

JCP

Clinical Practice

*in Hepatology*

Supplemento a *Journal of Clinical Practice* - PERIODICO DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

Supplemento n° 7, JCP aprile 2018



Clinical Practice  
*in Hepatology*

Supplemento n° 7,  
JCP aprile 2018

*Journal*  
of Clinical Practice  
PERIODICO DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

Registrazione Tribunale  
di Milano n. 608  
del 19/11/2010

© 2018 Aretré srl -  
Tutti i diritti sono riservati

*Editore Aretré srl*  
*via G. Fara 39 - 20124 Milano*  
*E-mail:*  
*f.saccomanno@aretre.com*  
*Tel: 02 22 199 780*  
*www.aretre.com*

*Direttore Responsabile*  
*Silvano Marini*  
*Redazione*  
*Grazia Tubiello (responsabile)*

*Direzione e amministrazione:*  
*Aretré*  
*via G. Fara 39 - 20124 Milano*

Clinical Practice *in Hepatology*

# Beyond the C

- 4 **Un'epatite C difficile da trattare:**  
chi persevera vince
- 9 **Un caso complesso di epatite C:**  
non è mai troppo tardi
- 14 **Epatite C con immunodepressione:**  
un intervento su più fronti
- 20 **Epatite C e comorbidità severe:**  
il trattamento ora è possibile
- 27 **Un caso complicato di epatite C:**  
una terapia efficace e ben tollerata
- 30 **Epatite C in paziente HIV positivo:**  
un caso difficile trattato con successo
- 36 **Epatite C ed epatocarcinoma:**  
una decisione sofferta ma premiata
- 41 **Epatite C e diabete:**  
la risposta virologica è sostenuta
- 45 **Epatite C in paziente fragile:**  
obiettivo eradicazione raggiunto
- 50 **Una epatite C con cuore compromesso:**  
intervento riuscito



Clinical Practice *in Hepatology*

## Epatite C con immunodepressione: un intervento su più fronti

### Introduzione

Nel caso clinico si parla di AM, donna di 54 anni affetta da **infezione da HIV (stadio C2 secondo CDC), cirrosi epatica HCV correlata (Child-Pugh A6, MELD 7) e depressione psicotica, con pregressa storia di tossicodipendenza (TD) per via iniettiva**, attualmente in terapia sostitutiva con oppiacei in follow up attivo presso i servizi territoriali per la tossicodipendenza e psicosociali (SERD e CPS).

L'immunodepressione, la comorbidità psichiatrica e la terapia metadonica hanno precluso in passato il trattamento dell'epatite cronica da HCV, con il risultato di un progressivo peggioramento del danno epatico fino a un quadro di cirrosi epatica scompensata.

Il disturbo depressivo psicotico rappresenta una controindicazione alla terapia con interferone (IFN), poiché questo trattamento può peggiorare una condizione psichiatrica di base.<sup>1,2</sup>

I dati della letteratura mostrano inoltre che il trattamento anti-HCV IFN-based in corso di infezione da HIV è stato ampiamente utilizzato, con tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) inferiori rispetto alla popolazione monoinfetta e associati a minore tollerabilità.<sup>3-5</sup>

Non esistono invece controindicazioni al trattamento dell'infezione cronica da HCV con IFN e ribavirina in pazienti TD attivi o con terapia sostitutiva. Evidenze in letteratura precedenti all'approvazione degli agenti antivirali diretti (DAA) hanno confermato infatti che l'efficacia del trattamento con IFN in questa tipologia di pazienti risulta sovrapponibile alla popolazione generale.<sup>6,7</sup>

### Presentazione clinica

La storia clinica della paziente può essere riassunta in 3 problematiche principali (**infezione da HCV, infezione da HIV e comorbidità psichiatrica**) che tendono costantemente a intrecciarsi fra loro rendendo complessa la gestione clinica e sociale della paziente.

