

II SESSIONE: L'evoluzione terapeutica dell'Epatite C

Moderatori: Prof. Alberto Lanzini – Prof. Giampiero Carosi

ORE 10.30 LA TERAPIA CLASSICA DELL'EPATITE C: LIMITI ED OPPORTUNITÀ

Ordine dei Medici 21\n0v\2015

Dott. Andrea Salmi

andrea.salmi@tin.it

**OVVERO TUTTO CIO' CHE è MODERNO
PRIMA O POI VIENE SUPERATO**

TERAPIA CLASSICA HCV : OPPORTUNITA' E LIMITI

- **LE TAPPE Eradicazione di HCV DAL 1984 AL 2014**
- **RISULTATI CLINICI : Fegato e Dintorni**
- **LIMITI :**
 - **Indicazioni - Controindicazioni**
 - Complicanze -- Ridotta efficacia**
- **IMPATTO TERAPEUTICO nella popolazione HCV**

TERAPIA CLASSICA C HCV : OPPORTUNITA' E LIMITI

- **LE TAPPE Eradicazione di HCV DAL 1984 AL 2014**
- **RISULTATI : Fegato e Dintorni**
- **LIMITI :**
Indicazioni-Ridotta efficacia-Controindicazioni
Complicanze
- **IMPATTO TERAPEUTICO** nella popolazione HCV

1984 : Epatite Cronica non A non B il caso n 3

Interf alfa 2 b 5MU \die
16 settimane
poi 1 MU \die

10 casi

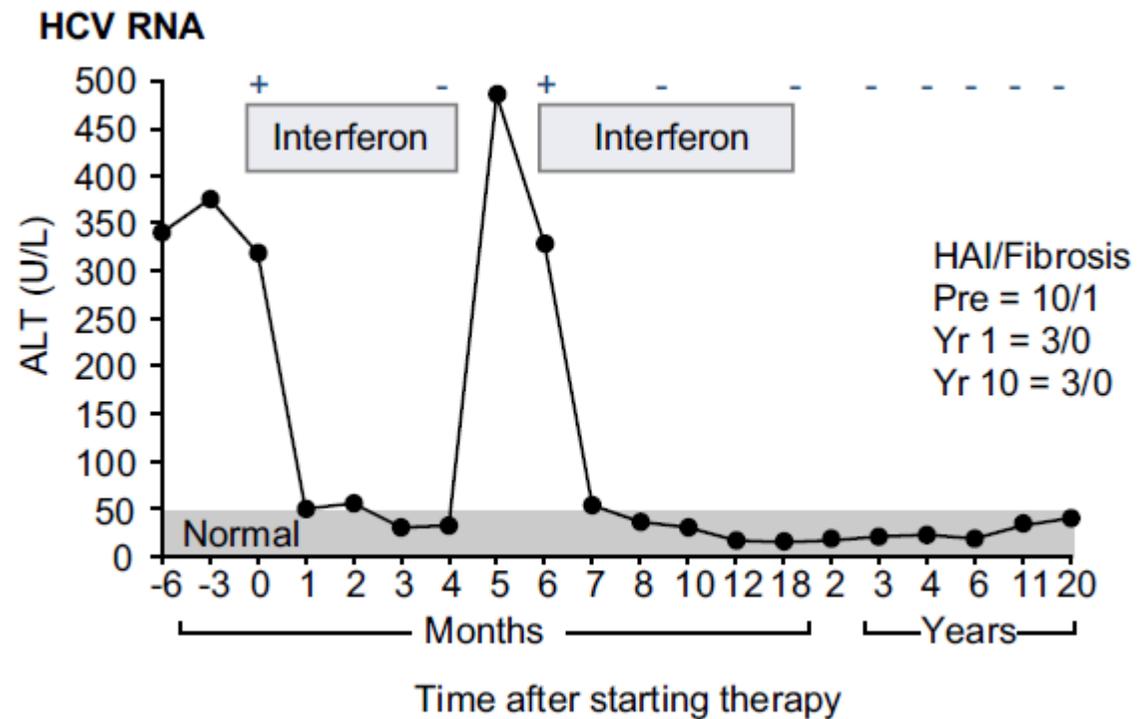
Dopo 15\20 anni

5 casi SVR

5 casi no SVR

3 HCC

1 vivo



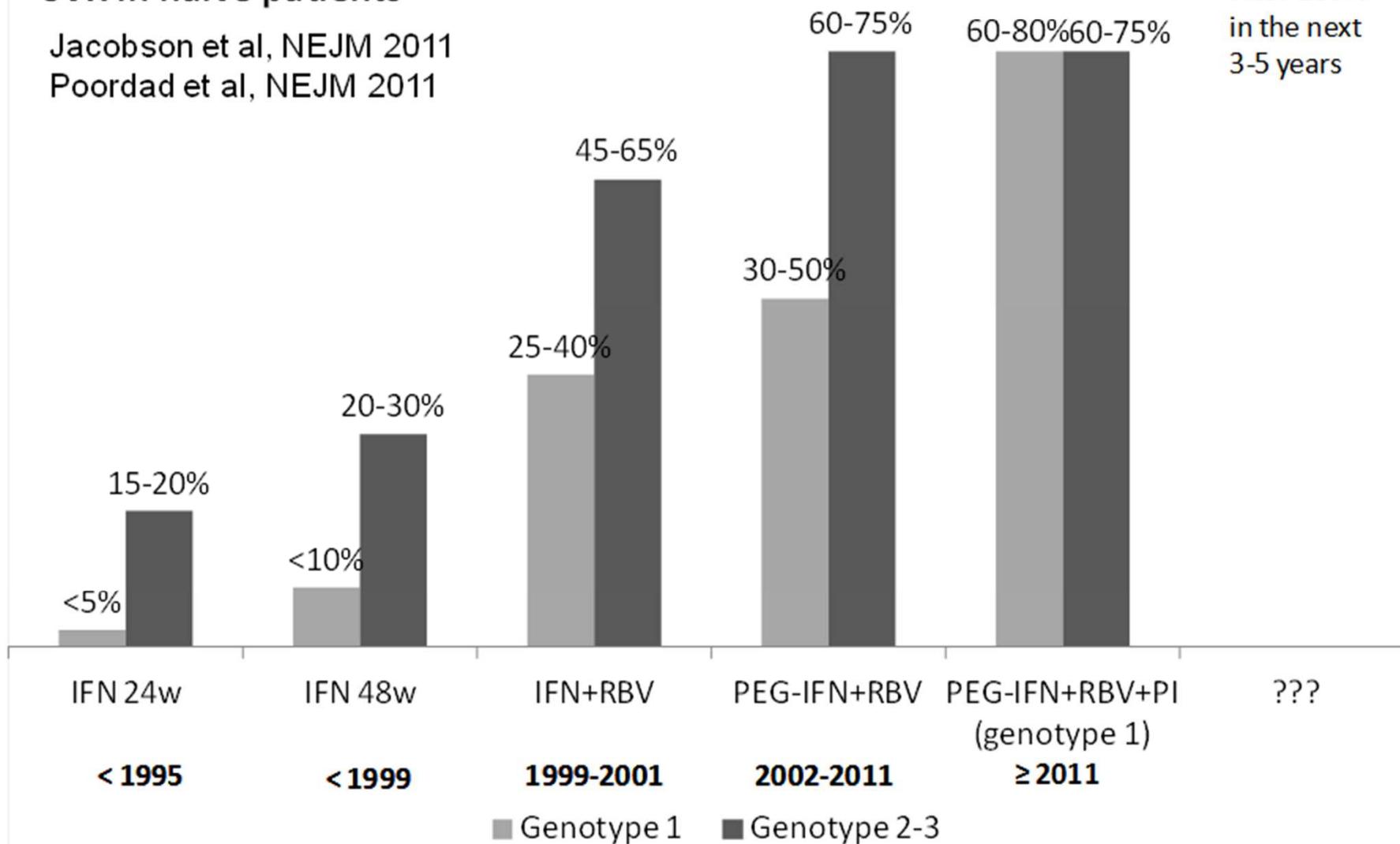
N.I.H USA

TAPPE NEL TRATTAMENTO EPATITE CRONICA HCV 1984 - 2014

SVR in naive patients

Jacobson et al, NEJM 2011
Poordad et al, NEJM 2011

Near 100%
in the next
3-5 years



[Hepatol Res.](#) 2003 Jul;26(3):167-173.

