



# Epatite Cronica da HCV

## Storia Naturale, Prognosi e Terapia



**Guido A. Gubertini**

Il Divisione di Malattie Infettive

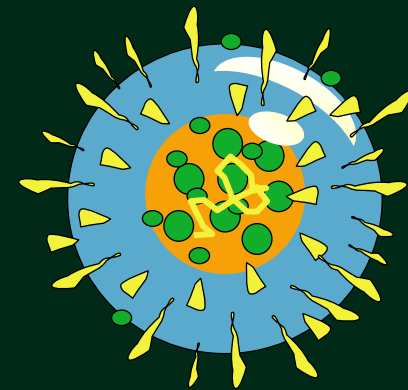
U. S. Malattie del Fegato

Ospedale "L. Sacco" - Milano



# Virus dell'Epatite C

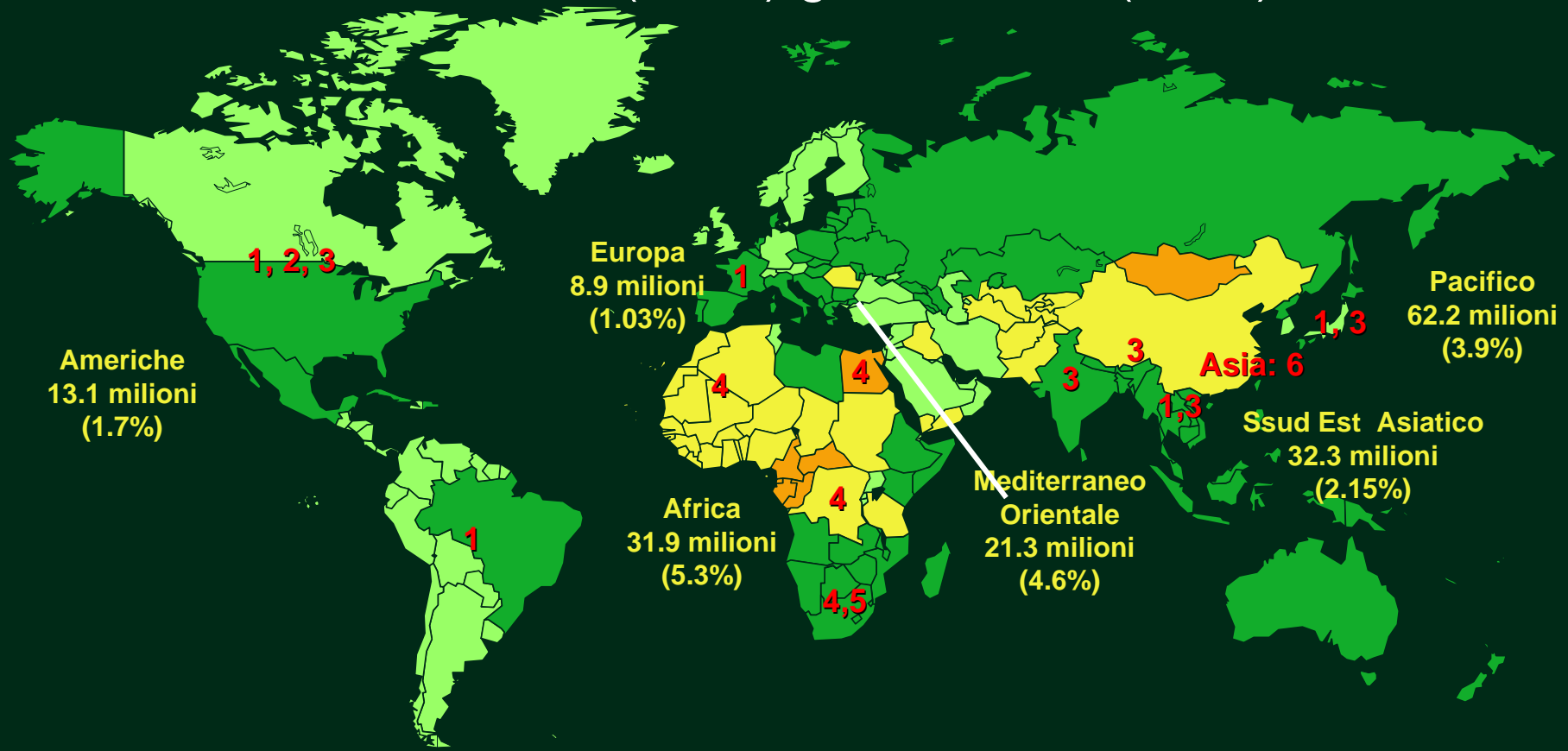
- RNA a singola elica positiva
  - Famiglia Flaviviridae
  - Sferica, con envelope
- Grande diversità genetica
  - Sei genotipi: 1 - 6
  - Multipli sottotipi: a, b, c, etc
  - Le sequenze virali possono essere usate per evidenziare una fonte comune di infezione



|— ~ 50 nm —|

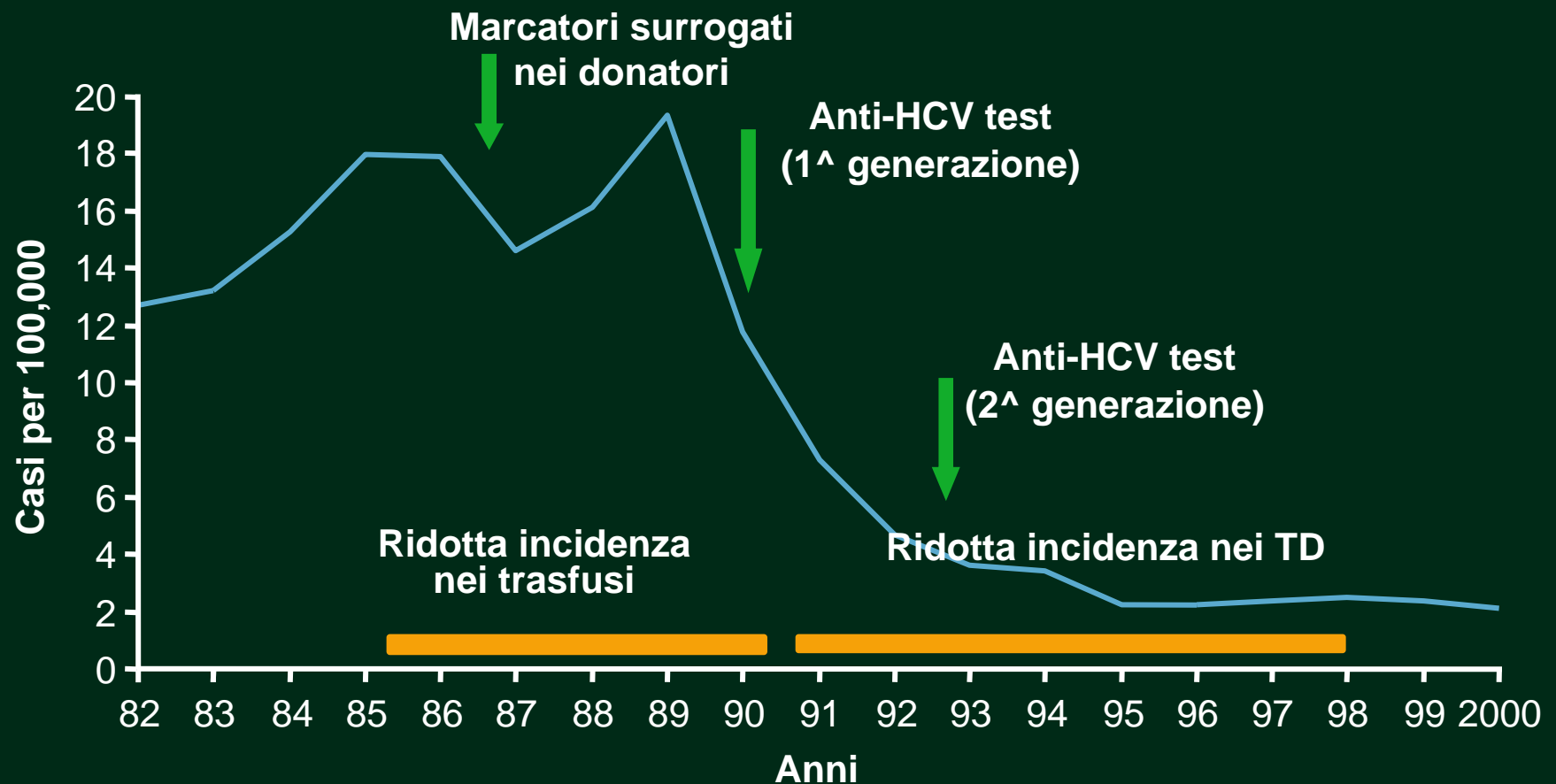
# Epatite C: Un'epidemia Mondiale

- Stimati ~ 170 milioni (3.1%) globalmente (2003)



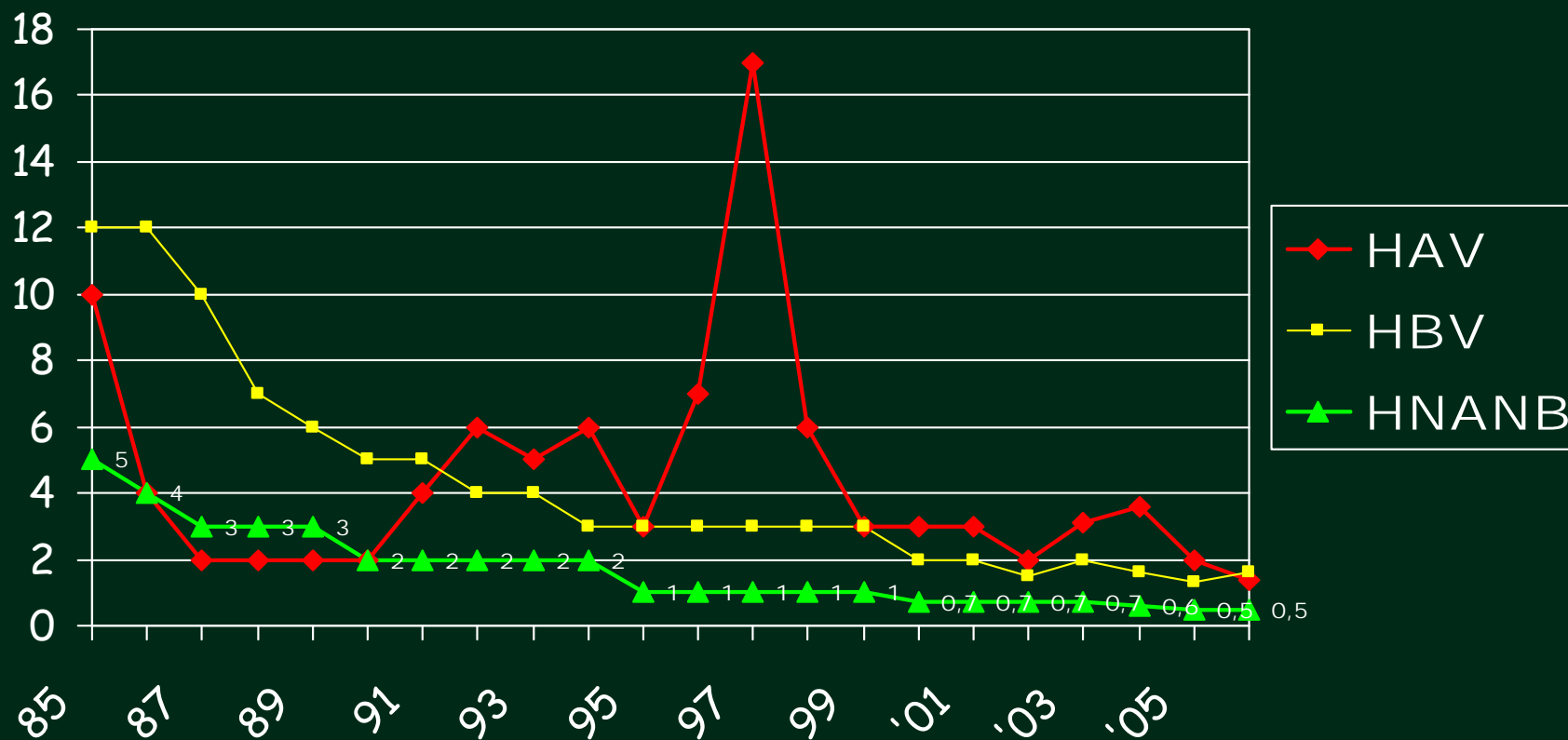
World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence: update. 2003. Farci P, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:103-126. Wasley A, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:1-16.

# Incidenza di Epatite Acuta da HCV in Pazienti Trasmessi e TD



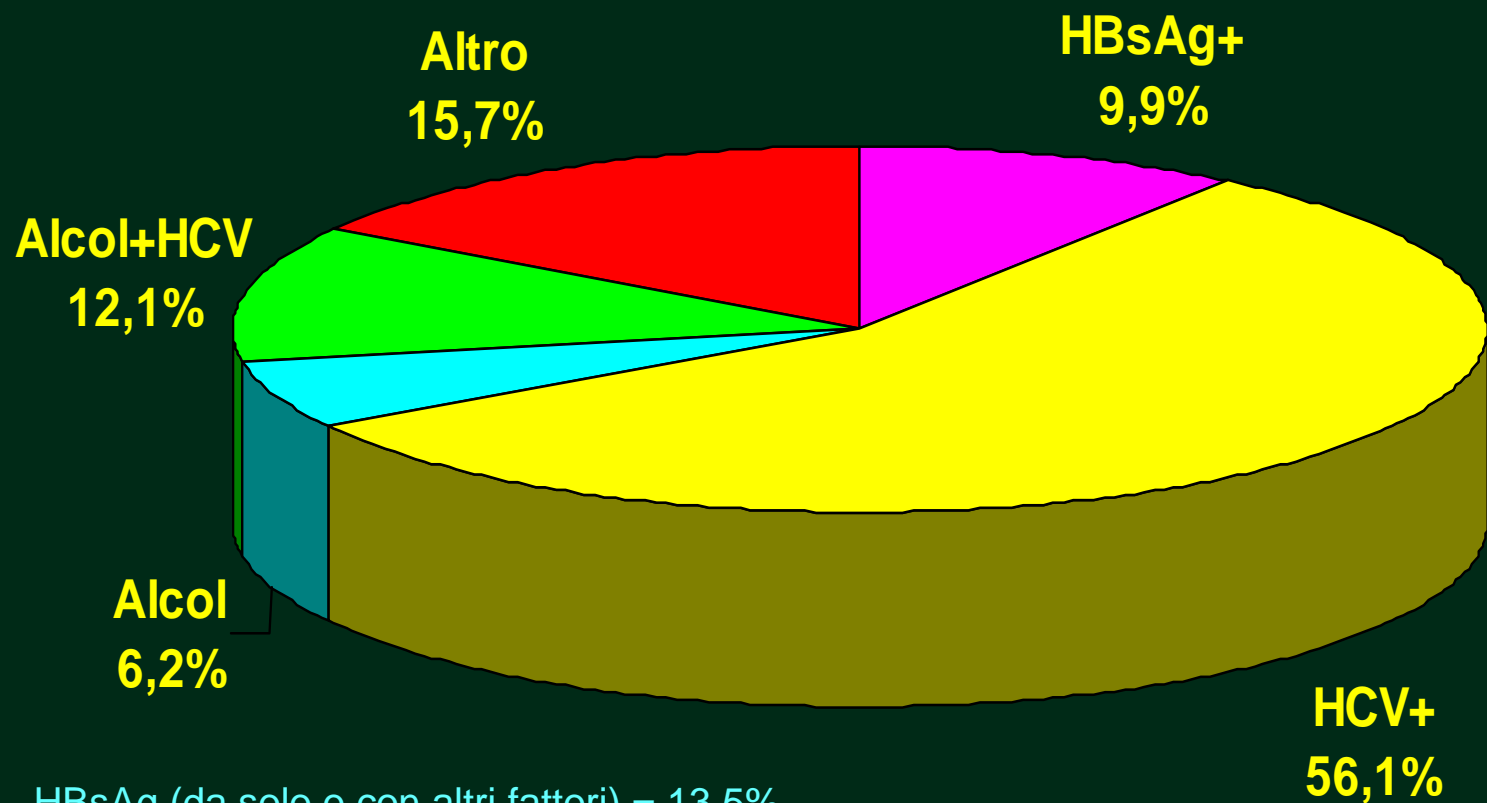
Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/101/101\\_hcv.ppt](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/101/101_hcv.ppt). Accessed April 10, 2007.

# TASSI DI INCIDENZA (x 100.000 1985-2006)



Seieva 2008

# EPATOPATIE CRONICHE: prevalenza dei diversi fattori eziologici in 9997 soggetti, Italia 2001\*



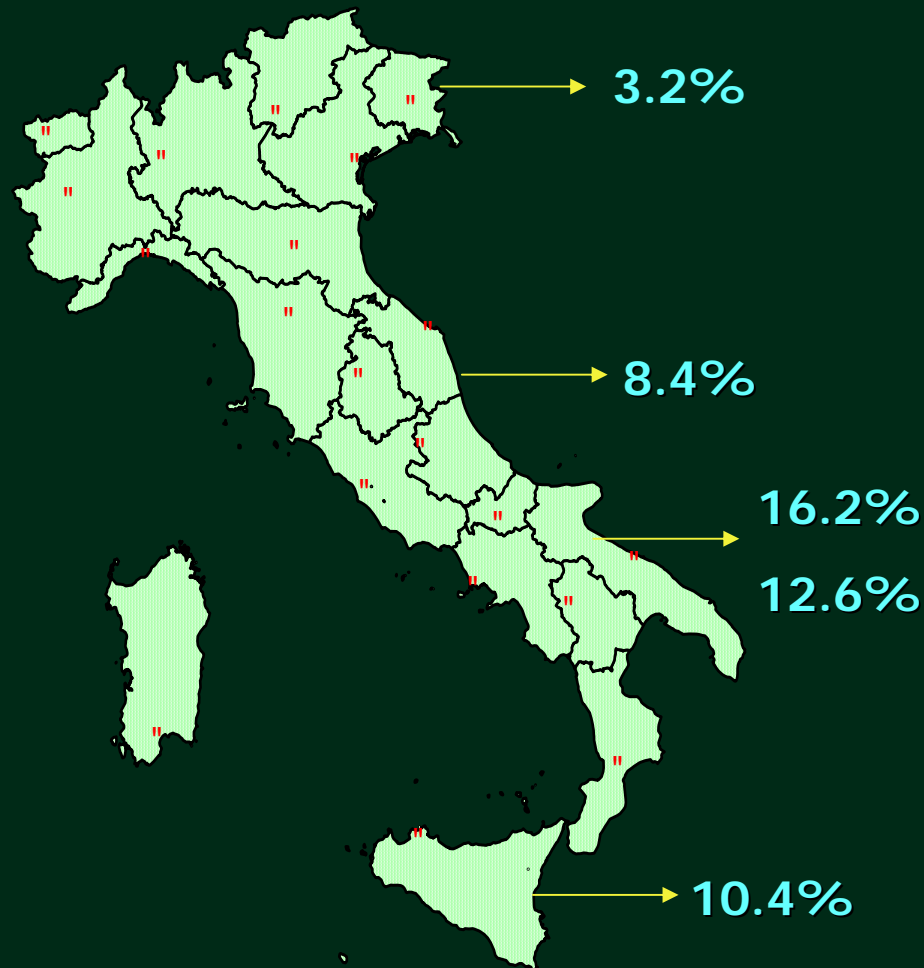
HBsAg (da solo o con altri fattori) = 13,5%

HCV (da solo o con altri fattori) = 70,3%

Alcol (da solo o con altri fattori) = 20,5%

\*E. Sagnelli, T. Stroffolini, P. Almasio A, Mele.

# Prevalenza di HCV in Italia



La prevalenza di HCV in Italia sembra essere strettamente correlata all'età.