## Infezione da HCV

### ● Genotipo 1b

- Non noto l'anno di diagnosi, epidemiologia tossicodipendenza
- Progressivo peggioramento dell'epatopatia cronica, fino a **cirrosi epatica con ipertensione portale**
- Nel 2013 importante episodio di scompenso ascitico risolto con terapia medica
- Sempre nel 2013 riscontro di varici esofagee F1 senza segni rossi, per cui non sottoposte a legatura, con indicazione a terapia con betabloccante e stretto follow up endoscopico.
- All'ultimo controllo assenza di varici esofagee, segnalata gastropatia cronica
- Attualmente blanda terapia diuretica per via orale, betabloccante e terapia catartica

## Infezione da HIV

- Riscontro di **infezione da HIV** nel 1985, epidemiologia tossicodipendenza
- Alla diagnosi linfociti CD4 64 U/ $\mu$ l (stadio CDC C3), da allora multipli regimi di terapia antiretrovirale con difficile recupero immunologico
- Nel 2013 ricovero per toxoplasmosi cerebrale trattata con sulfadiazina/pirimetamina e successivamente impostata profilassi secondaria con cotrimossazolo (fino a che CD4 < 200 U/ $\mu$ l)
- Dal 2016 in terapia antiretrovirale regime single-tablet con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa + inibitore dell'integrasi ad alta barriera genetica (abacavir/lamivudina/dolutegravir). Stabile controllo virologico (HIV RNA plasmatico non rilevabile), ma scarso recupero immunologico (linfociti CD4 277 U/ $\mu$ l, 21%)

## Storia psichiatrica e sociale

- **Disturbo depressivo associato a sintomi psicotici e fobici.** In passato ha mostrato una scarsa aderenza al follow up e alla terapia, ma attualmente è in atto un discreto controllo del tono dell'umore (trattamento con risperidone 1 mg e venlafaxina 37,5 mg/die)
- Pregressa tossicodipendenza per via endovenosa, in terapia sostitutiva con metadone da oltre 10 anni (attuale dosaggio 50 mg x 2/die)
- È attiva l'assistenza domiciliare extraospedaliera per infezione da HIV; la paziente vive in ambiente protetto (casa alloggio)

La terapia domiciliare consisteva in:

- abacavir/lamivudina/dolutegravir 600/300/50 mg/die
- bisoprololo 2,5 mg/die
- spironolattone 100 mg/die
- risperidone 1 mg/die

- venlafaxina 37,5 mg/die
- omeprazolo 20 mg/die
- metadone 50 mg x 2/die

## Esame obiettivo

Paziente sveglia, collaborante, orientata sul sé, nel tempo e nello spazio. Non flapping tremor. Non linfadenopatie rilevabili nelle comuni stazioni di repere. Obiettività cardiaca e polmonare nei limiti di norma. Addome globoso per adipe, meteorico, senza apparente presenza di ascite, non dolente, non dolorabile, peristalsi presente. Non edemi declivi.

## Trattamento

La decisione del regime terapeutico adeguato a ogni paziente deve essere basata sull'esecuzione di buona stadiazione clinica e strumentale della malattia epatica, con un occhio di riguardo per le terapie concomitanti al fine di escludere possibili interazioni che potrebbero ridurre l'efficacia del trattamento o aumentare la tossicità delle terapie croniche. La stadiazione clinica e strumentale della malattia epatica e gli esami ematochimici sono stati eseguiti prima di intraprendere la terapia (*Tabelle 1 e 2*).

