

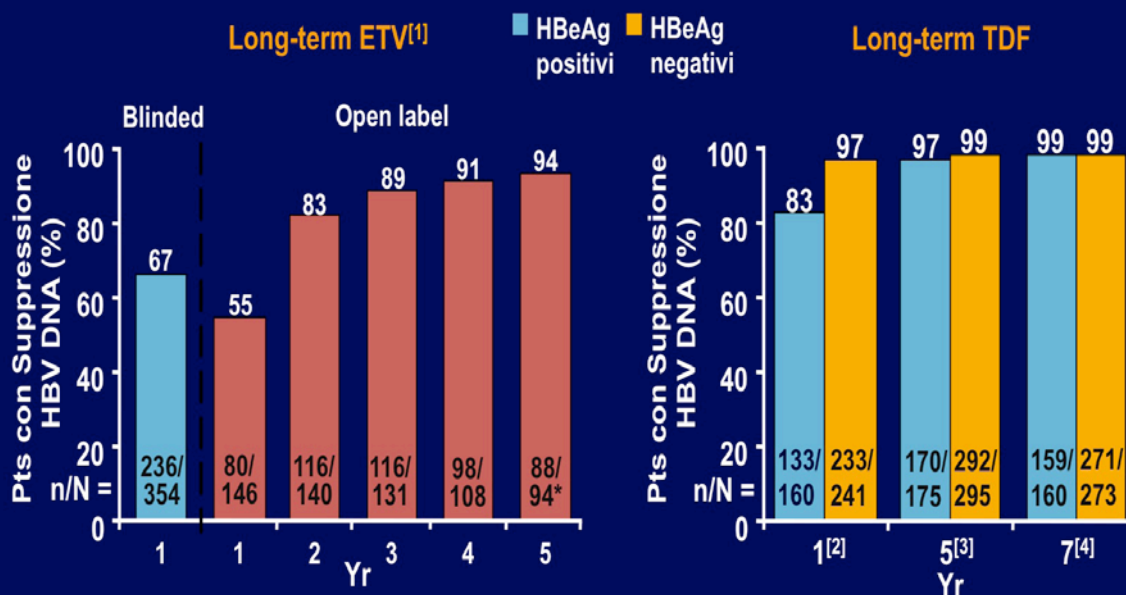
COAGULOPATIE CONGENITE:
bisogni espressi, organizzazione del Centro Multidisciplinare di Città della Salute
Torino, 25 Novembre 2017

La complicità infettiva epatica: Nuove strategie terapeutiche

Alessia CIANCIO
Università di Torino – Scuola di Medicina
Città della Salute e della Scienza di
Torino, Ospedale Molinette

TERAPIA DELL'EPATITE HBV CORRELATA

Soppressione dell'HBV DNA con la terapia con analoghi Nucleos(t)idici



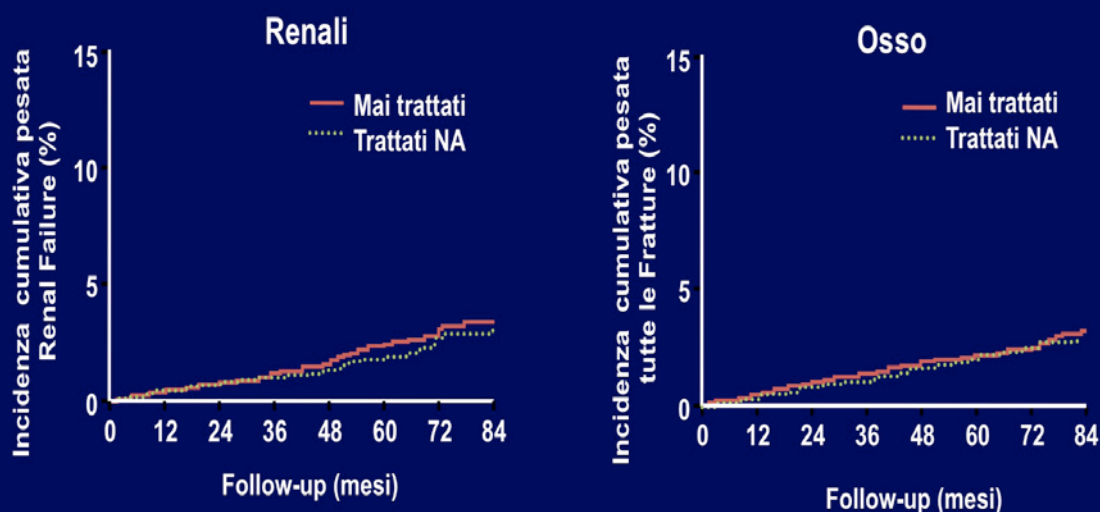
*5 pts ancora in trattamento a 5 anni di cui manca l'HBV DNA.