Molto bassa nelle fasce inferiori di età:  
bambini e adolescenti (0.4%)

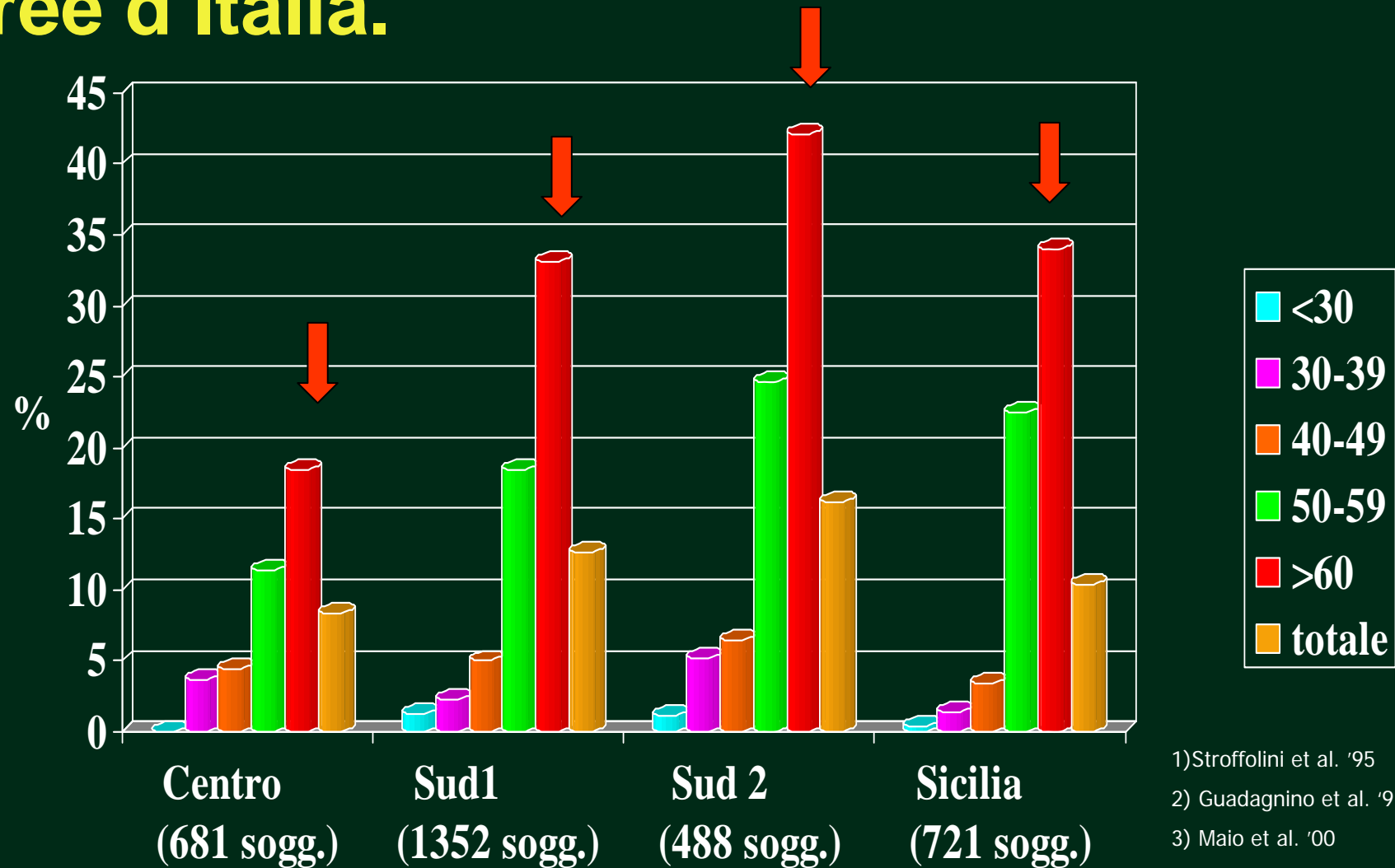
Nei donatori di sangue: 1.7%

Nella popolazione generale:

3.2-16.2%

Età più avanzate: 18-42%

# Prevalenza età-specifica in diverse aree d'Italia.



- 1) Stroffolini et al. '95
- 2) Guadagnino et al. '97
- 3) Maio et al. '00
- 4) Di Stefano et al. '02

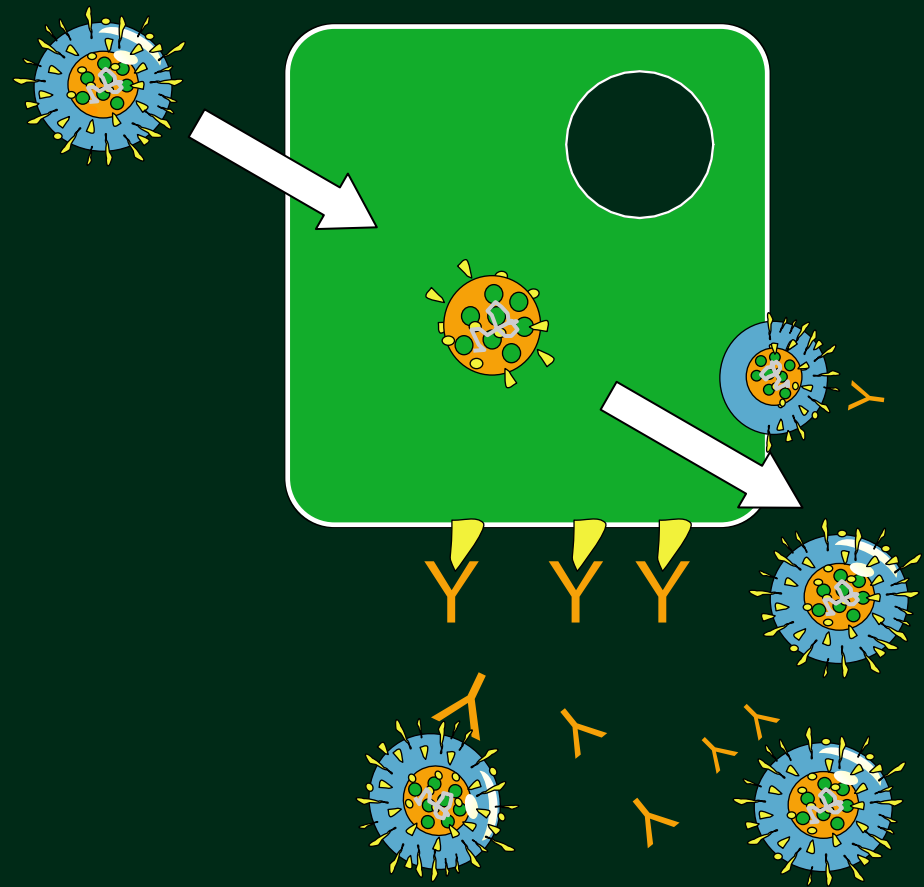
# Fattori di rischio

- Uso di droghe e.v.
- Trasfusioni, trapianti da donatori infetti
- Esposizione occupazionale al sangue
  - needle sticks
- Iatrogena
- Nati da madre HCV+
- Rapporti sessuali con partner infetto
  - Partner multipli
- Via parenterale inapparente (tatoos, piercings etc)

# STORIA NATURALE

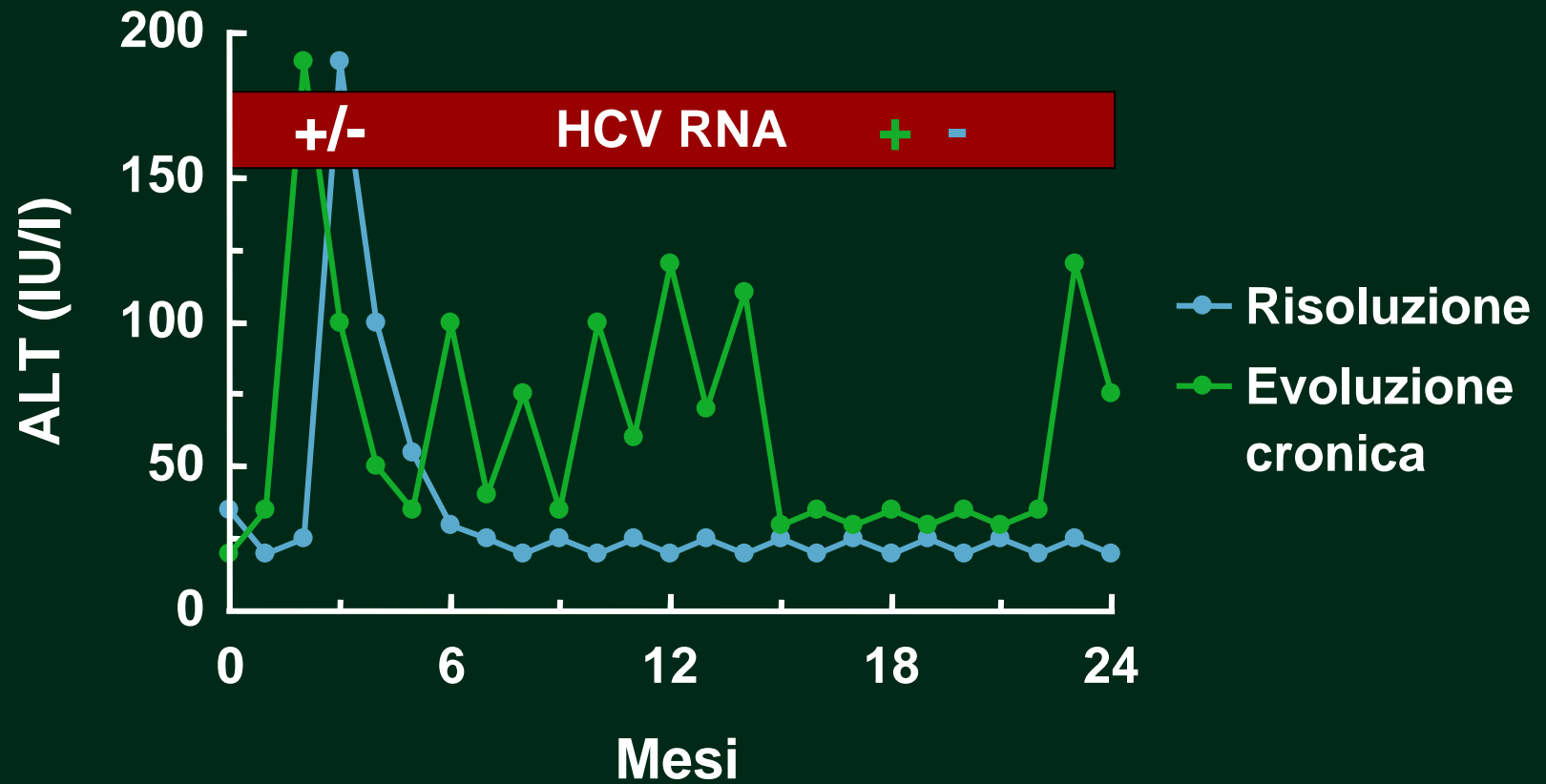
# Gli anti-HCV Non Proteggono I Pazienti Da Ulteriori Infezioni

- HCV infetta la cellula
- Le proteine di HCV sono espresse sulla superficie degli epatociti
- L'ospite produce anticorpi verso le proteine di HCV
- A differenza di HBV questi anticorpi non conferiscono immunità



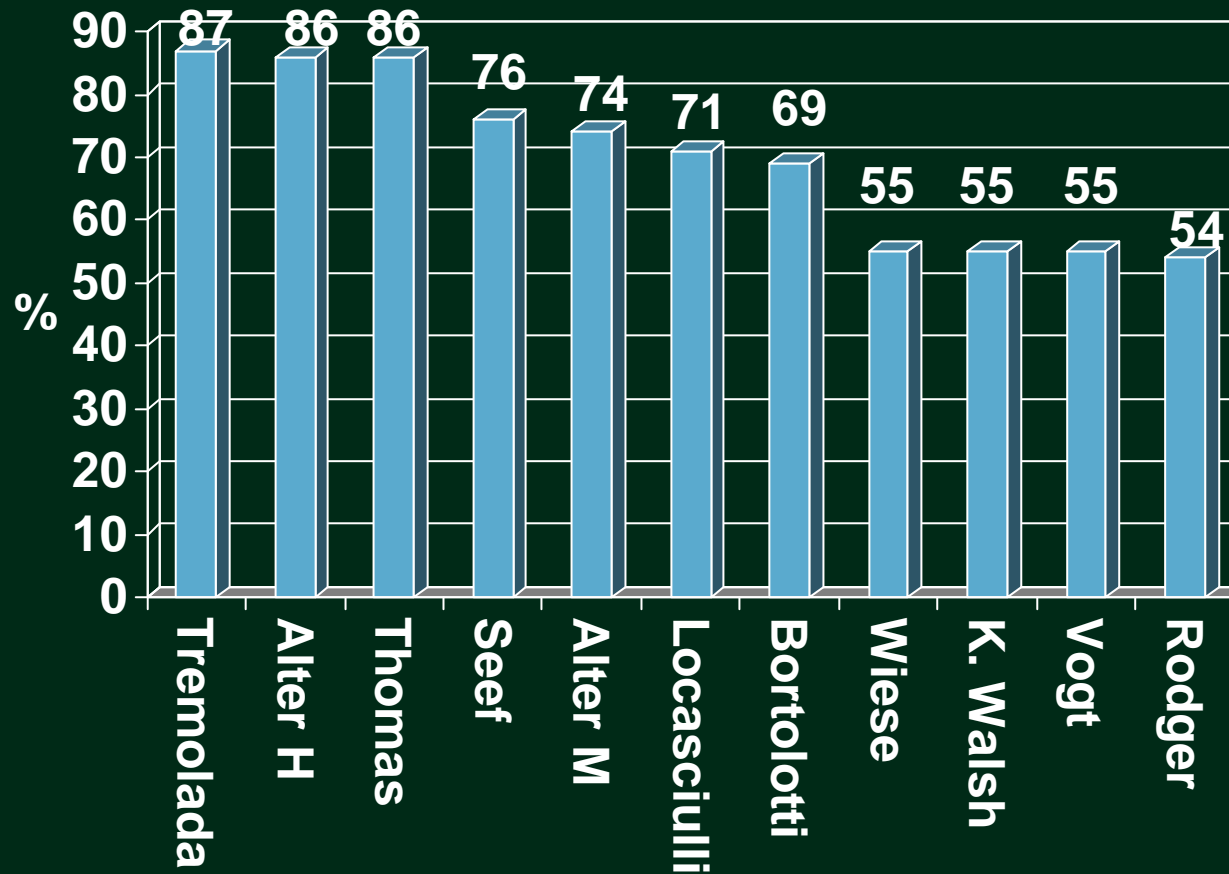
# EPATITE C

## *Risposta all'infezione acuta*



# Tasso di cronicizzazione in pazienti infettati da HCV: studi prospettici.

• GUARIGIONE (%): 13 14 14 24 26 29 31 45 45 45 46



# Esito a lungo termine dell'infezione da HCV

## *Studi retrospettivi*

Autore	Paese	#Pts	Intervallo da espos. (aa)	Cirrosi (%)	HCC (%)	Liver death (%)
Kiyosawa	Giappone	231	10 – 29	35.1	23.4	NR
Tong	USA	131	14 – 28	51.0	10.6	15.3
Yano	Giappone	70	NR <sup>^</sup>	50.0	NR	NR
Niederrau	Germania	838	9 – 22	16.8	2.0	3.7
Gordon*	USA	215	19	55.0	3.7	NR
Gordon**	USA	195	20	21.0	1.0	NR

\* Transfusion ;

\*\* Community – Acquired;

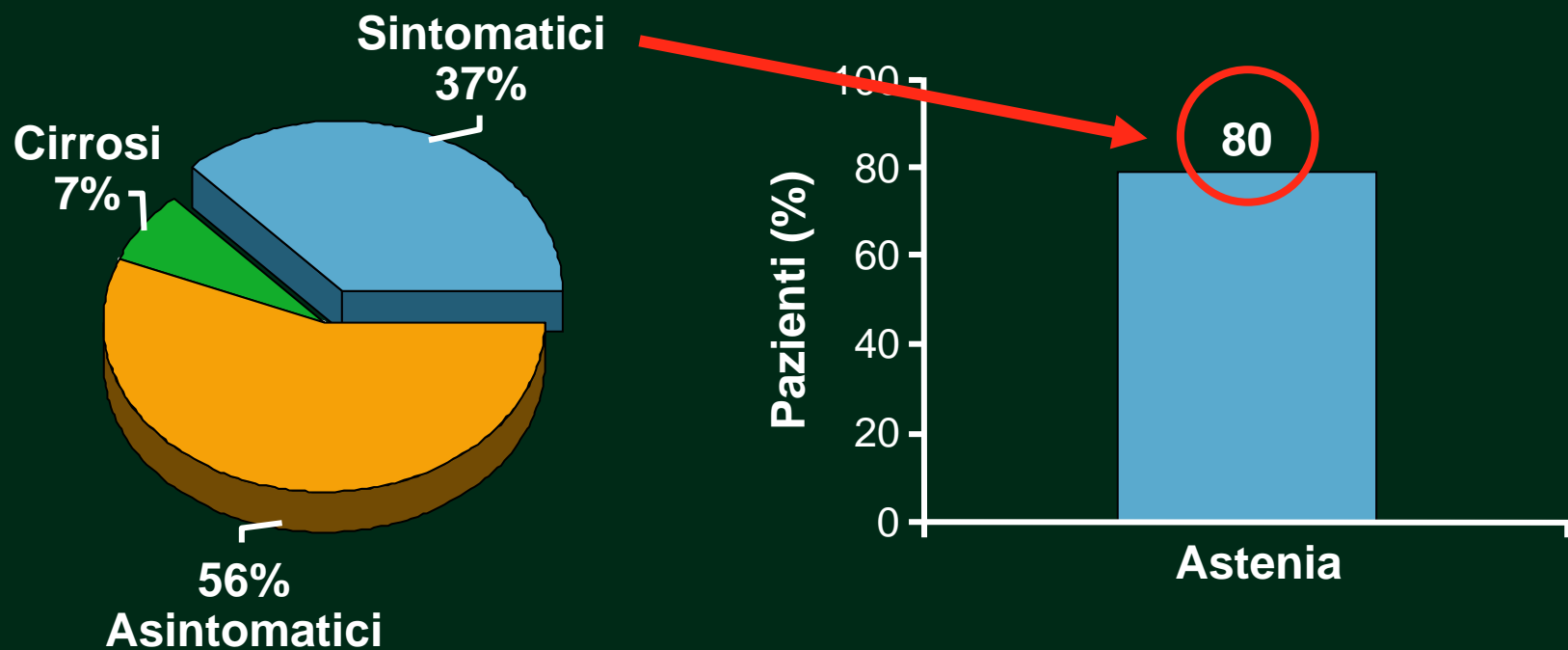
<sup>^</sup> Not reported

# Storia naturale di HCV : Esito a distanza dell'infezione

<i>Post-transfusion (117 pts) Tremolada, 99</i>	<i>Anti-D Ig (1018 F pts) Wiese, 00</i>	<i>Anti-D Ig (704 F pts) K.-Walshe 99</i>	<i>Community acquired (45 pts) Bortolotti, 99</i>
---	---	---	---

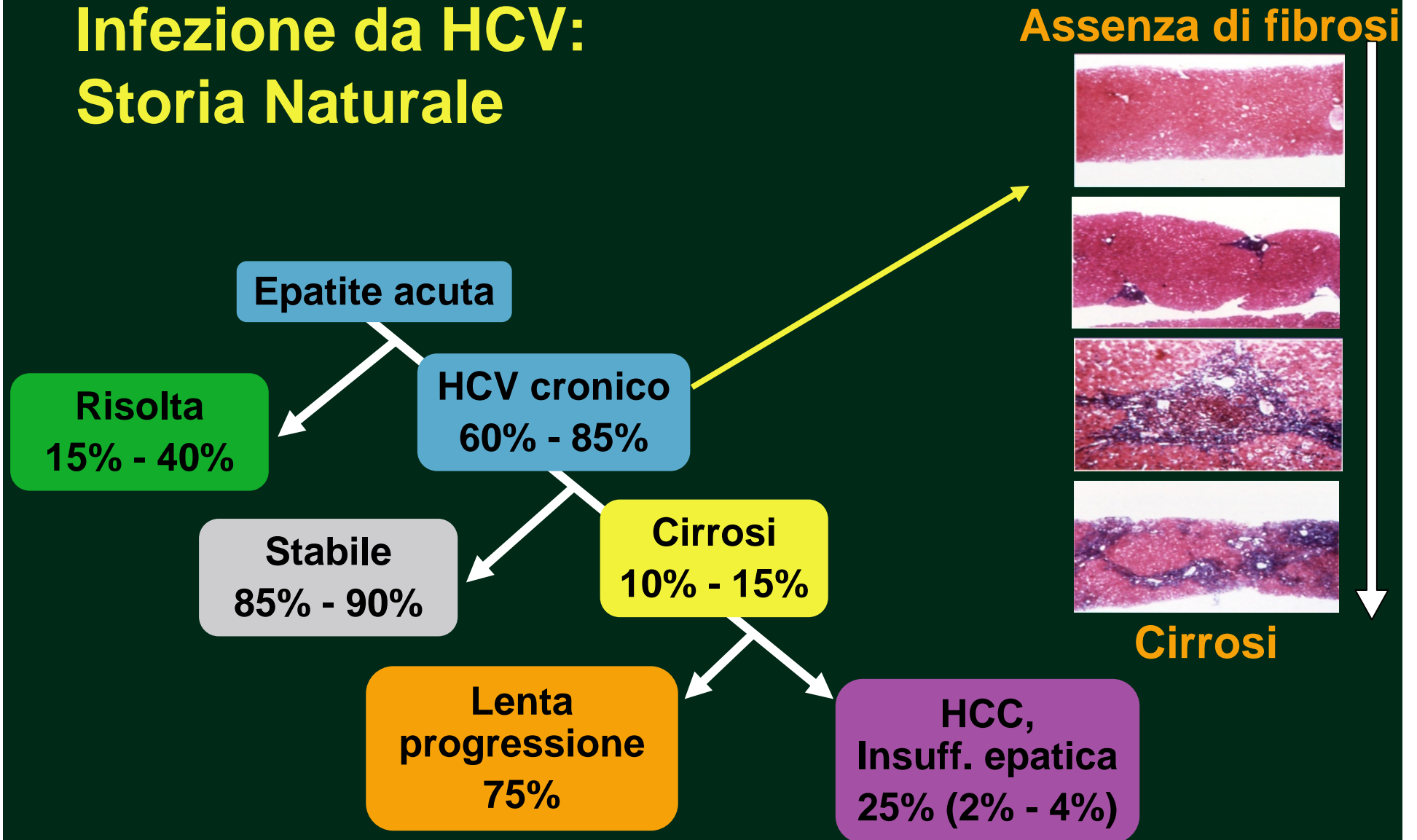
Follow up	20 yrs	25 yrs	17 yrs	20 yrs
Liver deaths	7.5 %	4.1	0	//
CH	50.0 %	nr	96%	3.0 %*
<b>Cirrhosis</b>	<b>23.0 %</b>	<b>17.0%</b>	<b>2.0%</b>	<b>2.0 %</b>
<b>Decompensation</b>	<b>10.0 %</b>	<b>nr</b>	<b>0</b>	<b>//</b>
HCC	5.0 %	nr	0	//

# Sintomi, o mancanza di, nell'infezione cronica da HCV.



Unpublished data from MCV Hepatitis Program, 1995.

# Infezione da HCV: Storia Naturale



NIH Management of Hepatitis C Consensus Conference Statement. June 10-12, 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116.html>. Accessed April 10, 2007.

