

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

Epatite C e comorbilità severe: il trattamento ora è possibile

Introduzione

La recente disponibilità dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) per il trattamento dell'infezione da HCV ha di fatto rivoluzionato l'approccio terapeutico a questa malattia. In particolare la tollerabilità di questi agenti e la quasi assenza di effetti collaterali ha permesso di avviare al trattamento anche quei pazienti che sino a qualche anno fa non avrebbero avuto alcuna possibilità di cura a causa della presenza di comorbilità e/o delle condizioni generali.

Presentazione clinica

La paziente, 65 anni, è giunta alla nostra osservazione nel settembre 2005 per la comparsa di lesioni purpuree agli arti inferiori e alterazione degli enzimi epatici. All'ingresso la donna lamentava parestesie agli arti inferiori, si presentava in buone condizioni generali, collaborante, ben orientata nel tempo e nello spazio. All'esame obiettivo il margine inferiore epatico debordava di 2 cm dall'arcata costale, appariva liscio e non dolente. Erano presenti eruzioni purpuriche palpabili agli arti inferiori. La tipizzazione linfocitaria era nella norma.

Gli esami ematochimici all'anamnesi sono riportati nella Tabella 1.

L'ecografia dell'addome superiore evidenziava fegato nei limiti di norma, a profili regolari, con ecostruttura addensata e brillante come si osserva in caso di steatosi. Le vene sovraepatiche e la vena porta erano nella norma.

Non si è osservata dilatazione delle vie biliari intra ed extraepatiche, il coledoco era nella norma, la colecisti alitiasica e la milza nella norma per dimensioni ed ecostruttura. Reni con dimensioni e spessore parenchimale nei limiti.

Procedure diagnostiche

Alla biopsia epatica è stato evidenziato frustolo epatico con architettura conservata. Alcuni spazi portali allargati per fibrosi, scarso infiltrato infiammatorio con piccoli focolai di piecemeal necrosis, lieve incremento dei dotti all'interno degli spazi portali, non metaplasia duttulare marginale, non colangiolite. Nei lobuli presenti occasionali vacuoli di steatosi macrovacuolare, rari focolai di spotty necrosis.

Si è posta diagnosi di **epatite cronica lievemente aggressiva compatibile con eziologia da virus C (Indice di Knodell 1-1-3-1)**. L'elettromiografia ha evidenziato polineuropatia sensitivo motoria. Lo striscio midollare (cresta iliaca) era nella norma.

Tabella 1. Esami ematochimici all'anamnesi

Leucociti	3,88 x 10 ³ /mm ³
Eritrociti	4,42 x 10 ⁶ /mm ³
Hb	13,6 g/l
Piastrine	199.000/mm ³
AST	80 UI/l
ALT	96 UI/l
Gamma GT	65 UI/l
INR	0,83
Albumina	3,92 g/dl
Bilirubina totale	0,48 mg/dl
Creatinina	0,91 mg/dl
Clearance della creatinina	88 ml/min
Esame urine	pH 5,5
PS	1.030
Proteine	100 mg/l
Beta 2-microglobulina urinaria	11,8 mg/l
Proteinuria di Bence Jones	Assente
Proteinuria 24 h	0,044 g/24h
HBsAg, HBsAb, HBcAb	Negativi
Anti HCV	Positivi
HCVRNA qualitativo	Positivo
Genotipo HCV	1b
ANA, AMA, SMA, antiLKM, ENA, anti cardiolipina	Negativi
Crioglobulinemia mista di tipo II (IgM/K)	Presente
Criocrito	5%
Beta 2-microglobulina	1,7 mg/ml
Fattore reumatoide	598 UI/ml
C3	97 mg/ml
C4	20 mg/dl

Trattamento

A gennaio 2006 la paziente aveva iniziato la terapia con PEG-IFN alfa 2b (100 mcg sc/settimana) e ribavirina (1.000 mg/die) per 48 settimane. Durante il trattamento si era assistito a progressiva normalizzazione delle transaminasi e a negativizzazione della viremia. Tuttavia alla sospensione della terapia si era evidenziato relapse virale e biochimico. Durante il ciclo terapeutico non si erano osservate variazioni del criocrito rispetto ai valori basali.

Nel 2009 era stato intrapreso un nuovo ciclo terapeutico con PEG-IFN alfa 2a (180 mcg sc/settimana) e ribavirina (1.200 mg/die) per 48 settimane. Il trattamento era stato discretamente tollerato dalla paziente, ma a seguito di anemizzazione si era reso necessario dimezzare il dosaggio della ribavirina. Purtroppo alla sospensione della terapia si era manifestato relapse virale e biochimico. Considerata la stabilità delle condizioni cliniche la paziente aveva proseguito il follow up ambulatoriale.

