

Associazione di farmaci antivirali ad azione diretta nel trattamento dell'epatite C cronica

VOLUME 3. Popolazioni speciali

**Principali evidenze emerse durante
il *Liver Meeting*[®] dell'AASLD
(Boston, 11-15 novembre 2016)**

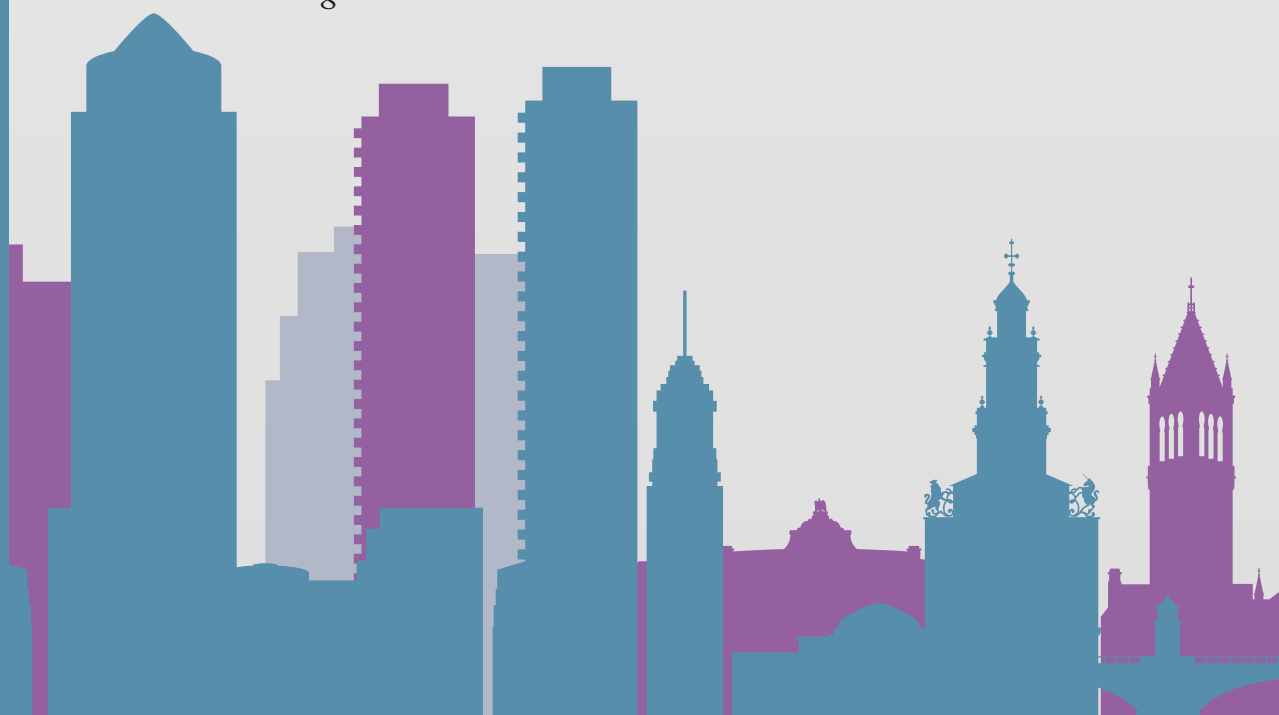
Commenti e testi scientifici a cura di:

Dottor Alessio Aghemo

Dottorssa Francesca Donato

Professor Pietro Lampertico

*Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,
Università degli Studi di Milano*



ASSOCIAZIONE DI FARMACI ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C CRONICA

VOLUME 3. POPOLAZIONI SPECIALI

Principali evidenze emerse durante il *Liver Meeting*[®] dell'AASLD (Boston, 11-15 novembre 2016)

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 201 5

Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Maddalena Castelli

Claudio Oliveri

Produzione

Mary Rusconi



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2017 Springer Healthcare Italia Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Pubblicazione non *peer-reviewed*, fuori commercio, riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia Srl. Springer Healthcare Italia Srl è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia Srl: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia Srl non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia Srl.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online dai medici registrati al sito www.springerhealthcare.it nella sezione Riviste/Testate Registrate.