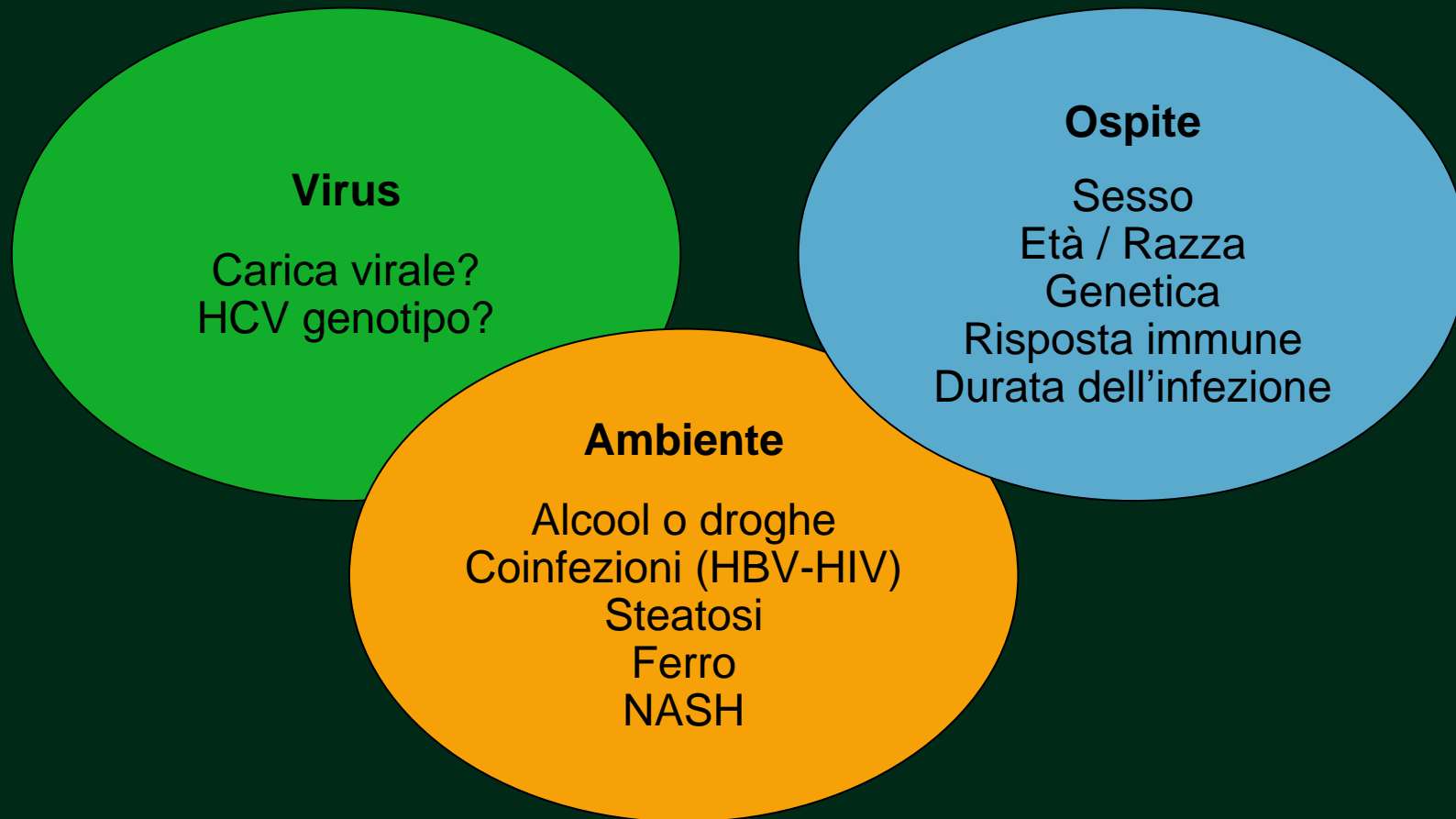
# **Epatite cronica da HCV**

- **Caratterizzata da rialzo fluttuante delle ALT e da presenza di HCV-RNA sierico**
- **Esistono soggetti con persistenza della viremia, ma assenza di attività biochimica (portatori asintomatici?).**
- **Evoluzione particolarmente veloce verso quadri di malattia epatica grave nei pz HIV positivi**

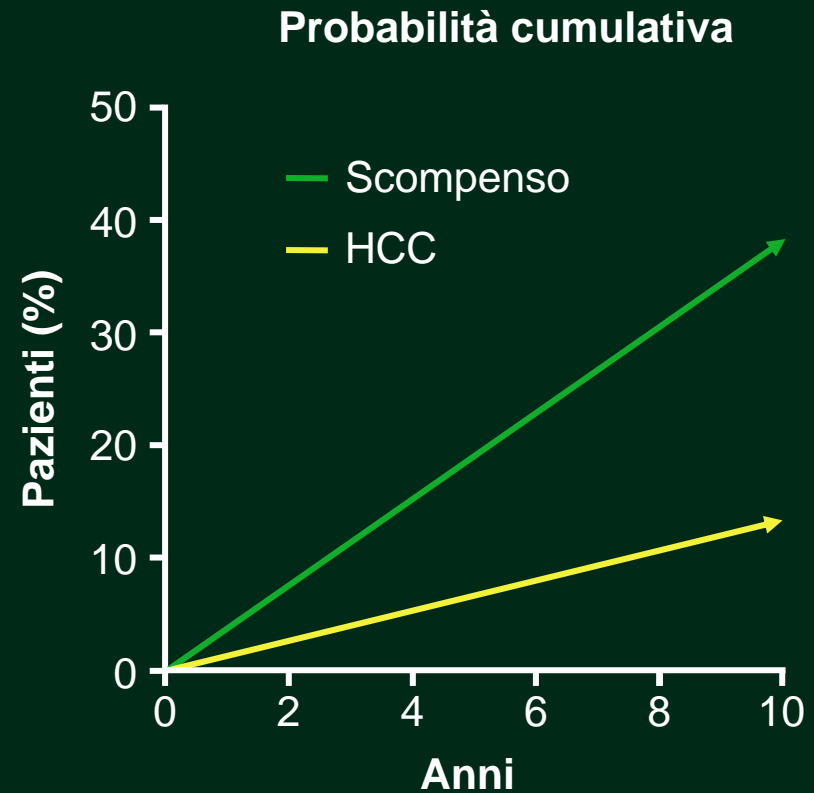
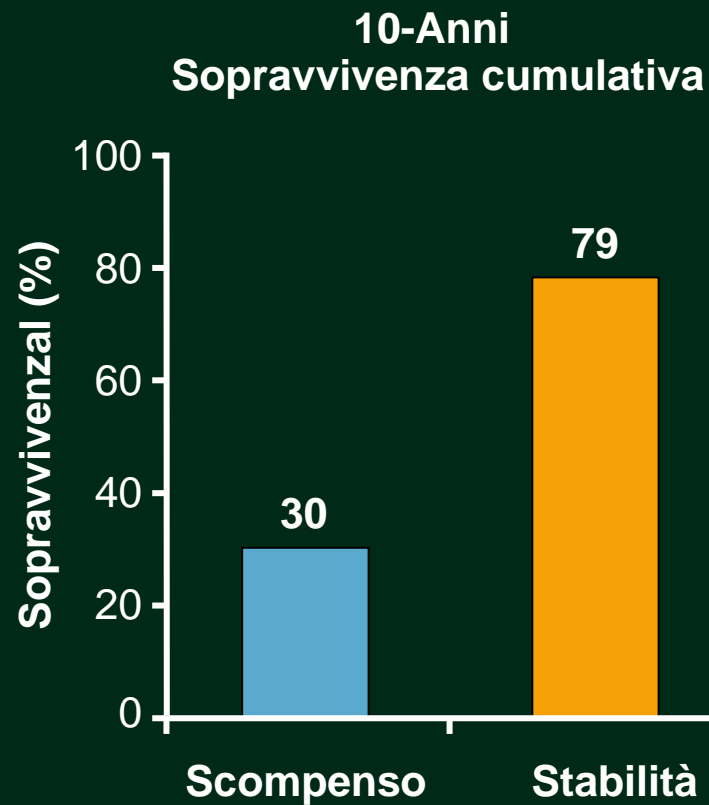
# MANIFESTAZIONI EXTRAEPATICHE DI HCV

- Segni e sintomi correlabili ad un' origine immunitaria
- Possibili sindromi:
  - Sicca syndrome
  - Lichen planus
  - Glomerulonefrite
  - Linfoma
  - Porfiria cutanea tarda
  - Disordini psicologici (depressione)
  - **Crioglobulinemia mista essenziale**: fino a metà dei pz HCV pos possono risultare crioglobulinemici, tuttavia la patologia correlata è rara.

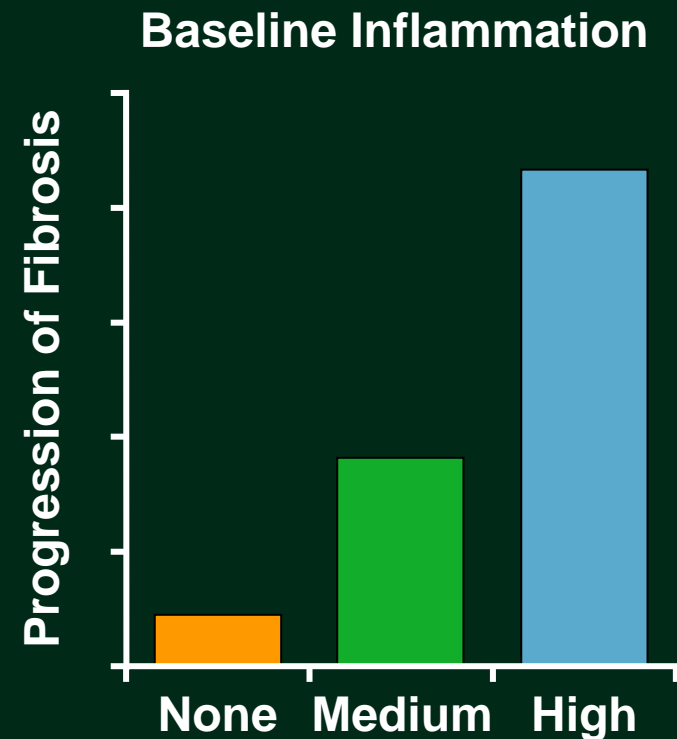
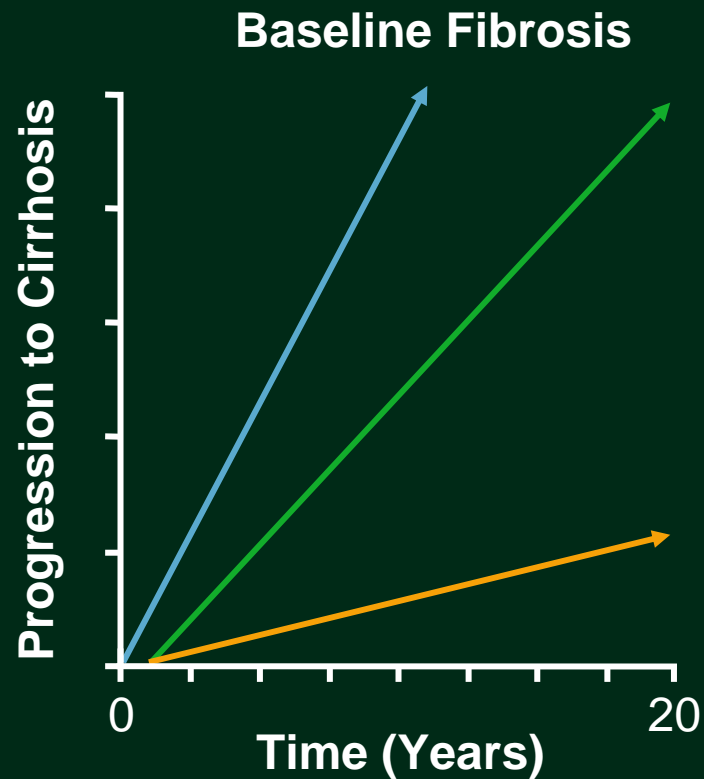
# Fattori Che Possono Influenzare La Progressione Dell'Infezione da HCV



# Sopravvivenza e Scompenso Epatico Nei Pazienti Con Cirrosi HCV +

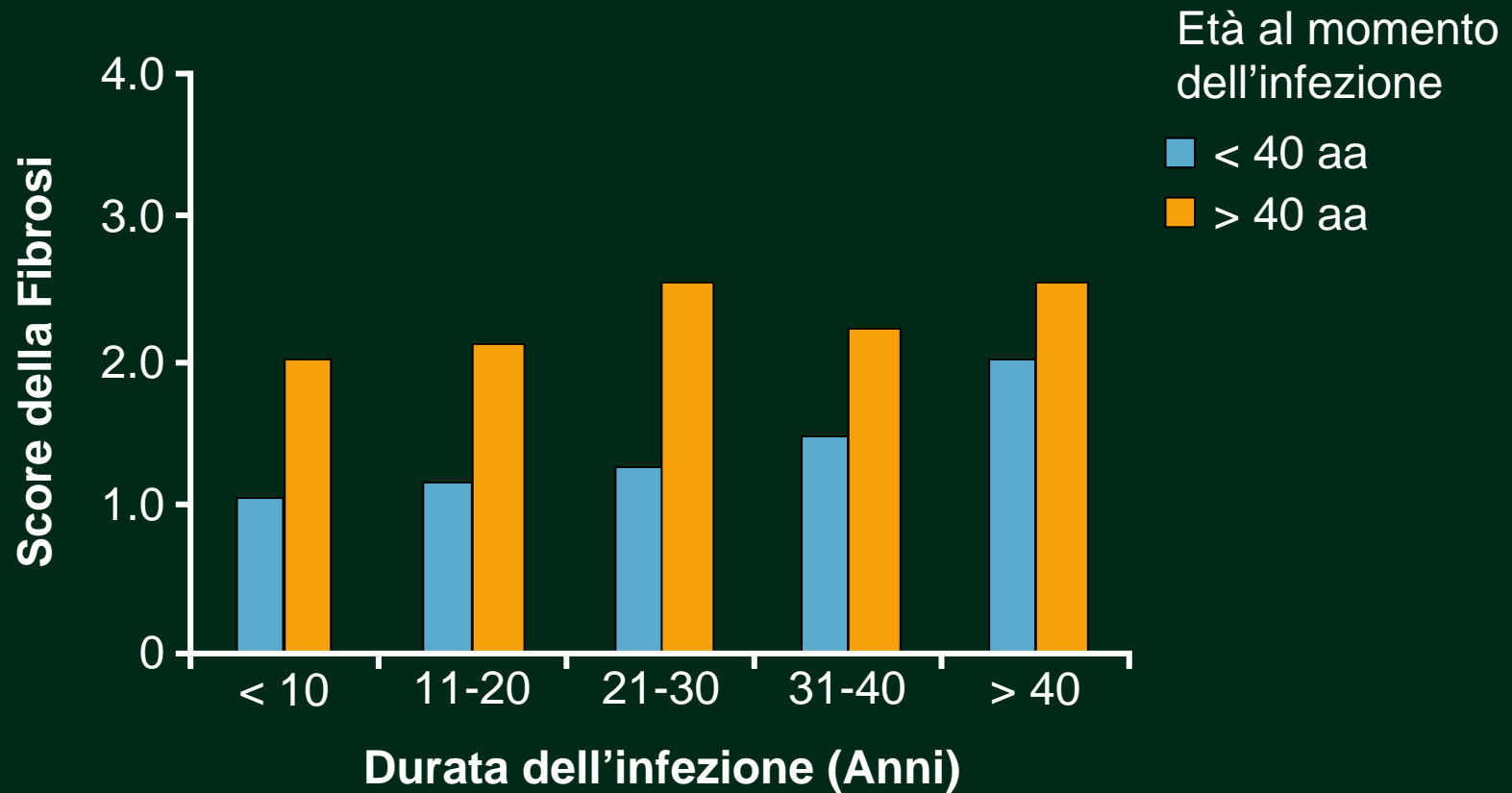


# La Progressione a Cirrosi Dipende dal Livello iniziale di Fibrosi & Flogosi

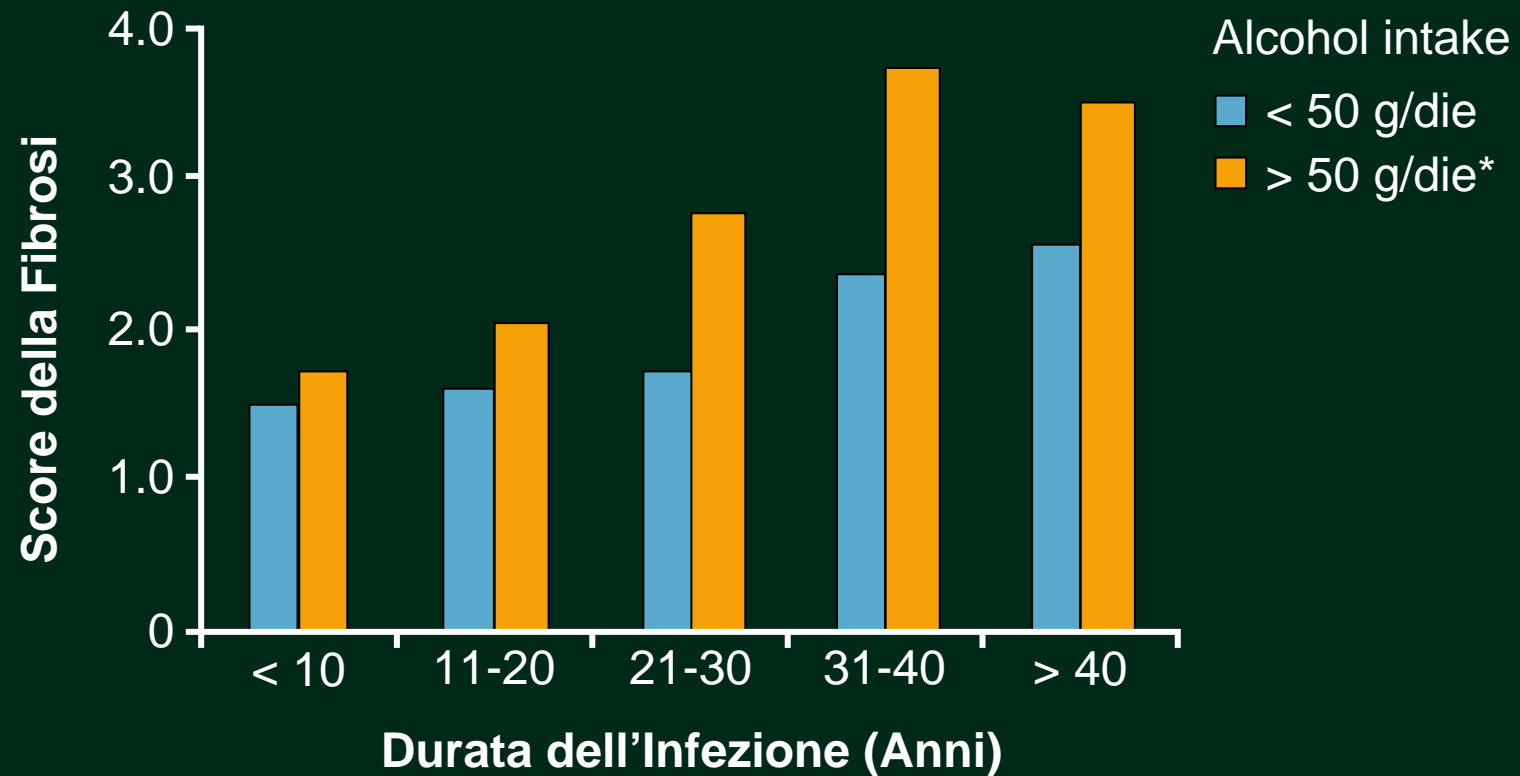


Yano M, et al. Hepatology. 1996;23:1334-1340.  
Ghany MG, et al. Gastroenterol. 2003;124:97-104.

# Effetto dell' Età al Momento dell'Infezione sul Peggioramento della Fibrosi da HCV nel Tempo



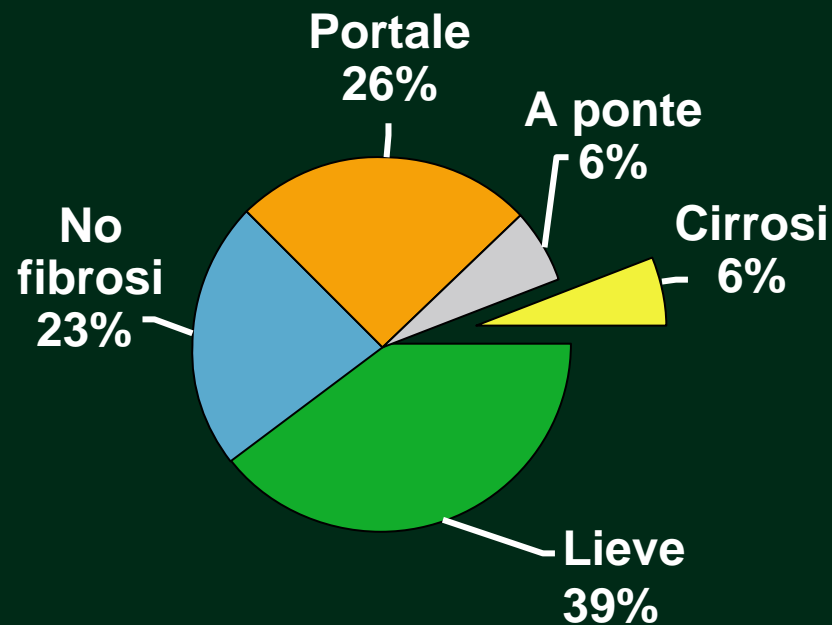
# Effetto del Consumo di Alcool sulla Progressione della Fibrosi da HCV



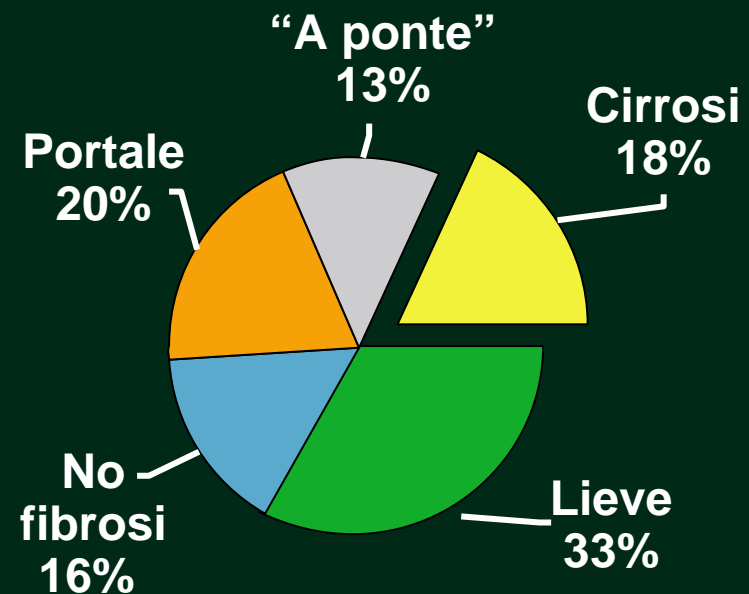
\*50 g  $\approx$  3.5 drinks.