La terapia Long-term con potenti nucleos(t)idi porta a soppressione del virus in quasi tutti i pazienti

1. Chang TT, et al. Hepatology. 2010;51:422-430. 2. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2008; 359:2442-2455. 3. Marcellin P, et al. Lancet. 2013;381:468-75. 4. Buti M, et al. Dig Dis Sci. 2015;60:1457-1464.

Sicurezza degli Analoghi Nucleos(t)idici in HBV

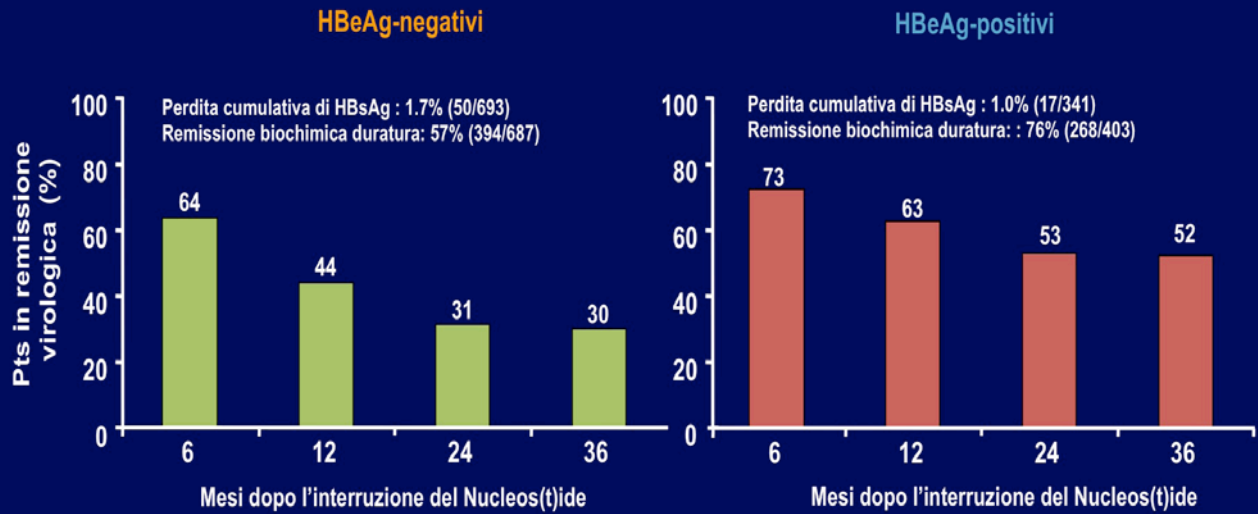
- Studio osservazionale su 46,454 pts non trattati vs 7046 pts trattati con NAs, follow-up 4.9 aa
- Generalmente ben tollerata . . . ma alcuni pazienti possono mostrare un **minimo grado di tossicità**



Wong G L-H, et al. Hepatology. 2015;62:684-693.

La terapia a lungo termine è necessaria?

