

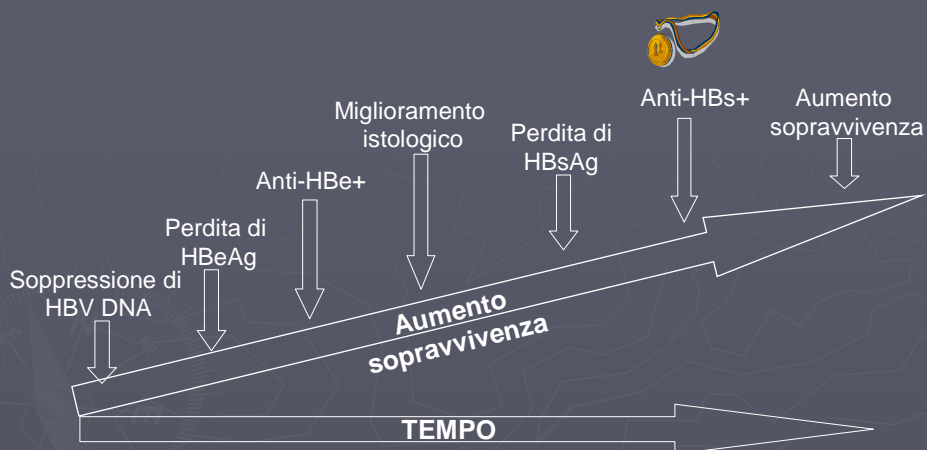
# LA TERAPIA DELLE EPATITI VIRALI CRONICHE

Dr. Stefano Nardi  
Centro di Medicina Preventiva  
ULSS 20 Verona

## Epatite cronica B obiettivi della terapia

- ▶ soppressione prolungata della replicazione virale, remissione del danno epatico
- ▶ prevenzione della cirrosi, dello scompenso e dell'HCC
- ▶ controllo dell'infezione (probabilmente impossibile l'eliminazione del virus)
  - markers di risposta al trattamento
    - ▶ calo di HBV DNA a valori molto bassi o indosabili
    - ▶ normalizzazione o netta diminuzione dei valori delle ALT
    - ▶ scomparsa di HBeAg o sieroconversione a HBeAb
    - ▶ scomparsa di HBsAg o sieroconversione a HBsAb
    - ▶ miglioramento dell'istologia

## ENDPOINT TERAPEUTICI



Gli endpoints differiscono in base alla terapia antivirale o interferonica

## Opzioni terapeutiche per epatite B cronica

| Approvati   | Opzionali  | Sperimentali   |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>► Lamivudina</li> <li>► Adefovir</li> <li>► Entecavir</li> <li>► Peginterferone <small>alfa-2a</small></li> <li>► Telbivudina</li> <li>► Interferone <small>alfa-2b</small></li> </ul> | Fase III <ul style="list-style-type: none"> <li>► Emtricitabina*</li> <li>► Tenofovir DF*</li> </ul> | Fase III <ul style="list-style-type: none"> <li>► Clevudina</li> </ul> Fase II <ul style="list-style-type: none"> <li>► Pradefovir</li> <li>► Valtorcitabina</li> <li>► Amdoxovir</li> <li>► ANA 380</li> <li>► Racivir</li> </ul> |

\*Approvati per trattamento infezione da HIV

## Indicazioni terapeutiche per pazienti HBeAg+

### Chi trattare?

### 2007 linee-guida AASLD

- HBV DNA > 20,000 IU/mL e ALT > 2 x ULN
  - ▶ dopo 3-6 mesi di osservazione se non avviene sier conversione di HBeAg
- biopsia se età > 40 aa, ALT 1-2 x ULN o familiarità per HCC
  - ▶ trattare se infiammazione moderata o severa e fibrosi importante
- ▶ Farmaci di scelta
  - adefovir, entecavir o peginterferone alfa-2a

Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

## Indicazioni terapeutiche per pazienti HBeAg-

### ▶ Chi trattare?

### 2007 linee-guida AASLD

- HBV DNA > 20,000 IU/mL e ALT > 2 x ULN
- HBV DNA  $\geq$  2000 IU/mL e ALT 1-2 x ULN: considerare biopsia ed eventuale trattamento
- ▶ Farmaci di scelta
  - adefovir, entecavir o peginterferone alfa-2a
- ▶ Durata della terapia
  - peginterferone x 1 anno
  - antivirali orali a lungo termine

Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

# Indicazioni terapeutiche Cirrosi

## Compensata

### Chi trattare?

- HBeAg pos o neg
- HBV DNA > 2000 IU/mL; valore ALT ininfluyente
- HBV DNA < 2000 IU/mL; ALT elevate
- HBV DNA neg; osservazione

### ► Farmaci di scelta

- adefovir o entecavir

## Non compensata

### ■ Chi trattare?

- HBeAg pos o neg
- qualsiasi livello di HBV DNA

### ■ Farmaci di scelta

- lamivudina o telbivudina + adefovir, o entecavir monoterapia

### ■ Durata della terapia

- a lungo termine

### ■ Altre indicazioni

- considerare trapianto

Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

## Durata del trattamento

### ► HBeAg pos

- 6-12 mesi dopo la sieroconversione di HBeAg per minimizzare i *relapse*

### ► HBeAg neg

- *relapse* frequenti dopo interruzione della terapia
- attualmente consigliata terapia *long-term*

### ► Cirrosi

- utile terapia *long-term*
- terapia di associazione più efficace

Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936-962.

## Pazienti HBeAg pos: risposta terapeutica

| Pazienti HBeAg+ |        |                                  |                                |  |                        |
|-----------------|--------|----------------------------------|--------------------------------|--|------------------------|
| Terapia         | Durata | Sieroconv.HBeAg<br>a 1 anno in % | HBV DNA-<br>a 1 anno *<br>in % | Persistenza<br>sieroconv. dopo<br>terapia † in % | Perdita<br>di<br>HBsAg |
| LAM             | ≥ 1 yr | 17                               | 40-44                          | 50-80  | < 1                    |
| ADV             | ≥ 1 yr | 12                               | 21                             | 91   | 0                      |
| ETV             | ≥ 1 yr | 21                               | 67                             | 76   | 2                      |
| PegIFN          | 1 yr   | 27                               | 25                             | ~ 90   | 3                      |
| TBV             | ≥ 1 yr | 23                               | 60                             | ~ 80   | 0                      |

\*Lamivudine: hybridization assay; adefovir, entecavir, and peginterferon: PCR assay.  
†24 weeks posttreatment.