Poynard T, et al. Lancet. 1997;349:825-832.

# ALT Normali Associate Con Malattia Epatica Più Lieve e Minore Fibrosi



ALT Normali



ALT Elevate

# Test plasmatici di Virologia Molecolare

**Test qualitativi**  
Alta sensibilità  
( $\leq 50$  IU/mL)

E' presente l'HCV?

**Test quantitativi**  
Cutoff di rilevabilità > qualitativi

Quanto è presente?

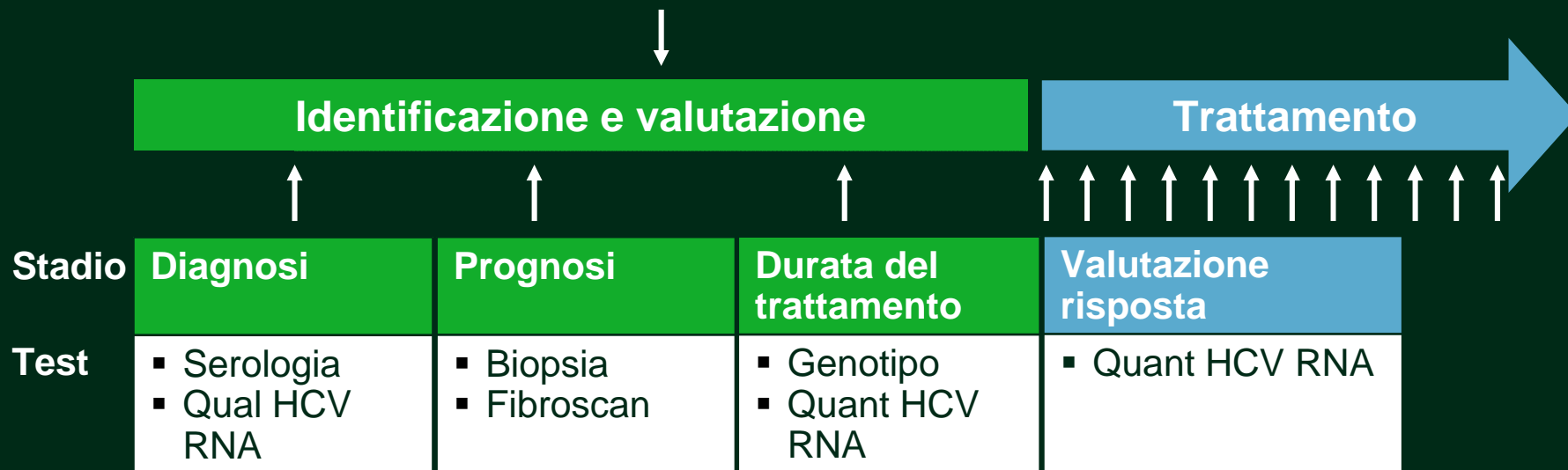
**Test  
Genotipici**

Che tipo di HCV ?

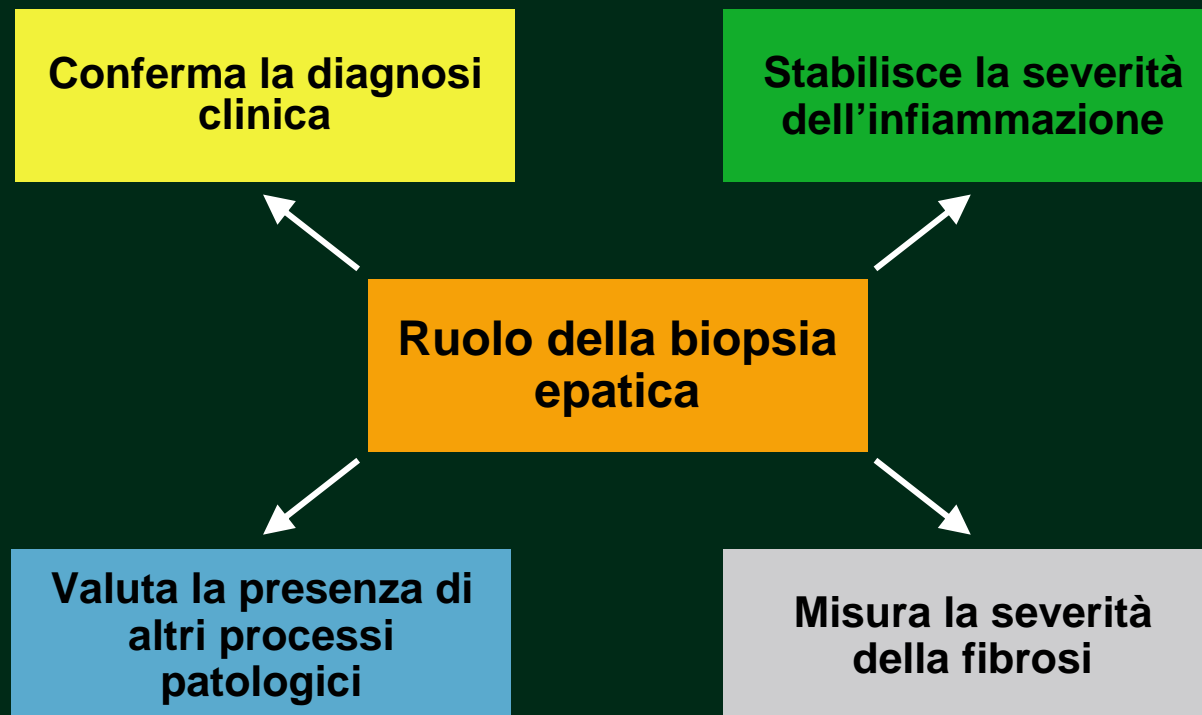
# Significato clinico del genotipo

- Alta diversità genetica fra i vari genotipi: 1→6
  - Vari sottotipi: a, b, c, etc
- Il genotipo è il miglior predittore di risposta
  - Genotipo 1: minore risposta alla terapia
- Determina la dose e la durata del trattamento
  - Genotipo 1: 48 sett. di peg-IFN alfa + RBV 1000-1200 mg
  - Genotipo 2/3: 24 sett. di peg-IFN alfa + RBV 800 mg
- E' fondamentale determinarlo prima di trattare il paziente.

## Decisione di Trattare



# Biopsia epatica per la Diagnosi e la Classificazione dell'Epatopatia



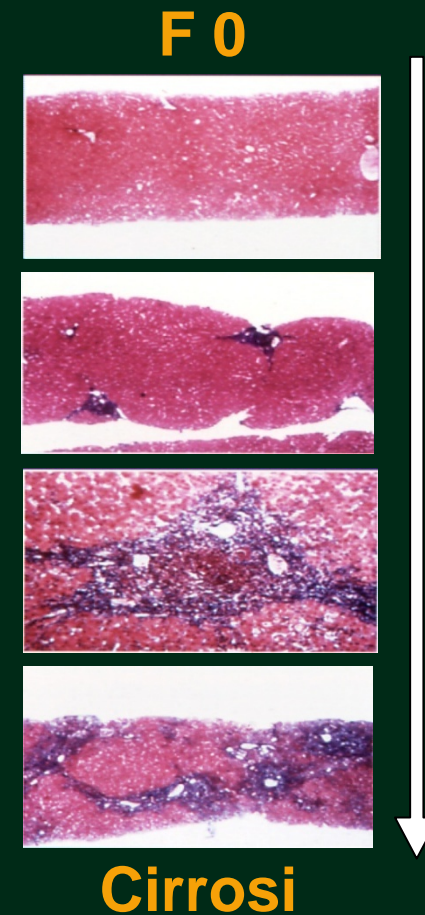
# Progressione Istologica Monitorata con la Biopsia Epatica

## Infiammazione (Grading)

- Misura la gravità e l'attività di malattia
- 0-4 (METAVIR)
- Infiammazione → Cicatrici → Fibrosi

## Fibrosi (Staging)

- Quantità e distribuzione dei setti fibrosi
- 0-4 (METAVIR)
- Stadio 4 = cirrosi
- Indica progressione di malattia a lungo termine



# Test non Invasivi Alternativi alla Biopsia per Monitorare la Fibrosi

- Non approvati dall' FDA
- Markers sierologici
  - *FibroTest, FIBROSpect, FIBROSpect II*
- Misura dell'Elastanza Epatica
  - Ultrasuoni (*FibroScan*)

# FIBROSCAN



**COMPOSTO DA:**

- **SONDA**
- **SISTEMA ELETTRONICO**
- **UNITA' DI CONTROLLO**

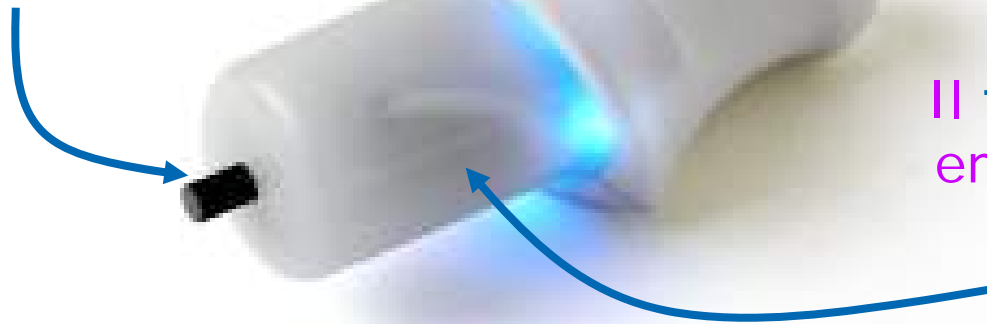


## SONDA DEL FIBROSCAN

### LA SONDA FUNZIONA COME:

- GENERATORE DI ONDE ELASTICHE A BASSA FREQUENZA (50 Hz - 1m/sec)
- TRASDUTTORE DI ULTRASUONI (5MHz - 1500 m/sec)

**Il vibratore**  
Induce l'onda  
elastica



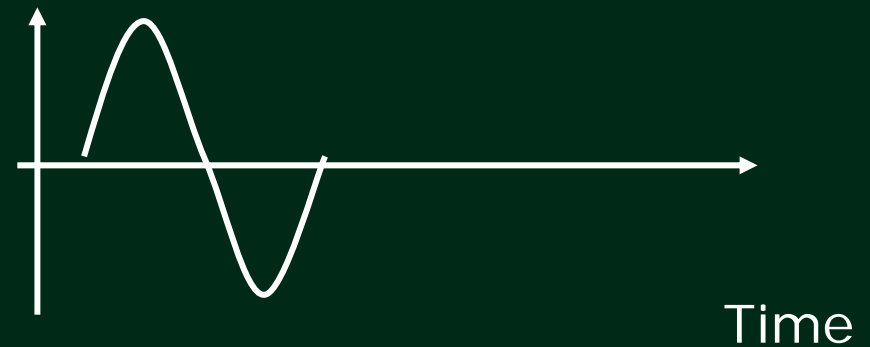
**Il transduttore**  
emette e riceve  
ultrasuoni

## ANALISI TRAMITE US DELLA PROPAGAZIONE DELL'ONDA ELASTICA

Una vibrazione di media ampiezza è trasmessa al tessuto epatico, producendo un'onda elastica che si propaga al parenchima epatico.



Onda elastica (50 Hz - 1m/sec)



Ultrasuoni (5 MHz - 1500 m/sec)

Contemporaneamente la sonda acquisisce gli echi che segnano la propagazione dell'onda, misurandone la velocità che è direttamente proporzionale alla rigidità.

# SOFTWARE DEL FIBROSCAN

M-MODE A-MODE

ELASTOGRAMMA

DATI  
DEL  
PAZIENTE

**FibroScan<sup>®</sup> LAB**

Lastname **SMITH**

Firstname **JOHN**

Code **A12478**

Birthdate

Operator **BROWN**

Date **29/01/04 15:03**

Examination time **00:02:24**

Stiffness (KPa)

**3.4**

IQR (KPa)	CS (KPa)
<b>0.3</b>	<b>3.3</b>
S. Rate	
<b>100%</b>	

RISULTATO

• IQR/LSM

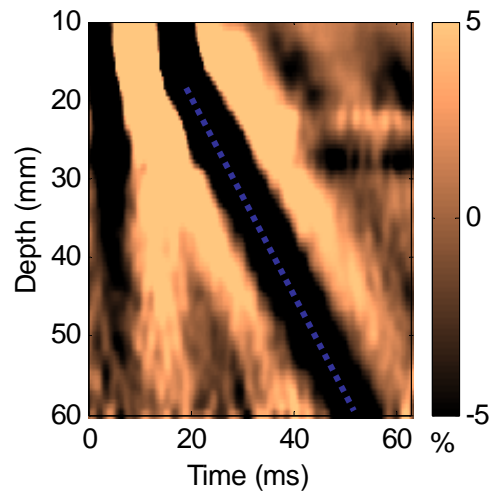


## CORRELAZIONE TRA VELOCITA' DELL'ONDA RIGIDITA' E FIBROSI

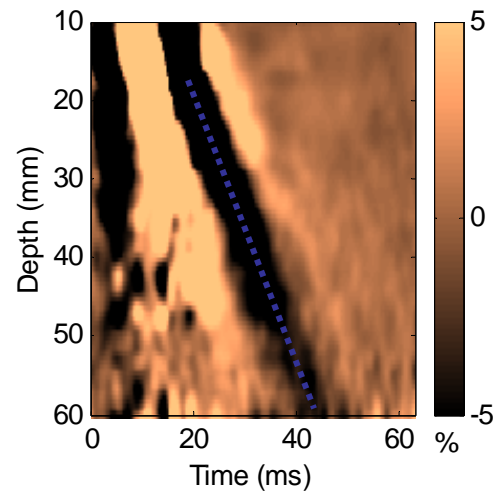
$V_s = 1.0 \text{ m/s}$   
 $E = 3.0 \text{ kPa}$

$V_s = 1.6 \text{ m/s}$   
 $E = 7.7 \text{ kPa}$

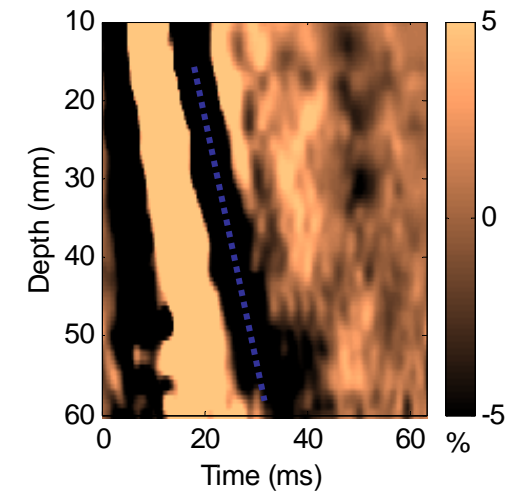
$V_s = 3.0 \text{ m/s}$   
 $E = 27.0 \text{ kPa}$



F0



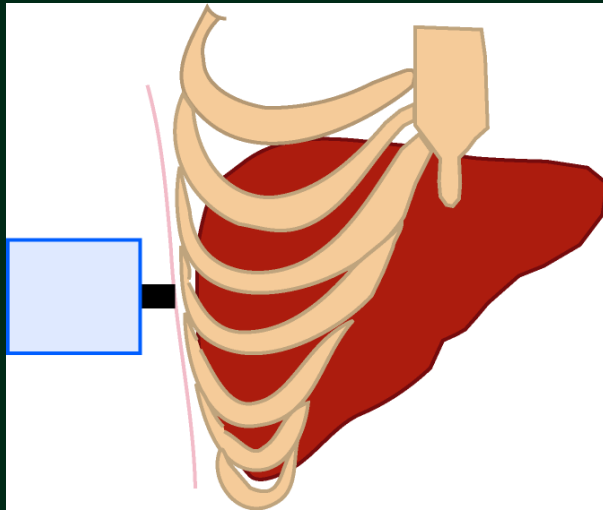
F2



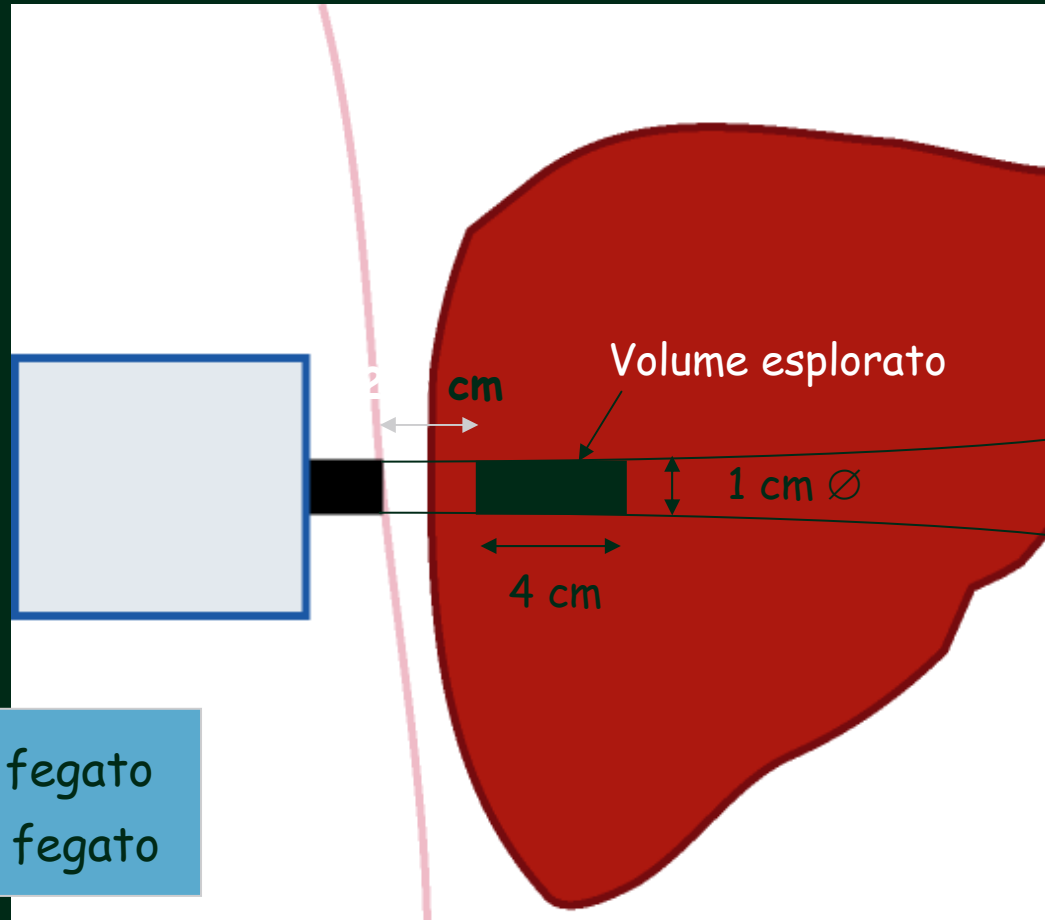
F4

**PIU' RIGIDO E' IL TESSUTO  
PIU' VELOCEMENTE L'ONDA SI PROPAGA**

## VOLUME CAMPIONATO DEL FIBROSCAN E FRUSTOLO DELLA BIOPSIA EPATICA



La sonda induce un'onda elastica che attraversa il fegato



Biopsia: 1/50,000 di fegato  
FibroScan : 1/500 di fegato

Bravo et al. N Engl J Med 2001

La velocità dell'onda è misurata in uno spazio tra i 2.5 e i 6.5 cm al di sotto della superficie cutanea