Associazione di farmaci antivirali ad azione diretta nel trattamento dell'epatite C cronica

VOLUME 3. Popolazioni speciali

Principali evidenze emerse durante il *Liver Meeting*[®] dell'AASLD (Boston, 11-15 novembre 2016)

Commenti e testi scientifici a cura di:

Dottor Alessio Aghemo, Dottoressa Francesca Donato, Professor Pietro Lampertico

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Indice

Ritrattamento di pazienti con precedente fallimento di terapie antivirali ad azione diretta (DAA): esperienza <i>real-world</i> da un'ampia banca dati europea sull'epatite C resistente	2
<i>Abstract 894: J Vermeiren, et al.</i>	
L'impatto della SVR ottenuta con regimi antivirali senza interferone sulla misurazione della rigidità epatica e sulla funzionalità del fegato in pazienti con infezione da HCV e grave compromissione epatica: uno studio <i>real-life</i>	4
<i>Abstract 940: M Persico, et al.</i>	
Elevata efficacia della combinazione ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina nel trattamento di pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo 4 e cirrosi compensata o scompensata: dati <i>real-life</i> dall'Arabia Saudita	6
<i>Abstract 949: FM Sanal, et al.</i>	
Efficacia e sicurezza di terapie di combinazione DAA in un contesto <i>real-world</i> in pazienti anziani con più di 70 anni del Registro Tedesco dell'Epatite C (DHC-R)	8
<i>Abstract 951: TM Welzel, et al.</i>	
Frequenza e valore predittivo di un HCV RNA rilevabile al termine del trattamento con ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina in un'ampia coorte <i>real-world</i>: risultati dal Registro Tedesco dell'Epatite C (DHC-R)	10
<i>Abstract 952: B Maasoumy, et al.</i>	
La combinazione LDV/SOF è associata al 100% di SVR in pazienti con talassemia major: report preliminare da uno studio italiano multicentrico	12
<i>Abstract 1449: A Mangia, et al.</i>	
Biopsie epatiche appaiate, Fibrotest e Fibroscan[®] prima e dopo il trattamento con DAA in riceventi trapianto di fegato con epatite C ricorrente: accuratezza diagnostica e concordanza	14
<i>Abstract 256: MF Donato, et al.</i>	

Ritratamento di pazienti con precedente fallimento di terapie antivirali ad azione diretta (DAA): esperienza *real-world* da un'ampia banca dati europea sull'epatite C resistente

Retreatment of patients who failed direct-acting anti-viral (DAA) therapies: real-world experience from a large european hepatitis C resistance database

Abstract 894: J Vermehren, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):446a

Background

Direct antiviral agents (DAAs) have provided high rates of sustained virological response (SVR) in diverse patients with hepatitis C virus (HCV) infection. Depending on the DAA regimen, the presence of resistance-associated variants (RAVs) at presentation is associated with lower response rates. AASLD guidelines recommend testing for RAVs prior to initiating retreatment and switching to another DAA drug class, adding on ribavirin and extending treatment duration to 24 weeks. More data are needed on retreatment after DAA failure.

Methods

Patients with chronic HCV infections who had failed DAA-based combination therapies were enrolled from a database of more than 3900 drug resistant cases. After treatment failure, direct sequencing of viral genes (NS3, NS4B, NS5A) from patient samples was used to detect RAVs. The choice of retreatment therapy, when indicated, was informed by the results of RAV analysis and followed guideline recommendations.

Results

Initial treatment failures (n=456) had occurred with all approved DAA combination therapies [(daclatasvir/sofosbuvir ± ribavirin (RBV) (n=70), ledipasvir/sofosbuvir ± RBV (n=178), simeprevir/sofosbuvir ± RBV (n=63), sofosbuvir/RBV (n=93: only HCV genotypes (GT) 2 and 3)], paritaprevir/ombitasvir and dasabuvir ± RBV (3D: n=52). Most patients had failed simeprevir/sofosbuvir therapy. Failures with GT1

Razionale

Gli agenti antivirali ad azione diretta (DAA) determinano un'alta risposta virologica sostenuta (SVR) in diversi pazienti con infezione da virus dell'epatite C (HCV). A seconda del regime terapeutico con DAA utilizzato, la presenza di varianti associate a resistenza (RAV) all'esordio è associata a tassi inferiori di risposta. Le linee guida AASLD raccomandano di effettuare dei test prima di iniziare il ritratamento e cambiare classe di DAA, aggiungere ribavirina ed estendere il trattamento a 24 settimane. Sono necessari ulteriori dati sul ritratamento dopo fallimento del DAA.