A giugno 2015 la paziente è stata ricoverata in reparto di nefrologia a seguito di una importante **pousse purpurica con ulcere cutanee agli arti inferiori e comparsa di importanti edemi declivi** in corso di sindrome nefrosica. Gli accertamenti eseguiti hanno evidenziato:

- creatinina 2,5 mg/dl
- clearance della creatinina 20 ml/min
- proteinuria 3,1 g/die
- albuminemia 2,4 g/dl.

Erano presenti consumo del complemento (CH50 28%, C3 63 mg/dl, C4 1,6 mg/dl) e criocrito elevato (35%). La pousse crioglobulinemica è stata trattata con boli di steroide e infusione di rituximab. È stata anche eseguita una biopsia osteomidollare che non ha evidenziato malattia linfoproliferativa. Durante la degenza si è verificato un episodio di ischemia cerebrale transitoria che si è risolta senza reliquati.

Terapia con DAA

A giugno 2017 si è eseguita la valutazione per iniziare la terapia con DAA. Gli esami ematochimici di approfondimento sono riportati nella Tabella 2.

L'ecografia dell'addome superiore ha evidenziato fegato di volume armonicamente aumentato con profili regolari, ecostruttura addensata e brillante per steatosi. Vena porta e vene sovraepatiche normali. Non dilatazione delle vie biliari intra o extraepatiche. Colecisti nella norma. Pancreas e milza nella norma. Fibroscan pari a 5,2 Kpa.

La paziente era in terapia domiciliare con prednisone, losartan, acido acetilsalicilico, furosemide, omeprazolo, atorvastatina, amlodipina, clonazepam.

Si è pertanto iniziata la terapia con elbasvir/grazoprevir (1 compressa/die per 12 settimane).

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

Leucociti	4.620/mm ³
Emoglobina	14,1 g/dl
Piastrine	162.000/mm ³
Bilirubina totale	0,6 mg/dl
AST	62 UI/l
ALT	78 UI/l
INR	1,2
Albumina	3,3 g/dl
Creatinina	2,1 mg/dl
Clearance creatinina	23 ml/min
IRC	IV grado
Criocrito	5%
HBsAg, HBsAb, HBcAb	Negativi
Anti-HIV	Negativo
HCV RNA quantitativo	100.4000 UI/ml
HCV genotipo	1b

Risultati

Dopo l'inizio della terapia si è osservata una rapida normalizzazione delle transaminasi, **una rapida negativizzazione della viremia**, una riduzione dei valori del criocrito e un lieve miglioramento della funzione renale (*Tabella 3*). **Questi risultati si sono mantenuti anche nei 9 mesi di follow up post-terapia.** Il trattamento è stato ben tollerato e non si sono verificati effetti collaterali.

Discussione

La presenza di crioglobuline nel siero di pazienti con infezione cronica da HCV è un riscontro assai frequente, con una percentuale che varia dal 19 al 50% a seconda degli studi.^{1,2}

Nella maggior parte dei casi le crioglobuline sieriche sono a un basso livello e non si associano a sintomatologia clinica. Solo in una esigua percentuale di pazienti (5%) si sviluppa la sindrome crioglobulinemica, caratterizzata da artralgie, porpora e - nei casi più gravi - neuropatia e danno renale. Nella maggior parte dei casi i pazienti HCV positivi che

Tabella 3. Andamento dei parametri biochimici e virologici durante la terapia e il follow up

	TO	T4	T12 (EOT)	FU4	FU12	FU24
Leucociti (/mm ³)	4.620	4.640	7.120	4.050	4.500	4.370
Hb (g/dl)	14,1	13	12,9	13	13,3	13,5
Piastrine (U/mm ³)	162.000	160.000	197.000	202.000	183.000	186.000
ALT (UI/ml)	78	17	14	33	13	13
Bilirubina (mg/dl)	0,6	0,48	0,65	0,2	0,37	0,5
Albumina (g/l)	3,3	3,67	3,69	3,73	3,8	3,7
INR	1,2	0,9				
Creatinina (mg/dl)	2,1	2	1,9	1,9	1,7	1,7
Clearance creatinina (ml/min)	23	23,4	25	25	28	28
HCV RNA (UI/ml)	1.004.000	< 15	< 15	< 15	< 15	< 15
Criocrito (%)	5	4	3	3	3	3

TO: Basale; T4: dopo 4 settimane di trattamento; T12 (EOT): fine del trattamento; FU4, FU12, FU24: follow up a 4, 12 o 24 settimane

manifestano la sindrome crioglobulinemica hanno una patologia epatica lieve.³ Nel corso della sindrome la comparsa dell'interessamento renale può essere tardivo e talvolta manifestarsi con un esordio acuto. La nefropatia associata alla crioglobulinemia mista si manifesta con ematuria, proteinuria (nel 20% dei casi vi è una franca sindrome

nefrosica), edemi declivi e insufficienza renale di grado variabile.⁴

Nei pazienti affetti da epatite C la presenza di insufficienza renale severa condiziona anche la scelta terapeutica.