- Systematic review of stopping nucleos(t)ide therapy in HBeAg-negative (n = 967) and HBeAg-positive (n = 733) pts

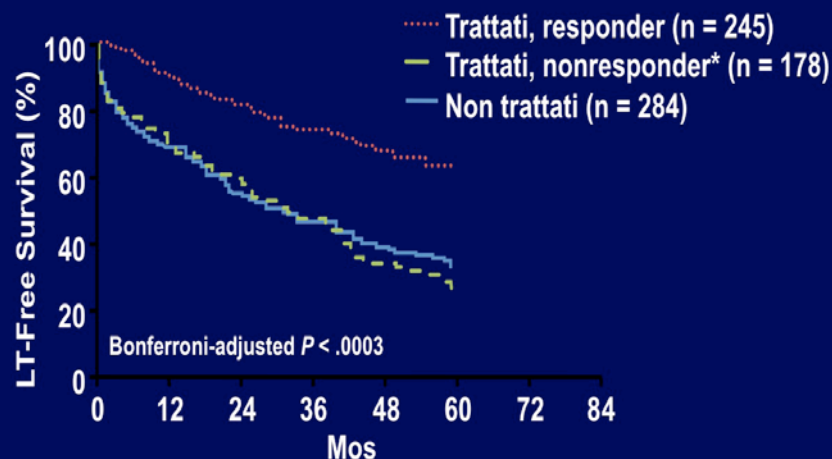


- Alti tassi di recidiva con riattivazione della malattia
- Bassi tassi di perdita dell'HBsAg loss...**NECESSITA' DI TERAPIA A LUNGO TERMINE**

Papatheodoridis GV, et al. Hepatol. 2016;63:1481-1492.

La terapia HBV riduce il rischio di progressione di malattia

- Studio prospettico in pts con HBV and comparsa di primo scompenso della cirrosi (N = 707) trattati prevalentemente con lamivudina (n = 203) o entecavir (n = 198)



- La terapia antivirale migliora la transplant-free survival in un follow-up medio di 49 mesi ($P = .0098$ vs untreated)

*Nonresponders include pts con HBV BK or resistenza genotipica , primary nonresponse, discontinuazione dovuta a eventi avversi (death, LT, LTFU).

Jang JW, et al. Hepatology. 2015;61:1809-1820.