Metodi

Sono stati arruolati pazienti con infezione cronica da HCV che avessero fallito terapie di combinazione a base di DAA, da una banca dati di più di 3900 casi di resistenza al trattamento. Dopo il fallimento terapeutico, è stato effettuato un sequenziamento diretto di geni virali (NS3, NS4B, NS5A) sui campioni dei pazienti per determinare le RAV. La scelta della terapia di ritratamento, quando indicata, è stata indirizzata dai risultati dell'analisi delle RAV seguendo le raccomandazioni delle linee guida.

Risultati

Fallimenti iniziali del trattamento (n=456) sono stati registrati con tutte le terapie di combinazione con DAA [(daclatasvir/sofosbuvir ± ribavirina (RBV) (n=70), ledipasvir/sofosbuvir ± RBV (n=178), simeprevir/sofosbuvir ± RBV (n=63), sofosbuvir/RBV (n=93: solo HCV di genotipo (GT) 2 e 3)], paritaprevir/ombitasvir e dasabuvir ± RBV (3D: n=52). La maggioranza dei

infections had RAVs in 90% of patients, whereas only 39% of patients with GT3 infections had RAVs, including 3 patients with the NS5B RAV S282T. Seventy three patients with GT1/GT3 infections (16%) were retreated; 74% of these were cirrhotic. Only a portion of patients received retreatment, which consisted of either the 3D regimen or ledipasvir/sofosbuvir, mainly due to the lack of approved regimens. In the 43 patients to date who have finished follow-up, 89% have achieved an SVR.

Conclusion

Choosing a retreatment regimen with a different DAA target, guided by RAV analysis, resulted in achievement of SVRs in the majority of retreated patients. More options are needed for retreatment regimens.

fallimenti riguardava pazienti trattati con simeprevir/sofosbuvir. I fallimenti in caso di GT1 erano associati a RAV nel 90% dei pazienti, mentre solo il 39% dei pazienti con HCV GT3 avevano RAV, inclusi 3 pazienti con NS5B RAV S282T. Settantatre pazienti con infezioni GT1/GT3 (16%) sono stati ritrattati; il 74% mostrava cirrosi. A causa dell'assenza di regimi approvati, solo una parte dei pazienti ha ricevuto ritrattamento, che consisteva in un regime 3D o ledipasvir/sofosbuvir. Nei 43 pazienti che fino ad ora hanno completato il follow-up, l'89% ha raggiunto la SVR.

Conclusioni

La scelta di un ritrattamento con un DAA a diverso target, guidata dall'analisi delle RAV, ha portato al raggiungimento della SVR nella maggioranza dei pazienti ritrattati. È necessario un maggior numero di opzioni di ritrattamento.

COMMENTO

Il ritrattamento di pazienti falliti ad un precedente trattamento con antivirali diretti contro epatite C, è uno dei pochi punti ancora da chiarire nel trattamento dell'epatite C. La European Association for the Study of the Liver (EASL) suggerisce il ritrattamento con sofosbuvir associato ad altri 2 antivirali diretti in combinazione con ribavirina. Lo studio in oggetto ha invece ritrattato i pazienti sulla base del profilo di resistenza virale utilizzando solo regimi approvati dall'EMA, il tasso di SVR è stato dell'89%.

L'impatto della SVR ottenuta con regimi antivirali senza interferone sulla misurazione della rigidità epatica e sulla funzionalità del fegato in pazienti con infezione da HCV e grave compromissione epatica: uno studio *real-life*

Impact of SVR to interferon-free antiviral regimens on liver stiffness measurement and liver functionality in HCV infected patients with severe liver disease: a real-life study

Abstract 940: M Persico, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):473a

Background

Novel Direct Antiviral Agent (DAA) regimens are highly effective against HCV-infections in the controlled trial setting; however, their effect on liver function and stiffness in the real-world setting are not known. We have evaluated the consequences of achieving SVR with novel IFN-free DAA therapies on clinical and liver parameters and liver stiffness measurements (LSM) in a real-world HCV-infected population with liver fibrosis (Metavir F3/F4).

