

JCP

Clinical Practice

in Hepatology

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

Supplemento n° 7, JCP aprile 2018



Beyond
the

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*

Nuovi traguardi nel trattamento dell'epatite C cronica

Verso un'eradicazione definitiva



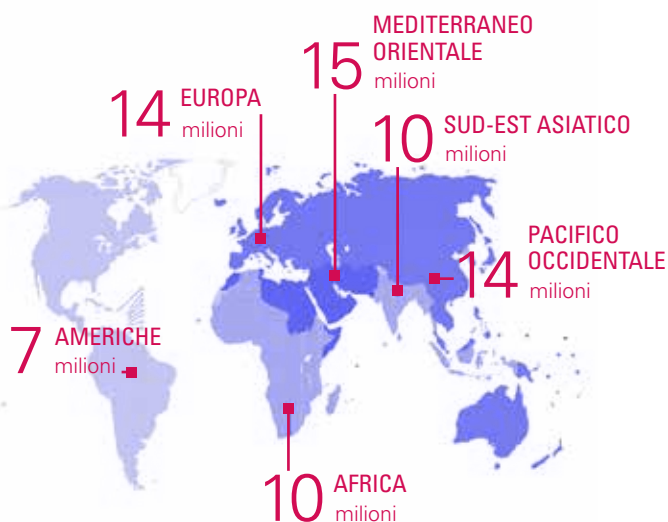
Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le epatiti virali rappresentano attualmente uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale. A oggi sono noti 5 tipi di epatite virale determinati dai cosiddetti virus epatici maggiori A, B, C, D ed E.

Per quanto concerne l'epatite C, si stima che siano circa 71 milioni le persone affette dall'infezione cronica da HCV e 399.000 le persone che ogni anno muoiono a causa della malattia o delle complicanze a essa correlate. In Italia, le persone affette da epatite C sono oltre 1 milione, molte delle quali non sanno di esserlo.

L'obiettivo dell'OMS è eliminare le epatiti virali entro il 2030, riducendo le nuove infezioni del 90% e la mortalità del 65%. Un traguardo ambizioso, ma non irrealizzabile.

Secondo i dati dell'Agenzia italiana del Farmaco, dall'arrivo dei nuovi antivirali ad azione diretta (DAA) sono stati avviati al trattamento oltre 130.000 persone.

Questo volume raccoglie una serie di casi clinici che prendono in considerazione diverse tipologie di pazienti affetti da epatite C cronica di genotipo 1 e 4, trattati nella reale pratica clinica.



Modificata da World Hepatitis Report 2017 <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>; Aifa Report (aprile 2017)

Un'epatite C difficile da trattare: chi persevera vince

Introduzione

Questo caso illustra il lungo percorso attraverso cui una nostra paziente è passata negli anni, con le aspettative legate alle nuove terapie immesse in commercio e le corrispondenti delusioni al momento del loro fallimento. Il caso è anche esplicativo di come nel frattempo la storia naturale della malattia epatica sia progredita nel suo corso, complicando ulteriormente le scelte del medico.

Presentazione clinica

Il caso clinico, iniziato nel 2012, tratta di una donna inviata al nostro ambulatorio per presa in carico. La paziente, che all'epoca aveva 73 anni, aveva appena scoperto di essere affetta da **epatite HCV correlata, genotipo 1b alta carica virale**. Da circa 2 anni sapeva di avere transaminasi elevate (2-3 volte i limiti di norma) ma solo in occasione di esami preoperatori per un intervento di cataratta aveva scoperto **la positività per HCV**. Ovviamente non aveva mai effettuato alcun trattamento specifico. Non si erano mai verificati scompenso ascitico, encefalopatia o sanguinamento gastroenterico.

Alla prima visita riferiva astenia, non altra sintomatologia di rilievo. La donna era affetta da ipertensione arteriosa, ben controllata da terapia farmacologica con nebivololo, telmisartan/idroclorotiazide e amlodipina. Non fumatrice, astemia, negava l'uso di stupefacenti e aveva familiarità per malattie cardiovascolari, non per epatopatia.

Alla valutazione obiettiva la paziente si presentava modicamente sovrappeso (BMI 27,9 kg/m²), non aveva segni di malattia epatica cronica salvo la presenza di epatomegalia palpabile.

Alla stadiazione emergeva cirrosi epatica HCV correlata confermata dalla biopsia (febbraio 2013: reperto di cirrosi epatica attiva a morfologia compatibile con eziologia da virus C; Ishak grado A3 B0 C1 D3, stadio 6; Metavir grado A2, stadio F4).