Dienstag JL, et al. N Engl J Med. 1999;341:1256-1263. Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2004;351:1206-1217.  
Lau GK, et al. N Engl J Med. 2005;352:2682-2695. *Baraclude* [package insert]. *Tyzeka* [package insert]. Lai  
CL, et al. AASLD 2006. Abstract 91. Lau GK, et al. EASL 2006. Abstract 50.

## Pazienti HBeAg neg: risposta terapeutica

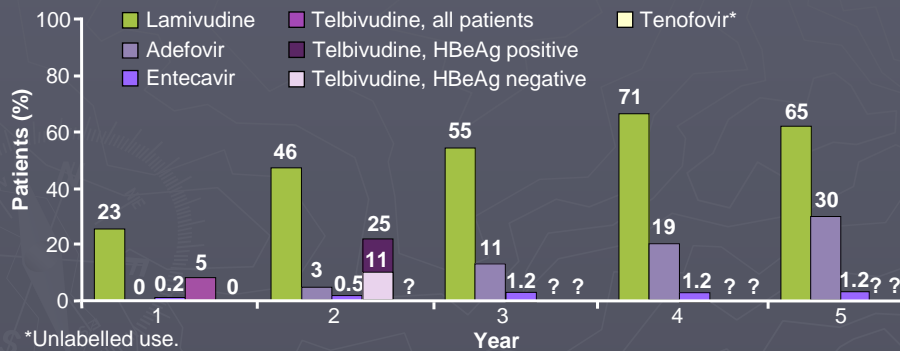
| Pazienti HBeAg- |            |                              |  |
|-----------------|------------|------------------------------|--|
| Terapia         | Durata     | HBV DNA -<br>a 1 anno * in % | Persistenza HBV DNA –<br>dopo terapia † in % |
| LAM             | Indefinita | 60-70                        | < 10   |
| ADV             | Indefinita | 51                           | ~ 5  |
| ETV             | Indefinita | 90                           | NA   |
| PegIFN          | 1 anno     | 63                           | 19   |
| TBV             | Indefinita | 88                           | NA   |

\*Lamivudine: hybridization assay; adefovir, entecavir, and peginterferon: PCR assay.  
†24 weeks posttreatment.

Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med. 2003;348:800-807. Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2004;351:1206-1217. *Baraclude* [package insert]. *Tyzeka* [package insert]. Lok AS, et al. Hepatology. 2000;32:1145-1153.  
Hadziyannis SJ, et al. Hepatology. 2000;32:847-851.

## La resistenza a lamivudina è maggiore che per gli altri farmaci

Cumulative Incidence of Resistance in Nucleos(t)ide-Naive Patients



Lai CL, et al. Clin Infect Dis. 2003;36:687-696. Lok AS, et al. Gastroenterology. 2003;125:1714-1722. Hepsera [package insert]. Colonno R, et al. EASL 2007. Abstract 781. Lai CL, et al. Gastroenterology. 2005;129:528-536. Zeuzem S, et al. AASLD 2007. Abstract 994. Marcellin P, et al. AASLD 2007. Abstract LB2. Heathcote EJ, et al. AASLD 2007. Abstract LB6. Tenney DJ, et al. APASL 2008. Abstract PL02.

## Antivirali per HBV in fase III

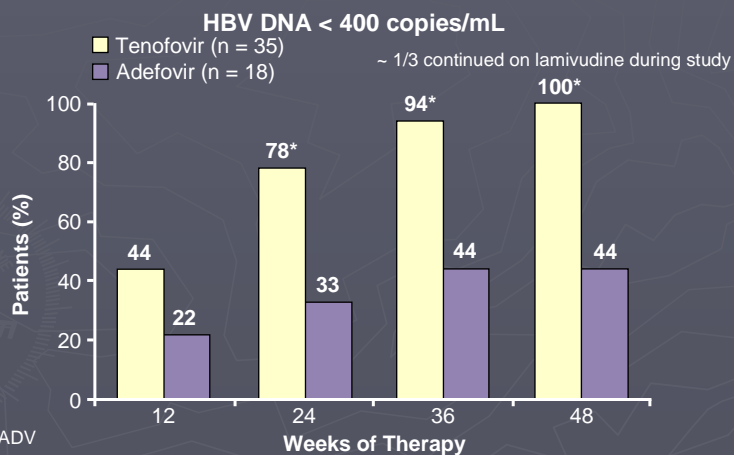
- ▶ Tenofovir DF\*
- ▶ Emtricitabina\*
- ▶ Clevudina

\* Approvati dall'FDA per il trattamento di HIV

## Tenofovir

- ▶ approvato per l'infezione da HIV
- ▶ analogo nucleotidico che inibisce la trascrittasi inversa di HIV e la polimerasi di HBV DNA
- ▶ attività anti-HBV nei monoinfetti e nei coinfetti HBV-HIV
  - attivo in caso di mutazioni LAM-R
  - ridotta attività in caso di mutazioni ADV-R
- ▶ nel trattamento di HIV
  - 1.3 milioni di pazienti/anno trattati con tenofovir
  - 6 anni di dati clinici sulla sicurezza
- ▶ 2 trials su HBV in corso

## Efficacia di adefovir vs tenofovir in pazienti con LAM-R



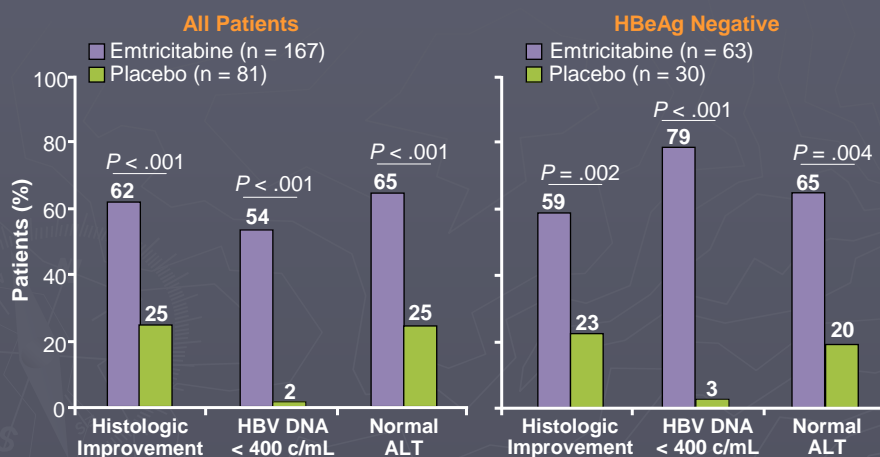
van Bömmel F, et al. Hepatology. 2004;40:1421-1425.