Patients and methods

Between April and December of 2015, consecutive HCV-infected patients with F3 or F4 liver fibrosis receiving antiviral therapy with DAA were enrolled at three Italian Hepatology tertiary care centres. Patients with decompensated cirrhosis were excluded. Treatment followed EASL/AISF guidelines. Assessment of clinical, biochemical and imaging data (ultrasonography and LSM), Child-Pugh and MELD scores was performed before therapy start (T0), at the end of therapy (EOT) and upon achieving SVR12.

Results

We enrolled 282 patients (55.6% men, age 62.84 ± 10.49 years, BMI 25.97 ± 3.69 kg/m²). Their HCV genotypes were 4.0% GT1a, 62.9% GT1b, 23.7% GT2, 6.8% GT3, and 2.5% GT4. 68.6% were Metavir F4, corresponding to LSM ≥ 12.5 kPa at SVR 12. Patients were receiving treatment with sofosbuvir (SOF) + simeprevir ± RBV (28.8%), or SOF + ribavirin (RBV) (26.0%), or ombitasvir + paritaprevir + ritonavir ÷ dasabuvir ± RBV (24.8%), or SOF + ledipasvir ± RBV (14.0%), or SOF + daclatasvir ± RBV*

Razionale

Nuovi regimi di trattamento con antivirali ad azione diretta (DAA) sono altamente efficaci contro le infezioni da HCV nei trial clinici; tuttavia il loro effetto sulla funzione epatica e sulla *liver stiffness* nel contesto del *real-world* non è conosciuto. Abbiamo valutato le conseguenze sui parametri clinici ed epatici e sulle misurazioni di *liver stiffness* (LSM) del raggiungimento della SVR con nuove terapie DAA senza interferone (IFN) in una popolazione *real-world* di pazienti con infezione da HCV e fibrosi epatica severa (Metavir F3/F4).

Pazienti e metodi

In tre centri epatologici italiani di terzo livello, tra aprile e dicembre 2015, sono stati arruolati consecutivamente pazienti con infezione da HCV e fibrosi epatica F3 o F4 che ricevessero terapia con DAA. I pazienti con cirrosi scompensata sono stati esclusi. Il trattamento seguiva le linee guida EASL/AISF. La valutazione clinica, biochimica e di imaging (ecografia e LSM) è stata effettuata prima dell'inizio della terapia (T0), al termine della stessa (EOT) e al raggiungimento della SVR12.

Risultati

Sono stati arruolati 282 pazienti (55,6% uomini; età 62,84 ± 10,49 anni, BMI 25,97 ± 3,69 kg/m²). I genotipi di HCV erano: 4% GT1a, 62,9% GT1b, 23,7% GT2, 6,8% GT3 e 2,5% GT4*. Il 68,6% era Metavir F4, corrispondente a un LSM ≥ 12,5 kPa alla SVR12. I pazienti ricevevano trattamento con sofosbuvir (SOF) + simeprevir ± ribavirina (RBV) (28,8%), o SOF + RBV (26,0%), od

(5.0%), or ombitasvir + paritaprevir + ritonavir ± RBV (1.4%). Most patients (97.5%) achieved SVR12; at EOT, LSM had improved significantly in F3 and F4 grade patients ($p < 0.00001$), and Child-Pugh and MELD score significantly decreased in F4 grade patients ($p < 0.00001$); however, there were no significant changes in these variables between EOT and SVR12. At univariate analysis, baseline glycemia ($p < 0.005$), type 2 diabetes ($p < 0.001$), ALT ($p < 0.001$), platelets ($p < 0.005$) were associated with a ≥ 2 kPa reduction in LSM at EOT. At multiple regression analysis (independent variables: age, gender, BMI, glycemia, diabetes, ALT, platelets, Child-Pugh and MELD scores), significant LSM reduction was directly associated with ALT and platelets, and was inversely associated with diabetes.