A randomised, open label, controlled trial on the effect of **interferon plus amantadine** compared with interferon alone for treatment of chronic hepatitis C.

[Baisini O¹](#), [Gracielle Pigozzi M](#), [Benini F](#), [Stellini R](#), [Reggiani A](#),
[Quattrocchi D](#), [Salmi A](#), [Andri G](#), [Cominotti A](#), [Favret M](#) [Gargiulo F](#),
[Lanzini A](#).

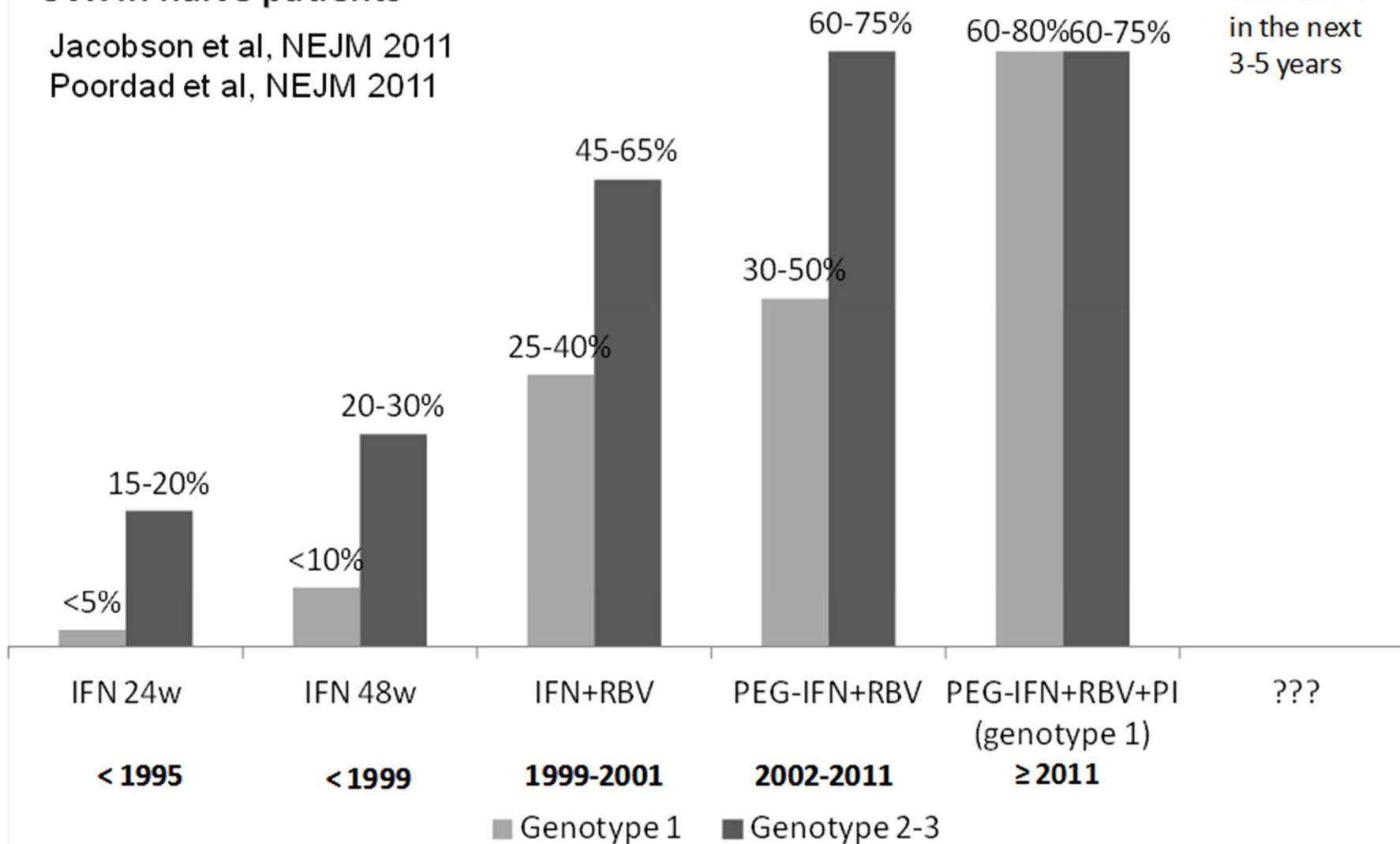
- **sustained virological response was 10 and 20%** for regimen A and B, respectively. The effect on liver histology was also similar: the inflammatory components of the Knodell score decreased by 1.3+/-0.6 points for regimen A and by 1.6+/-0.6 for regimen B, **and score for fibrosis remained unchanged** with both regimens.

TAPPE NEL TRATTAMENTO EPATITE CRONICA HCV 1984 - 2014

SVR in naive patients

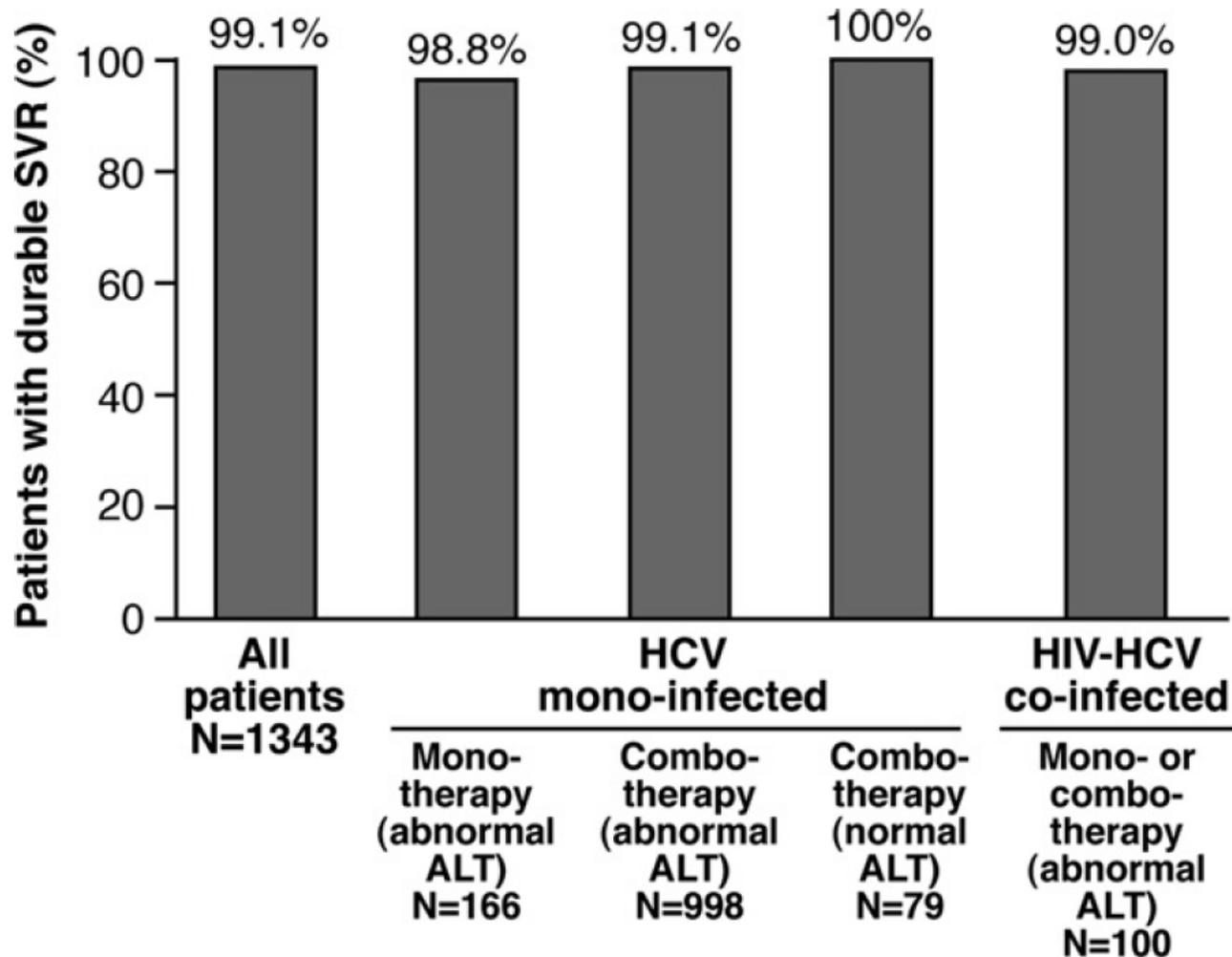
Jacobson et al, NEJM 2011
Poordad et al, NEJM 2011