## Emtricitabina

- ▶ approvata nel trattamento di HIV
  - disponibile in formulazione fissa con tenofovir
- ▶ in fase III di sperimentazione per HBV
  - R crociata con lamivudina
  - risposta dose-dipendente per HBV (25-300 mg/day)
    - ▶ calo di HBV DNA varia da 1.7-3.3 log<sub>10</sub> copie/mL
- ▶ nei primi *trials* il 23% dei pazienti riportò esacerbazione della malattia epatica alla sospensione del farmaco
  - necessità di trapianto epatico in 1 paziente

Gish RG, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1734-1740.  
Mondou E, et al. Clin Infect Dis. 2005;41:e45-e47.

## Emtricitabine: risultati a 48 settimane (ITT)



YMDD mutations identified in 13% of emtricitabine recipients on treatment.  
Lim SG, et al. Arch Intern Med. 2006;166:49-56.



## Clevudina

- ▶ analogo nucleosidico pirimidinico inibitore della trascrittasi inversa
- ▶ sperimentazione in fase III
  - Meccanismo teoricamente complementare con gli altri analoghi nucleosidici
  - Riportata prolungata soppressione virale dopo interruzione della terapia
- ▶ nei primi test clinici la soppressione virale era associata con transitorio incremento delle ALT fino a 7.8 x ULN

Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:285-294.

## Terapia dell'epatite B cronica: in sintesi-1

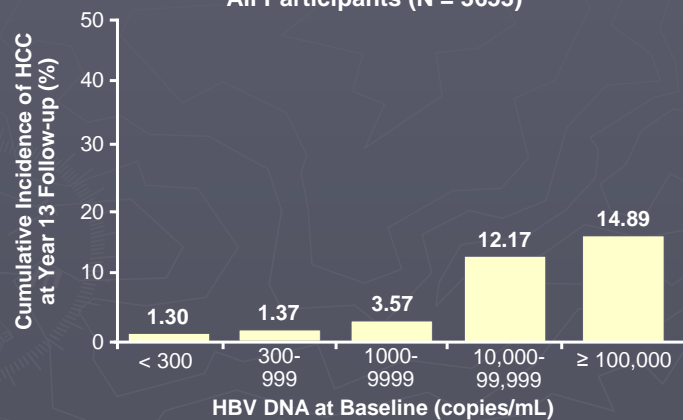
- ▶ La terapia è consigliata per
  - HBeAg pos con HBV DNA > 20,000 IU/mL e ALT > 2 x ULN
  - HBeAg neg con HBV DNA > 20,000 IU/mL e ALT > 2 x ULN
    - ▶ se HBV DNA > 2000 IU/mL e ALT 1-2 x ULN, considerare biopsia e trattare se necessario
  - cirrosi con HBV DNA > 2000 IU/mL dovrebbe essere trattata
- ▶ Farmaci attualmente di prima scelta sono adefovir, entecavir o peginterferone alfa-2a

## Terapia dell'epatite B cronica: in sintesi-2

- ▶ Resistenza genotipica a lungo-termine
  - alta: lamivudina, telbivudina, entecavir (in pazienti LAM-R)
  - intermedia: adefovir
  - bassa: entecavir (nei *naïve*)
  - vanno preferiti i farmaci ad alta barriera genetica e/o alta potenza intrinseca
- ▶ alcune future terapie promettono alta potenza e bassa resistenza

## Studio REVEAL: associazione tra alti livelli di HBV DNA e incidenza di HCC

Relationship Between Baseline HBV DNA and HCC Incidence:  
All Participants (N = 3653)



Chen CJ, et al. JAMA. 2006;295:65-73.

## Il problema della resistenza

## Conseguenze cliniche della resistenza

- ▶ Perdita dei benefici clinici
  - calo delle sieroconversioni da HBeAg <sup>[1]</sup>
  - azzeramento dei miglioramenti istologici e virologici <sup>[2]</sup>
  - ripresa della progressione della malattia epatica <sup>[3]</sup>
  - esacerbazione clinica nei pazienti cirrotici <sup>[4,5]</sup>
  - rischio di rigetto e morte nei trapiantati <sup>[6]</sup>
- ▶ Impatto potenziale sulla sanità pubblica
  - trasmissione di ceppi virali resistenti ai farmaci <sup>[7]</sup>
  - mutazioni di HBsAg che possono potenzialmente condurre a fallimento del vaccino <sup>[8]</sup>

1. Leung NW, et al. Hepatology. 2001;33:1527-1532. 2. Dienstag JL, et al. Gastroenterology. 2003;124:105-117. 3. Liaw YF, et al. N Engl J Med. 2004;351:1521-1531. 4. Yuen MF, et al. J Hepatol. 2003;39:850-855. 5. Nafa S, et al. Hepatology. 2000;32:1078-1088. 6. Mutimer D, et al. Gut. 2000;46:107-113. 7. Thibault V, et al. AIDS. 2002;16:131-133. 8. Torresi J, et al. Virology. 2002;293:305-313.

## Pressione selettiva sugli antivirali

- ▶ Esiste una relazione tra i livelli di soppressione virale e probabilità di sviluppo di resistenza ai farmaci
  - alta soppressione → bassa probabilità di sviluppo di resistenze
  - completa soppressione → bassa probabilità di sviluppo di resistenze
    - ▶ idealmente con *targets* multipli
  - soppressione intermedia su un target singolo → alta probabilità di sviluppo di resistenze

Locarnini S, et al. Antiviral Therapy. 2004;9:679-693.  
Richman D, et al. Antiviral Research. 1996;29:31-33.