Con l'ausilio del sito web HEP-Interactions dell'Università di Liverpool<sup>8</sup> sono state verificate eventuali interazioni con i regimi utilizzabili nel trattamento del genotipo 1b (elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir). Non sono state riscontrate particolari controindicazioni, ma una potenziale interazione dell'omeprazolo

## Tabella 1. Stadiazione clinica e strumentale della malattia epatica prima della terapia

### Stadiazione clinica

- Paziente naïve alla terapia antivirale per infezione da HCV
- Cirrosi epatica Child A6, MELD 7
- Fibrosi F4

### Stadiazione strumentale

- Ecografia addome completo: fegato di dimensioni medie con ecostruttura disomogenea, margini bozzuti e ipertrofia del lobo epatico di sinistra, con componente steatosica. Non lesioni focali sospette. Splenomegalia (milza 13,6 cm), vena porta con flusso normodiretto, assenza di versamento ascitico
- Fibroscan: stiffness 18,8 kpa, IQR 1,9 kpa, SR 100%.
- Esofagosastroduodenoscopia: esclusa la presenza di varici esofagee

Tabella 2. **Esami ematochimici prima della terapia**

HCV RNA	373.788 UI/ml
Genotipo	1b
Bilirubina totale	0,84 mg/dl
AST	56 U/l
ALT	72 U/l
INR	1,02
Albumina	3,8 g/dl
Hb	13 g/dl
PLTs	109.000 U/ $\mu$ l
Creatinina	0,8 mg/dl
Na	141 mEq/l
Alfafetoproteina	3,6 ng/ml
Linfociti CD4+	277 U/ $\mu$ l (21%)
HIV RNA	Non rilevabile
HBsAg, HBsAb, HBcAb	Negativi

con glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir, **a differenza di elbasvir/grazoprevir che è risultata privo di avvertenze.**

Sulla base della stadiazione eseguita e delle raccomandazioni fornite dalle linee guida European Association for the Study of the Liver (EASL)<sup>9</sup> si è deciso di proporre alla paziente **il trattamento con elbasvir/grazoprevir 50/100 mg (inibitore di NS5A + inibitore proteasi NS3/4A) per la durata di 12 settimane senza ribavirina.** Tale regime è indicato per il genotipo 1b, naïve a precedenti terapie antivirali, in pazienti con cirrosi epatica compensata.

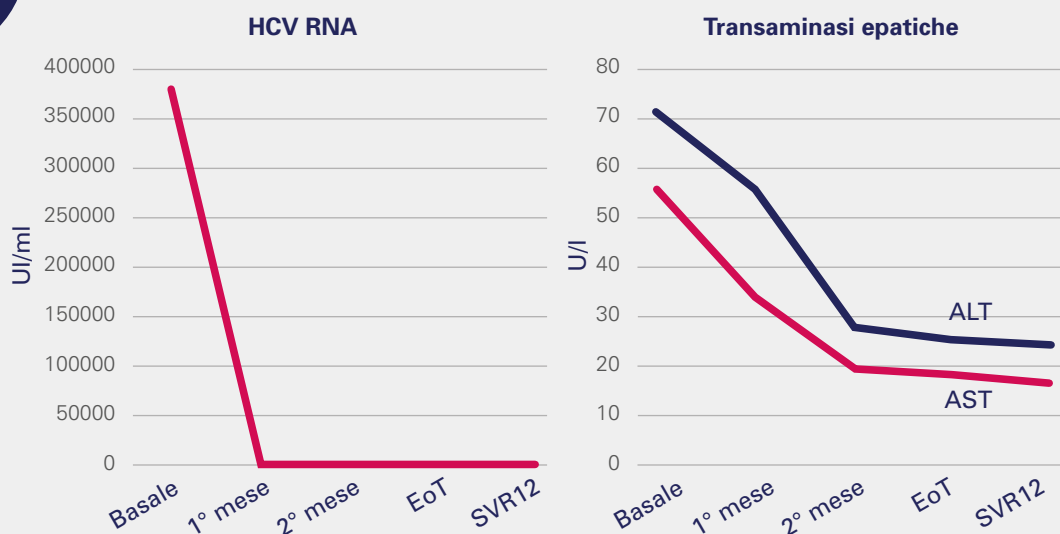
## Risultati

Il trattamento di 12 settimane è stato somministrato dal 14 ottobre 2017 e al 6 gennaio 2018. Durante tale periodo il monitoraggio clinico della paziente e degli esami ematochimici è stato eseguito ogni 4 settimane in concomitanza alla consegna del farmaco.