Si osservava evidenza di iniziale ipertensione portale (piastrine 106.000/μl, milza 11 cm, varici F1), ma malattia in compenso clinico (Child A5, MELD 9).

Percorso terapeutico

All'epoca il trattamento proponibile non poteva prescindere da interferone (IFN), pertanto era stato richiesto il polimorfismo della IL28B, che aveva predetto una probabilità intermedia di risposta alla terapia interferonica (rs12979860 CT, rs8099917 TT).

Si era deciso quindi di avviare una triplice terapia con boceprevir se la paziente non avesse avuto una risposta virologica rapida (RVR) alla fase di lead in.

A maggio 2013 è stata avviata la terapia a base di PEG-IFN alfa 2a (180 mcg 1 fl/settimana) e ribavirina (1.000 mg/die), senza particolari effetti collaterali e con una modesta anemizzazione, che non ha richiesto una riduzione di dose della ribavirina.

Come si può osservare dalla Figura 1 non si è ottenuto RVR, ma un calo >1 log della viremia per cui è stato aggiunto boceprevir: a 12 settimane si è assistito al fallimento della terapia con viremia <100 U/l.

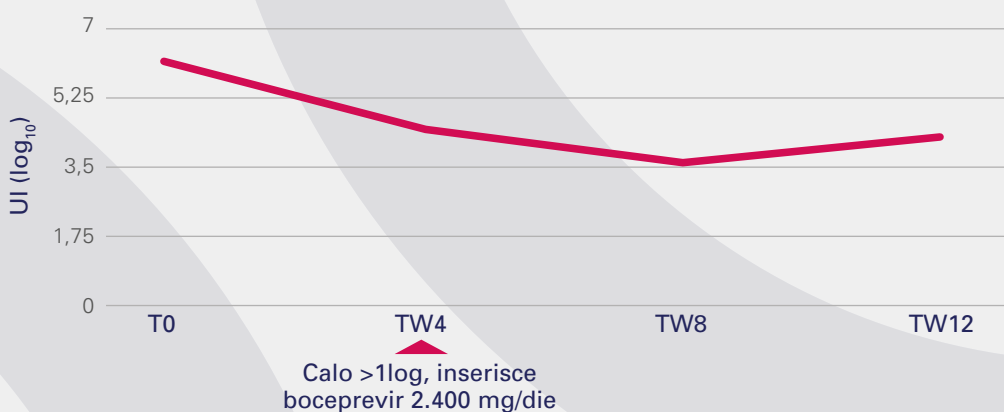
Nei 2 anni successivi, fino ad agosto 2015, è proseguita la regolare sorveglianza clinica ed ecografica: il quadro rimaneva quello di una **cirrosi epatica sempre in buon compenso (Child A5, MELD 6)**, senza progressione dell'ipertensione portale.

Da qualche mese si erano resi disponibili i nuovi trattamenti IFN-free, per cui è stato proposto l'avvio di terapia antivirale con sofosbuvir/ledipasvir (90/400 mg/die) e ribavirina (1.000 mg/die) dal 7 agosto 2015 al 29 ottobre 2015.

Con questi nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) di seconda generazione si è ottenuta una rapida risposta virologica, che si è mantenuta fino alla fine del trattamento. Anche in questo caso la paziente ha tollerato molto bene la terapia. Alla 12ma settimana di follow up (FU12) si è assistito al relapse virologico (Figura 2).

Tra la fine del trattamento e la visita di FU12 la paziente ha eseguito una ecografia di screening (novembre 2015) con evidenza di formazione nodulare ipoecogena al S8 di

Figura 1. **Andamento di HCV RNA nel corso di trattamento con PEG-IFN e ribavirina**



circa 28 mm e piccola formazione satellite limitrofa di circa 14 mm, **confermate alla risonanza magnetica (RM) come caratteristiche per epatocarcinoma**. Si è deciso di eseguire chemioembolizzazione (gennaio 2016), che è stata ripetuta per residuo di malattia a marzo 2016. Successivamente è stata proposta radiofrequenza (luglio 2016) per comparsa di una nuova lesione satellite.

La paziente ha ben sopportato i trattamenti, senza mai episodi di scompenso epatico. È stato proseguito uno stretto follow up radiologico trimestrale, che è rimasto negativo per i successivi 9 mesi. Nel frattempo è stato richiesto il sequenziamento di HCV (marzo 2017), che ha confermato il **genotipo 1b** e ha evidenziato la presenza di mutazione NS5A (L31V, Y93H) con NS3 e NS5B wild type.