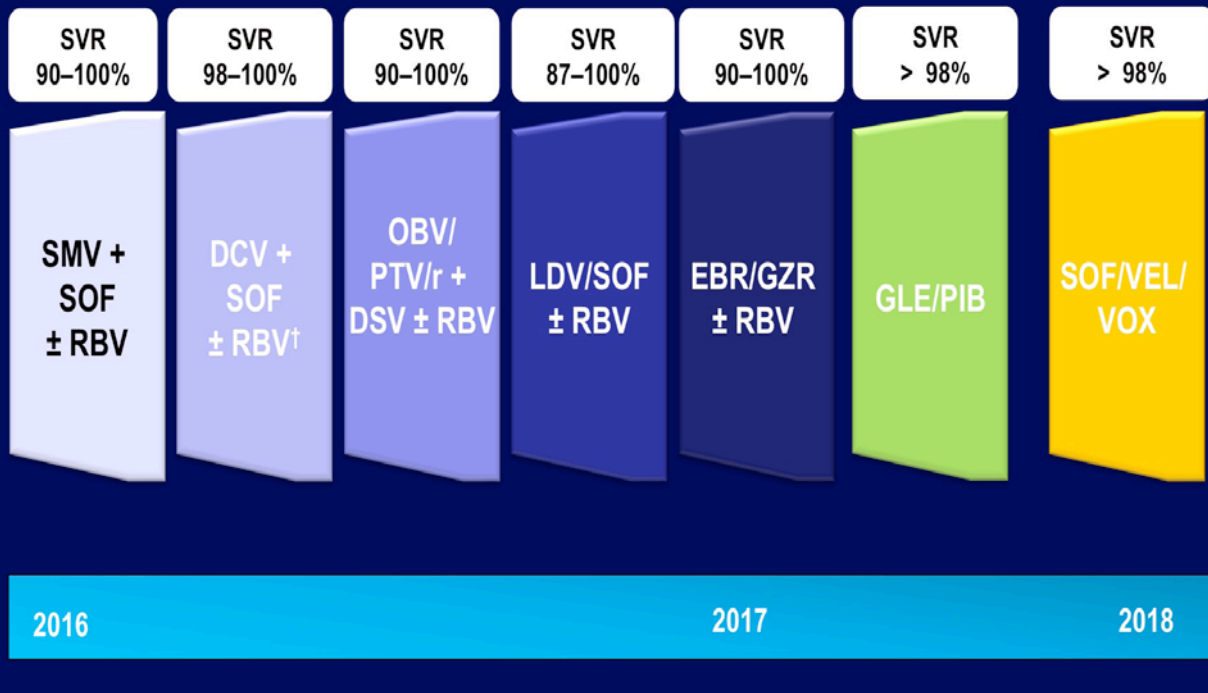
TERAPIA DELL'EPATITE HCV CORRELATA

Diverse opzioni terapeutiche nel 2017 per l'infezione da epatite C

Regime Terapeutico	Genotipo
Grazoprevir/elbasvir	1, 4
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	4
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	1
Sofosbuvir + daclatasvir	1, 3
Sofosbuvir/ledipasvir	1, 4, 5, 6
Simeprevir + sofosbuvir	1, 4
Sofosbuvir/velpatasvir	1, 2, 3, 4, 5, 6
Paritaprevir/Glecaprevir	1, 2, 3, 4, 5, 6

- Opzioni terapeutiche efficaci per ogni genotipo
- Formulazione in un'unica compressa o combinazione di 2 compresse
- Efficaci su tutti i genotipi

Alti tassi di risposta sostenuta nei pazienti HCV monoinfetti



Trattamento anti-HCV nel 2017

- Molte opzioni altamente tollerabili
- Terapia completamente orale
- La maggior parte dei pazienti ricevono:
 - 8-12 settimane di terapia
 - 1 compressa al giorno
 - Terapia ribavirin-free
- Trattamento efficace anche nelle popolazioni speciali (coinfetti HIV, cirrotici, experience a trattamenti precedenti)

Eventi avversi

- I farmaci antivirali più recenti non hanno gli stessi eventi avversi dell'interferone e sono generalmente ben tollerati
- Gli eventi avversi più comuni sono:
 - Stanchezza
 - Cefalea
 - Insonnia
- Interazioni farmacologiche

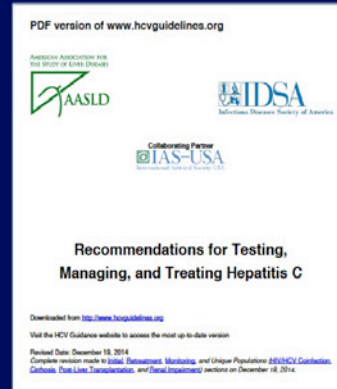
Pretrattamento: valutare comorbidità e terapie concomitanti per ricercare potenziali Interazioni tra farmaci e farmaci

- Rivedere tutte le erbe / integratori, prodotti omeopatici, prescrizioni e trattamenti concomitanti, inclusi i contraccettivi orali e gli inibitori della pompa protonica

Key Resource: www.hep-druginteractions.org

Raccomandazioni per l'inizio del Trattamento Antivirale HCV

- Il Trattamento antivirale è raccomandato in tutti i pazienti affetti da epatite cronica HCV correlata, indipendentemente dal genotipo o dalla severità di malattia
 - Eccetto nei casi in cui l'aspettativa di vita sia ridotta nonostante un trattamento antivirale o il trapianto



AASLD-IDSA. HCV Guidelines 2016.

WHO: Eliminazione del virus HCV – Goal della Sanità Pubblica

- Definito come il conseguimento di obiettivi globali misurabili in relazione all'infezione e all'onere della malattia
 - L'intensità degli interventi richiesti varia in base alla problematica
 - Modelli specifici necessario per determinare ciò che è necessario per raggiungere gli obiettivi pre-posti
- WHO targets per l'eliminazione globale del virus HCV

2030 WHO Targets

90% Diagnosi

80% Trattamenti

65% Riduzione della Mortalità

WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. 2016.