## Resistenza: definizioni

|   |   |
|---|---|
| Fallimento primario (non risposta)                      | assenza di $\geq 1 \log_{10}$ calo di HBV DNA a 6 mesi  |
| Fallimento secondario ( <i>virologic breakthrough</i> ) | aumento $\geq 1 \log_{10}$ di HBV DNA sopra il nadir in $\geq 2$ occasions in pazienti aderenti |
| Resistenza genotipica                                   | riscontro di mutazioni di HBV polimerasi associate alla R                                       |
| Resistenza fenotipica                                   | diminuzione della sensibilità <i>in vitro</i> a un farmaco in pazienti aderenti                 |
| <i>Breakthrough</i> biochimico                          | aumento delle ALT durante il trattamento  |

Lok AS, et al. Hepatology. 2007;46:254-265.

## Resistenza: è più importante la potenza o la barriera genetica?

- ▶ la potenza è solo un fattore dell'equazione
- ▶ lamivudina e telbivudina sono potenti ma con bassa barriera genetica e alto tasso di R
- ▶ entecavir e tenofovir sono potenti e con alta barriera genetica e basso tasso di R
- ▶ adefovir è meno potente ma con alta barriera genetica e bassi tassi di R
- ▶ in conclusione la barriera genetica è almeno importante tanto quanto la potenza

## Monitoraggio della resistenza

- ▶ La misurazione più precisa è data da HBV DNA
  - va usato un test PCR
  - usare lo stesso test nei controlli successivi
  - valutare contemporaneamente il valore delle ALT
- ▶ Decidere la frequenza delle determinazioni in accordo con
  - la gravità della malattia
    - se lieve: almeno ogni 6 mesi
    - se avanzata e/o cirrosi: ogni 3 mesi
  - il profilo di resistenza
    - terapie con adefovir o entecavir richiedono monitoraggi della R meno frequenti, almeno nel periodo iniziale

Locarnini S, et al. Antivir Ther. 2004;9:679-93.  
Keeffe E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;2:87-106.

## Diagnosi di resistenza agli antivirali

- ▶ Rialzita della carica virale di almeno  $\geq 1.0 \log_{10}$  rispetto al nadir
- ▶ Esclusione di altre cause di fallimento
  - per esempio cattiva aderenza
- ▶ Conferma di resistenza genotipica con isolamento di mutante HBV
  - disponibilità dei test diagnostici standard
  - identificazione delle mutazioni che orienteranno la terapia futura (per esempio per evitare la resistenza crociata)

Locarnini S, et al. Antivir Ther. 2004;9:679-693.  
Brunelle M, et al. Hepatology. 2005.;41:1391-1398.

## Gestione della resistenza (AASLD)

| Resistenza  | Terapia di <i>salvataggio</i>   |
|-------------|---|
| Lamivudina  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ aggiungere adefovir</li> <li>▶ passare a entecavir (rischio di entecavir-R)</li> <li>▶ aggiungere tenofovir* o passare a emtricitabine/tenofovir*</li> </ul> |
| Adefovir    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ aggiungere lamivudina</li> <li>▶ passare a o aggiungere entecavir</li> <li>▶ passare a emtricitabina/tenofovir*</li> </ul>                                   |
| Entecavir   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ aggiungere o passare a adefovir o tenofovir*</li> </ul>  |
| Telbivudina | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ aggiungere adefovir</li> <li>▶ passare a entecavir (rischio di entecavir-R)</li> <li>▶ aggiungere tenofovir* o passare a emtricitabine/tenofovir*</li> </ul> |

\*Unlabelled.

Lok A, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

## Strategies to Limit Resistance

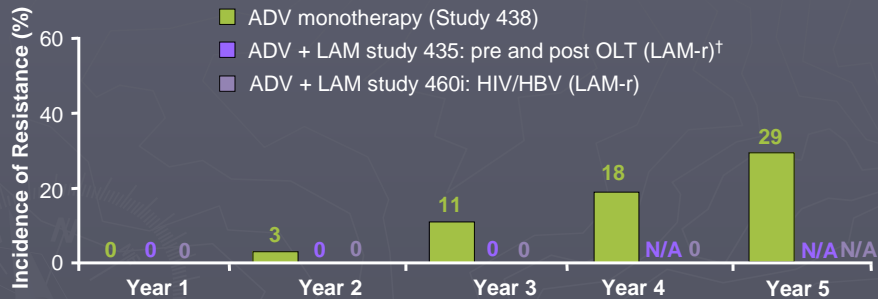
- ▶ Use antiviral treatment only as needed
- ▶ Use drugs with optimal antiviral potency
- ▶ Use tolerable and convenient regimens to support adherence
- ▶ Lamivudine/telbivudine monotherapy not advisable first line because of high incidence of resistance
- ▶ Add additional antiviral agent if HBV DNA detectable (> 3 logs) after initial 12 months of monotherapy with ADV or ETV, or after 6 months with LAM or TBV

Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:890-897.

## Strategies to Limit Resistance

- ▶ Maximize genetic barriers to resistance
  - Choose drugs with a low incidence of resistance over time
  - Avoid sequential monotherapy and treatment interruptions
  - Consider first-line combination therapy
- ▶ Anticipate the implications of resistance on the availability of future effective options

## Adefovir-R in pazienti in terapia con adefovir + lamivudina\*



\*Based on experience in controlled clinical trials.

<sup>†</sup>2 patients enrolled in Study 435, initially on combination therapy with ADV + LAM, and subsequently selected ADV-resistant mutation N236T. However, they were on ADV monotherapy when ADV resistance mutation was detected.

Hadziyannis S, et al. Hepatology. 2005;42(suppl 1):754A.  
Lampertico P. EASL 2006. Abstract 499.