Near 100%
in the next
3-5 years



LA RISPOSTA VIROLOGICA E' DURATURA

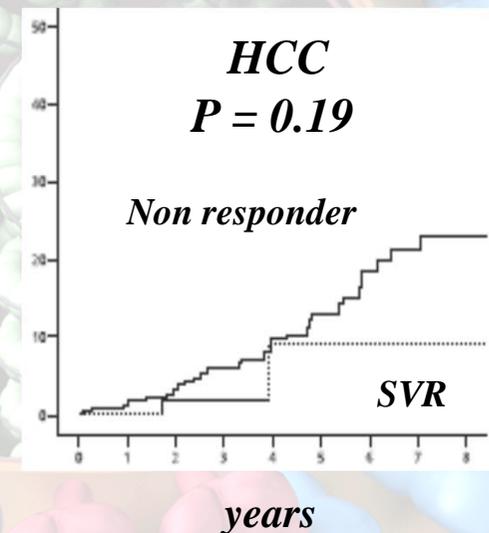
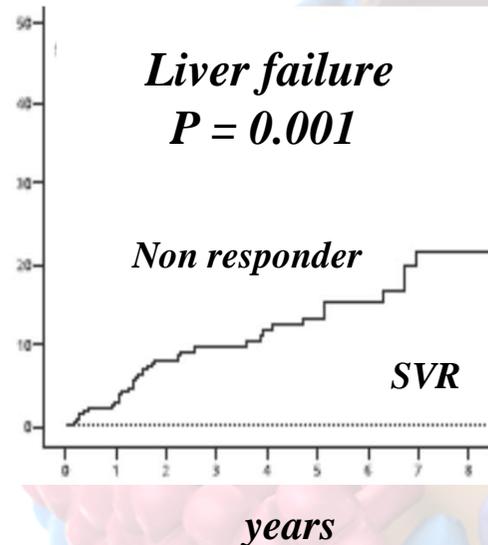
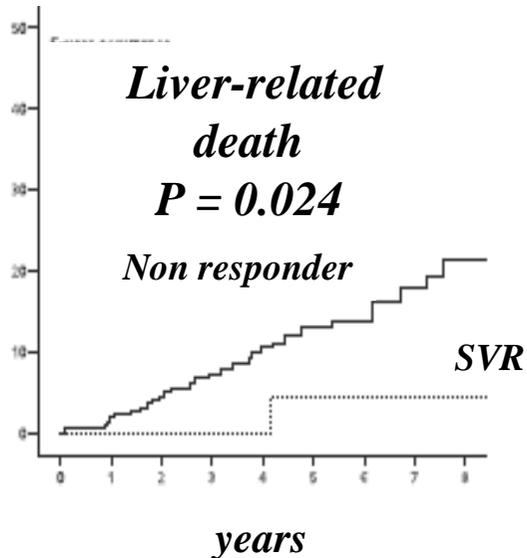
1,343 patients treated with Interferon ± Ribavirin
Median FU 3.9 years (0.8-7.1)



The end-point of HCV therapy is SVR

SVR= SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE

- Durable in more than 99% of patients
- Leads to improved histology
- Leads to clinical benefits
 - Decreases decompensation
 - Decreases risk of hepatocellular carcinoma
 - Decreases mortality

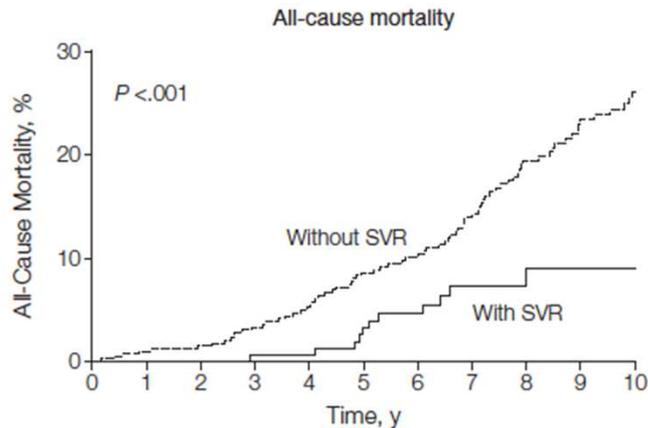


TERAPIA HCV : OPPORTUNITA' E LIMITI

- LE TAPPE Eradicazione di HCV DAL 1984 AL 2014
- RISULTATI CLINICI : Fegato e Oltre**
- LIMITI :
Indicazioni-Ridotta efficacia-Controindicazioni
Complicanze
- IMPATTO TERAPEUTICO nella popolazione HCV

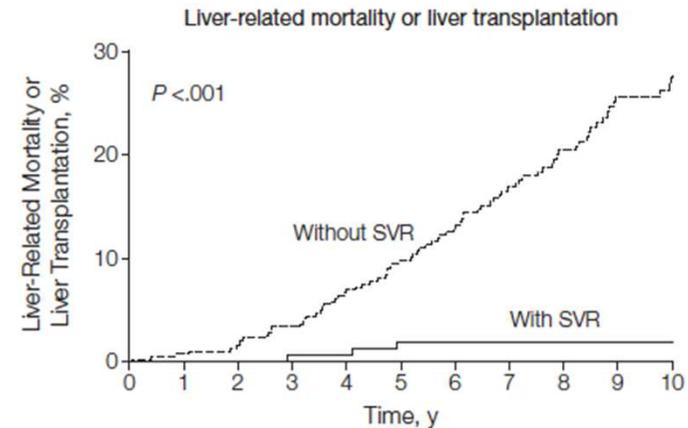
SVR riduce mortalità, ricorso a OLT , scompenso epatico epatocarcinoma in HCV con fibrosi epatica avanzata

Studio internazionale di coorte (n=530). FU medio 8.4 years (113 deaths)



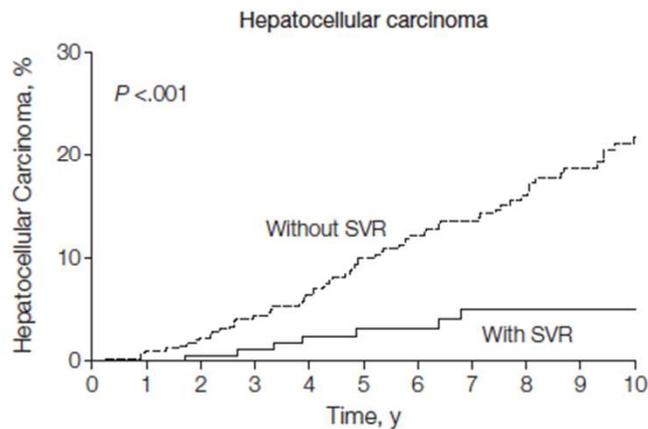
No. at risk

Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



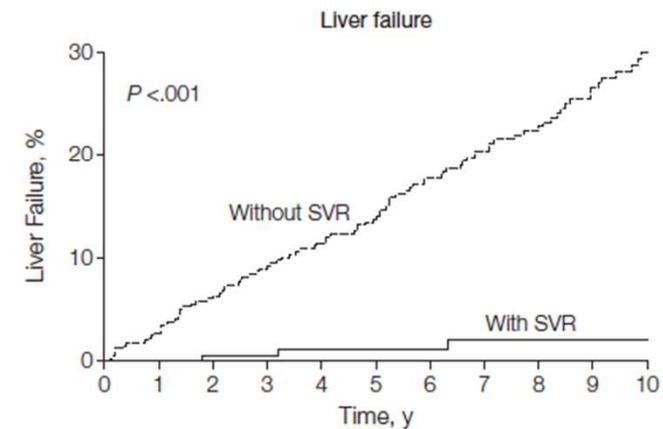
No. at risk

Without SVR	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



No. at risk

Without SVR	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122
With SVR	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27