Quali sono i pazienti da trattare con urgenza?

- Cirrosi compensata e scompensata

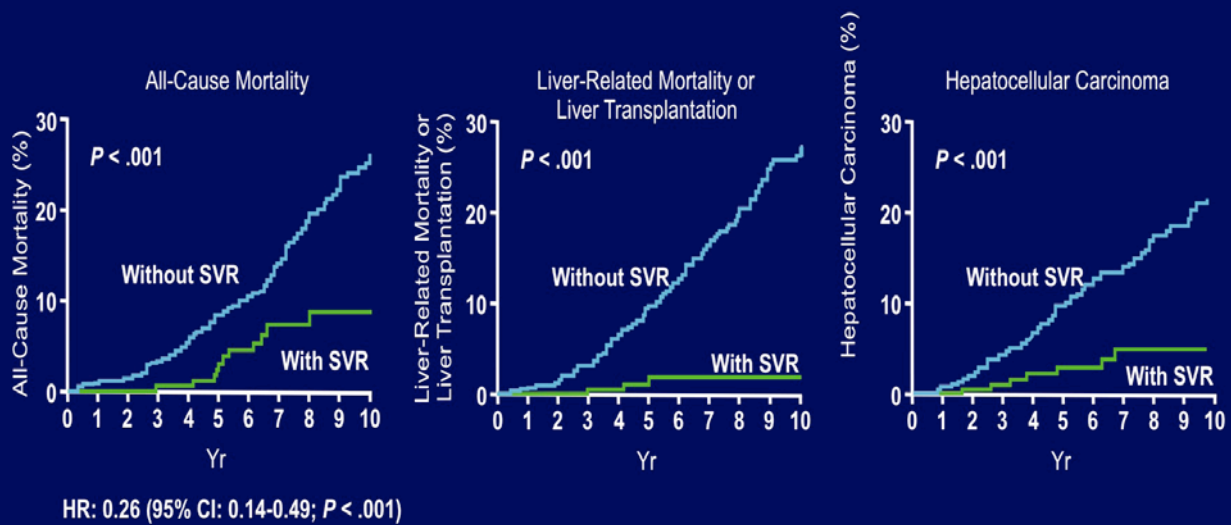
Benefici clinici nei pazienti cirrotici HCV dopo ottenimento di una risposta virologica sostenuta (SVR)

Benefici clinici

- Regressione (arresto della progressione) della cirrosi
- Riduzione della mortalità fegato correlata (ma anche delle altre cause) → 90%
- Prevenzione/attenuazione degli eventi correlabili all'ipertensione portale
- Prevenzione (riduzione) dell'epatocarcinoma (HCC) → 70% (?)

Courtesy of Prof. M. Colombo

La guarigione dal virus HCV é associata a miglioramento degli outcome



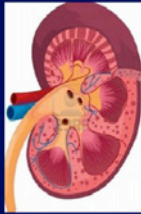
van der Meer AJ, et al. JAMA. 2012;308:2584-2593.

Quali sono i pazienti da trattare con urgenza?

- **Cirrosi compensata e scompensata**
 - Coinfezione con altri virus (es. HIV o HBV)
 - Danno renale (IRC, dializzati, trapiantati di rene)
 - Tossicodipendenti
 - Soggetti dediti a sesso promiscuo
 - Donne in età fertile
 - Soggetti con manifestazioni extraepatiche da virus C

