

# CASE REPORT...DIFFICILE DA INGOIARE

Dott. VINCENZO SANGIOVANNI  
A.O.C. «D. COTUGNO» – III DIVISIONE

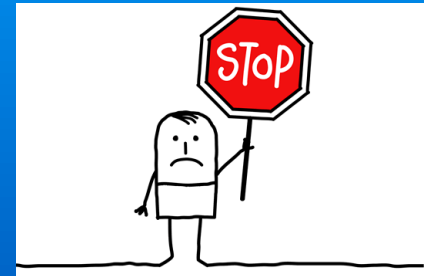
# Abbiamo strumenti clinici per stabilire ...



✓ **Quando iniziare una terapia?**

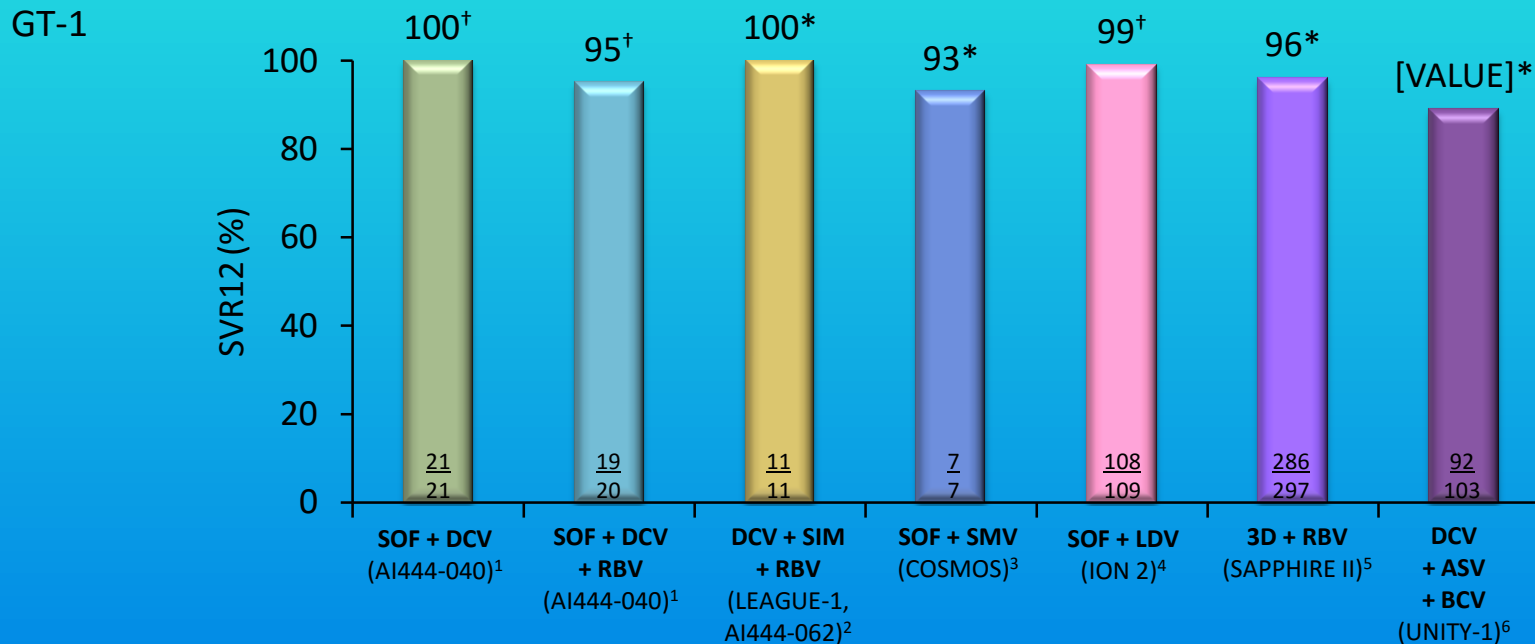


✓ **Quando interromperla?**



# Genotype 1 : good SVR rates also for experienced patients in clinical trials

These studies are not head-to-head comparison



\*12 weeks of treatment; <sup>†</sup>24 weeks of treatment.

