moest een levertransplantatie ondergaan. Een complicatie volgde: ik bleef in het ziekenhuis liggen. De levertransplantatie was een succes, maar de hepatitis C was terug in de bloedbaan. Na een jaar op de wachtlijst voor een levertransplantatie ter sprake, werd ik in 2015 opgenomen in het UZA, waar ik gelukkig te worden. De levertransplantatie niet nodig was. Onderzoek bleek dat mijn galwegen verstopt waren. Dat werd verholpen met een operatie. Na de operatie kreeg ik ook een shunt, een soort van buisje, in mijn buik om de bloeddorstrooming te verbeteren. De ingreep in mijn buik heb ik nog een paar keer moeten ondergaan, ook twee jaar geleden nog. Hopelijk was dat de laatste keer.

**Jan 2015-Juli 2015-Sept 2015**  
**HCV SVR na 24 weken**  
**simeprevir-sofosbuvir-ribavirine**

VTM nieuws 28 juli 2016

Maguza okt 2016



# Further Reading



Belgian HCV treatment guidelines

<http://www.basl.be/treatmentoptionsanddiagnosticcutoffshcvtbelgium>

## Het congres



*Als laatste presenteerde David de uitkomsten van zijn onderzoek naar aandachtscurves van congresgangers.*

[thomas.vanwolleghe@uza.be](mailto:thomas.vanwolleghe@uza.be)

Tel 038213853