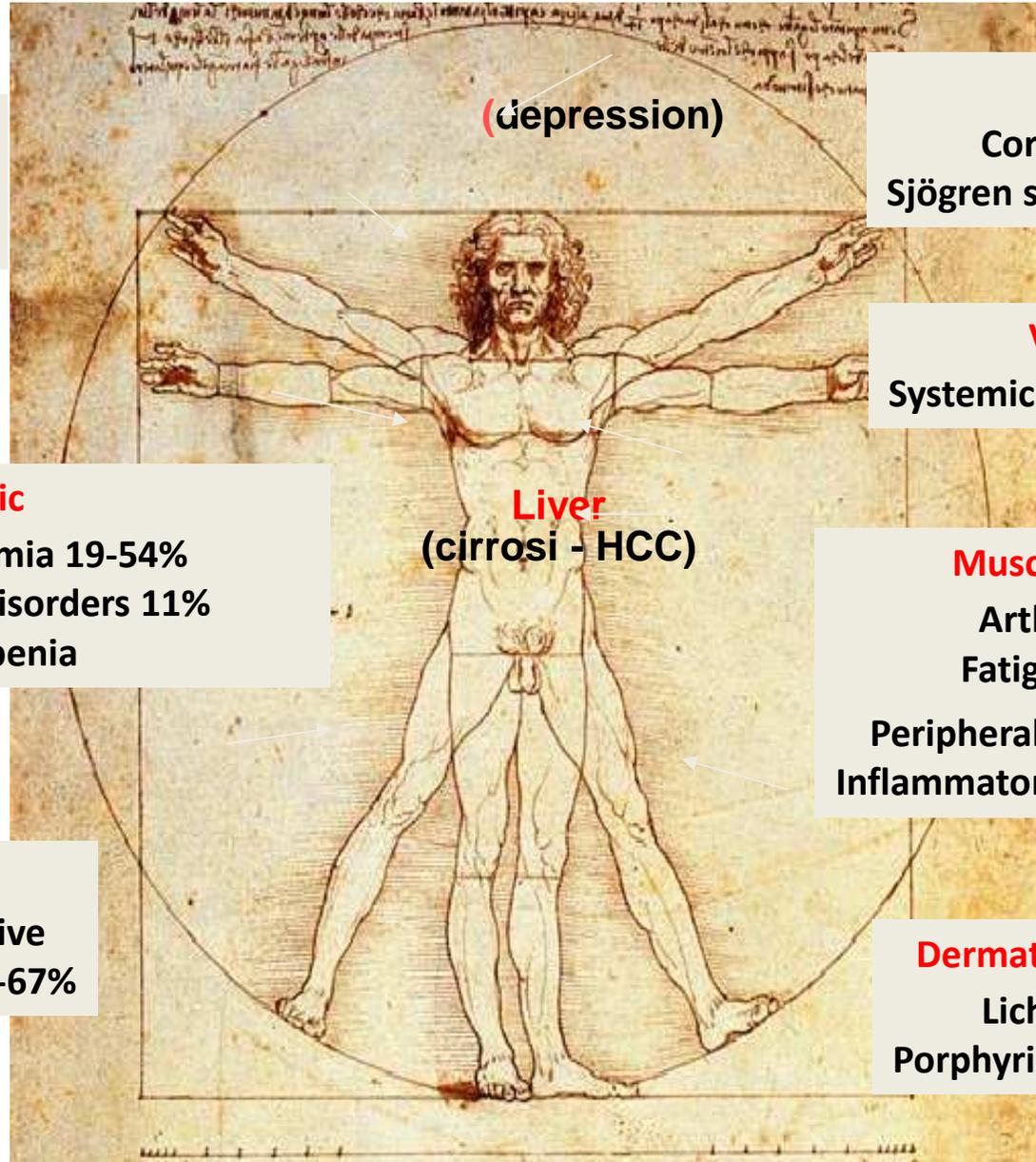
No. at risk

Without SVR	405	384	361	337	314	288	259	216	184	143	113
With SVR	192	180	166	160	152	141	123	88	56	40	28

L'impatto clinico dell'eradicazione di HCV per la Malattia Epatica

- **Messaggi Chiave:**
 - Nel paziente senza cirrosi riduzione scompenso ed HCC incondizionata
 - Nel paziente con cirrosi riduzione scompenso correlata a diminuzione della “quantità della fibrosi ”
 - **Riduzione benefici SVR : Varici Esofagee → punto di non ritorno**
 - **Cirrosi Scompensata:**
 - scarso miglioramento a breve termine (Età, albumina)
 - Possibile miglioramento a più lungo termine
 - **Prevenzione HCC: riduzione rischio → studi prospettici in gruppi ad alto rischio**
 - **Nell' HCC trattato → incremento sopravvivenza e riduzione recidive tardive**

Coinvolgimento Multisistemico - Epatite C



Endocrine

Thyroid disease 10-25%
Diabetes mellitus 21%

Hematologic

Mixed cryoglobulinemia 19-54%
Lymphoproliferative disorders 11%
Thrombocytopenia

Renal

Membranoproliferative
glomerulonephritis 10-67%

(depression)

Ocular

Corneal ulcers
Sjögren syndrome 6-26%

Vascular

Systemic vasculitis 4-40%

Liver

(cirrosi - HCC)

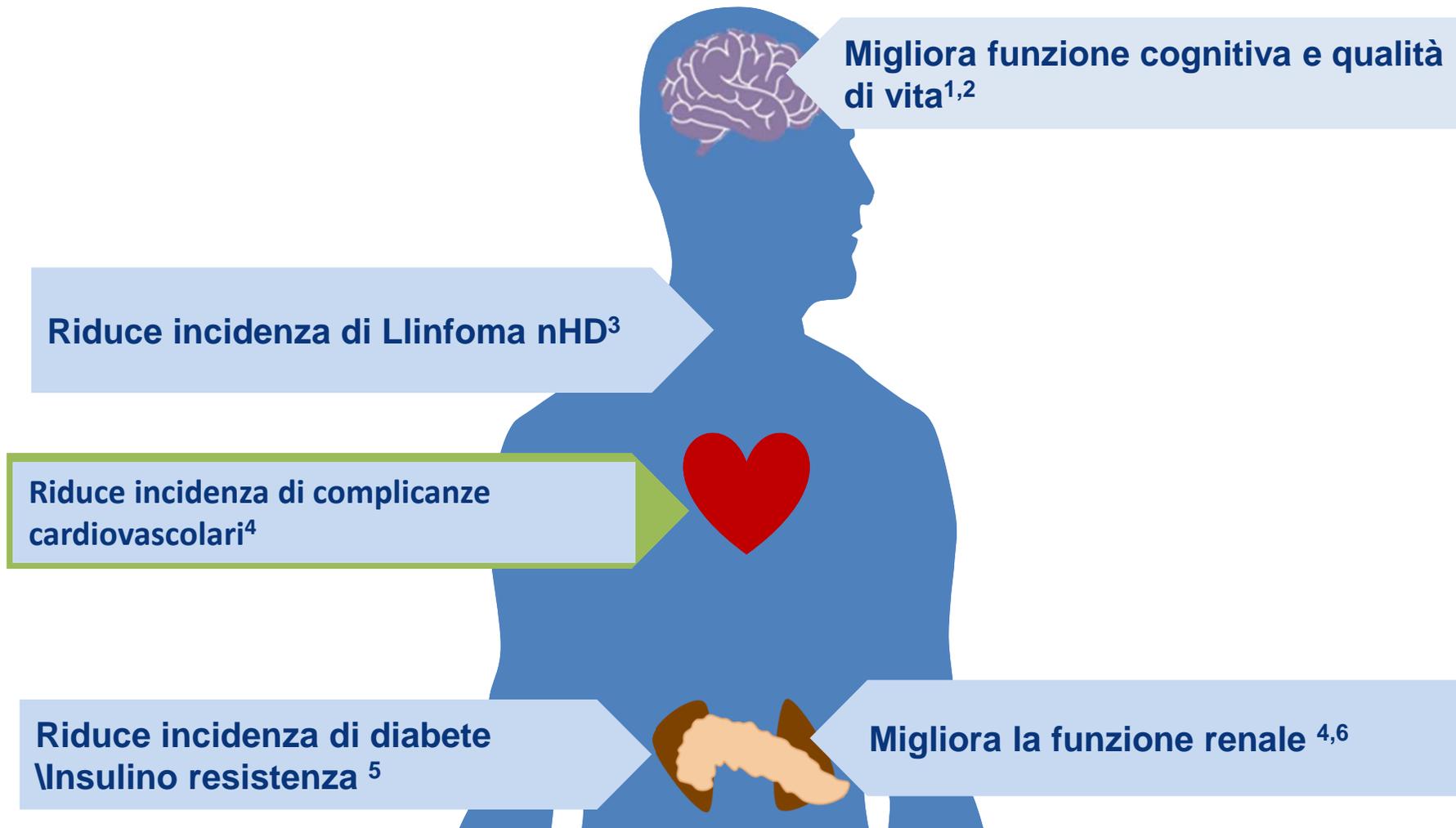
Musculoskeletal

Arthritis <5%
Fatigue 35-54%
Peripheral neuropathy 9%
Inflammatory polyarthritis 8%