**Si è assistito a negativizzazione della carica virale (HCV RNA non rilevabile, PCR quantitativa, sensibilità analitica 12 UI/ml) già al termine del primo mese di terapia,** poi confermata sia al prelievo di end of treatment (EoT), sia agli esami eseguiti 12



Figura 1. **Andamento degli esami ematochimici**



settimane dopo la fine della terapia (HCV RNA non rilevabile) (Figura 1).

**Il trattamento si è rivelato efficace, con il raggiungimento della SVR a 12 settimane (SVR12).** È in programma il controllo a distanza di 24 settimane dal termine della terapia.

Agli esami ematici si è osservata la completa normalizzazione degli indici di citolisi epatica (Figura 1) senza evidenza di segni di tossicità. Dal punto di vista dell'infezione da HIV il quadro si è mantenuto stabile, con linfociti CD4+ 249 U/ $\mu$ L (21%) e HIV RNA non rilevabile.

All'ecografia di controllo dell'addome 3 mesi dopo il termine della terapia non si evidenziavano sostanziali modifiche del quadro rispetto alla precedente. In particolare è stata esclusa la comparsa di lesioni focali. Al fibroscan eseguito dopo trattamento permaneva fibrosi F4, sebbene con un lieve miglioramento della stiffness epatica (13,8 Kpa, IQR 1,3 kpa, SR 100%).

**Il trattamento è stato ottimamente tollerato:** non sono stati segnalati eventi avversi durante le visite intermedie, né al termine della terapia, non si sono verificate modificazioni del tono dell'umore e non è stata necessaria alcuna modifica delle terapie psichiatriche né della posologia di metadone.

## Discussione

Questo singolo report clinico mostra come nell'esperienza real life ambulatoriale il trattamento dell'infezione da HCV con DAA in pazienti che assumono terapia sostitutiva con oppiacei sia sicuro ed efficace, così come dimostrato in letteratura. La combinazione

elbasvir/grazoprevir in particolare è stata utilizzata come regime di trattamento per infezione da HCV in uno dei primi trial sull'utilizzo di DAA in pazienti in terapia sostitutiva con oppiacei. Il trial C-EDGE CO-STAR ha arruolato 301 pazienti affetti da HCV (genotipi 1, 4, 6) e in terapia sostitutiva con oppiacei, sottoposti a trattamento con elbasvir/grazoprevir 12 settimane. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi randomizzati: il primo gruppo è stato trattato immediatamente, mentre nel secondo il trattamento è stato differito con l'utilizzo di placebo per 12 settimane e a seguire il trattamento effettivo. L'efficacia è stata buona, con SVR12 91,5% nel primo gruppo e SVR12 89,5% nel secondo. L'aderenza al trattamento, valutata mediante specifico diario elettronico, è stata ottima e la frequenza di eventi avversi molto limitata.<sup>10</sup>

In generale il trattamento di pazienti con storia di tossicodipendenza in terapia sostitutiva con oppiacei non deve più costituire un motivo di esclusione dal trattamento per infezione da HCV con DAA, vista l'efficacia comprovata, la maneggevolezza del trattamento, completamente per via orale e di breve durata, l'assenza di interazioni nell'utilizzo dei regimi DAA attualmente in uso in concomitanza con i principali agonisti oppiacei (metadone, buprenorfina).<sup>11</sup>


In questo specifico caso si può notare anche come **l'utilizzo di elbasvir/grazoprevir si sia dimostrato sicuro dal punto di vista delle interazioni farmacologiche nonostante le numerose terapie concomitanti, soprattutto per la presenza di terapie psichiatriche e antiretrovirali**, farmaci che talvolta devono essere opportunamente modificati per evitare eventuali interazioni con DAA.