3D, peritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir; ASV, asunavir; BCV, beclabuvir; DCV, daclatasvir; GT, genotype; LDV, ledipasvir; PI, protease inhibitor; RBV, ribavirin; SIM, simeprevir; SOF, sofosbuvir; SVR, sustained virologic response.

1. Sulkowski M, et al. N Engl J Med 2014;370:211–21. 2. Zeuzem S, et al. CROI 2014, abstract 28LB. Available from: [http://www.natap.org/2014/CROI/\(croi\\_09.htm\)](http://www.natap.org/2014/CROI/(croi_09.htm)). 3. Supplement to Lawitz E, et al. Lancet 2014;384:1756–65. 4. Afdhal N, et al. N Engl J Med 2014;370:1483–1493. 5. Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2014;370:1604–14. 6. Poordad F, et al. AASLD 2014, abstract LB-7. Available from: [http://www.natap.org/2014/AASLD\(AASLD\\_26.htm\)](http://www.natap.org/2014/AASLD(AASLD_26.htm)). All URLs accessed January 2015.

**Table 2. Indications for treatment of chronic hepatitis C in 2015: Who should be treated and when?**

Treatment priority	Patient group
Treatment is indicated	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated and decompensated liver disease</li> </ul>
Treatment should be prioritized	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with significant fibrosis (F3) or cirrhosis (F4), including decompensated cirrhosis</li> <li>• Patients with HIV coinfection</li> <li>• Patients with HBV coinfection</li> <li>• Patients with an indication for liver transplantation</li> <li>• Patients with HCV recurrence after liver transplantation</li> <li>• Patients with clinically significant extra-hepatic manifestations</li> <li>• Patients with debilitating fatigue</li> <li>• Individuals at risk of transmitting HCV (active injection drug users, men who have sex with men with high-risk sexual practices, women of child-bearing age who wish to get pregnant, haemodialysis patients, incarcerated individuals)</li> </ul>
Treatment is justified	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with moderate fibrosis (F2)</li> </ul>
Treatment can be deferred	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with no or mild disease (F0-F1) and none of the above-mentioned extra-hepatic manifestations</li> </ul>
Treatment is not recommended	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with limited life expectancy due to non-liver related comorbidities</li> </ul>

**Le linee guide europee dicono che dobbiamo trattare **TUTTI** i pazienti con HCV INDIPENDENTEMENTE dal grado di fibrosi**



## SCHEMI TERAPEUTICI "INTERFERON FREE - ALL ORAL"

Linee di Indirizzo AISF – Aggiornamento 22 Settembre 2015

Categorie	SOF+SMV±R				SOF+R				SOF+LDV±R				PAR/OMB/RTV ± DAS ± R					SOF+DCV±R			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1a	G1b	G2	G3	G4 <sup>Δ</sup>	G1	G2	G3	G4
Cirrosi CP A +/- HCC <sup>1</sup>	12w + R/ 24w			12w + R/ 24w	24w	12/16w	24w	24w	12w + R/ 24w		24w+R	12w + R/ 24w	24w+R	12w+R			24w+R	12w + R/ 24w		24w±R	12w + R/ 24w
Cirrosi CP B +/-HCC <sup>1</sup>	12w + R/ 24w			12w + R/ 24w	24w	12/16w	24w	24w	12w + R/ 24w		24w+R	12w + R/ 24w	24w+R	12w+R			24w+R	12w + R/ 24w		24w±R	12w + R/ 24w
Post OLT <sup>2</sup>	12w + R/ 24w			12w + R/ 24w	24w	12/16w	24w	24w	12w+R			12w+R	24w+R	24w+R			24w+R	12w + R/ 24w		12w + R/ 24w + R	12w+R
Manifestazioni extra-epatiche <sup>3</sup>	12w±R			12w±R	24w	12w	24w	24w	12w±R		12w+R	12w	12w+R	12w			12w+R	12w±R		12w	12w±R
≥ F3 <sup>4</sup>	12w±R			12w±R	24w	12w	24w	24w	12w±R		12w+R	12w	12w+R	12w			12w+R	12w±R		12w	12w±R
In lista per trapianto epatico <sup>5</sup>	12w + R/ 24w			12w + R/ 24w	48w*	12/16w	24w	48w*	12w+R			12w+R	24w+R	12w+R			12w+R	12w+R		12w+R	12w+R
Post trapianto di organo solido o midollo <sup>6</sup>	12w±R			12w±R	24w	12/16w	24w	24w	12w±R			12w+R	24w+R	12w+R			12w+R	12w±R		12w ± R/ 24w ± R	12w+R
≤ F2 <sup>7</sup>																					