Dermatologic 15-20%

Lichen planus
Porphyria cutanea tarda

Manifestazioni Extra-epatiche benefici della SVR



1. Kraus M, et al. Hepatology. 2013;58:497–504; 2. Alsop D, et al. AASLD 2014. Abstract 48
3. Peveling-Oberhag J, et al. J Hepatol. 2013;59:169–77; 4. Hsu Y, et al. Hepatology. 2014;59:1293–302
5. Mangia A and Ripoli M. Hepatol Int. 2013;7(Suppl 2):782–789; 6. Mauss S, et al. Viral Hepatitis Congress 2014. Abstract 14

TERAPIA CLASSICA HCV : OPPORTUNITA' E LIMITI

- LE TAPPE Eradicazione di HCV DAL 1984 AL 2014
- RISULTATI : Fegato e Dintorni
- LIMITI :**
Indicazioni--Controindicazioni
Complicanze-Ridotta efficacia
- IMPATTO TERAPEUTICO nella popolazione HCV

LIMITI della terapia classica

- Indicazioni
- Controindicazioni
- Predittori negativi di SVR
- Effetti collaterali
- Compliance (80-80-80)
- Comorbidità

La terapia è indicata

- Eta' maggiore di 18 anni
- HCVRNA positivo
- Biopsia epatica con fibrosi METAVIR F3-F4
- Malattia cronica epatica compensata
- Indici ematologici e biochimici accettabili
- Consenso e desiderio di aderenza alla terapia
- Non controindicazioni

La terapia è controindicata

- Depressione, psicosi, epilessia mal controllate
- Trapianto organi solidi (rene, cuore, polmone)
- Autoimmunità epatica e malattie a rischio riacutizzazione autoimmune
- Tireopatie non trattate
- Gravidanza o non aderenza a contraccettione
- Comorbidità : ipertensione severa, cuore, diabete mal controllato, BPCO
- Ipersensibilità nota a farmaci

La terapia individualizzata

- Recidiva o non risposta a precedenti terapie
- Abuso di droghe o alcol in programma di supporto
- Biopsia epatica senza fibrosi o lieve fibrosi
- Epatite Acuta
- Coinfezione HIV
- Età inferiore a 18 anni
- Insufficienza renale cronica con o senza dialisi
- Cirrosi scompensata
- Trapiantati di fegato

Scoring system : STADIO ISTOLOGICO



Epatite cronica HCV con ipertransaminasemia

Biopsia epatica

Stadio (Metavir)	Rischio di cirrosi entro 10 aa	Management
0-1	1%	<ul style="list-style-type: none">● <i>Monitoraggio</i> ➔ eventuale bio dopo 4-5 aa GT 1-4● <i>Trattare se:</i> giovane età, genotipo favorevole, bassa viremia, segni istologici di progressione *
2	20-30%	<ul style="list-style-type: none">● <i>Trattamento</i> in pz. < 55 aa*
3	> 50-60%	<ul style="list-style-type: none">● <i>Trattamento</i> nei pz. < 65-70 aa

*A favore del trattamento: **Livelli elevati di transaminasi**

Presenza di attività periportale

NB : I Cofattori di danno che riducono efficacia

LIMITI della terapia classica

- Indicazioni
- Controindicazioni
- **Predittori negativi di SVR**
- Effetti collaterali
- Compliance (80-80-80)
- Comorbidità

LIMITI della terapia classica

- Indicazioni
- Controindicazioni
- Predittori negativi di SVR
- Effetti collaterali
- Compliance (80-80-80)
- Comorbidity