La maggior parte dei DAA attualmente disponibili ha un metabolismo epatico, con l'eccezione di sofosbuvir che viene metabolizzato a livello renale. Le indicazioni sia della scheda tecnica relativa a questo farmaco sia delle linee guida dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD-IDS) (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27950/pdf>) controindicano pertanto l'utilizzo di sofosbuvir nei pazienti con filtrato glomerulare < 30 ml/min.

Nel nostro caso quando si è iniziata la terapia erano disponibili e appropriate 2 opzioni terapeutiche, entrambe per una durata di 12 settimane:

- l'associazione 3D (ombitasvir 25 mg/die /paritaprevir 150 mg/die, ritonavir 100 mg/die, dasabuvir 250 mg x 2/die, con o senza ribavirina)
- **l'associazione elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg al giorno.**

Diversi studi hanno valutato l'efficacia e tollerabilità del trattamento con DAA per pazienti con insufficienza renale severa. Nello studio RUBY-1 è stata indagata l'efficacia della combinazione 3D (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir con o senza ribavirina) somministrata per 12 settimane in pazienti con insufficienza renale in stadio 4 o 5 e infezione da HCV genotipo 1. Nello studio sono stati inclusi in tutto 20 pazienti, di cui alcuni emodializzati. Solo ai 13 pazienti con genotipo 1a è stata associata la ribavirina. La risposta virologica sostenuta (SVR) 12 è stata osservata nel 90% (18/20) dei pazienti. Nessun paziente ha interrotto il trattamento per la comparsa di eventi avversi. Gli effetti collaterali lamentati erano lievi (astenia, nausea, cefalea) ma nel gruppo dei pazienti trattati con ribavirina in alcuni casi è stato necessario sospendere il farmaco e somministrare eritropoietina per correggere l'anemia.⁵

Nello studio C-SURFER sono stati arruolati 224 pazienti con infezione da HCV genotipo 1 e insufficienza renale cronica in stadio 4 e 5 (76% dei pazienti erano dializzati). I pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi: a 111 si è somministrato elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg al giorno e 113 sono stati inclusi nel gruppo placebo. La durata del trattamento è stata di 12 settimane. La SVR 12 osservata è stata del 94% dei soggetti trattati. Dei 7 pazienti che non avevano risposto al trattamento, 1 ha evidenziato relapse alla fine della terapia e 6 hanno sospeso la terapia per motivi non correlati alla stessa. Il trattamento è stato ben tollerato: gli effetti collaterali riportati erano di lieve entità (astenia, nausea, algie addominali) e non differivano significativamente tra i 2 gruppi. I pazienti del gruppo placebo trattati dopo la fine dello studio hanno evidenziato una SVR12 del 95%.⁶

Questi studi, insieme a molti altri, evidenziano come la tollerabilità soggettiva dei DAA di seconda generazione sia ottima anche per pazienti con comorbidità severe che in passato sarebbero stati esclusi dal trattamento.

Un aspetto da considerare nell'utilizzo dei DAA è costituito dalle interazioni farmacologiche: per esempio il ritonavir è un potente inibitore del citocromo P450(CYP)3A4 implicato nel metabolismo di molti farmaci. Nel caso clinico descritto lo studio delle potenziali interazioni farmacologiche (<https://www.hep-druginteractions.org>) ha evidenziato **un profilo di sicurezza migliore per l'associazione elbasvir/grazoprevir rispetto all'associazione 3D.**

Nella scelta del farmaco da utilizzare va infine considerata la "schedule" di terapia: senz'altro la monosomministrazione giornaliera di una singola pillola è meglio accettata dal paziente, soprattutto se assume altri farmaci, e ne facilita la compliance.

Angelo Rossini

SSVD Epatologia, ASST Spedali Civili Brescia

Bibliografia

1. Lunel F et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage [published erratum appears in *Gastroenterology* 1995; 108(2): 620]. *Gastroenterology*. 1994; 106(5): 1291-1300; 2. Wong VS et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinaemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol*. 1996; 104(1): 25-31; 3. Agnello V. Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective [published erratum appears in *Hepatology* 1998;27(3): 889]. *Hepatology* 1997; 26(6): 1375-1379; 4. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54(2): 650-671; 5. Pockros P et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with HCV genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016; 150(7): 1590-1598; 6. Roth D et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386 (10003): 1537-1545

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 • www.msdsalute.it

Data di deposito Aifa 20/09/2018

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