 Ottimale

 Subottimale

 Sconsigliata



**AISF, al momento, suggerisce di trattare con REGIMI INTERFERO-NFREE esclusivamente i pazienti da F3 a MELD**

## PARAMETRI BIOCHIMICI



## DATI CLINICI



SIAMO TUTTI CONSAPEVOLI CHE LA CLASSIFICAZIONE DEL PAZIENTE SU VALORI BIOCHIMICI ( **MELD** ) E' DIVERSA DALLA CLASSIFICAZIONE SU DATI CLINICI ( **CHILD** ) ?

# QUALI PAZIENTI STIAMO TRATTANDO IN QUESTO MOMENTO?

- Primo Scenario : « LAZZARO ALZATI E CAMMINA »



- Secondo Scenario: PAZIENTI IN LISTA TRAPIANTO



# QUALI BENEFICI OTTENIAMO DAL TRATTAMENTO DI QUESTI PAZIENTI?

- Alla ERADICAZIONE del virus HCV in un cirrotico corrisponde una risposta clinica pesabile, ciò che noi definiamo «outcome clinico»
- L' «OUTCOME CLINICO» è la motivazione principale per la quale trattiamo questi pazienti.
- Studi clinici hanno dimostrato, attraverso delle biopsie di controllo, che la riduzione degli eventi clinici negativi si evidenziava ESCLUSIVAMENTE in quei pazienti che avevano ottenuto un miglioramento istologico
- Secondo alcuni studiosi è utile eradicare il virus HCV dopo il trapianto perché farlo prima potrebbe esporre il paziente a rischi enormi (encefalopatie)



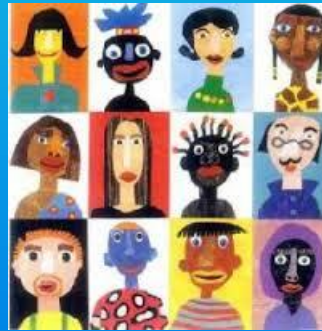
L' ERADICAZIONE del virus HCV è accompagnata da una riduzione degli  
eventi  
clinici sulla ipertensione portale:

1. Riduzione dell'emorragia digestiva
2. Riduzione dell'ascite
3. Riduzione dell'itterizia
4. Riduzione dell'encefalopatia

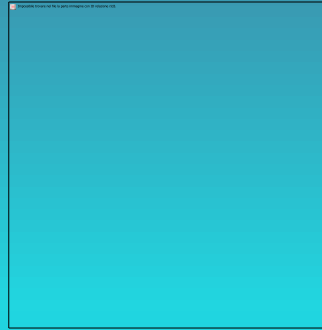
La regressione della fibrosi è un evento documentato!!!  
(diversi studi clinici lo dimostrano)

**... è pur vero ...**  
**Ma non basta!**

- ✓ **SIAMO CONSAPEVOLI CHE ERADICARE IL VIRUS  
NON SIGNIFICA FARE PREVENZIONE DI HCC?**
- ✓ **SIAMO CONSAPEVOLI CHE ERADICARE IL VIRUS  
PORTA AD OTTENERE BENEFICI DIFFERENTI A  
SECONDA DEL TIPO DI PAZIENTE ?**