**TERAPIA**

# Epatite cronica C: terapia

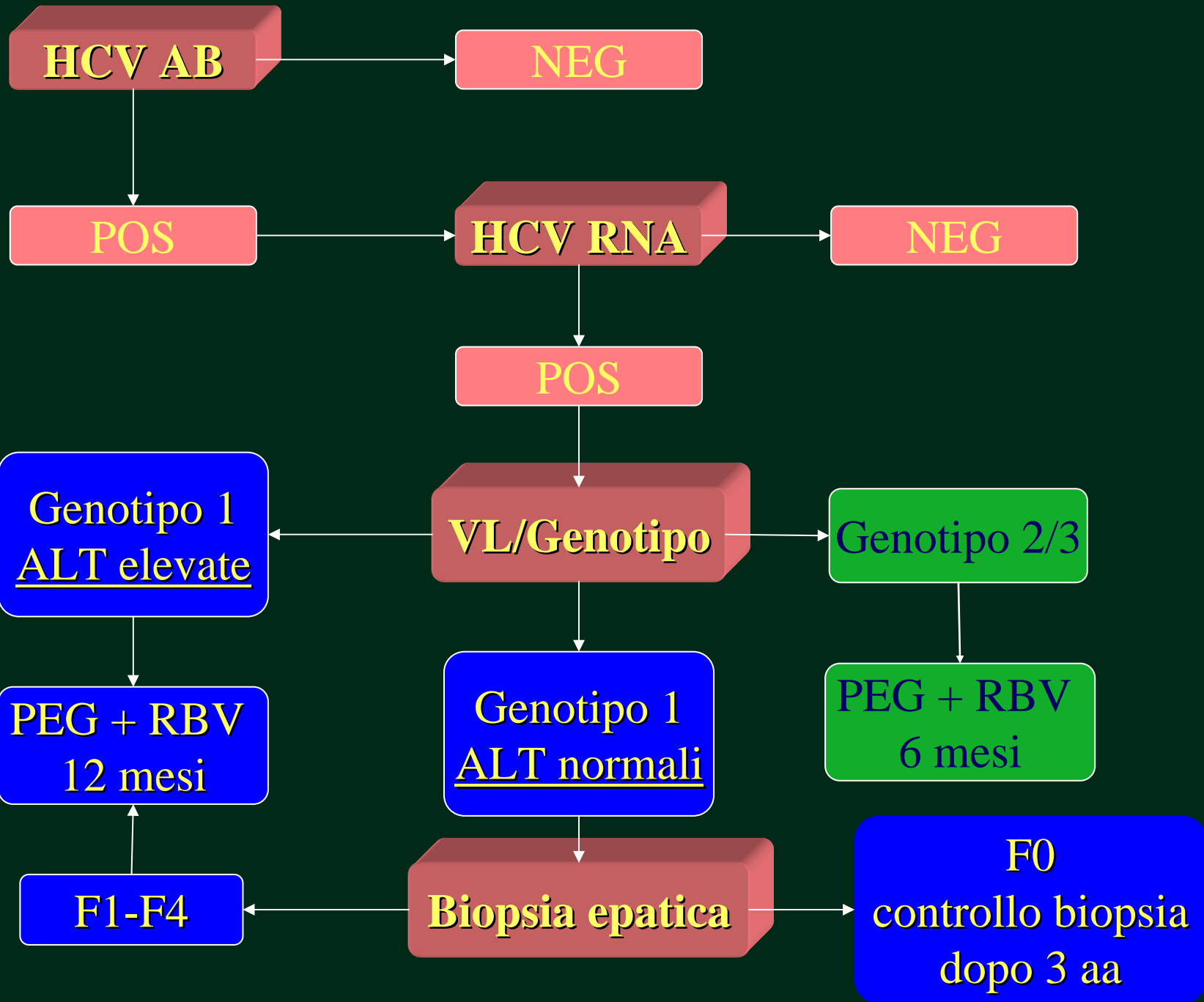
- **INTERFERONE** a dosi refratte (6 MU TIW x 6 mesi seguito da 3 MU TIW x altri 6 mesi)
- **INTERFERONE Daily-dose** consigliato da molti AA per ridurre stabilmente la viremia
- **INTERFERONI PEGILATI** forma “retard” che consente di avere una concentrazione costante di IFN per 1 settimana
- **RIBAVIRINA** antivirale e immunomodulatore che potenzia la attività dell’IFN su HCV.
- **(ALBUFERON** IFN coniugato con Albumina Umana. Somministrazione ogni 2 settimane)

## Effetti avversi in corso di terapia con alfa-Interferone

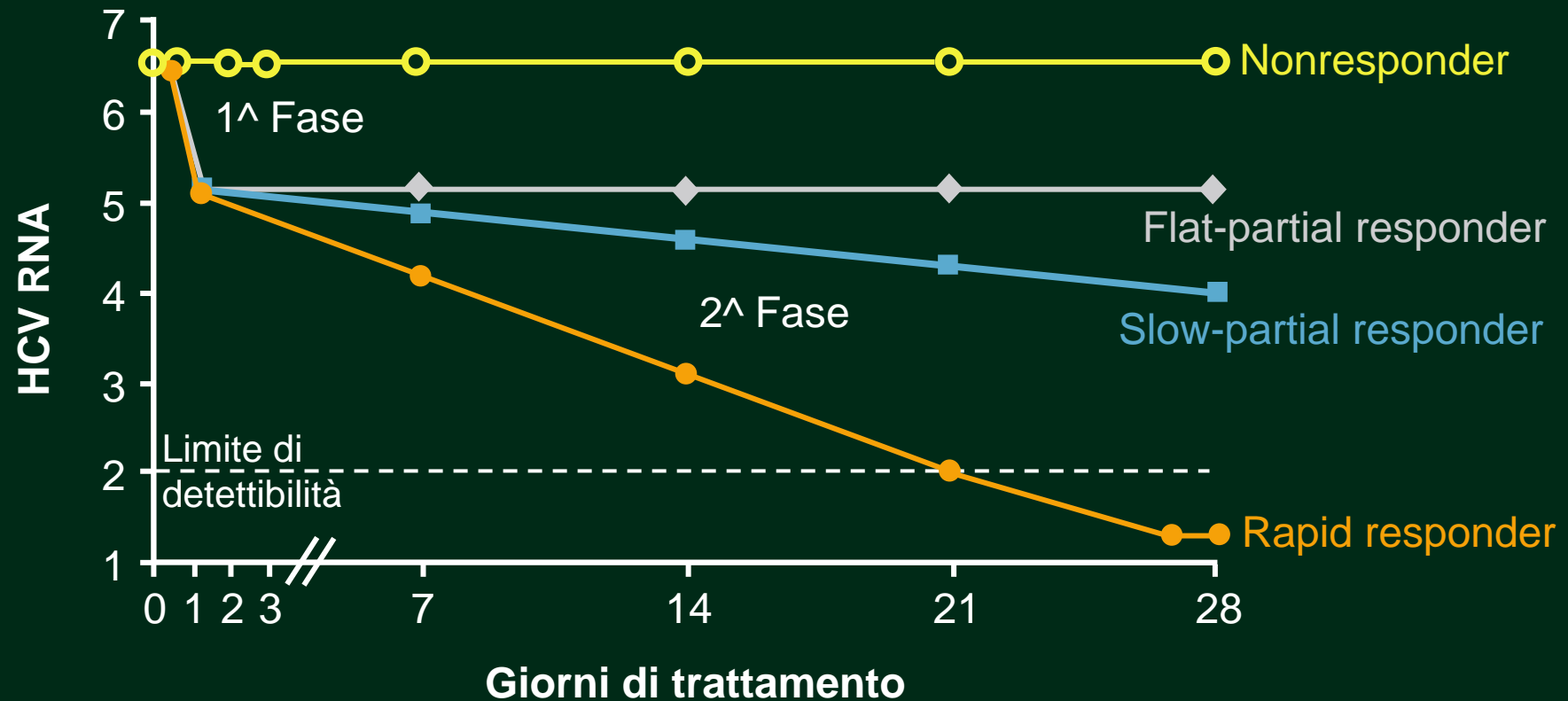
- Leucopenia
- Piastrinopenia
- Ipotiroidismo (Tiroidite autoimmune)
- Ansia e irritabilità
- Più raramente disturbi psichiatrici maggiori (attacchi di panico, depressione, manie suicide, psicosi)

# Rischi della terapia con Ribavirina

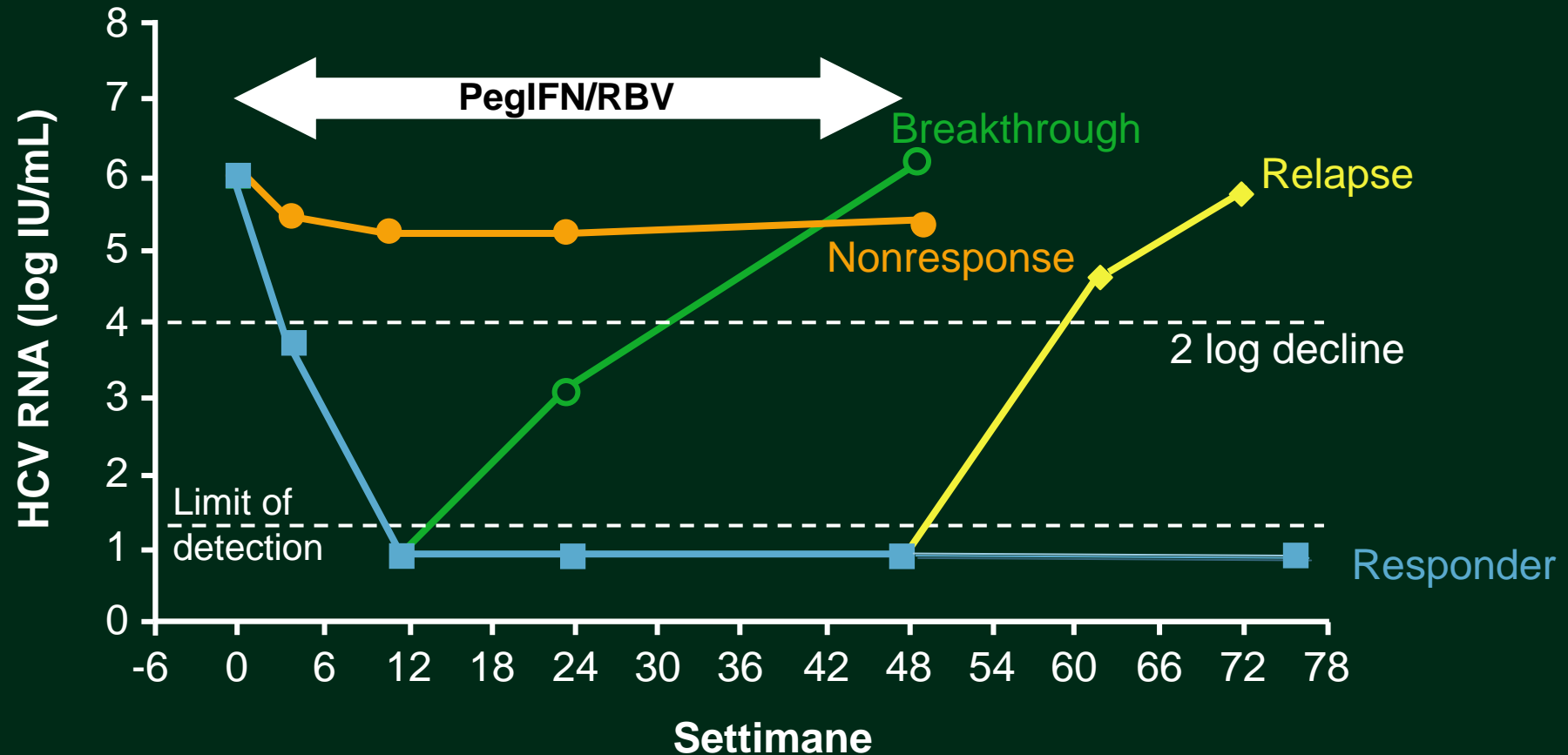
- Anemia emolitica grave
- Possibili cardiopatie correlate all'anemia soprattutto in soggetti a rischio
- Gotta
- Sintomi respiratori (dispnea e tosse)
- Allergie



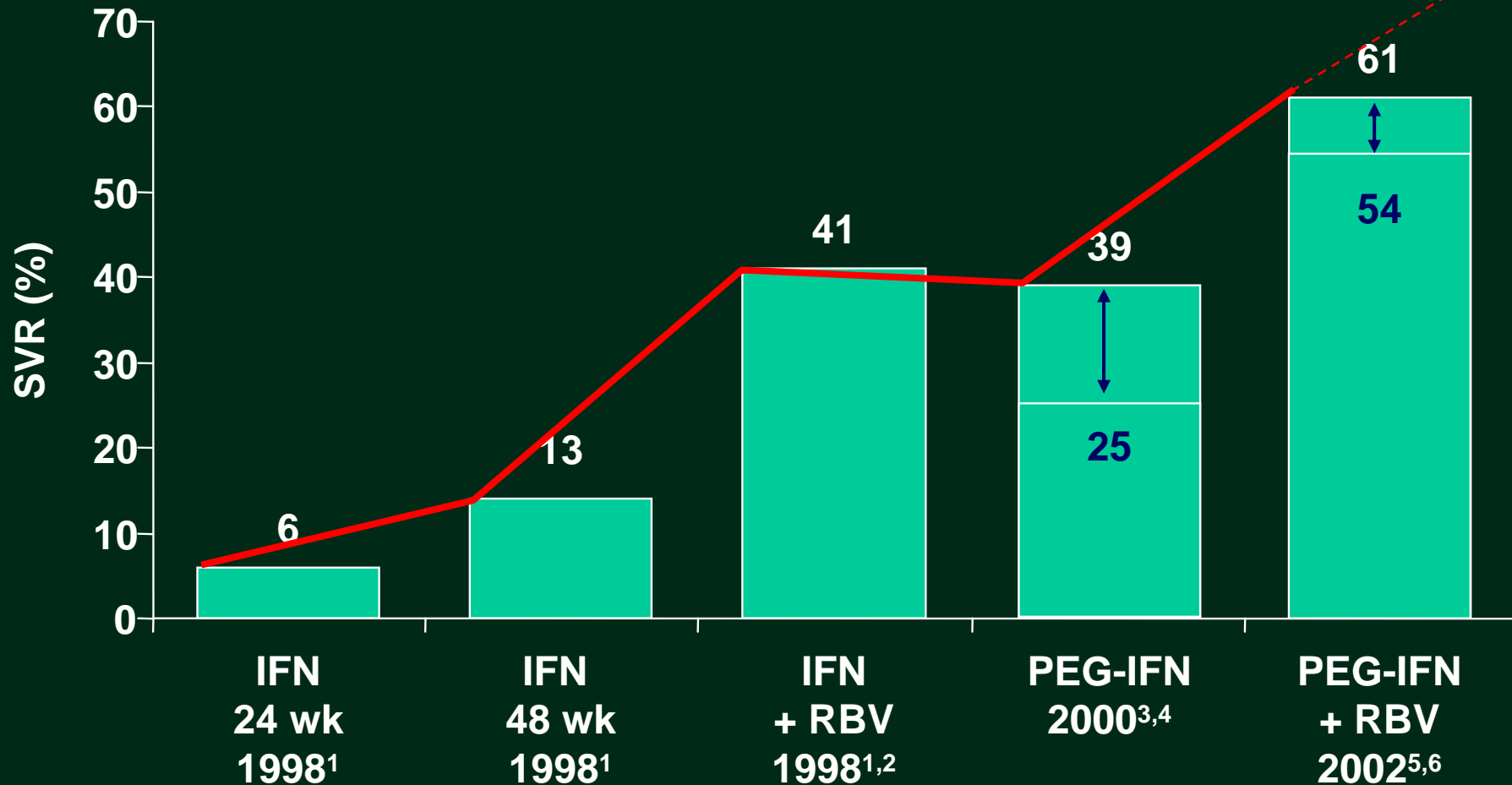
# Patterns di Risposta alla Terapia Antivirale (1° mese)



# Trattamento dell'epatite cronica da HCV: Non responders, Breakthrough, Relapses e Responders



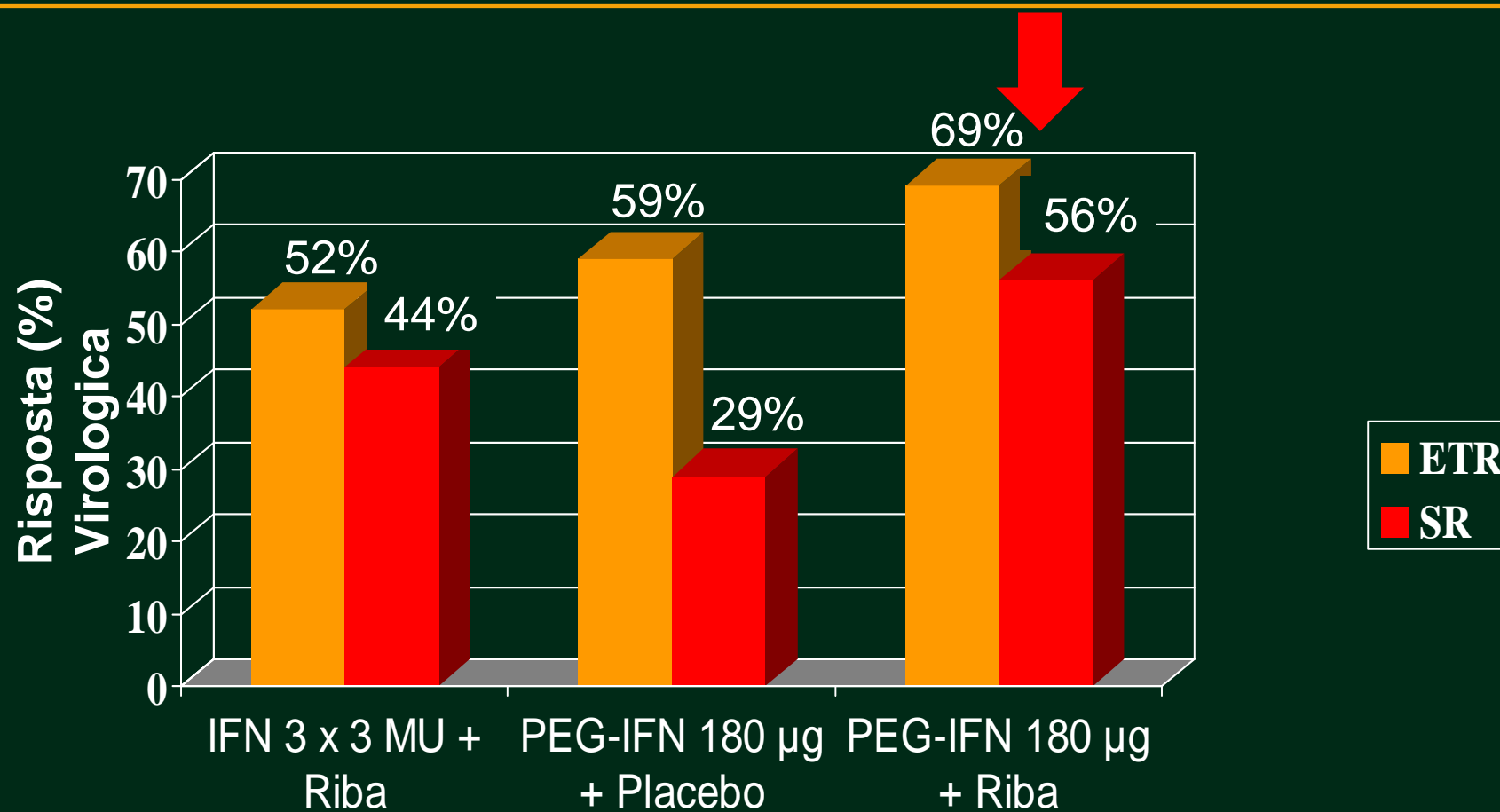
# Risultati della Terapia HCV : RVS\*



\* Analisi ITT.

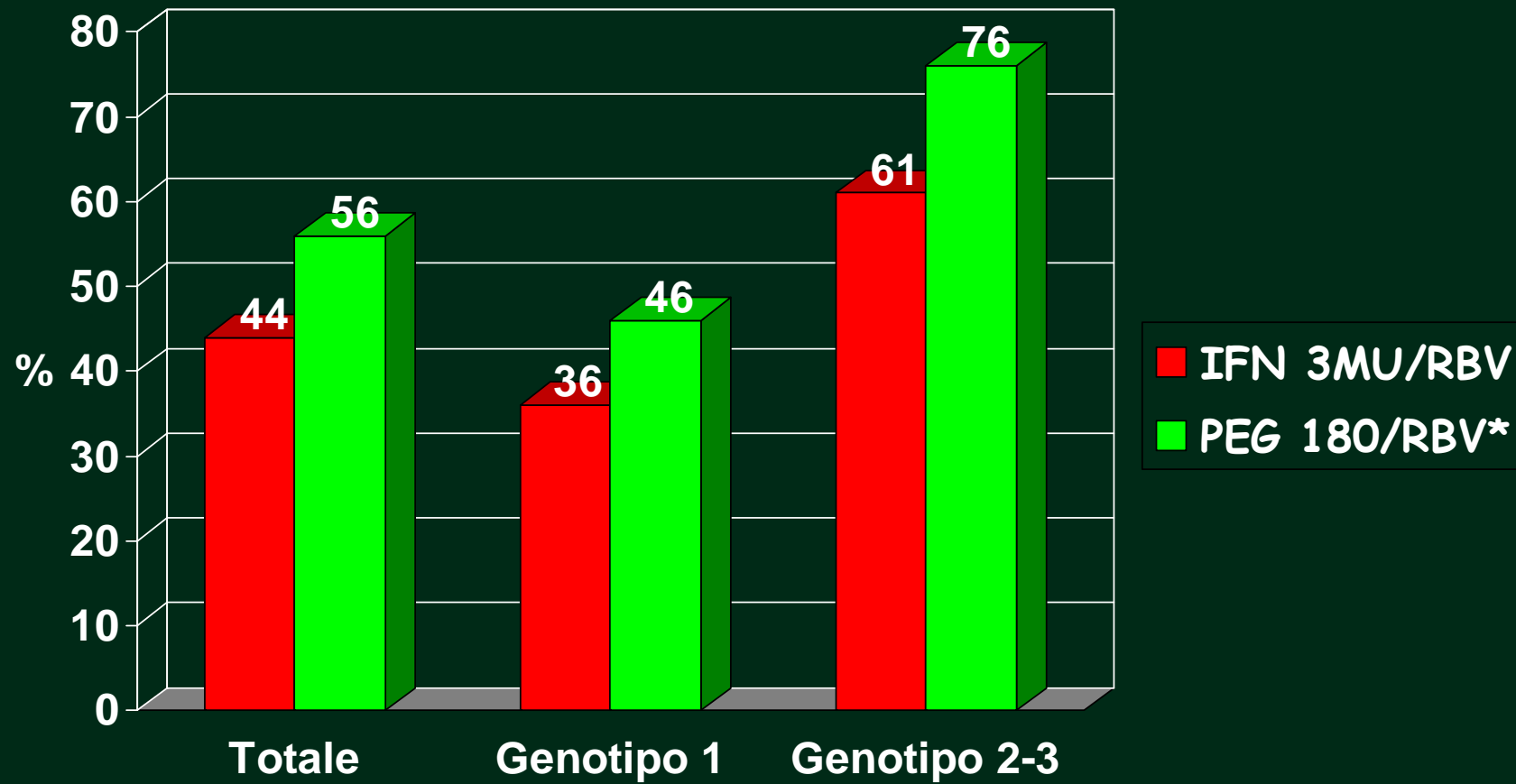
1. McHutchison JG et al. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-1492. 2. Poynard T et al. *Lancet.* 1998;352:1426-1432.  
3. Zeuzem S et al. *N Engl J Med.* 2000;343:1666-1672. 4. Lindsay KL et al. *Hepatology.* 2001;34:395-403.  
5. Manns MP et al. *Lancet.* 2001;358:958-965. 6. Hadziyannis SJ. EASL Annual Meeting. 2002.