## Summary of the Issues

- ▶ Emergence of resistance limits effectiveness of antiviral therapy and potentially worsens liver disease
- ▶ Knowledge of resistance patterns key in planning effective antiviral therapy
- ▶ Selection of treatment key to preventing resistance
- ▶ Monitoring for drug resistance crucial in managing antivirals for HBV patients during therapy
- ▶ Primary treatment failure is different from resistance but treated the same
- ▶ All treatment failures should likely be treated with combination of a nucleoside and nucleotide



## Epatite cronica C

### I farmaci disponibili:


**Interferone alfa 2a e alfa 2b**

**Peginterferone alfa 2b e alfa 2b**

**Ribavirina**

## Epatite cronica C

### CHI TRATTARE?

- ▶ In base alla gravità:
  - Fibrosi  $\geq$  F2  cirrosi Child A
  - Epatopatia compensata ma complicata da:
    - ▶ Crioglobulinemia sintomatica
    - ▶ Iniziale scompenso renale
    - ▶ Linfoma N-H a cellule B
    - ▶ Coinfezione HIV
    - ▶ Presenza di insulino-resistenza

## Epatite cronica C

### CHI TRATTARE?

- ▶ In base alla richiesta del paziente:
  - qualsiasi paziente indipendentemente da:
    - ▶ valore delle ALT
    - ▶ biopsia epatica (?)
    - ▶ PURCHE' IN ASSENZA DI CONTROINDICAZIONI

## Epatite cronica C

### CHI TRATTARE?

Casi limite:

- ▶ Depressione in compenso farmacologico
- ▶ Schizofrenia in compenso e supervisione
- ▶ Cirrosi Child B (?)
- ▶ Talassemia
- ▶ Insufficienza renale
- ▶ TD (DOT)

## Epatite cronica C

### CHI TRATTARE?

Cirrosi, perché:

- ▶ riduce il rischio di scompenso epatico
- ▶ provoca regressione della fibrosi
- ▶ riduce il rischio di HCC (?)
- ▶ riduce la recidiva post-trapianto

## Epatite cronica C

### CONTROINDICAZIONI ALLA TERAPIA

- ▶ Ischemia cardiaca, miopatie, aritmie
- ▶ Depressione non controllata, psicosi, convulsioni
- ▶ Diabete scompensato
- ▶ Retinopatia
- ▶ Terapia immunosoppressiva in atto
- ▶ Malattie autoimmuni gravi
- ▶ Cirrosi scompensata
- ▶ TD non in programmi di recupero
- ▶ Citopenia severa
- ▶ Gravidanza (o rischio di)
- ▶ Pz HIV+ in terapia con ddC, ddI (AZT, d4T)

## Variabili associate alla risposta alla terapia antivirale

- ▶ Genotipo
- ▶ Razza (afro-americani vs caucasici vs asiatici)
- ▶ Peso (obesità, diabete/insulino-resistenza, steatosi)
- ▶ CV pre-trattamento
- ▶ Immunità (trapiantati, HIV etc)
- ▶ Livello fibrosi (stadio 0-2 vs 3-4)
- ▶ HOMA-IR ?

## Il ruolo dei genotipi

- predittori indipendenti di risposta alla terapia
- alcune correlazioni ancora poco chiare con l'evoluzione clinica negli HIV-negativi:

G3 → steatosi

G2 → riacutizzazione

## RVR: risposta virale rapida

- ▶ Alla 4<sup>a</sup> settimana di terapia
- ▶ Aiuta a identificare i pz particolarmente sensibili alla terapia e nei quali la SVR sarà verosimilmente raggiunta
- ▶ Il PPV di RVR per SVR è più alto del PPV di EVR per SVR
- ▶ La terapia potrebbe perciò essere “accorciata” (16 sett per gen 2/3, 24 sett per gen 1/4) nei pz con RVR, o “allungata” in quelli con parziale EVR

## Epatite cronica C

### OTTIMIZZARE LA RISPOSTA

1. Aumentare la durata della terapia
2. Aumentare il dosaggio
3. Ottenere aderenza completa alla terapia
4. Ri-trattare i *relapsers* e i *non-responders*

# Epatite cronica C

## Schemi terapeutici anti-virali per epatite C

|               | HCV 1-4  | HCV 2-3  | HIV-HCV 1-3-4                      | HCV2-HIV<br>RNA< 800.000 U                       | HCV2-HIV<br>RNA> 800.000 U         |
|---------------|--|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| PEG-IFN alfa  | 2a 180 mcg<br>2b 1.0-1.5 mcg/kg                    | 2a 180 mcg<br>2b 1.0-1.5 mcg/kg                  | 2a 180 mcg<br>2b 1.0-1.5 mcg/kg    | 2a 180 mcg<br>2b 1.0-1.5 mcg/kg                  | 2a 180 mcg<br>2b 1.0-1.5 mcg/kg    |
| RIB           | <65 kg 800 mg<br><75 kg 1000 mg<br>> 75 kg 1200 mg | 800 mg<br>o<br><75 kg 1000 mg<br>> 75 kg 1200 mg | < 75 kg 1000 mg<br>> 75 kg 1200 mg | 800 mg<br>o<br><75 kg 1000 mg<br>> 75 kg 1200 mg | < 75 kg 1000 mg<br>> 75 kg 1200 mg |
| Durata (mesi) | 12   | 12 se g3 e hRNA<br>6<br>3 se RVR                 | 12-18                              | 6-12   | 12-18                              |
| SVR           | 40-50 %  | 75-85 %  | 11-40 %                            | 35 -75 % (?)                                     |                                    |

## HCV: nuove terapie

- ▶ Nuovi interferoni:
  - IFN alfa-2b+albumina
  - IFN *gene-shuffled*
- ▶ Induttori dell'interferone:
  - Isatoribina-TLR7
  - CpG-TLR9 agonisti
- ▶ Derivati ribavirinici:
  - Viramidina
- ▶ Immunoterapie:
  - Vaccini terapeutici
  - Anticorpi neutralizzanti
- ▶ Inibitori virali
  - della proteasi (*telaprevir*)
  - della polimerasi

## HCV: nuove terapie

- Per ora non c'è alternativa a

### pegIFN + RIB

- Si può solo ottimizzarne l'uso in base alle variabili note (genotipo, razza, BMI, CV, RVR etc)
- Aumentare l'aderenza