**I PAZIENTI HCV NON SONO TUTTI  
UGUALI**



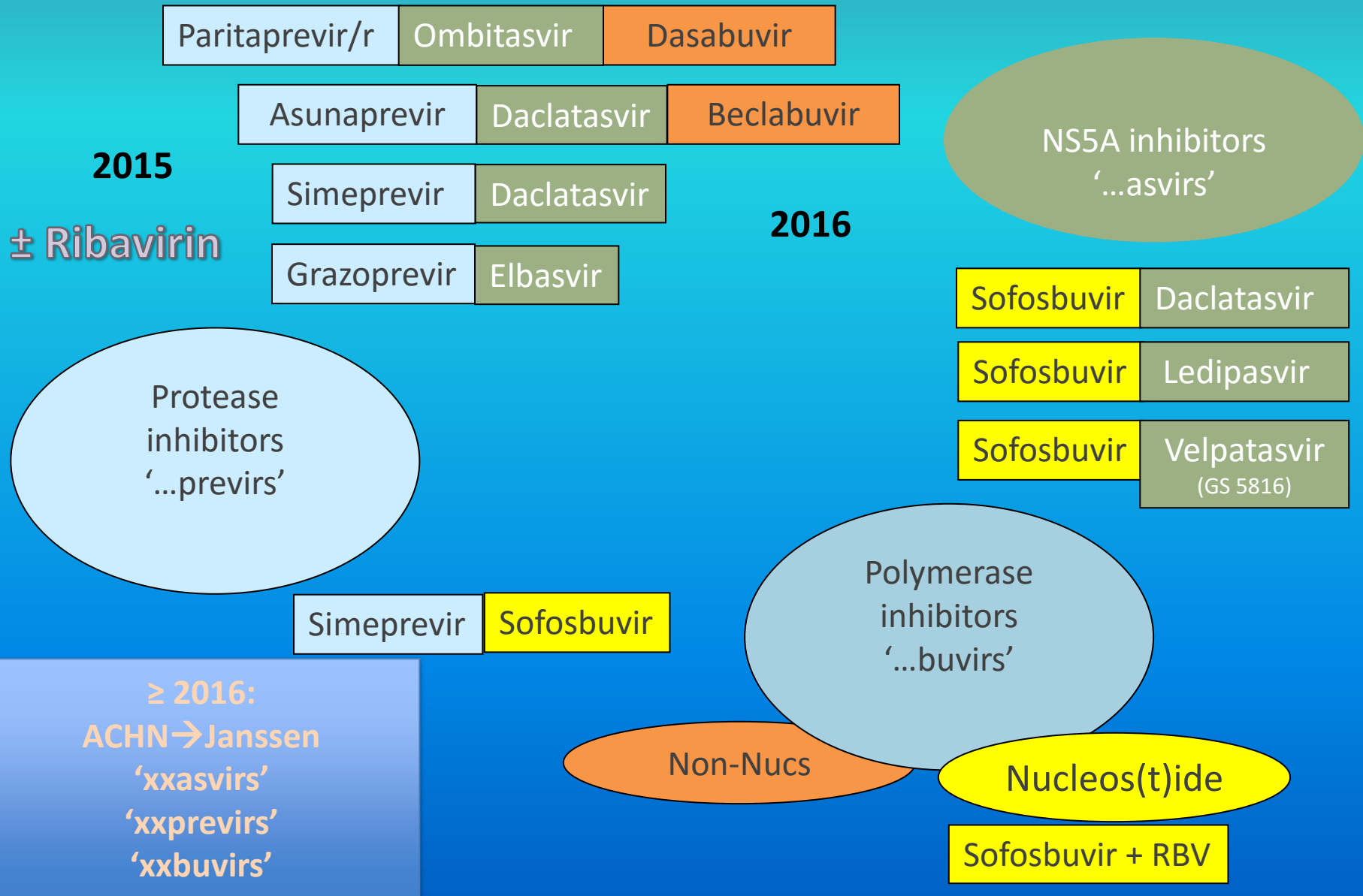
Nel variegato scenario dei pazienti affetti da HCV la quantità e la qualità della vita è molto diversa