Manifestazioni Extraepatiche relate al virus HCV

Membranous Nephropathy



Membranoproliferative Glomerulonephritis

Insulin Resistance

Cryoglobulinemia



Lichen planus



Pruritus



Peripheral Neuropathy

Sialadenitis



Sjogren's Syndrome



Porphyria Cutanea Tarda

Non-Hodgkin's Lymphomas

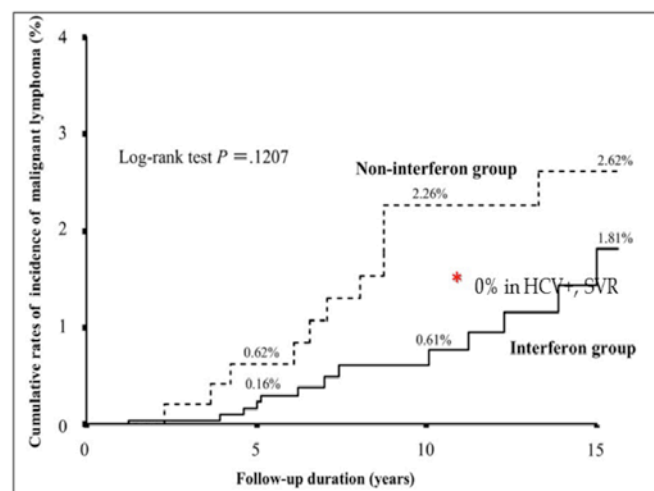
Thyroid Disease

Viral Elimination Reduces Incidence of Malignant Lymphoma in Patients with Hepatitis C

Kawamura Y, 2007

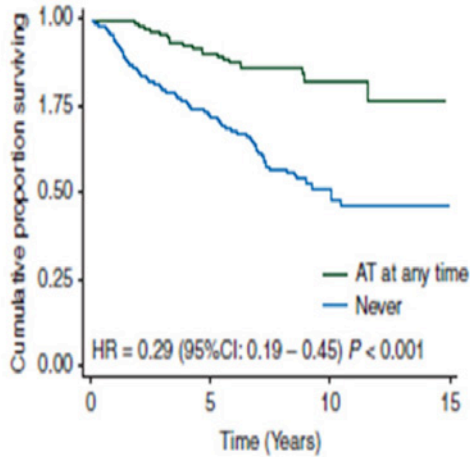
THE AMERICAN JOURNAL of MEDICINE

- 0.23% annual incidence of NHL in HCV+
- Rates of NHL development after 15 ys follow-up:
 - 2.6% (no IFN) vs 0% (SVR)
 - 2.6% (IFN+, NO SVR)
- Higher rate of lymphoma in pts with persistent infection than in SVR (P.0159).



Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi

OS according to AT use (first + second line)



Number at risk	0	5	10	15
AT at any time	225	102	32	6
Never	465	153	33	9

HCV-RNA clearance* according to NHL response

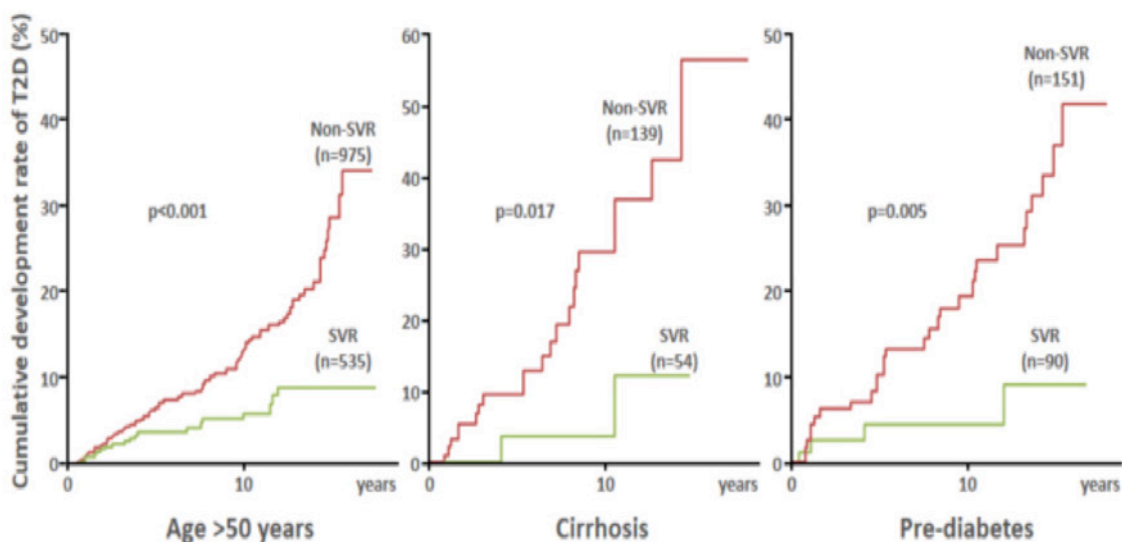
	HCV-RNA clearance*	no HCV-RNA clearance
CR	38 (88%)	5 (12%)
PR	26 (79%)	7 (21%)
Stable disease	13 (93%)	1 (7%)
Progressive disease	3 (33%)	6 (67%)