## Terapia di sottopopolazioni

- transaminasi persistentemente normali
- cirrosi
- relapsers e non-responders
- epatite acuta
- TD o alcolisti
- pz ematologici
- bambini
- IRC
- manifestazioni extra-epatiche
- trapianto di fegato
- pz anziani (> 65 aa)
- pz diabetici

## Relapsers/Non-responders

- ▶ Definizioni
- ▶ **Relapsers:** 40-50% probabilità di SVR se nuova terapia è più adeguata
- ▶ Terapia diversa/più potente/più a lungo
- ▶ **Non responders:** 10-20% probabilità di SVR se nuova terapia è più adeguata
- ▶ Fattori prognostici negativi noti devono essere attentamente considerati prima di sottoporre tali pazienti a un lungo trattamento con poche probabilità di SVR
- ▶ Terapia di mantenimento a lungo termine

## Studio REPEAT

(AASLD 2007)

Pegasys + ribavirina 1000-1200 mg in *non-responders* a PegIntron

- ▶ A: Pegasys 360  $\mu$  x 12 sett, poi 180  $\mu$  x 60 sett
- ▶ B: Pegasys 360  $\mu$  x 12 sett, poi 180  $\mu$  x 36 sett
- ▶ C: Pegasys 180  $\mu$  x 72 sett
- ▶ D: Pegasys 180  $\mu$  x 48 sett

NB: 91% genotipo 1



## Studio REPEAT

(AASLD 2007)

Pegasys + ribavirina 1000-1200 mg in *non-responders* a PegIntron

|          | %  |    |    |    |
|----------|----|----|----|----|
|          | A  | B  | C  | D  |
| SVR      | 16 | 7  | 14 | 9  |
| Low RNA  | 36 | 9  | 20 | 15 |
| High RNA | 12 | 7  | 13 | 7  |
| Relapse  | 52 | 78 | 64 | 68 |

## Studio REPEAT

(AASLD 2007)

Pegasys + ribavirina 1000-1200 mg in *non-responders* a PegIntron

### CONCLUSIONI

**Il trattamento dei *non responders* per 72 settimane ha il maggior impatto sulla SVR**

L'induzione con dosaggi maggiori di PegIFN non aggiunge benefici significativi

## HCV-DM2-IR (insulino-resistenza)

- ▶ associazione tra HCV e diabete mellito 2
- ▶ forse il fegato malato produce alterazione del metabolismo glucidico
- ▶ ma non c'è relazione tra HBV e diabete
- ▶ ipotesi: HCV(gen3)-steatosi-IR
  - l'accumulo di TGL interferisce con la trasduzione del segnale insulinico
  - azione diretta del virus sulla trasduzione
- ▶ importanza dell'**HOMA-IR**: H<sup>O</sup>meostasis Model Assessment of Insulin Resistance

$$\mathbf{HOMA-IR} = \text{insulinemia}^* \times \text{glicemia}^{**} / 22.5$$

\* (mUI/litro)

\*\* (mmoli/litro)

## HCV-DM2-IR (insulino-resistenza)

- ▶ In recenti studi l'HOMA-IR risultava basso in caso di SVR, quindi, se alto, **è un fattore prognostico negativo**
- ▶ **Take-home message:** aggiungere l'HOMA-IR ai controlli pre-terapia
- ▶ Se HOMA-IR alto si dovranno mettere in atto tutte le strategie possibili per aumentare l'aderenza
- ▶ L'HOMA-IR è comunque un **fattore modificabile** (esercizio, calo ponderale e farmaci ipoglicemizzanti) a differenza di genotipo, etnia, CV e fibrosi
- ▶ L'IR favorisce la fibrosi o la fibrosi l'IR? Quale la causa e quale l'effetto?

## TOSSICODIPENDENZA

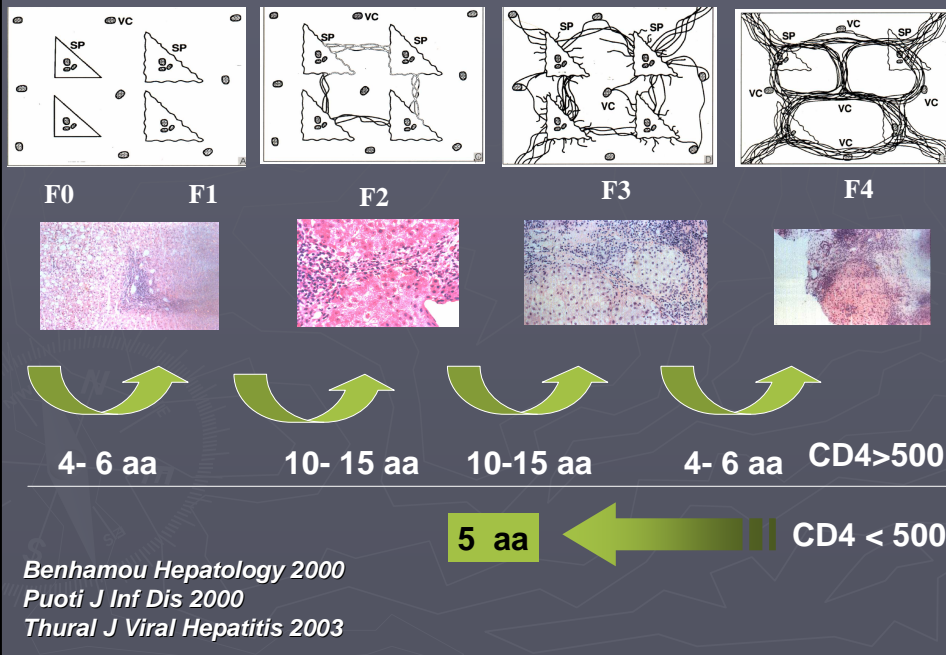
Active drug use should not be an absolute exclusion criteria since full benefits of HBV and HCV therapy are not compromised when active drug users are successfully retained in treatment.

Alberti A., et al. J Hepatol 2005; 42: 615-624



treatment of active IDUs should be considered on a case-by-case basis taking into account comorbid conditions, adherence to medical care and risk of re-infection. Sulkowski MS., et al. J hepatol 2008; 48: 353-367

## Coinfezioni



## Accesso alle terapie

Solo una minoranza di pazienti HCV-HIV e HBV-HIV sono posti in terapia per epatite.