## Trattamento dell'epatite cronica C con interferone $\alpha 2a$ pegilato (40 kDa) + ribavirina



*Fried et al., N Engl J Med 2002*

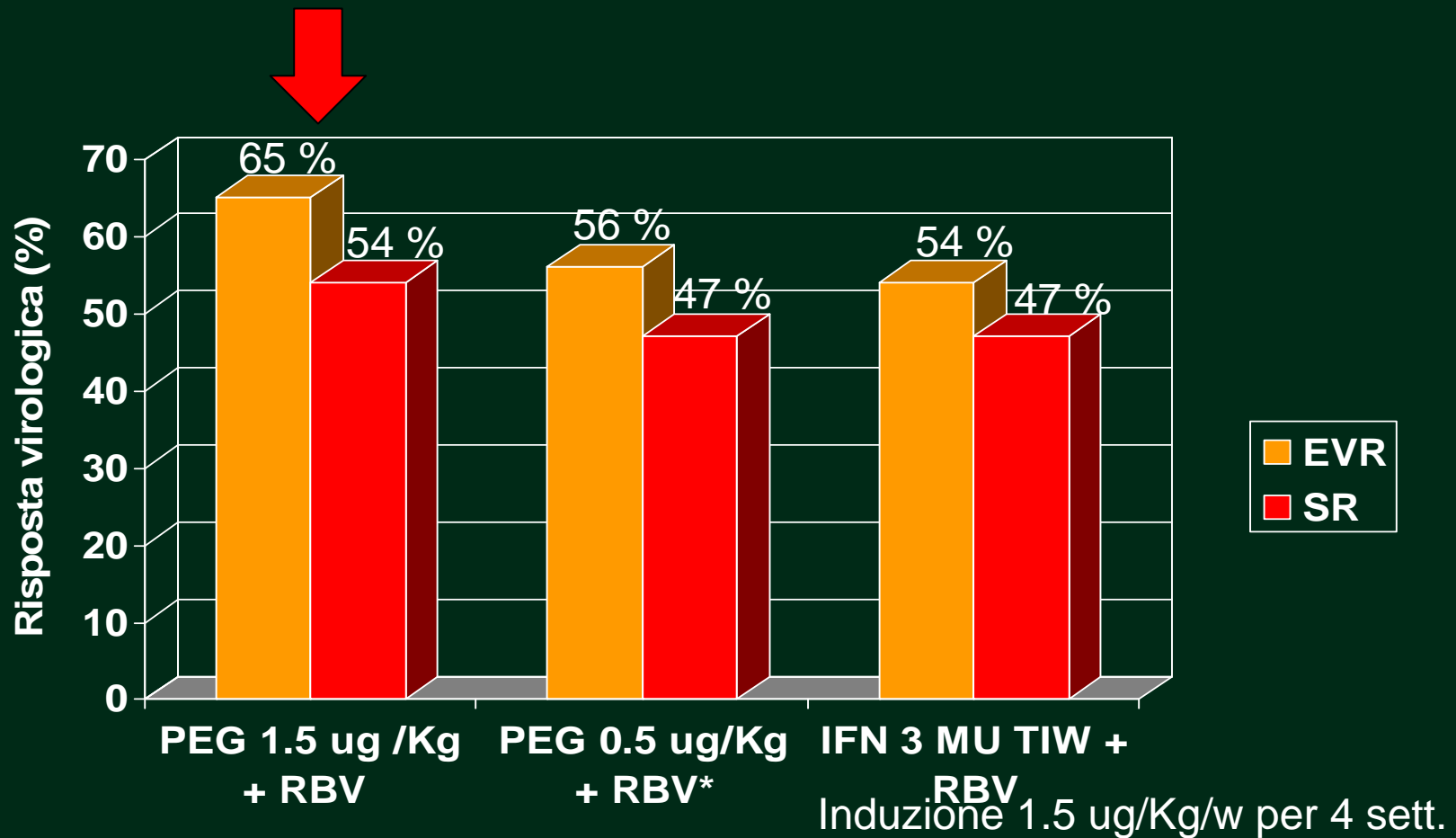
# SVR per genotipi



\* 1000/1200 mg

Fried et al., N Engl J Med 2002

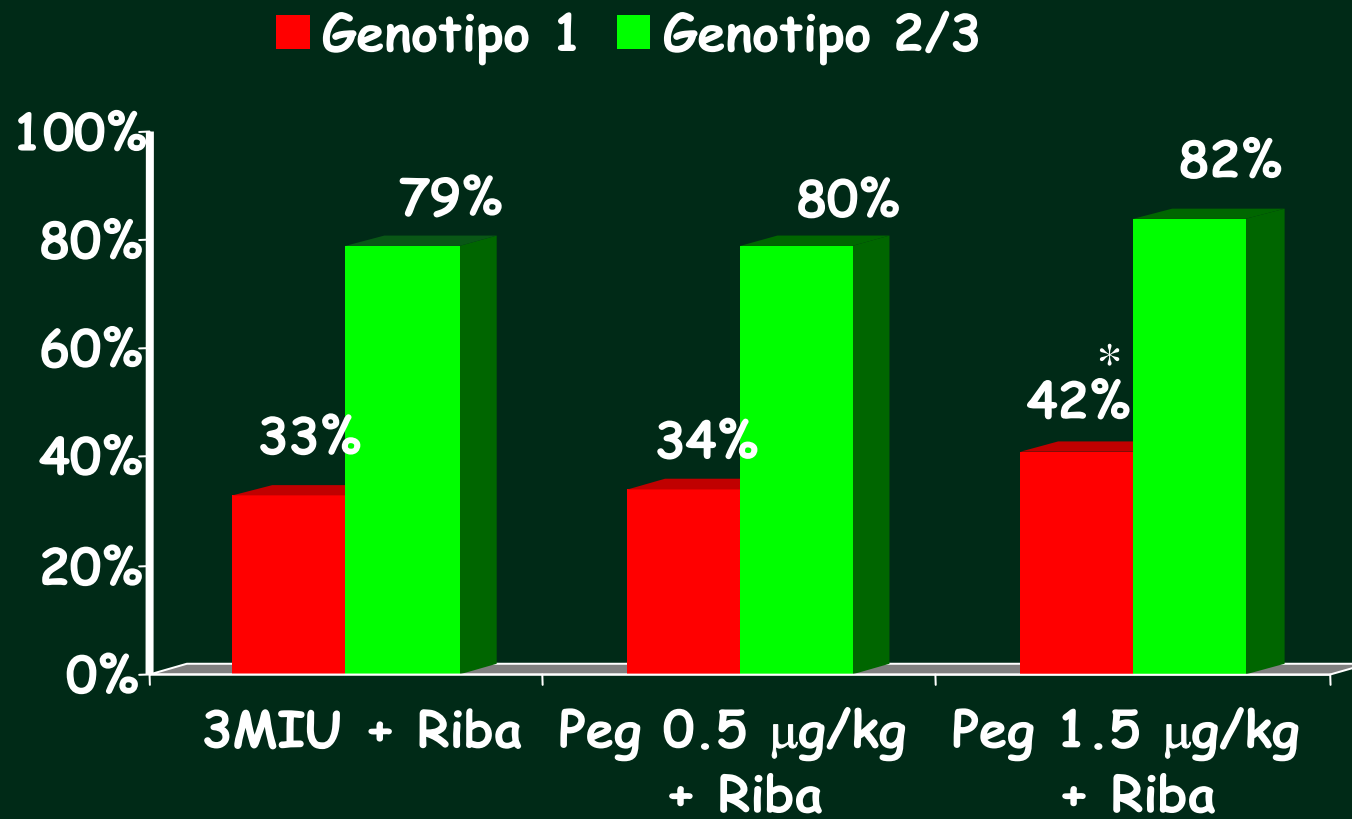
## Trattamento dell'epatite cronica C con interferone $\alpha$ 2b pegilato (12 kDa) + ribavirina



*Manns e coll., Lancet: 2001.*

# Peg IFN $\alpha$ -2b + ribavirina

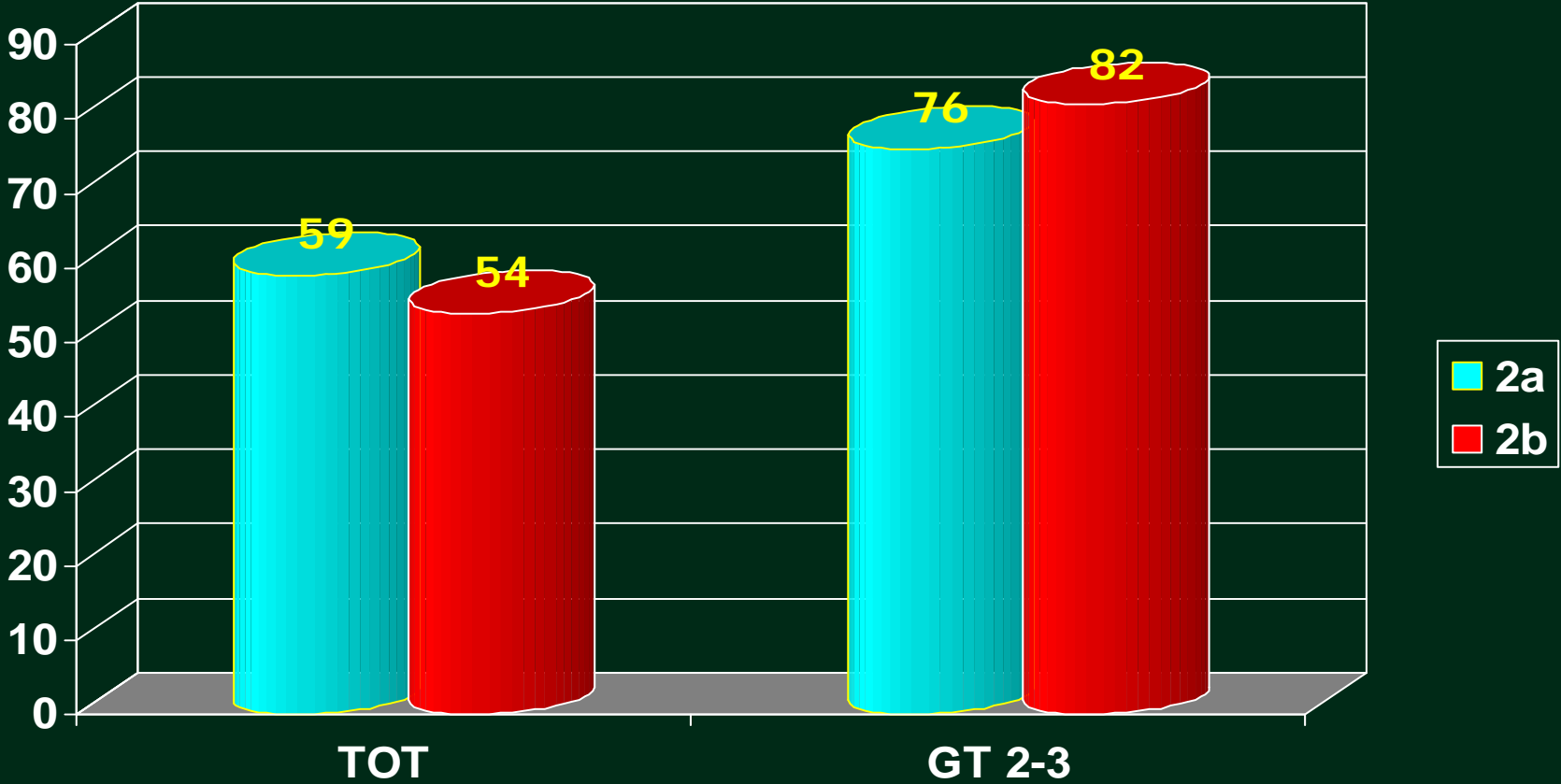
## SVR per genotipo



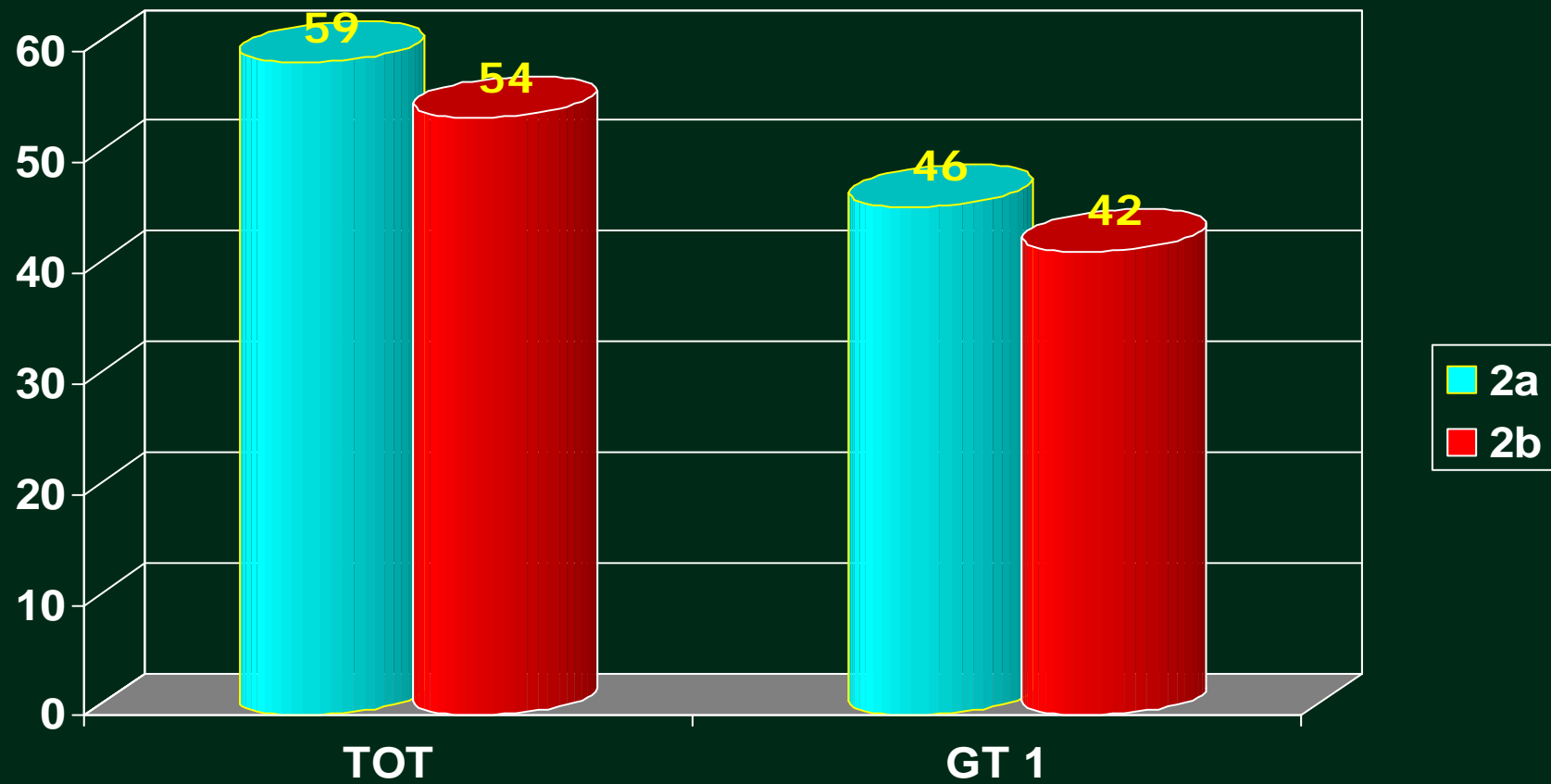
\*Peg 1.5/800 vs. I/R p=0.02

Manns 2001

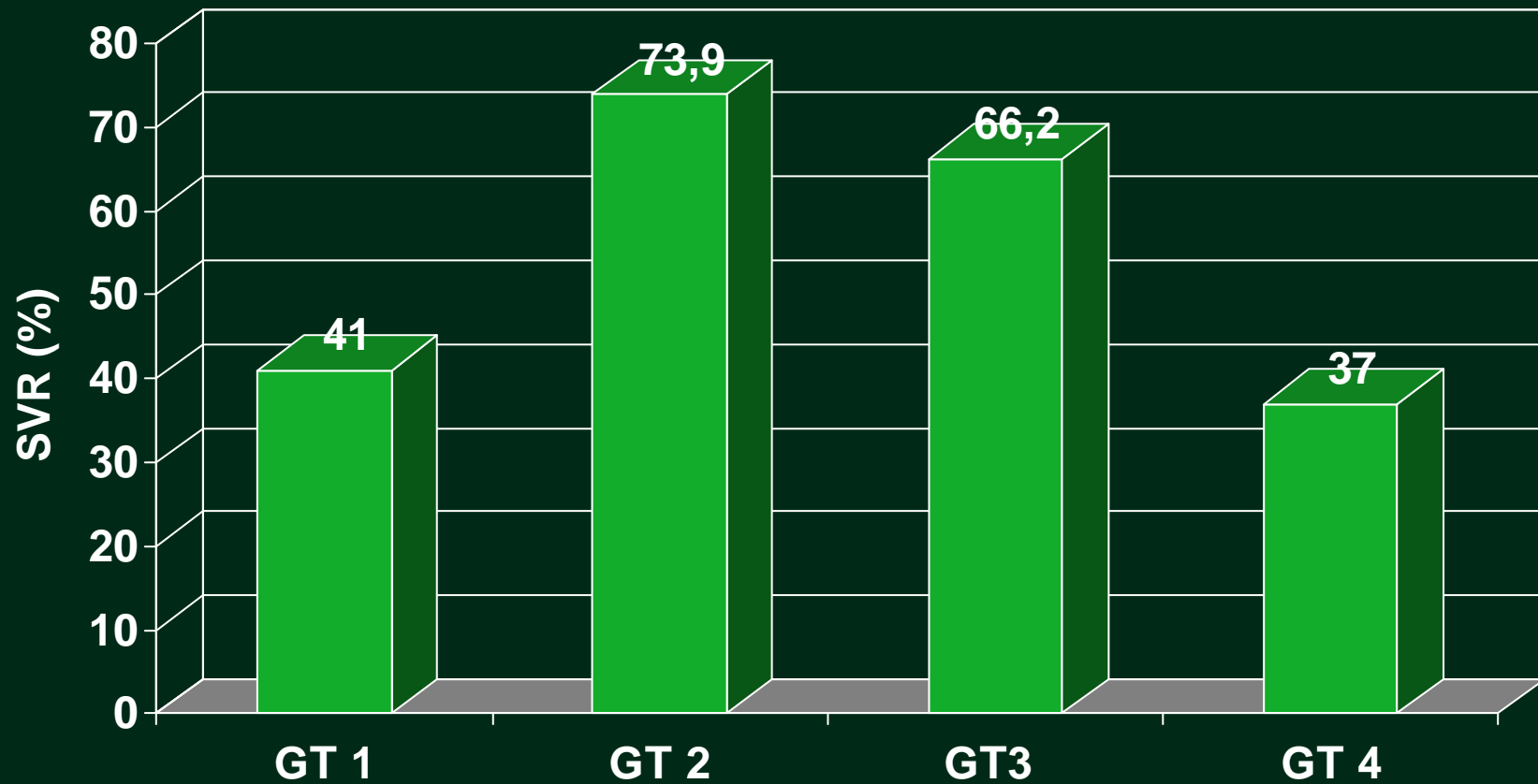
# Genotipi favorevoli



# Genotipi sfavorevoli



# PROBE: studio osservazionale multicentrico Italiano (> 3000 pz)



# Epatite C: Tutti i Pazienti Devono Essere Trattati Nello Stesso Modo?

- *Tailoring* la terapia sulle caratteristiche basali del pz
- Aggiustare la terapia alla risposta individuale alla stessa
  - Importanza della risposta virologica rapida
  - Durata più lunga per prevenire i relapse
  - Durata più breve per ridurre gli eventi avversi

# Fattori associati a SVR

## Pre-trattamento (fissi)

- Genotipo
- Livelli di HCV RNA
- Istologia
- Razza
- Coinfezioni (HIV, HBV)
- Steatosi
- BMI
- Aderenza/attendibilità

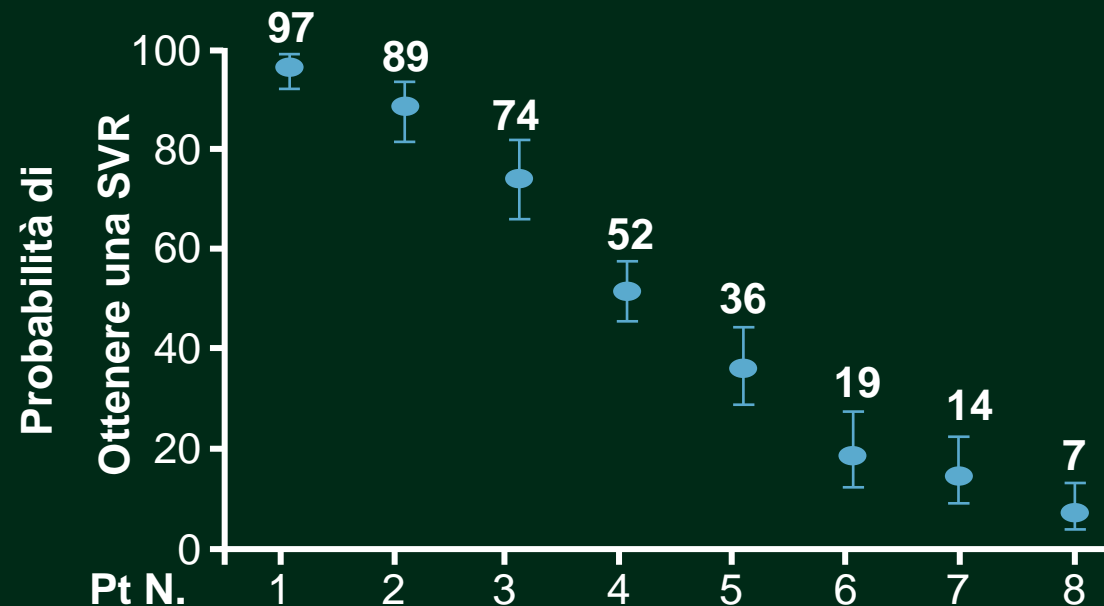
## Fattori dinamici

- RVR (Risposta virologica rapida)
  - (HCV RNA negative at Wk 4)
- EVR (Risposta virologica precoce)
  - Parziale (riduzione di HCV RNA > 2 logs alla 12<sup>a</sup> sett.)
  - Completa (HCV RNA negativo alla 12<sup>a</sup> settimana)