Conclusions

Achievement of SVR with novel IFN-free regimens is accompanied by early recovery of liver function and fibrosis regression; most of the improvement occurred at EOT. Diabetes appears to have a negative impact on improvement in LSM. Long-term effects of SVR warrant further investigation.

ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir ± RBV (24,8%), o SOF + ledipasvir ± RBV (14,0%), o SOF + daclatasvir ± RBV (5,0%), od ombitasvir + paritaprevir + ritonavir ± RBV (1,4%). La maggioranza dei pazienti (97,5%) raggiungeva la SVR12; all'EOT, la LSM risultava significativamente migliorata nei pazienti con F3 e F4 ($p < 0,00001$), tuttavia non ci sono state significative modifiche in queste stesse variabili tra l'EOT e il raggiungimento della SVR12. All'analisi univariata, glicemia basale ($p < 0,005$), diabete di tipo 2 ($p < 0,001$), ALT ($p < 0,001$) e piastrine ($p < 0,005$) sono risultate associate con una riduzione ≥ 2 kPa della LSM all'EOT. All'analisi di regressione multipla (variabili indipendenti: età, sesso, glicemia, BMI, diabete, ALT, piastrine, punteggi Child-Pugh e MELD) riduzioni significative della LSM sono risultate direttamente associate alla ALT e alle piastrine e inversamente correlate al diabete.

Conclusioni

Il raggiungimento della SVR con nuovi regimi di trattamento senza IFN è associato a un recupero precoce della funzionalità epatica e alla regressione della fibrosi mediante lisi; la maggior parte del miglioramento si verifica all'EOT. Il diabete sembra avere un impatto negativo sul miglioramento della LSM. Effetti a lungo termine sulla SVR richiedono ulteriori indagini.

COMMENTO

Lo studio analizza i cambiamenti dinamici di elastografia misurata tramite Fibroscan® e punteggio di MELD e Child-Pugh in 282 pazienti con fibrosi F3/F4 trattati in Italia. Gli Autori riferiscono un significativo decremento del Fibroscan® nei pazienti F3 ed un miglioramento dei punteggi MELD e Child-Pugh nei pazienti cirrotici. I parametri associati ad un miglioramento del Fibroscan® erano valori di ALT, piastrine e assenza di diabete.

* In Italia il trattamento con LDV/SOF è indicato nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1,3,4,5,6.

Elevata efficacia della combinazione ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina nel trattamento di pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo 4 e cirrosi compensata o scompensata: dati *real-life* dall'Arabia Saudita

High efficacy of ledipasvir/sofosbuvir combination with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C genotype 4-infected compensated and decompensated cirrhosis patients: real-life data from Saudi Arabia

Abstract 949: FM Sanal, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):478a-9a

Introduction

Whereas there is some evidence from clinical trials showing that the ledipasvir/sofosbuvir co-formulated combination (LDV/SOF) is effective for patients with genotype (GT) 4 hepatitis C virus (HCV) infections, there is little data on its use in such patients who have also cirrhosis. This study assessed the real-world safety and efficacy of LDV/SOF ± ribavirin (RBV) in cirrhotic patients (compensated or decompensated) with chronic HCV GT4 infections.

Methods

We are enrolling previously treated and treatment-naïve patients with HCV GT4 infections and cirrhosis in an ongoing, observational cohort, in which patients receive 12-24 weeks of treatment with LDV/SOF ± RBV administered at the clinician's discretion at an RBV dosage of 600-1200 mg/day*. Patients with prior DAA failure were excluded. Compensated cirrhosis (F4, Metavir) was ascertained by Fibroscan®. Clinical, biochemical and radiological criteria were used to determine decompensated cirrhosis, which was defined as a Child-Pugh score ≥7. The primary efficacy endpoint was SVR12; other endpoints were drug discontinuation and/or grade ≥3 AEs.

Results

We enrolled cirrhotic patients (n=158), mean age of 59.0 ± 29.7 years, 59.5% women, mean viral load 5.8 ± 0.8 IU/mL. Forty patients (25.3%) had decompensated cirrhosis; 73 (46.2%) had been treated previously with pegylated IFN ± RBV. RBV was added to LDV/SOF therapy in 88 patients (55.7%). After 4 weeks of therapy, HCV RNA was below the

Introduzione

Mentre sono disponibili alcune evidenze da studi clinici che mostrano come la combinazione ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) sia efficace per pazienti con infezione da virus dell'epatite C (HCV) di genotipo (GT) 4, ci sono pochi dati sul suo utilizzo in pazienti con cirrosi. Questo studio valuta, in un contesto *real-world* la sicurezza e l'efficacia di LDV/SOF ± ribavirina (RBV) in pazienti cirrotici (compensati o scompensati) con infezione cronica da HCV GT4.