Genotipo 1-4

Viremia HCV basale > 600.000

Non Rapida Risposta Viremica

Età avanzata

Etnia AfroAmericana

Fibrosi F3 F4

Polimorfismo IL28B non CC

Alto BMI

Steatosi

Insulino Resistenza

Carico marziale

Alcol

Aderenza alla terapia

Coinfezione HIV – HBV

Vit D < 20 ng \ ml

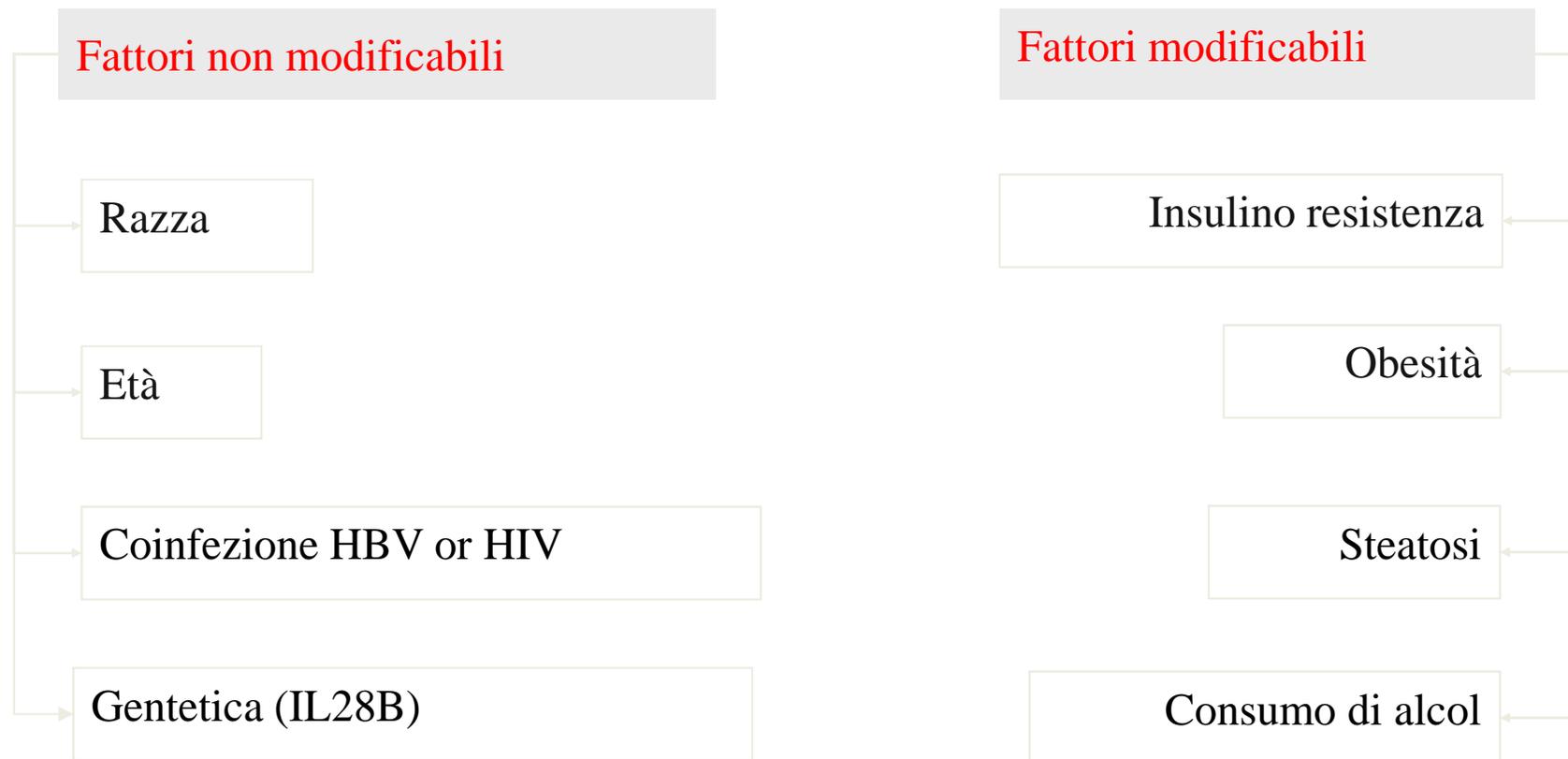
Simvastatina aumenta SVR

Fattori Predittivi Di Risposta Virali/Terapeutici

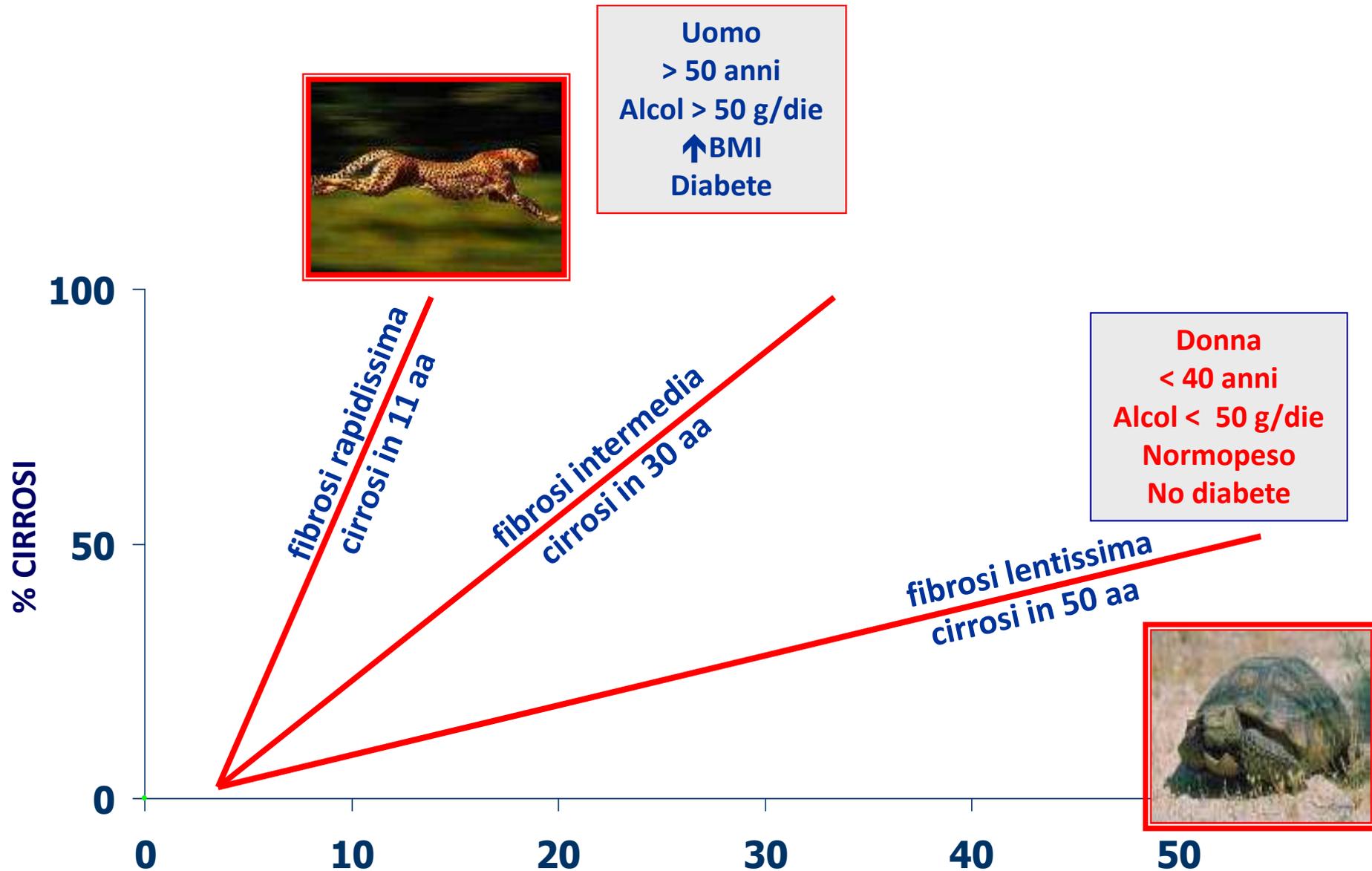


Linee Guida HCV

Fattori Predittivi di Risposta - Ospite

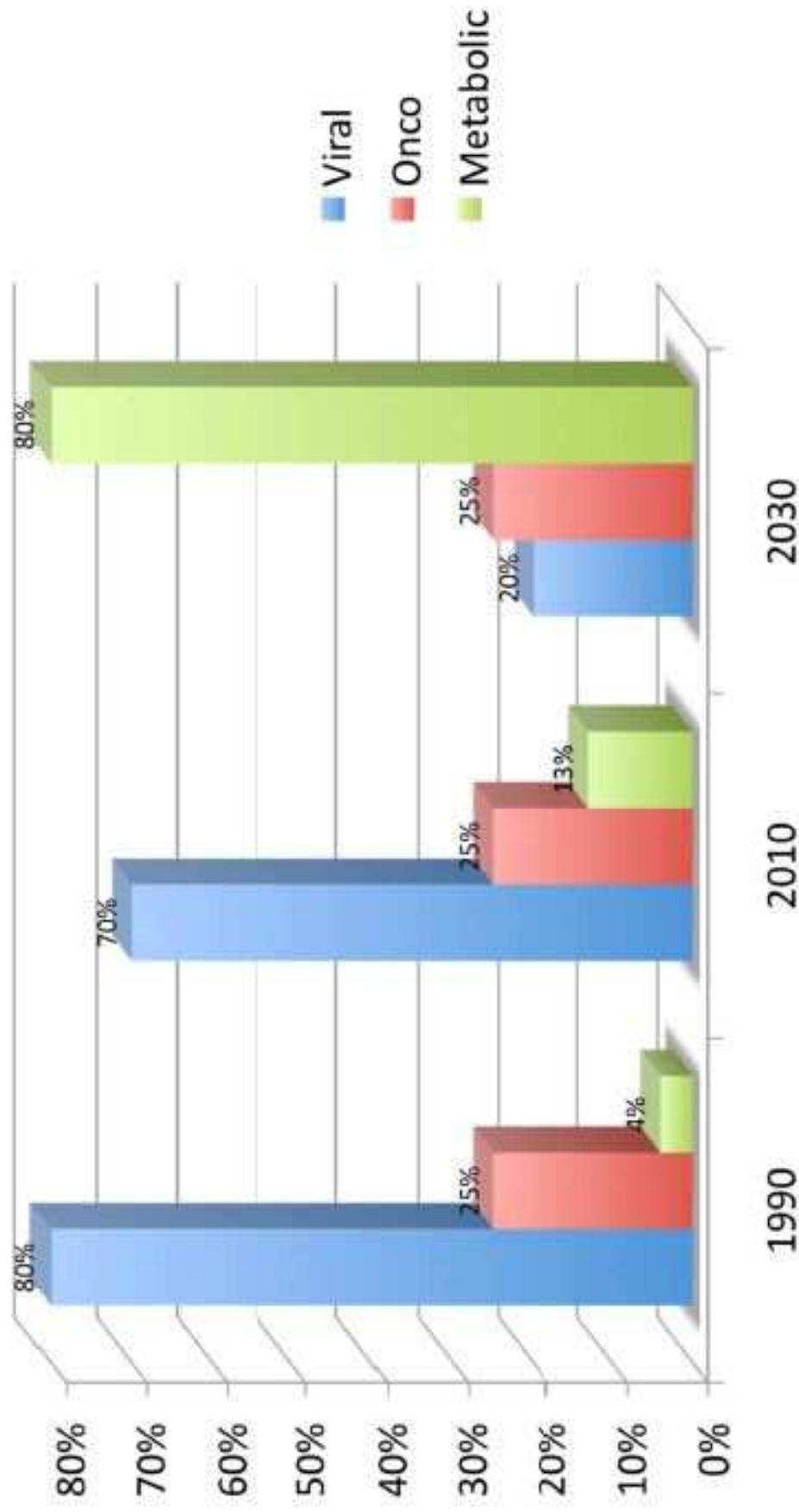


HCV: Progressione della Malattia



(Poynard et al Lancet 1997;349:825-832)