**Trattereste un paziente affetto da HCV di 70 anni F0, senza segni di malattia, senza danno epatico??**

Probabilmente il problema futuro di questo paziente non sarà l'HCV

**Gli anglosassoni dicono «FUTILITY» (inutile)**

# IFN-free regimens available to treat HCV



# .... Near future ....

Pangenotypic, fixed dose combination of two or three DAAs, no RBV

**Grazoprevir**  
*Protease inh*

**Elbasvir**  
*NS5A inh*

**MK 3682  
(IDX 21437)**  
*Polym.inh*



**Asunaprevir**  
*Protease inh*

**Daclatasvir**  
*NS5A inh*






**Beclabuvir**  
*Polym.inh*



**ABT-493**  
*Protease inh*

**ABT-530**  
*NS5A inh*

-  NS5A inhibitor
-  NS5B inhibitor (Nucl. or Non Nucl.)
-  Protease inhibitor

**Sofosbuvir**  
*Polym inh*

**GS 5816  
Velpatasvir**  
*NS5A inh*



**Sovaprevir  
(ACH-1625)**  
*Protease inh*

**ACH-3102**  
*NS5A inh*

**ACH-3422**  
*Polym inh.*



## Spunti di riflessione

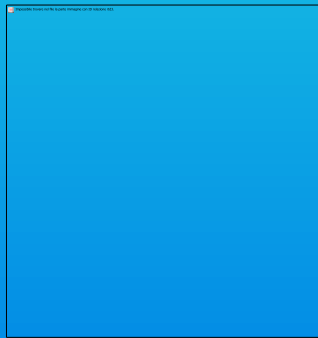
- Alla luce di questi scenari terapeutici le nuove molecole ci consentono di trattare una coorte eterogenea di pazienti
- Quale sarà la reale SVR quando questi trattamenti saranno estesi all'intero universo di pazienti affetti da HCV, inclusi coloro che hanno delle patologie concomitanti (comorbidità) che ne aumentano il rischio di mortalità?

# CASE REPORT



- ✓ Pz maschio
- ✓ 86 aa
- ✓ Infezione da HCV 2a-2b dal 1993; IL 28 CT
- ✓ Epatobiopsia nel 1995 (ECA ad evoluzione cirrotica)
- ✓ Cicli di monoterapia con INF e combinata, con risposta bioumorale e virologica incompleta (ultimo trattamento nel 2003).
- ✓ Anamnesi positiva per emocromatosi; BPCO; ipertensione arteriosa; Diabete mellito di tipo 2.
- ✓ 14/12/2009: apposizione di sutura metallica (gabbia) per esito di frattura pluriframmentata della gamba sn dopo incidente stradale.

- ✓ **Febbraio 2012: comparsa ecografica di nodulo di HCC al III segmento, confermata da indagini strumentali “pesanti” (TC), e successivo trattamento loco-regionale con radio-frequenza il 03/10/2012.**
- ✓ **Ulteriori trattamenti loco-regionali con radio-frequenza ed alcolizzazione (ultimo a Giugno 2014).**



- ✓ **27/04/2015: torna alla nostra osservazione per rivalutazione ematoclinica e strumentale per eventuale impiego di DAA.**

**Alla TC addome superiore non si evidenziano foci attivi per HCC.**



- ✓ Diagnosi: “Cirrosi epatica HCV-correlata. Child-Score A6. Esiti di HCC al III segmento epatico. Ipovitaminosi D. BPCO. DM insulino-dipendente. Ipertensione arteriosa. Ectasia-ateromasia aortica. Blocco di branca dx incompleto”.
- ✓ 27/02/2015: AST 172, ALT 316, PLT 138.000, Hb 12.8, Ferritina 1844, AFP 17.4, CA 19-9 34.