**Roberta Curetti**

*Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Milano*

## Bibliografia

1. Udina M. et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(8): 1128-1138; 2. Peter Hauser. Neuropsychiatric side effects of HCV therapy and their treatment: focus on IFNa-induced depression. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(1): S35-50; 3. Hughes CA, Shafran SD. Treatment of hepatitis C in HIV-coinfected patients. *Ann Pharmacother* 2006; 40(3): 479-489; 4. Bräu N et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; 39(4): 989-998; 5. Mehta SH et al. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic. *AIDS* 2006;20(18): 2361-2369; 6. Zanini B et al. Effectiveness and Tolerability of Combination Treatment of Chronic Hepatitis C in Illicit Drug Users: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Clinical Therapeutics* 2010; 32(13); 7. Grebely J et al. Treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs attending opioid substitution treatment and community health clinics: the ETHOS Study. *Addiction* 2015; 111: 311-319; 8. [www.hep-druginteractions.org/checker](http://www.hep-druginteractions.org/checker) (University of Liverpool); 9. Pawlotsky J-M et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology* 2016 (si veda anche Pawlotsky J-M et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology* 2018); 10. Dore GJ et al. Elbasvir–Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016; 165: 625-634; 11. Grassi A et al. HCV treatment in drug users. *World J Gastroenterol* 2017; 23(20): 3569-3571



Trascorse ormai più di 12 settimane dalla fine della terapia antivirale **la paziente è stata dichiarata eradicata da HCV**. Proseguirà un follow up periodico per rivalutare la funzione epatica. Il fibroscan eseguito a circa 6 mesi dalla fine della terapia indicava una riduzione della stiffness compatibile con uno stadio F0-F1.

Durante il trattamento la paziente **non ha riferito alcun disturbo né evento avverso correlabile all'assunzione del farmaco antivirale**. Il quadro cardiologico si è mantenuto stabile senza necessità di aggiustamenti della terapia in atto.

## Conclusioni e commenti

La paziente, anche se con un quadro di fibrosi ridotto e un genotipo favorevole, aveva in corso una terapia per le comorbilità cardiovascolari importante, tale da rendere complesso un eventuale trattamento a causa delle interazioni. Nel caso specifico la combinazione **elbasvir/grazoprevir** ha permesso di proporre alla paziente - se pur con i dovuti accorgimenti - **un trattamento sicuro per HCV, raggiungendo l'eradicazione da HCV dopo sole 12 settimane di trattamento**.

**Mirko Tarocchi**

*Dipartimento di Scienze Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze*

## Bibliografia

1. Olivier CB et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy choices for patients with atrial fibrillation one year after coronary stenting or acute coronary syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(3):251-258; 2. Kim JH et al. Clinical application of transient elastography in patients with chronic viral hepatitis receiving antiviral treatment. *Liver Int.* 2015;35(4):1103-15; 3. Al-Salama ZT et al. Elbasvir/Grazoprevir: A Review in Chronic HCV Genotypes 1 and 4. *Drugs.* 2017 ;77(8):911-921

Ogni prodotto menzionato  
deve essere usato in accordo  
con il relativo riassunto  
delle caratteristiche del prodotto  
fornito dalla ditta produttrice.

Servizio scientifico offerto  
alla Classe Medica da MSD Italia s.r.l.

Questa pubblicazione riflette  
i punti di vista e le esperienze  
degli autori e non necessariamente  
quelli della MSD Italia s.r.l.



**ZEPATIER®**  
(elbasvir/grazoprevir) compresse



**MSD (Italia) s.r.l.**  
[www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it) • [www.msdsalute.it](http://www.msdsalute.it)

Data di deposito Aifa 20/09/2018

INFC-1271215-0000-ZEP-PU-09-2020