# ***Calcolare una Cura: Caratteristiche Pre-Trattamento***

- Possibilità di SVR dipende dall'interazione di multipli fattori
- Si possono stimare le probabilità individuali di risposta
- Dati da 2 trials registrativi di pegIFN-2a + RBV usati per identificare importanti fattori correlati all' SVR
- Modello usato per valutare le differenti caratteristiche basali principali

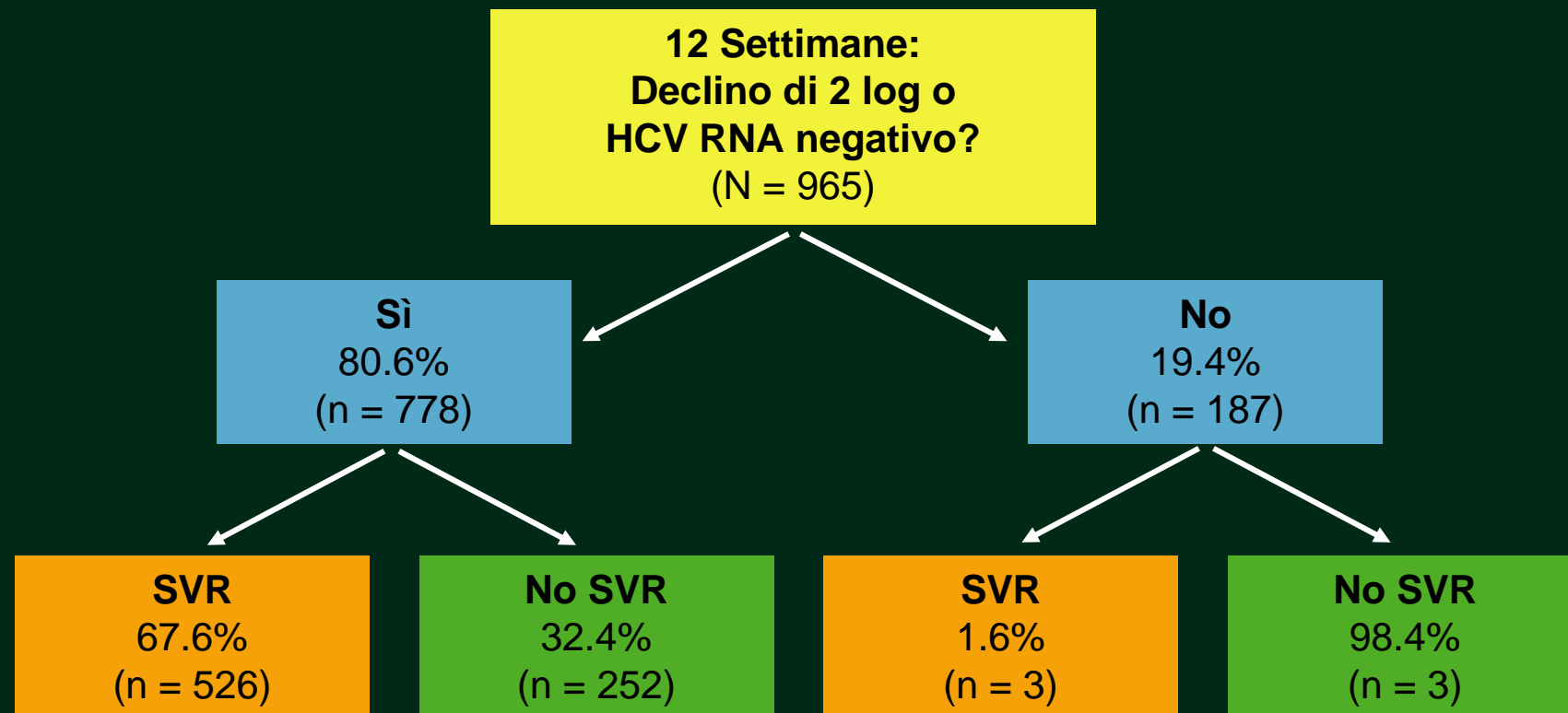
# “Everyone Is Special”



Cirrosi	No	No	No	No	No	No	No	Sì
Quoziente ALT	7	2	2	2	2	2	1	1
Età in anni	20	20	43	43	43	60	60	60
BMI	20	20	26	26	26	30	30	30
HCV RNA, IU/mL x 10 <sup>3</sup>	40	40	40	1200	9000	9000	9000	9000

Foster GR, et al. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007;42(2):247-255. Reprinted with permission from Taylor & Francis Ltd.

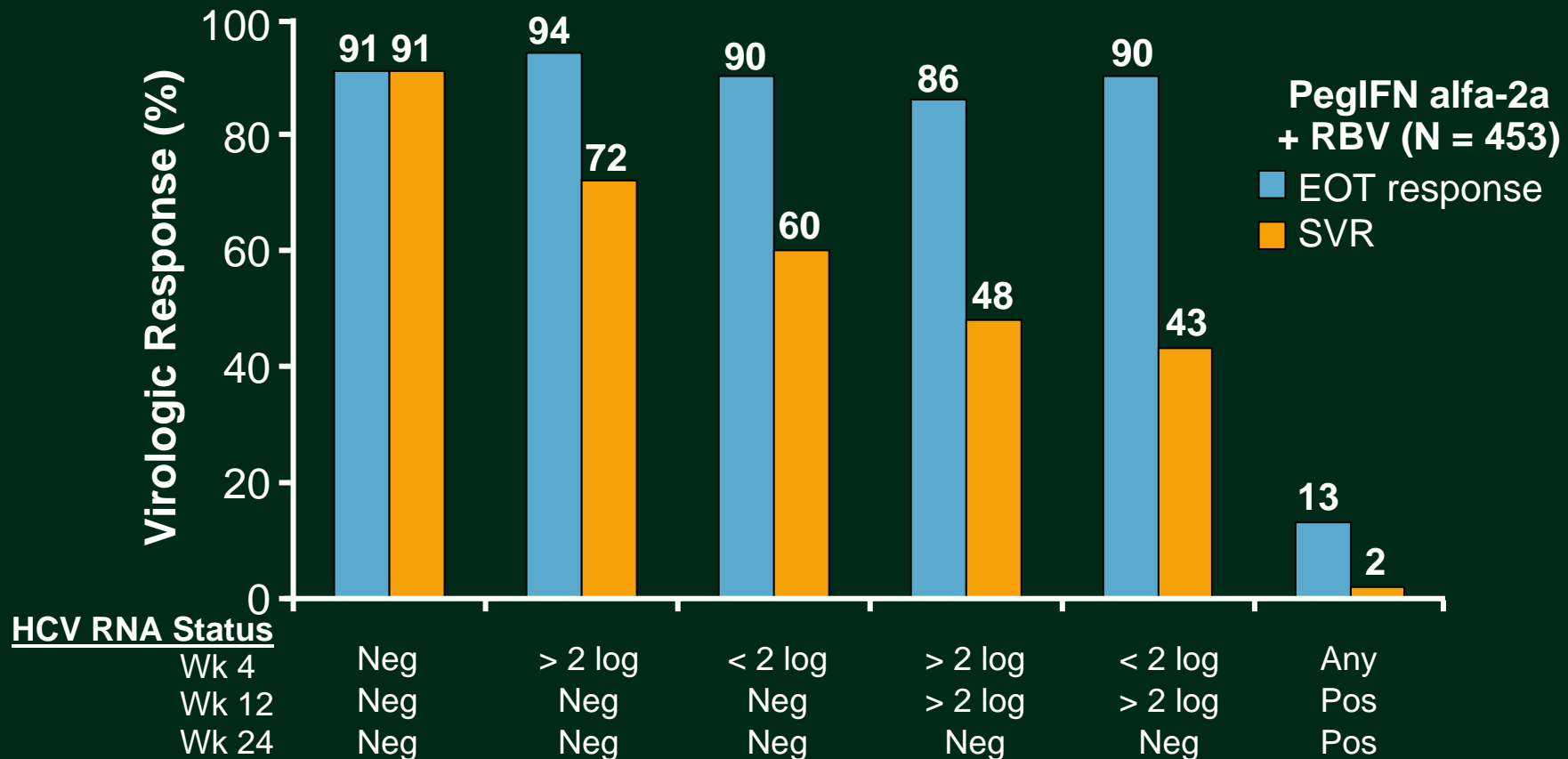
# Predittori Precoci di Non Risposta: PegIFN alfa-2a/2b/RBV.



Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965.  
Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975.  
Davis GL. Hepatology. 2002;36:S145.



# Cinetica virale e Outcome: Importanza di RVR (Rapid Virologic Response)

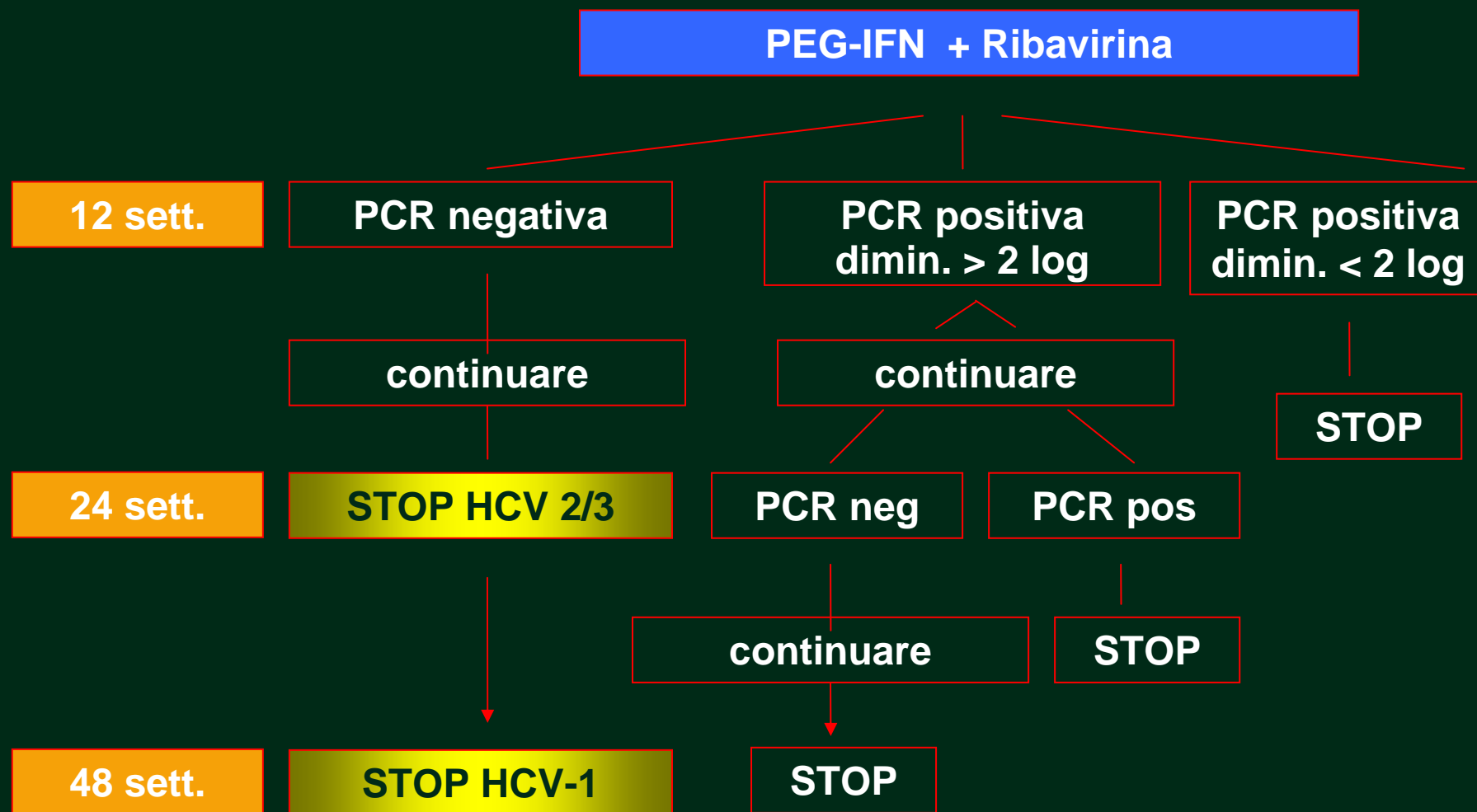


Reprinted from Journal of Hepatology, 43, Ferenci P, et al, Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin, 425-433, 2005, with permission from Elsevier.

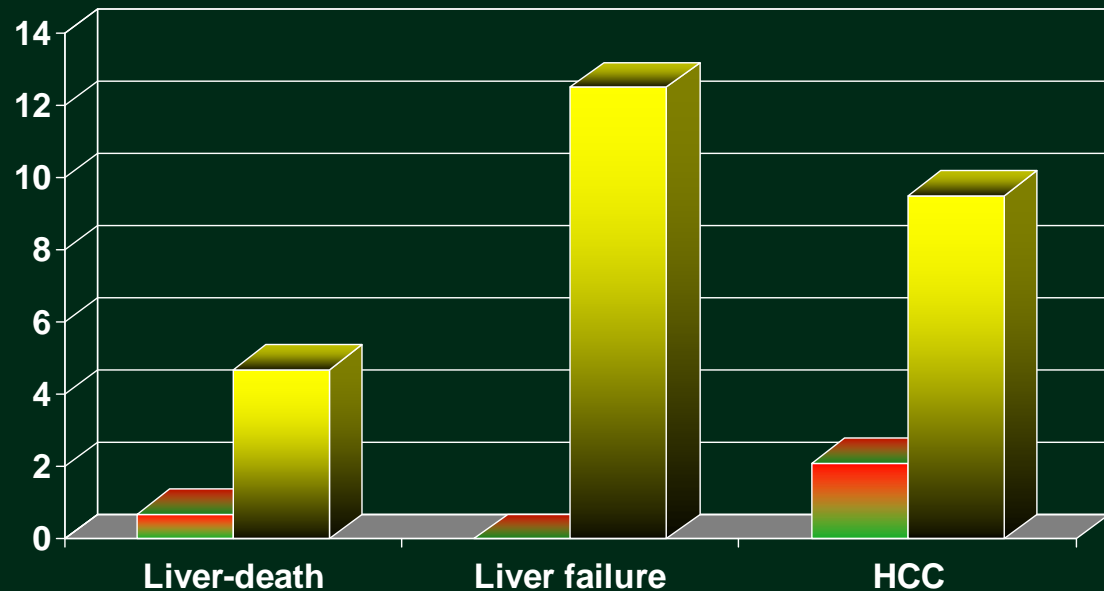
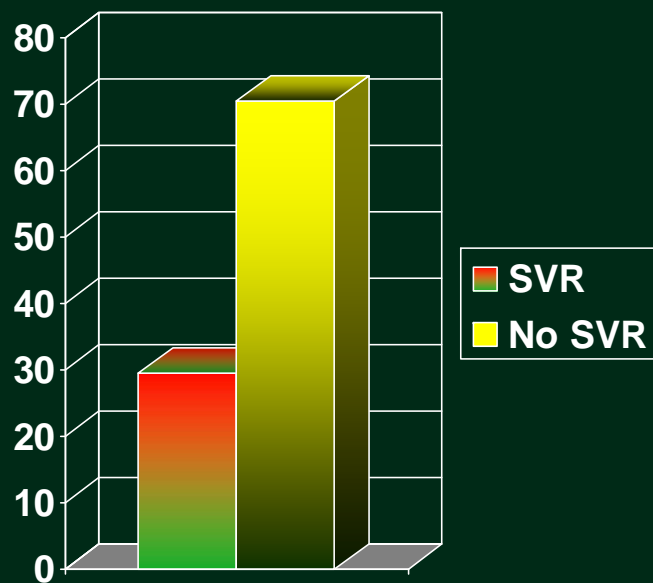
# STOPPING RULES: Ottimizzazione del trattamento.

- Identificazione precoce di non risposta:
  - Per evitare terapie inefficaci
- Identificazione precoce dei pazienti con alta probabilità di risposta virologica sostenuta (SVR):
  - Per garantire un trattamento adeguato
- Capire le ragioni di non risposta:
  - Per guidare i futuri trattamenti.

# Terapia con PEG + RBV: indicazioni x la sospensione



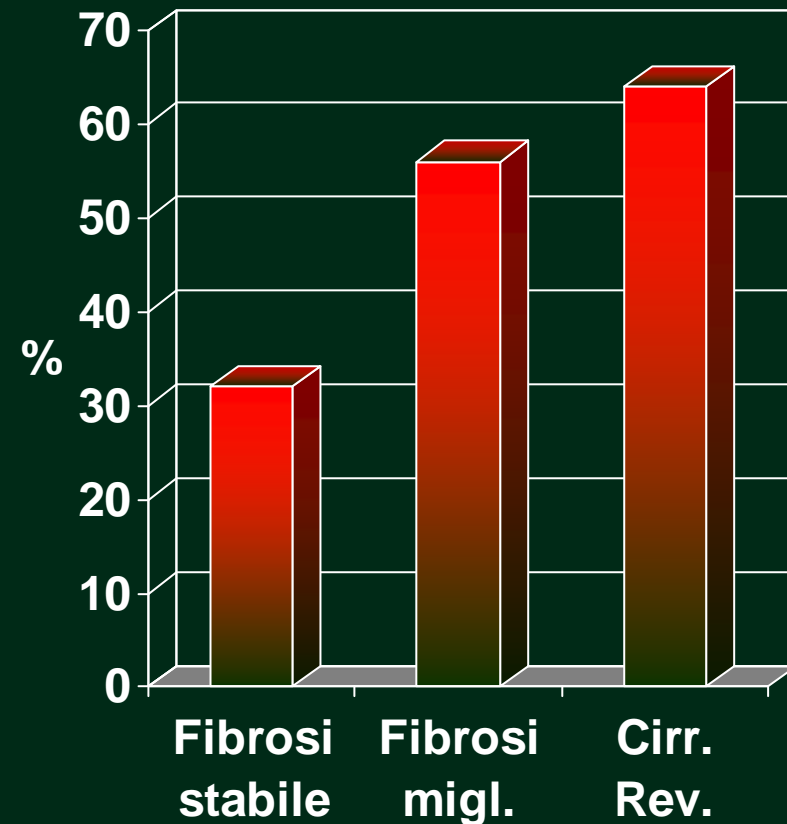
# SVR e Outcome Clinico in 479 Pazienti con Epatite Cronica C e Fibrosi Avanzata Trattati con IFN ± RBV (Follow-up 5 aa)



**SVR associata con una riduzione negli eventi clinici  
soprattutto l'insufficienza epatica**

## Eradicazione di HCV in Pazienti con SVR

- Follow-up: mediana 3.7 anni (0.50 – 18 aa).
- Totale pazienti: 344
- 114 biopsia post – trattamento
- HCV-RNA con metodica ultra sensibile positivo in 2 campioni di tessuto epatico (1.7%)
- 3 pazienti hanno sviluppato HCC (0.9%)



# STAT-C: Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C

BERSAGLIO	FARMACO	DITTA	FASE
PROTEASI	Telaprevir	Vertex	II
	Boceprevir	Schering	II
	ITMN-191	Intermune/Roche	
POLIMERASI	R1626	Roche	II
	R7128	Pharmasset/Roche	II
	MK-0608	Merck	I
	BILB 1941	Boehringer – Ing.	I
	GS 9190	Gilead	I
	VCH 759	ViroChem	I
	A-837093	Abbott	I
INIBITORI	DEBIO – 025	DebioPharma	II
CICLOFILLINA B	NIM 811	Novartis	I