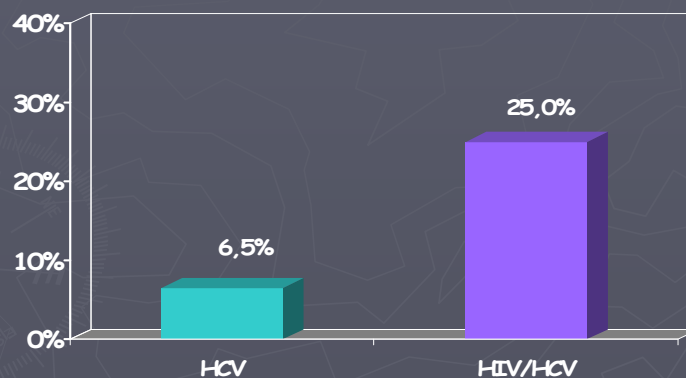
**Dovrebbero essere messi in atto tutti gli interventi**, anche attraverso tutte le infrastrutture socio-sanitarie, per aumentare l'accesso a queste terapie, soprattutto per i gruppi più **vulnerabili** (immigrati, TD, detenuti, pazienti psichiatrici e alcolisti).

## Nei soggetti HIV positivi

- ▶ aumentati livelli di HCV-RNA nel plasma e nel fegato (2-8 volte)
- ▶ ridotta frequenza di spontanea guarigione dopo epatite acuta con aumentato rischio di cronicizzazione rispetto ai soggetti con sola infezione da HCV (85-90% vs 70-80%)
- ▶ incrementato rischio di trasmissione materno-fetale (6% vs 20%) e sessuale (0 vs 3%) rispetto ai soggetti HCV monoinfetti
- ▶ più rapida evoluzione della malattia epatica ed aumentato rischio di cirrosi (2-5 volte)
- ▶ emergenza di HCC in soggetti più giovani, con ridotta durata di infezione da HCV; alla diagnosi, si presenta spesso in fase avanzata con ridotta sopravvivenza

## Evoluzione dell'epatopatia da HCV in corso di infezione da HIV

% TD che hanno sviluppato cirrosi in 15 anni di infezione da HCV



## Problemi aperti

- prima della terapia per HCV va iniziata l'HAART quando il n° di CD4 è appena superiore alla soglia raccomandata.
- biopsia epatica:
  - utile per genotipo 1 se alto rischio di effetti collaterali
  - su richiesta del pz
  - meno utile per i pz "facili"
- utilità dei markers non invasivi (test sierologici di fibrosi, fibroscan), in attesa di essere più accuratamente validati
- scopo della terapia: SVR a 24 settimane dalla fine della terapia
- terapia soppressiva a lungo termine: non ancora ben definita

## Chi trattare

### Epatite C acuta

- HCV-RNA ancora pos dopo 3 mesi
- offrire terapia (6 mesi di PEG-IFN ?)

### Epatite C cronica

- terapia consigliata se CD4 >200
- con CD4 < 200 iniziare prima HAART
- se HCV-2/3 e HCV-1 LVR non necessaria biopsia
- se HCV-1 HVR o altre controindicazioni a terapia : utile biopsia (poi trattare se  $\geq$  F2)
- ALT normali non sono un criterio di esclusione
- cirrosi compensata: trattare
- cirrosi scompensata: non trattare

## Predittori di risposta

---

- ✓ genotipo 2 e 3
- ✓ bassa carica virale (< 800,000 IU/ml)
- ✓ assenza di cirrosi
- ✓ età < 40 aa
- ✓ ALT elevate (> 3 x)

## Opzioni terapeutiche

---

PEG-IFN  $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/sett) o PEG-IFN  $\alpha$ 2b (1.5  $\mu$ g/Kg/sett)

+ Ribavirina  $\left\{ \begin{array}{ll} 800 \text{ mg} & \text{HCV-2 e se IVL} \\ 1000-1200\text{mg} & \text{HCV-1 e HCV-3 hVL e IVL} \end{array} \right.$

per 48 sett  
per 24 sett se gen 2-3 e RVR  
per 60-72 sett se gen 1-4 e no RVR

---

Valutazione della risposta e *stopping rule* come per i monoinfetti

## Che cosa usare per gli effetti collaterali e per aumentare la compliance

- paracetamolo (associato a FANS se necessario)
- eritropoietina
- fattori di crescita per neutropenia
- SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)
- ormoni tiroidei sostitutivi
- beta-bloccanti (per ipertiroidismo)

## Biopsia epatica per escludere patologie concomitanti

Prevalenza di patologie concomitanti in pz HCV+  
è del 2-8%

In HIV/HCV:

Tossicità dei farmaci  
Infezioni multiple  
Danno etilico  
Altro



## Biopsia epatica: sempre, talvolta, mai

### A favore:

- procedura rapida
- *gold standard* per stadiazione
- valuta danni imprevisti
- monitora andamento

### Contro:

- morbidità associata
- inutile in HCV2-3
- rari i danni imprevisti
- SVR correlata con miglioramento istologico
- esistono test non invasivi

## Attuali metodi di valutazione non-invasivi della fibrosi

| System                          | N          | Fibrosis   | AUROC                                     | Sens       | Spec       | PPV        | NPV        |
|---------------------------------|------------|--|---|------------|------------|------------|------------|
| ELF                             | 102<br>1   | Scheur $\geq$ 3  | 0.80                                      | 90%        | 41%        | 99%        | 92%        |
| APRI                            | 192        | Ishak $\geq$ 3   | 0.88                                      | 41%        | 95%        | 88%        | 64%        |
| Forns                           | 476        | MTV > 2  | 0.86                                      | 94%        | 51%        | 40%        | 96%        |
| FibroTest                       | 134        | MTV > 2  | 0.87                                      | 87%        | 59%        | 63%        | 85%        |
| FibroSpect                      | 402        | MTV > 2  | 0.83                                      | 77%        | 73%        | 74%        | 76%        |
| SHASTA HIV                      | 95         | Ishak > 3  | 0.87                                      | 88%        | 72%        | 55%        | 94%        |
| <b>FibroScan</b>                | <b>327</b> | <b>MTV &gt; 2</b>  | <b>0.79</b>                               | <b>56%</b> | <b>91%</b> | <b>88%</b> | <b>56%</b> |
| <b>FibroScan/<br/>FibroTest</b> | <b>183</b> | <b>MTV &gt; 2</b><br><b>MTV &gt; 3</b><br><b>MTV = 4</b> | <b>0.88</b><br><b>0.95</b><br><b>0.95</b> |            |            |            |            |
| FIB-4 HIV                       | 832        | Ishak 0- 1<br>Ishak 2 -3<br>Ishak 4 -6                   | 0.76                                      | 70%        | 90%<br>97% | 65%        |            |