Chronic liver disease: past, present and future



LIMITI della terapia classica

- Indicazioni
- Controindicazioni
- Predittori negativi di SVR
- Effetti collaterali
- Compliance (80-80-80)

Gli Effetti Collaterali- Interferone\Ribavirina

Interferone

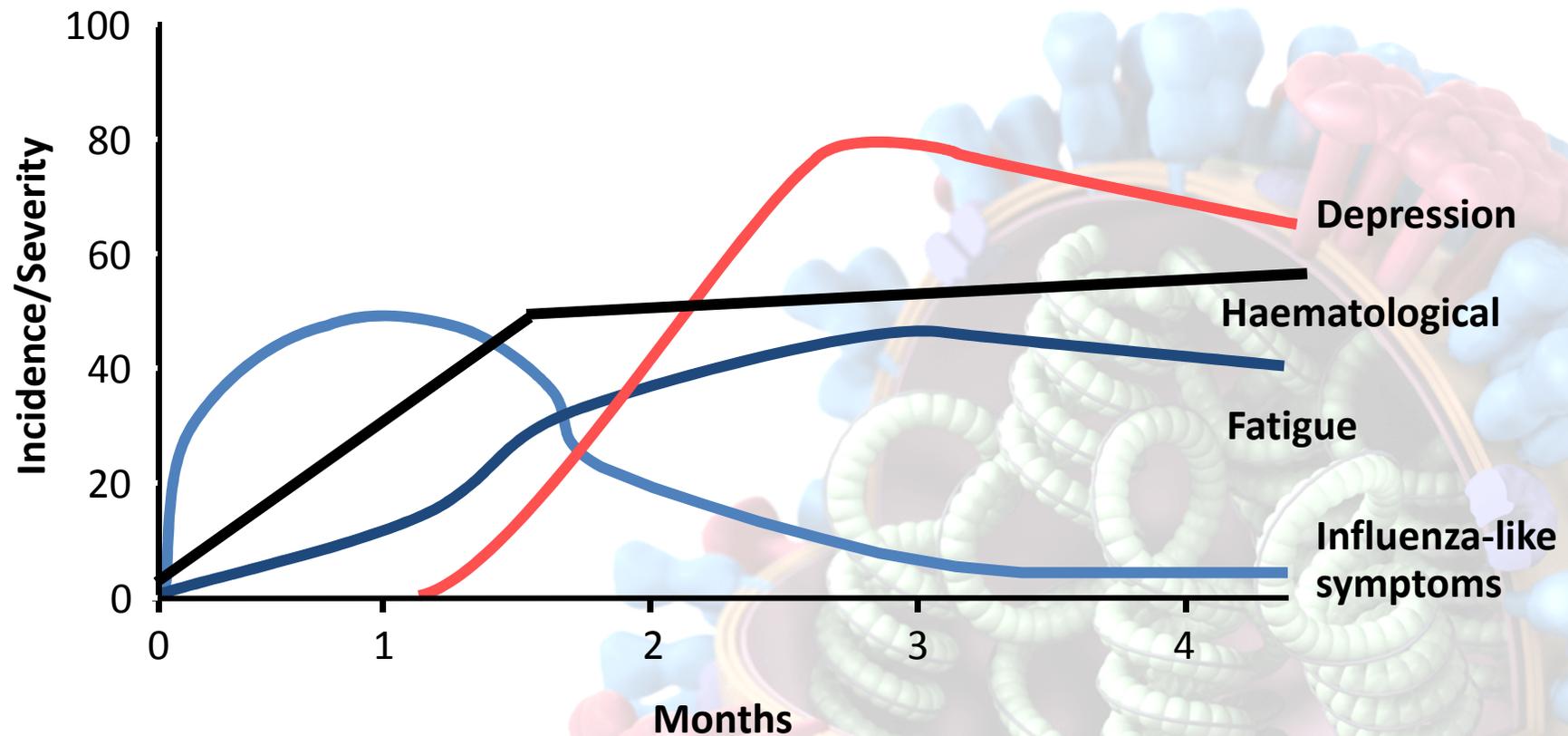
- **Sidrome simil influenzale (febbre cefalea...)**
- **Astenia**
- **Anoressia/perdita di peso**
- **Anemia Neutropenia, trombocitopenia**
- Disfunzioni tiroidee
- Disturbi psichiatrici (depressione, irritabilità insonnia)
- Reazioni cutanee
- Disfunzione sessuale
- Alopecia
- Retinopatia
- ipoacusia

Ribavirina

- **Anemia (emolitica)**
- **Dispepsia**
- **Rash cutanei e prurito**
- Tosse e dispnea
- Teratogenicità
- Depressione
- Insonnia
- anoressia

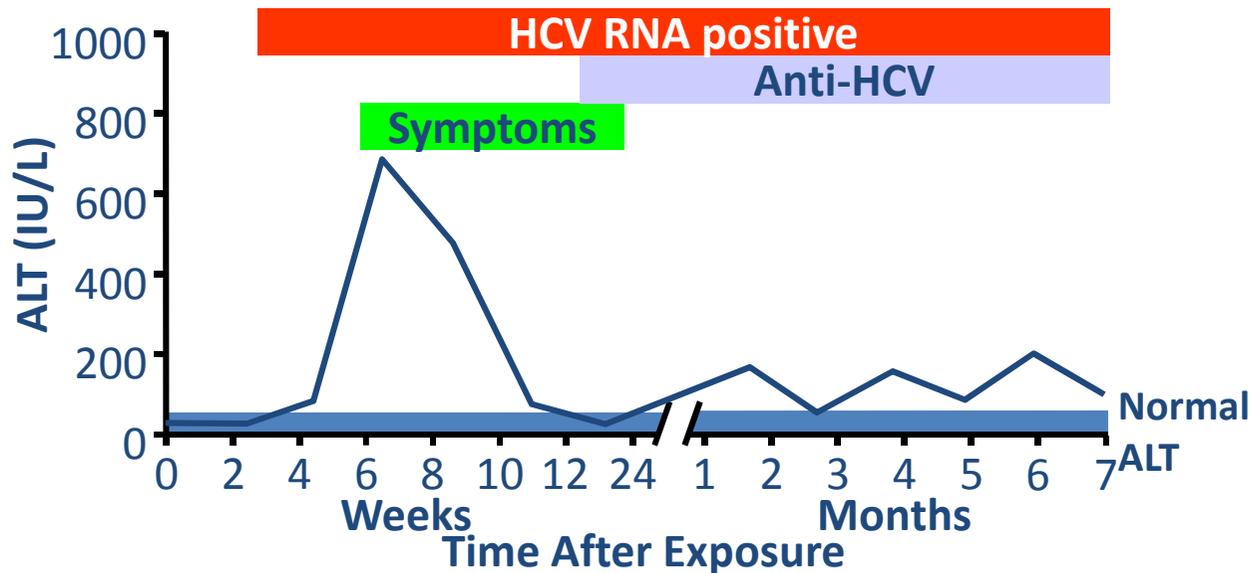
Eventi avversi

Tempistica degli eventi avversi associati al trattamento



Dan A, et al. J Hepatol. 2006;44:491-498. Constant A, et al. J Clin Psychiatry. 2005;66:1050-1057.

La diagnosi di **EPATITE ACUTA HCV** almeno due dei criteri



The serious consequences of yellow discoloration of the eyes were well known to early physicians. By the 5th century B.C. the relationship between liver disease and jaundice had been made.

- ALT levels >10 times the upper normal limit
- Known or suspected exposure to HCV or the presence of a risk factor associated to HCV transmission within the previous six months
- The exclusion of all other causes of acute liver damage (HAV, HBV, HDV, hepatotoxicity, autoimmune liver disease).