# Spunti di riflessione....



- Questo paziente, in base alle sue caratteristiche cliniche ed anagrafiche, sarebbe da trattare?
- Quali miglioramenti ci si potrebbe attendere con una eventuale terapia innovativa di ultima generazione?

# QUAL'E' LA TERAPIA MIGLIORE PER QUESTO PAZIENTE ?

## SCHEMI TERAPEUTICI "INTERFERON FREE - ALL ORAL"

Linee di Indirizzo AISF – Aggiornamento 22 Settembre 2015

Categorie	SOF+SMV±R				SOF+R				SOF+LDV±R				PAR/OMB/RTV ± DAS ± R					SOF+DCV±R			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1a	G1b	G2	G3	G4 <sup>4</sup>	G1	G2	G3	G4
Cirrosi CP A +/- HCC <sup>1</sup>	12w + R/ 24w			12w + R/ 24w	24w	12/16w	24w	24w	12w + R/ 24w		24w+R	12w + R/ 24w	24w+R	12w+R			24w+R	12w + R/ 24w		24w±R	12w + R/ 24w
Cirrosi CP B +/-HCC <sup>1</sup>	12w + R/ 24w			12w + R/ 24w	24w	12/16w	24w	24w	12w + R/ 24w		24w+R	12w + R/ 24w	24w+R	12w+R			24w+R	12w + R/ 24w		24w±R	12w + R/ 24w
Post OLT <sup>2</sup>	12w + R/ 24w			12w + R/ 24w	24w	12/16w	24w	24w	12w+R			12w+R	24w+R	24w+R			24w+R	12w + R/ 24w		12w + R/ 24w + R	12w+R
Manifestazioni extra-epatiche <sup>3</sup>	12w±R			12w±R	24w	12w	24w	24w	12w±R		12w+R	12w	12w+R	12w			12w+R	12w±R		12w	12w±R
≥ F3 <sup>4</sup>	12w±R			12w±R	24w	12w	24w	24w	12w±R		12w+R	12w	12w+R	12w			12w+R	12w±R		12w	12w±R
In lista per trapianto epatico <sup>5</sup>	12w + R/ 24w			12w + R/ 24w	48w*	12/16w	24w	48w*	12w+R			12w+R	24w+R	12w+R			12w+R	12w+R		12w+R	12w+R
Post trapianto di organo solido o midollo <sup>6</sup>	12w±R			12w±R	24w	12/16w	24w	24w	12w±R			12w+R	24w+R	12w+R			12w+R	12w±R		12w ± R/ 24w ± R	12w+R
≤ F2 <sup>7</sup>																					

  Ottimale
   Subottimale
   Sconsigliata



## SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA

✓ 18/05/2015: Inizia TERAPIA con DAAS

SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA 1000 mg/die

Dopo 4 settimane : HCV-RNA 35 UI/ml

Dopo 12 settimane: HCV-RNA assente

MA

07/11/2015 : Il paziente si ricovera per F.U.

Dopo 24 settimane: HCV-RNA 5.530 UI/ml





La malattia è ripresa in maniera attiva

La terapia non ha sortito l'effetto di prevenzione

11 marzo: ricovero ospedaliero c/o ns divisione per comparsa di HCC plurifocale tra V° e VI° segmento

14 marzo: TACE!!

15 marzo: dimissione ... suggerito controllo ematoclinico/strumentale.

**FALLIMENTO CLINICO-TERAPEUTICO  
E/O**

**FALLIMENTO ECONOMICO?**

# Vorrei discutere insieme a Voi perché...

- ❑ Le regole sono un punto di partenza e non di arrivo.
  - ❑ Non ci sono dati definitivi.
- ❑ I dati clinici provenienti da coorte di pz stranieri non rispondono a quella della nostra esperienza!!!
- ❑ Più parliamo, più comunichiamo, meglio facciamo.