## **Bibliografia**

- AIDS 2007;21:1073-1089
- HCV Advocate Newsletter March 2008
- EurekaAlert January 2008
- 58<sup>th</sup> AASLD 2007
- 59<sup>th</sup> AASLD 2008
- EASL 2007
- EASL 2008
- Gastroenterology 2006
- Am J Gastroenterol 2005;100:48-55
- J Clin Gastroenterol 2006;40:68-76
- World J Gastroenterol 2006;12:7075-7080

**Grazie per l'attenzione**

## HCV e/o HIV e PATOLOGIA AUTOIMMUNE

HCV linfotropismo  
↓  
proliferazione LB  
↓  
autoAb e immunocomplessi  
↓  
40-74% pts HCV Ab +  
sviluppa manifestazioni extraepatiche

Ab antitiroide in HCV 15,4% -----> in CO-I 30,6%  
Criglobulinemia in HCV 50% -----> in CO-I 80%

Shift Th2 in Th1 + stimolazione LB  
↑  
HIV linfotropismo

Nocente R., et al Hepato-Gastroenterology 2003; 50: 1149-1154 Stoschus W RP., et al. Liver International 2005; 25: 1114-1121

## PATOLOGIA AUTOIMMUNE

### Extrahepatic Manifestations of HCV Infection

| High   | Intermediate            | Low                |
|--|-------------------------|--------------------|
| Cryoglobulinemic syndrome (Cutaneous leukocytoclastic vasculitis, arthritis, weakness) | Porphyria cutanea tarda | Thyroid disease    |
| Renal disease  | Diabetes                | Corneal ulcers     |
| Neuropathy   |                         | Lichen planus      |
| Lymphoma   |                         | Pulmonary fibrosis |
| Sjögren syndrome   |                         | Fibromyalgia       |

Nocente R., et al Hepato-Gastroenterology 2003; 50: 1149-1154

## PATOLOGIA TIROIDEA e CO-I

- Prevalenza:
  - ▶ In corso di infezione da HCV Ab antitiroide 15,4%  
in CO-I 30,6%
- Gestione terapeutica:
  - Controindicazione assoluta: tireopatia non controllata
  - NON rappresenta controindicazione: tireopatia in atto controllata
  - pregressa  
pato neoplastica trattata
  - Controindicazione relativa: presenza di autoAb tiroidei

Stoschus W RP., et al. Liver International 2005; 25: 1114-1121

## PATOLOGIA TIROIDEA: rischio al basale e in corso di terapia

- **Presenza di AutoAb al baseline:**
  - RR 3.9
  - Il 20-46,1% dei pazienti con positività anticorpale prima della terapia sviluppa disfunzione tiroidea clinicamente rilevante in pazienti geneticamente predisposti<sup>1,2</sup> versus 5,4% dei pazienti senza autoAb al basale
- **IFN**
  - Il 15% pts sviluppa tireopatia<sup>2</sup>
  - La **dose** terapeutica utilizzata non sembra avere alcuna correlazione con l'incidenza del danno
  - La **durata** della terapia è risultato un fattore strettamente legato sia alla severità che alla evoluzione del danno tiroideo (IIT si sviluppa tra 6 e 12 mesi dopo l'inizio dell'IFN).

1. Murakami, J Gastroenterol Hepatol 1995

2. Mandac J.C. et al. Hepatology 2006; 43:661-672

## HCV e AUTOIMMUNITA' NON-ORGANO SPECIFICA

- 25-30% dei pazienti affetti da epatite cronica HCV correlata presenta anticorpi non organo specifici (ANA, LKM, ASMA) a differenza di quanto accade per l'HBV:
  - ANA: popolazione generale 3-7%, soggetti HCV Ab + 8-10%
  - ASMA: popolazione generale 3-4%, soggetti HCV Ab positivi 20-60%
  - Ab anti LKM: popolazione generale 1-5% MA ALTA SPECIFICITA' per EAI
- Gli anticorpi riscontrabili in corso di epatite cronica HCV sono uguali a quelli che caratterizzano i diversi tipi di epatite autoimmune (EAI):
  - ANA/ ASMA → EAI di tipo 1
  - LKM1 → EAI di tipo 2

## HCV e AUTOIMMUNITA' NON-ORGANO SPECIFICA

- In presenza di AutoAb e infezione da HCV PRIMA di iniziare terapia IFN bisogna ESCLUDERE la diagnosi di EPATITE AUTOIMMUNE:
  - positività Ab antiLKM
  - titoli significativi di ANA e ASMA (>1:80)
  - sesso femminile
  - artrite, anemia emolitica
  - IgG elevate (in caso di epatopatia HCV correlata solo in caso di cirrosi)
  - istologia caratteristica (interfaccia con numerose

## Ricordare che...

- **FARMACOCINETICA:**

- - Peg-interferone NON altera la farmacocinetica del metadone:
- - La richiesta che si osserva in ca il 30% dei casi di incremento delle dosi di metadone (Sylvestre. Drug Alcohol Depend 2002) è adducibile a esigenza psicologica piuttosto che a interferenza con il metadone.

- **ADERENZA:**

- - variabilità di compliance dei TD variabile tra il 30 e il 100%
- - raggiunge e supera l'80% se i programmi terapeutici sono disegnati ad hoc (es: DOT al SERT con metadone)

- **EFFICACIA:**

- Studi non mostrano una differenza significativa di risposta in pazienti in terapia sostitutiva con metadone cloridrato o TD attiva.