* For 1 case HCV-RNA after AT was not available

Fisher's exact test p=0.003

Incidenza cumulativa di diabete di tipo 2 in pazienti con epatopatia HCV: SVR vs nonSVR

2842 Japanese non-diabetic patients with chronic hepatitis C followed for an average of 6.4 years after antiviral therapy



Cure of HCV reduces the risk of developing T2D by more than two-thirds

SVR, sustained virological response; T2D, type 2 diabetes

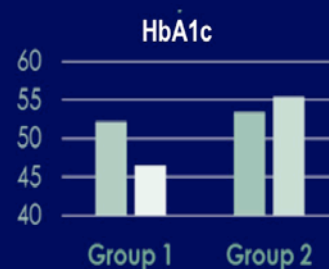
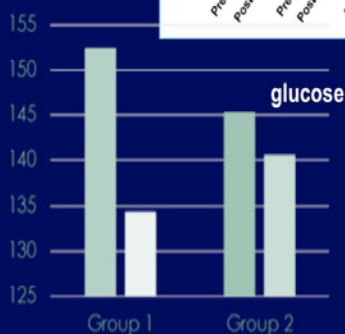
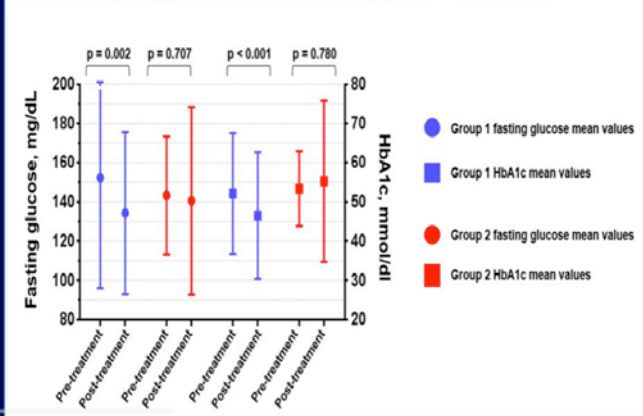
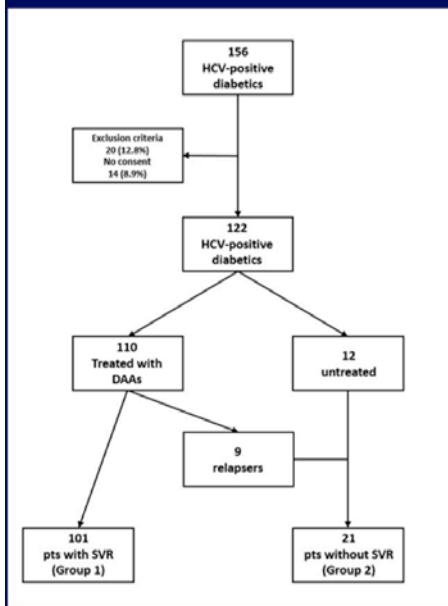
Arase Y et al. Hepatology 2009;49:739–744

Marked improvement of glycaemic control in diabetic patients with chronic hepatitis C achieving Sustained Virologic Response after direct acting antiviral therapy: results of a prospective controlled study.