# IL CIMITERO DEI COMPOSTI ANTI-HCV SI STA VELOCEMENTE RIEMPIENDO !!!

**ISIS 14803**  
(antisenso)

**UT-231B**  
(imino sugar)

**Heptazyme**  
(ribozyme)

**VX-497**  
(inibitore IMPDH)

**ANA975**  
(TLR agonist)

**CPG 10101**  
(TLR agonist)

**ACH-806/GS-9132**  
(NS4a)

**BILN 2061**  
(proteasi)

**JTK-003**  
(polimerasi)

**HCV-796**  
(polimerasi)

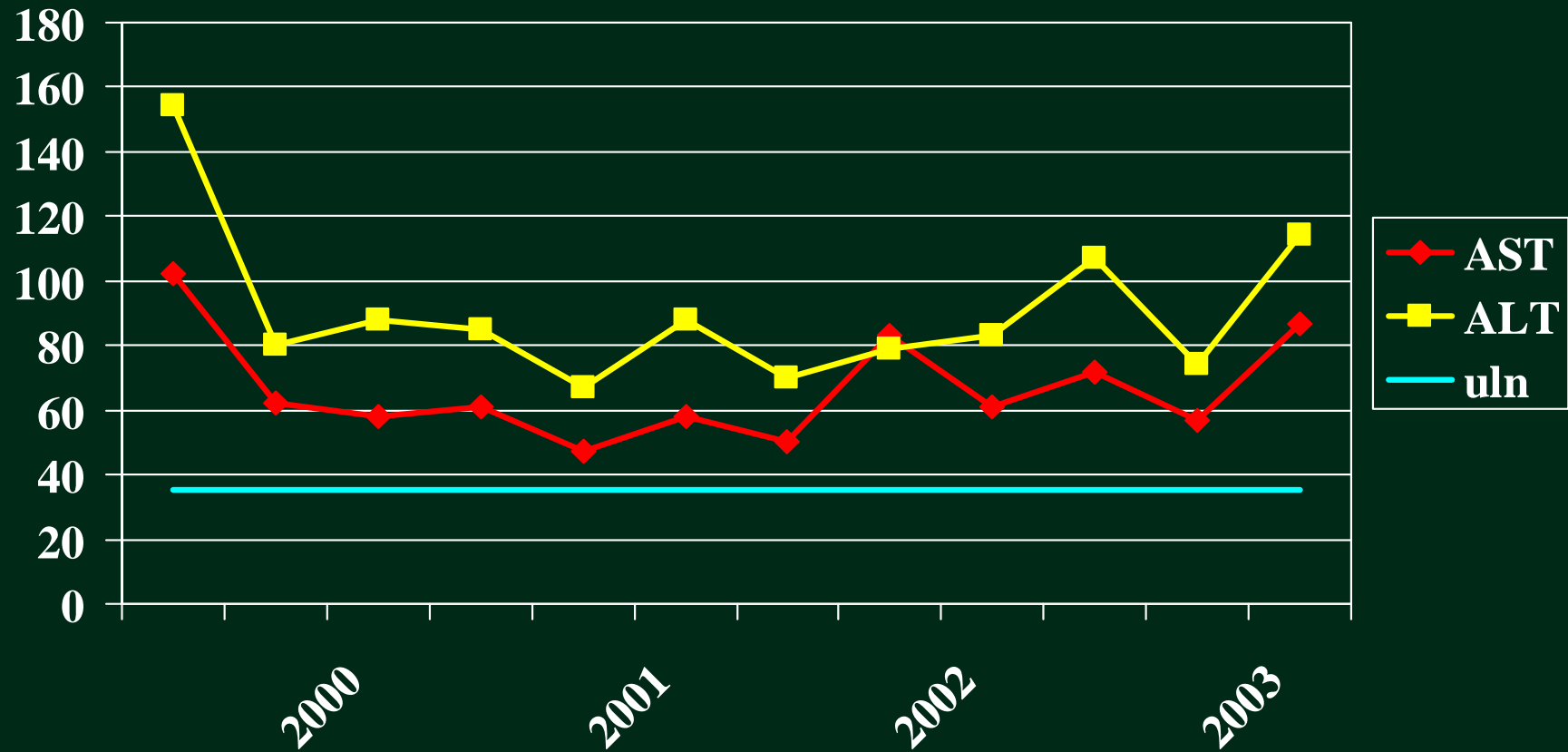
**NM-283**  
(polimerasi)

**R803**  
(polimerasi)

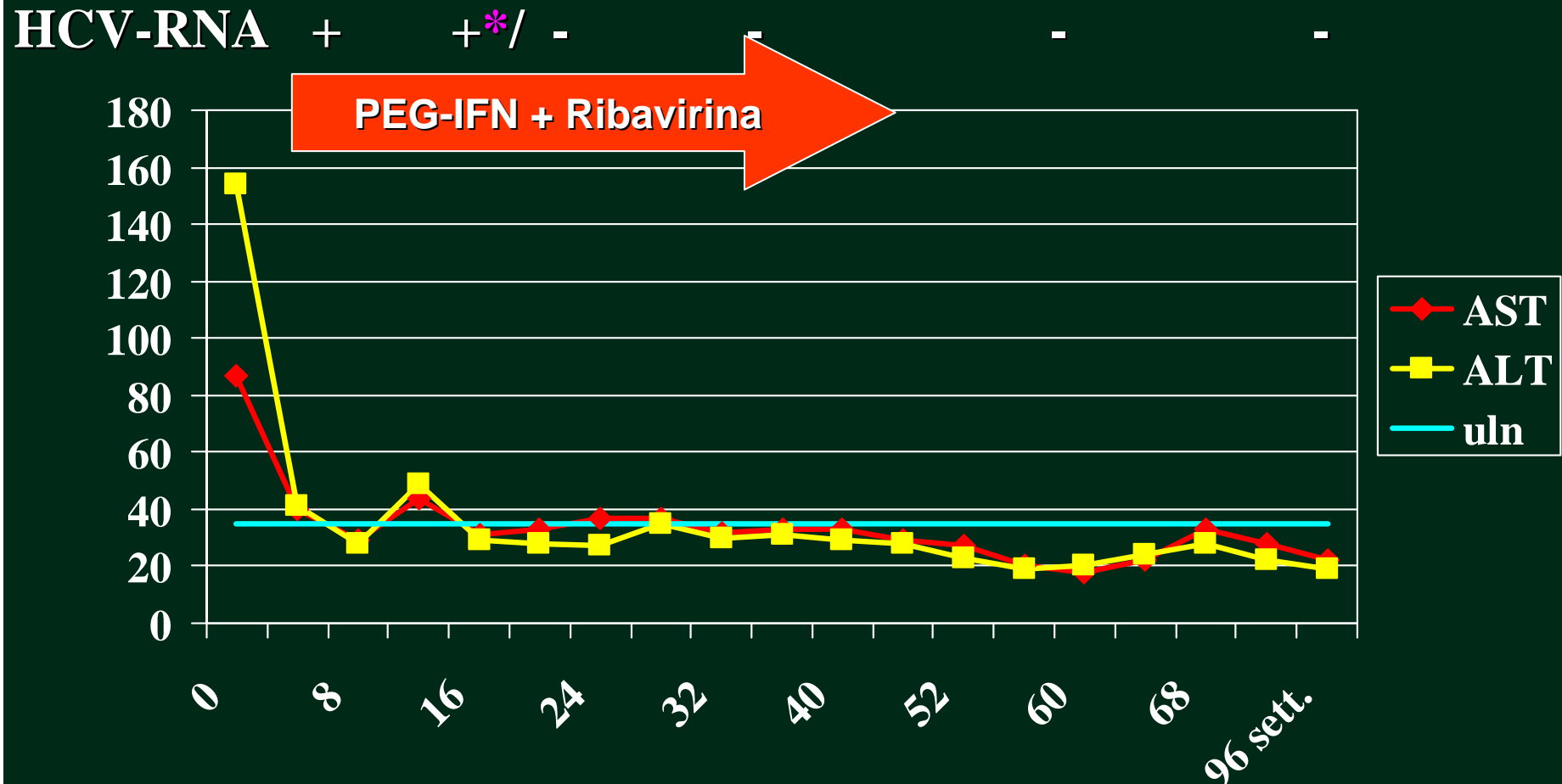


# 58 aa/ F / 1b/trasfusa nel '76: Monitoraggio ALT & HCV-RNA

HCV-RNA + + + +



# 58 aa/ F / 1b/trasfusa nel '76 ('03)



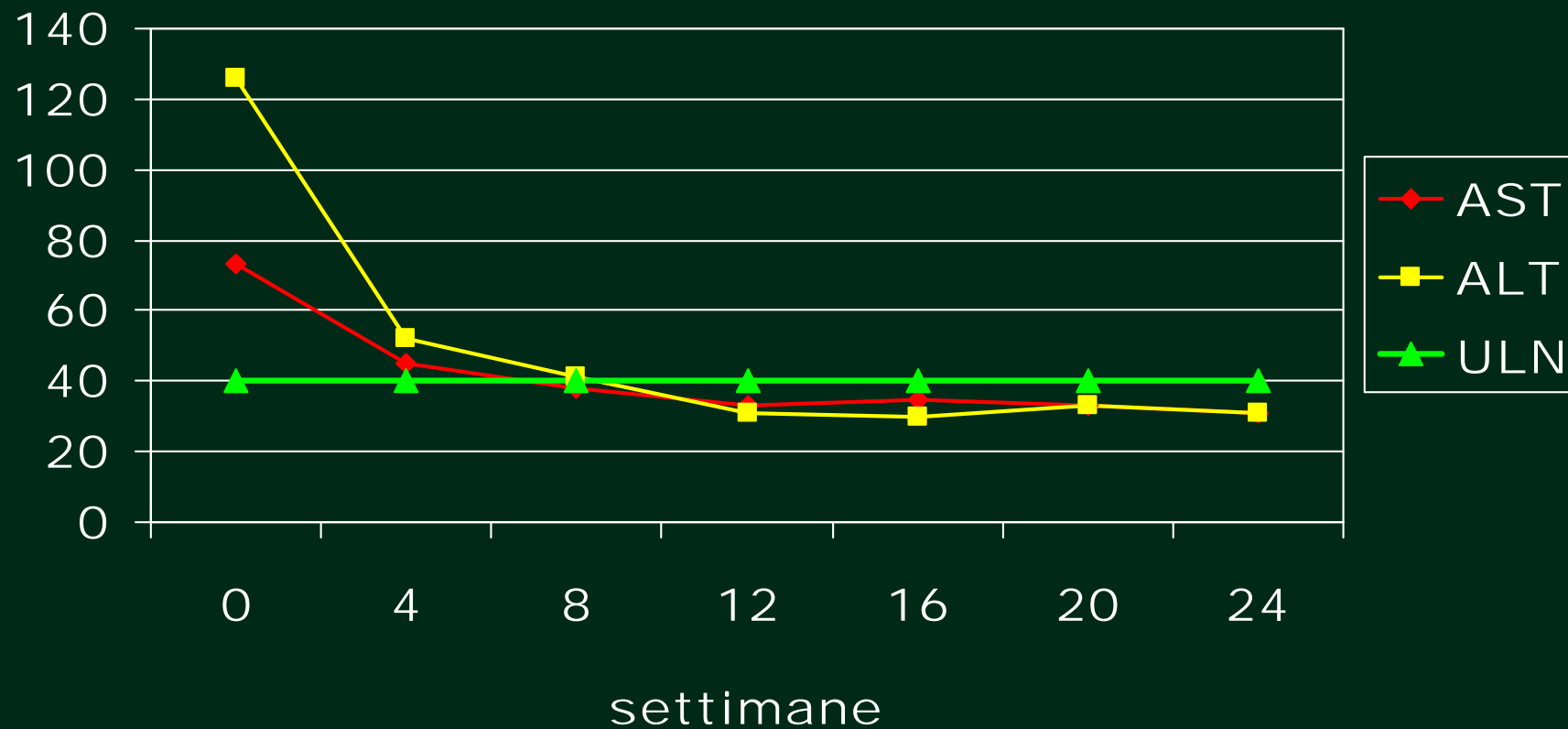
\* Positivo HCV-RNA qualitativo, ma quantitativo < alla soglia (615 UI/L)

# 58 aa M/ GT 2a / G7 & S3

HCV-RNA +

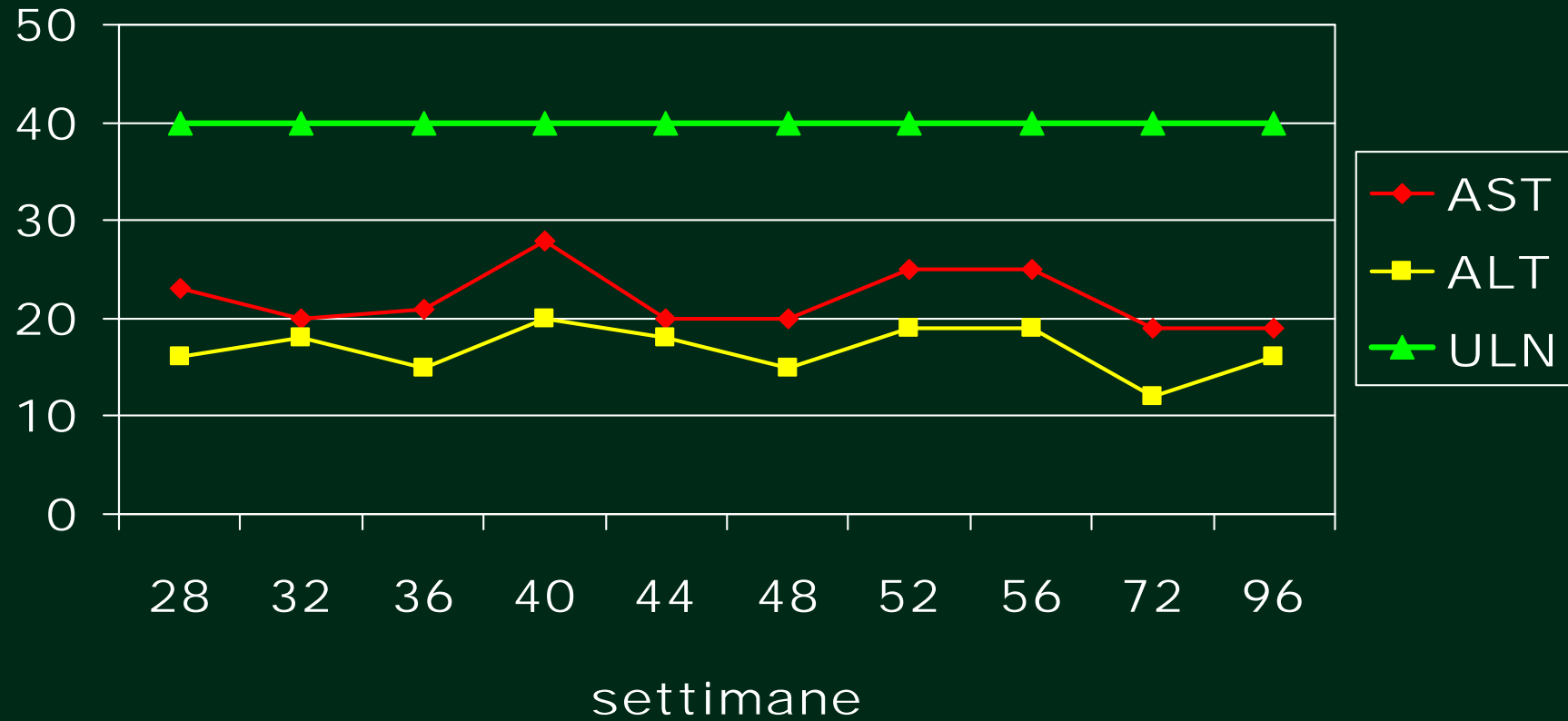
-

- stop IFN



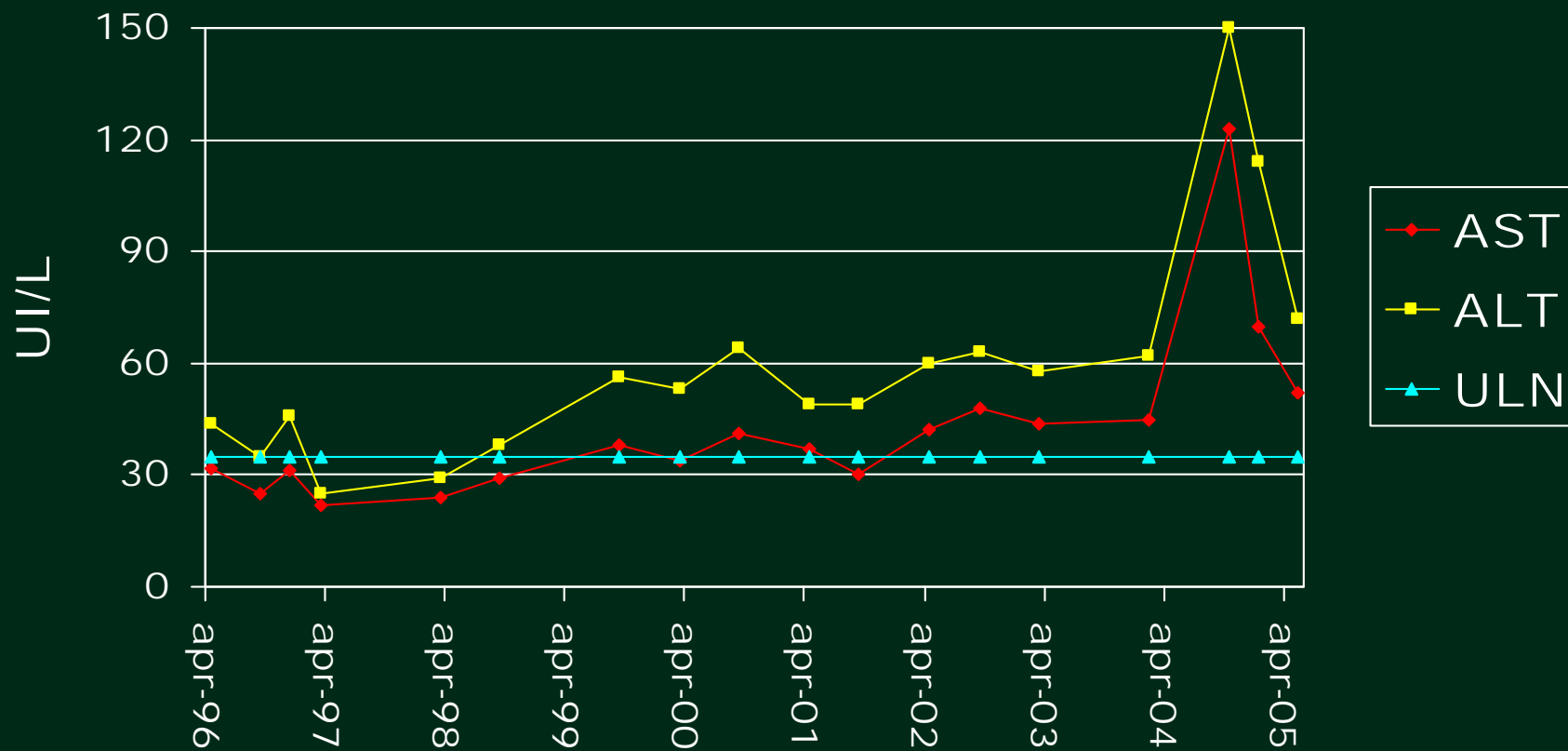
# MONITORAGGIO TRANSAMINASI E HCV-RNA DURANTE IL FOLLOW-UP

HCV-RNA



# 51 aa/ F / 1b

## FOLLOW UP AMBULATORIALE



# 51 aa/ F / 1b

HCV-RNA

+

+

+

+

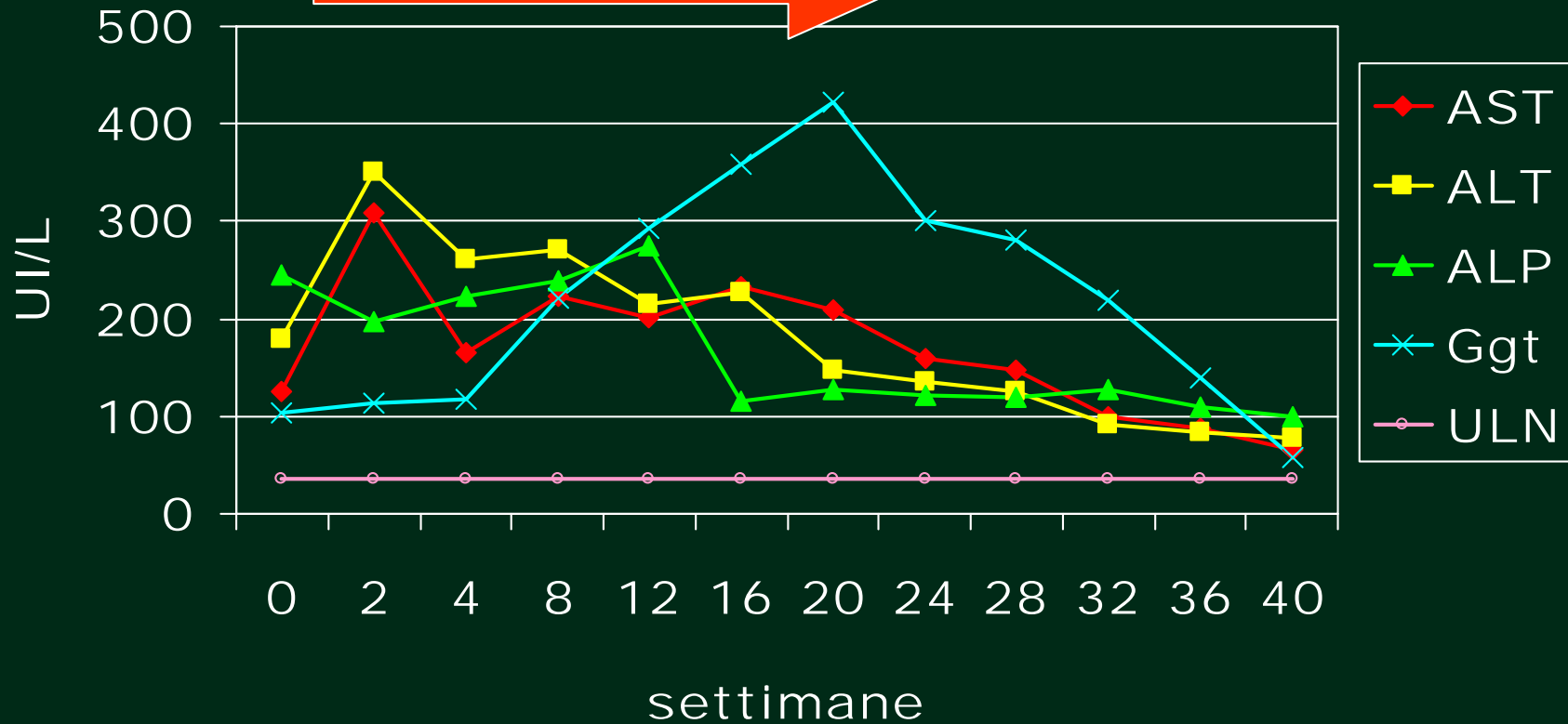
B-DNA

1.039.999

1.181

3.805 UI

PEG-IFN + RBV



AE's: Ansia/Depressione/Astenia/Anoressia/Calo ponderale



*Grazie per l'attenzione!!!*