Si è deciso quindi, previa conferma AIFA per la prescrittibilità, il ritrattamento con sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir e ribavirina.

Ad agosto 2017 è stata confermata assenza di malattia alla RM, con la paziente sempre in ottimo compenso clinico (Child A5, MELD 8), con piccole varici. **Si è avviata la terapia con elbasvir/grazoprevir (50/100 mg), sofosbuvir (400 mg) e ribavirina (1.000 mg/die) per 24 settimane (dall'11 agosto 2017 al 25 gennaio 2018).**

Anche in questo caso si è assistito a un rapido calo della viremia, mantenuta fino a fine trattamento. Di nuovo la paziente ha ben tollerato la presenza di ribavirina, senza necessità di riduzione della dose.

Figura 2. Andamento di HCV RNA nel corso di trattamento con sofosbuvir/ledipasvir e ribavirina

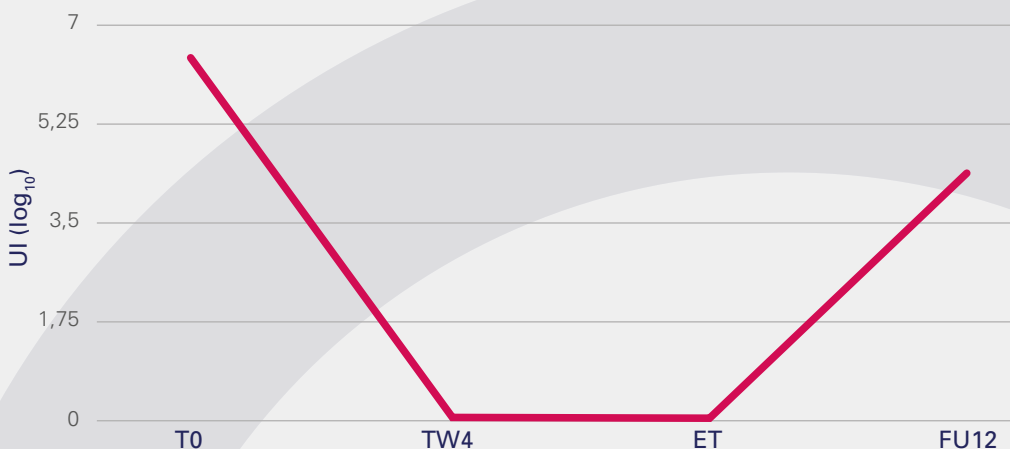
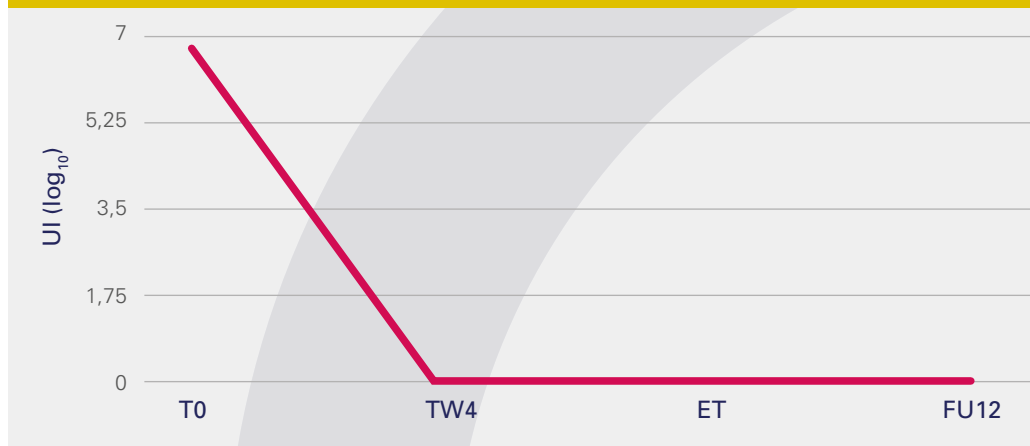


Figura 3. Andamento di HCV RNA nel corso di trattamento con sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir e ribavirina



Si è infine ottenuta la risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane dalla fine del trattamento (Figura 3).

All'ultima RM di aprile 2018 non vi è evidenza di epatocarcinoma e la paziente è sempre in ottimo compenso clinico. Si è in attesa di conferma di SVR a 24 settimane.