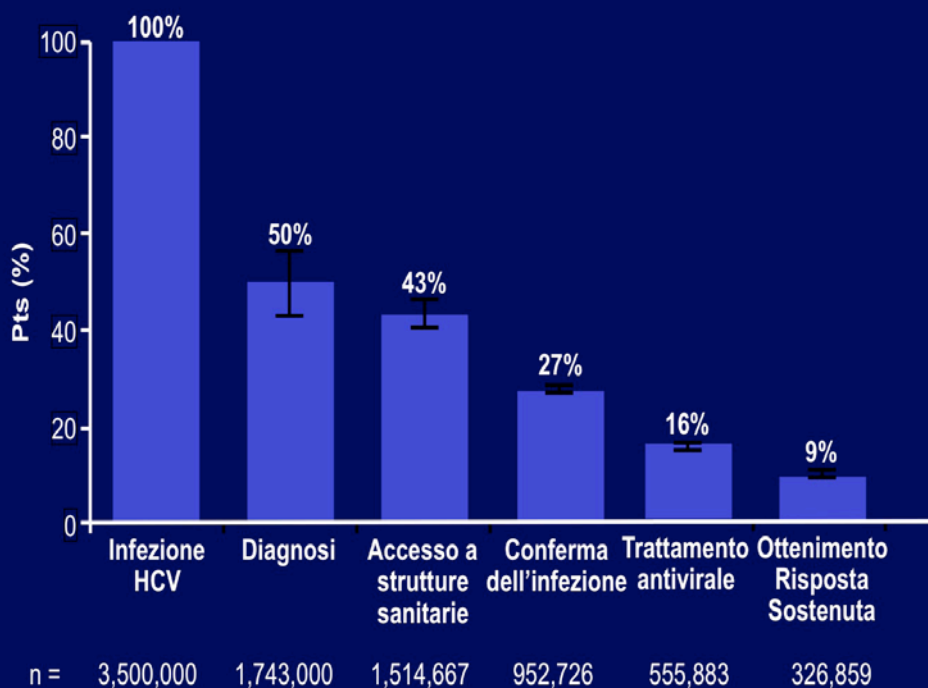


A. Ciancio¹, R. Bosio², S. Bo³, M. Pellegrini³, M. Sacco¹, E. Vogliotti¹, G. Fassio², A. Bianco Mauthe Degerfeld², M. Gallo², C. Giordanino², L. Terzi Di Bergamo¹, A. Smedile¹, M. Rizzetto¹, G. M. Saracco¹

FIGURE 2. Changes in FG and HbA1C after HCV-treatment



Virus dell'Epatite C (HCV) negli USA: Gaps nella pratica clinica

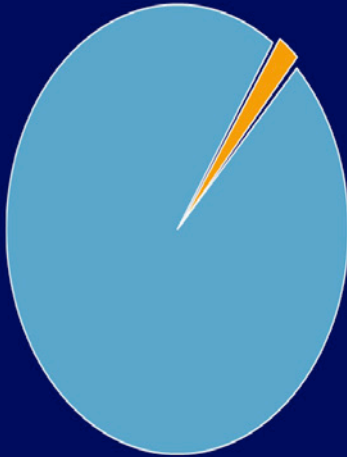


Yehia BR, et al. PLoS One. 2014;9:e101554.

I medici di Medicina Generale hanno un ruolo critico nella cura dell'epatite C

Prevalenza dell'infezione da virus C in USA^[1]

2%

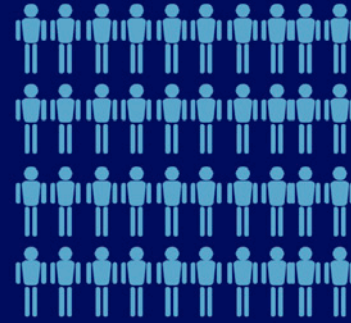


Carico medio di pazienti per medico^[2]

x 2000 pts



Mediamente un medico di MG ha **40 pazienti** con infezione da virus HCV^[2]



1. Chak E, et al. Liver Int. 2011;31:1090-1101. 2. Ferrante JM, et al. Fam Med. 2008;40:345-351.