TERAPIA CLASSICA HCV : OPPORTUNITA' E LIMITI

- LE TAPPE Eradicazione di HCV DAL 1984 AL 2014
- RISULTATI CLINICI : Fegato e Dintorni
- LIMITI :
Indicazioni-Ridotta efficacia-Controindicazioni
Complicanze
- IMPATTO TERAPEUTICO** nella popolazione HCV

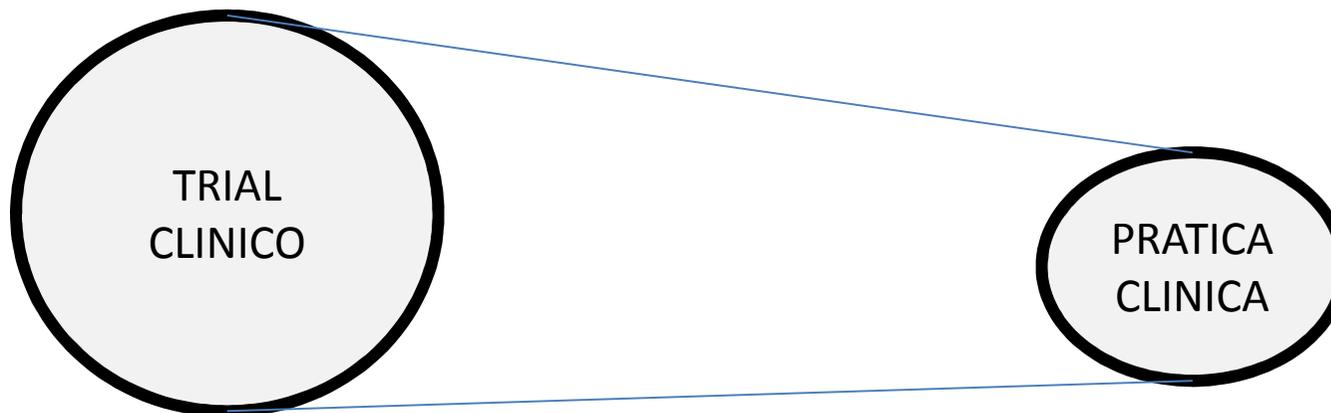
LIMITI

DELLA TERAPIA CLASSICA PER LA GUARIGIONE DELLA EPATITE HCV

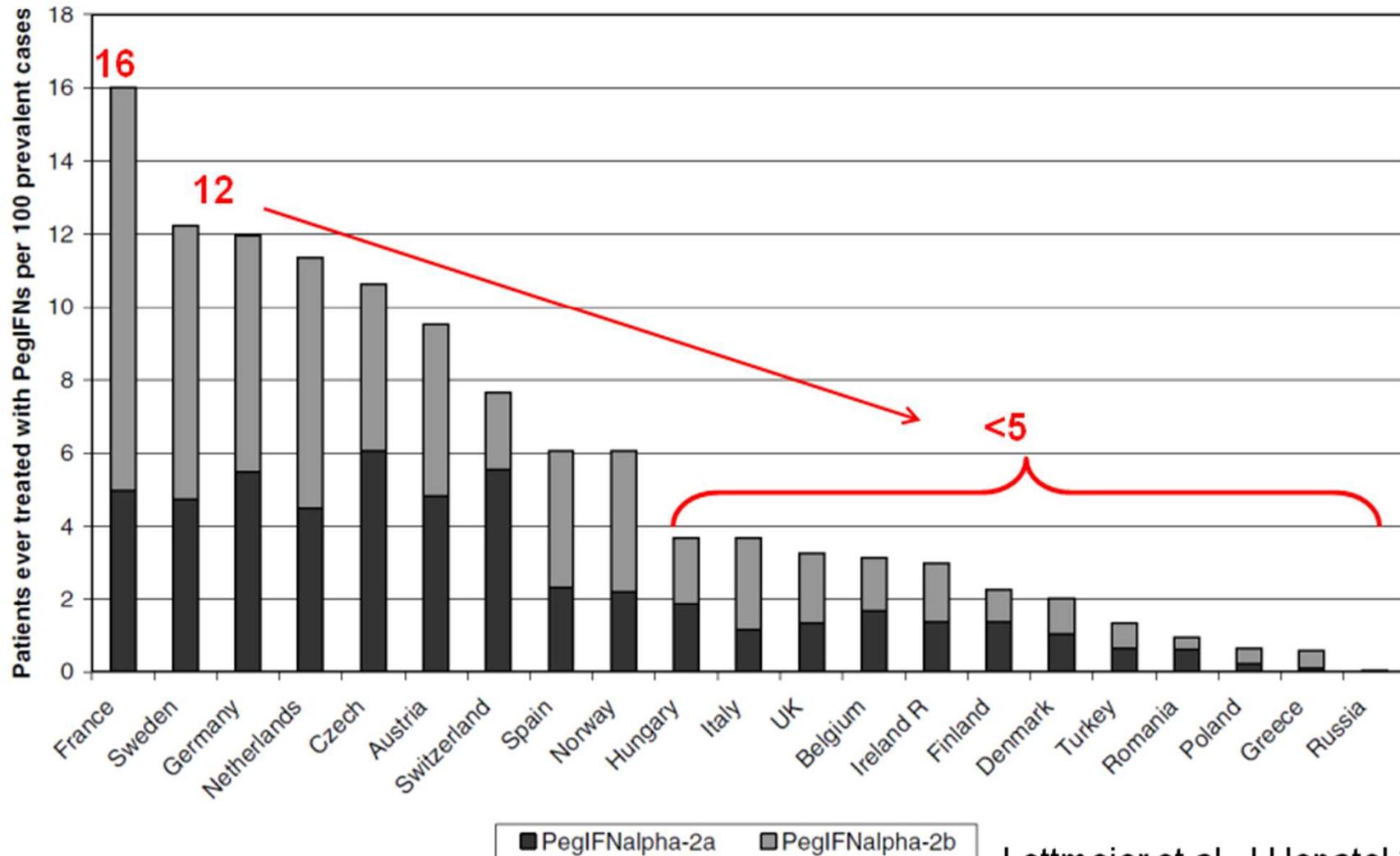
- **EFFICACIA NEI TRIAL CLINICI** = Ben valutabile in termini di eradicazione (SVR)

EFFICACIA NELLA PRATICA CLINICA =

**EFFICACIA x ACCESSIBILITA' x ELEGGIBILITA' x RACCOMANDAZIONI x ACCETTABILITA'
x ADERENZA**



NUMERO DI PAZIENTI EFFETTIVAMENTE TRATTATI CON PEG-RIBA PER 100 CASI PREVALENTI HCV



Lettmeier et al, J Hepatol 2008

CLASSI E TIPI DI NAV PROPOSTI PER L'EPATITE C

Classe Inibitore	".....previr"				".....asvir"			".....buvir"	
	NS3-4A 1 ^{ma} gen.	NS3-4A 2 ^{nda} gen.	NS5A 1 ^{ma} gen.	NS5A 2 ^{nda} gen.	NS5B Nuc	NS5B Non-Nuc			
Sito Azione	Inibitore proteasi	Inibitore proteasi	Inibitore NS5A	Inibitore NS5A	Inibitore polimerasi	Inibitore polimerasi			
Azione									
Efficacia									
Sensibilità Genotipo									
Profilo Resistenza									
Effetti Avversi									
Interazioni Farmacologiche									
Azione Attesa		BUONA			MEDIA		SCARSA		

VICTRELIS
Boceprevir

INCIVO
Telaprevir

3D

Paritaprevir+Ombitasvir+Dasabuvir+(Ritonavir)

OLYSIO
Simeprevir

DAKLINZA
Daclatasvir

HARVONI
Ledipasvir +SOV

SOVALDI
Sofosbuvir

PEG-IFN

RBV

DOCUMENTO :
Indicazioni pratiche
per un modello di gestione condivisa
tra Medico di Medicina Generale e Specialista Epatologo
del paziente con epatite cronica

da virus dell'epatite B e virus dell'epatite C

2015



ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL FEGATO
(AISF)



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
(SIMG)

www.webaisf.org

II SESSIONE: L'evoluzione terapeutica dell'Epatite C

Moderatori: Prof. Alberto Lanzini – Prof. Giampiero Carosi

ORE 10.30 LA TERAPIA CLASSICA DELL'EPATITE C: LIMITI ED OPPORTUNITÀ

Ordine dei Medici 21\2015

Dott. Andrea Salmi

andrea.salmi@tin.it

**OVVERO TUTTO CIO' CHE è MODERNO
PRIMA O POI VIENE SUPERATO**