Discussione

Il caso di questa paziente illustra come nonostante 2 linee di trattamento fallite con DAA, sia di prima sia di seconda generazione, **il terzo trattamento con elbasvir/grazoprevir sia risultato efficace con il raggiungimento della SVR a 12 settimane dalla fine del trattamento.**

Gli spunti di riflessione sono molteplici.

Il primo punto è come il relapse virologico dopo il trattamento con sofosbuvir/ledipasvir rientri nella casistica da noi osservata di fallimenti di terapia in concomitanza di una nuova diagnosi di epatocarcinoma.¹

La seconda osservazione riguarda la determinazione nel proporre l'ennesimo trattamento nonostante i precedenti fallimenti. Tale indicazione era giustificata dalla dimostrazione che l'eradicazione virale abbatte l'incidenza di nuove recidive di epatocarcinoma, anche nei pazienti sottoposti a DAA.^{2,3}

In ultimo, è interessante sottolineare come nonostante la presenza di mutazioni virali NS5A, l'azione combinata di grazoprevir (inibitore di proteasi NS3/4A) e di sofosbuvir (inibitore NS5B) abbia sopperito al deficit teorico di elbasvir (inibitore NS5A).

Lo studio C-SALVAGE,^{4,5} che ha evidenziato un alto tasso di risposta (98%) in pazienti con genotipo 1b e precedente fallimento a inibitori di proteasi, ha studiato in particolare l'emergenza di mutazioni in posizione NS3. La nostra paziente non aveva tali mutazioni

nonostante la precedente esposizione - e fallimento - a boceprevir. Non sono disponibili dati sufficienti sulla effettiva influenza di mutazioni a livello NS5A sull'esito del ritrattamento, dato l'esiguo numero di pazienti studiati.^{6,7}

La Società Europea di Epatologia (EASL) raccomanda che i pazienti che hanno fallito il trattamento con regimi contenenti DAA siano ritrattati con un regime IFN-free di combinazione, che includa un farmaco ad alta barriera genetica (sofosbuvir) associato ad altri 1, 2 o 3 farmaci, idealmente senza cross-resistenze con i farmaci già somministrati. La durata di terapia dovrebbe essere estesa a 24 settimane, sempre in associazione con ribavirina in pazienti difficili da trattare, quali per esempio i pazienti affetti da cirrosi.⁸ Questa affermazione non è sostenuta da molte evidenze, anche se sempre più spesso vengono riportate casistiche che confermano l'efficacia del ritrattamento anche a sole 16 settimane.⁹

La nostra paziente univa molte delle caratteristiche considerate "difficili": oltre ad avere una cirrosi avanzata e complicata da plurimi epatocarcinomi trattati, la donna aveva fallito entrambi i regimi precedenti con antivirali ad azione diretta, sia di prima (inibitori di proteasi) sia di seconda generazione (IFN-free). È un caso che non viene contemplato nelle casistiche dei ritrattamenti che si possono trovare in letteratura e **che si può a ragion veduta interpretare come "molto difficile"**.

La decisione di associare **elbasvir/grazoprevir a sofosbuvir e ribavirina per la massima durata consentita sembra aver finalmente ottenuto il risultato sperato.**

Elisa Ceriani

AOU Maggiore della Carità, SCU Medicina 1, Novara

Bibliografia

1. Fangazio S et al. Treatment failure after interferon-free treatment of hepatitis C as a clue of a yet undetected hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 68: 212-213; 2. Finkelmeier F et al. Risk of de novo Hepatocellular Carcinoma after HCV treatment with Direct-Acting Antivirals. *Liver Cancer* 2018; 7: 190-204; 3. Van der Meer AJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308(24): 2584-2593; 4. Forns X et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol* 2015; 63: 564-572; 5. Buti M et al. Grazoprevir, elbasvir, and ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after failure of pegylated interferon and ribavirin with an earlier generation protease inhibitor: final 24-week results from C-SALVAGE. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 32-36; 6. Komatsu TE et al. Regulatory Analysis of Effects of Hepatitis C Virus NS5A Polymorphisms on Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir. *Gastroenterology* 2017; 152(3): 586-597; 7. Jacobson IM et al. Safety and Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis. *Gastroenterology* 2017; 152:1372-1382; 8. European-Association-for-the-Study-of-the-Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66:153-194; 9. De Ledinghen V et al. Re-treatment With Sofosbuvir Plus Grazoprevir/Elbasvir Plus Ribavirin of Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Who Previously Failed an NS5A- or NS3-Containing Regimen: The ANRS HC34 REVENGE Study. *Infect Dis Clin Pract* 2018, 66 (7): 1013-1018

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