Metodi

Arruolamento di pazienti, precedentemente trattati e naïve con infezione da HCV GT4 e cirrosi, in uno studio osservazionale in cui essi ricevono 12-24 settimane di trattamento con LDV/SOF ± RBV (600-1200 mg/die*). I pazienti con precedente fallimento di antivirali ad azione diretta (DAA) sono stati esclusi. La cirrosi compensata (F4, Metavir) è stata accertata mediante Fibroscan®. Sono stati utilizzati criteri clinici, biochimici e radiologici per determinare una cirrosi scompensata, definita da un punteggio Child-Pugh ≥ 7. Endpoint primario di efficacia era la risposta virologica sostenuta a 12 settimane (SVR12); altri endpoint erano l'interruzione del farmaco e/o eventi avversi (AE) di grado ≥ 3.

Risultati

Abbiamo arruolato pazienti cirrotici (n=158), di età media 59 ± 29,7 anni, di cui il 59,5% donne e con carica virale media di 5,8 ± 0,8 UI/ml. Quaranta pazienti (25,3%) avevano cirrosi scompensata; 73 (46,2%) erano stati precedentemente trattati con interferone (IFN) pegilato ± RBV. La RBV è stata aggiunta alla

detection limit of 15 IU/mL in 84 patients (53.1%); at end of treatment, HCV RNA was undetectable in 129 patients. None of the patients experienced virological breakthroughs. Overall 81/87 (93.1%) of the patients who had completed 12 weeks of post treatment observation had achieved SVR12. SVR12 rates were 91.9% among patients with compensated cirrhosis (n=57), and 96.0% among those with decompensated cirrhosis (n=24). Relapses occurred in 6 patients (1 with decompensated cirrhosis, 5 with compensated cirrhosis; 5 were treatment naïve, 4 received RBV). All AEs were < grade 3; no AEs resulted in treatment discontinuation. Two patients with decompensated cirrhosis died from complications of end-stage liver disease.

Conclusion

The interim analysis of this cohort shows that LDV/SOF ± RBV is efficacious and well tolerated, with a favourable safety profile in patients with GT4 HCV infections and comorbid cirrhosis*. Neither previous treatment nor decompensated cirrhosis influenced SVR12 rates.

terapia con LDV/SOF in 88 pazienti (55,7%). Dopo 4 settimane di terapia, l'HCV RNA era sotto il limite della dosabilità di 15 UI/ml in 84 pazienti (53,1%); al termine del trattamento, era indosabile in 129 pazienti. Nessuno dei pazienti ha mostrato *breakthrough* virologico. Globalmente, il 93,1% (81/87) dei pazienti, che avevano completato 12 settimane di osservazione post trattamento, hanno raggiunto la SVR12. Il tasso di SVR12 era del 91,9% tra i pazienti con cirrosi compensata (n=57) e del 96% tra quelli con cirrosi scompensata (n=24). Recidive si sono verificate in 6 pazienti (1 con cirrosi scompensata, 5 con cirrosi compensata; 5 naïve al trattamento e 4 trattati con RBV). Tutti gli AE sono stati di grado <3; nessun AE ha portato all'interruzione del trattamento. Due pazienti con cirrosi scompensata sono deceduti per complicazioni della malattia epatica terminale.

Conclusioni

L'analisi *ad interim* di questo studio mostra che LDV/SOF ± RBV è efficace e ben tollerato, con un profilo di sicurezza favorevole in pazienti con infezioni da HCV GT4 e cirrosi*. Né un trattamento precedente né la cirrosi scompensata hanno influenzato i tassi di SVR12.

COMMENTO

Lo studio condotto in Arabia Saudita analizza una coorte di 158 pazienti con cirrosi HCV-4. Quaranta di questi pazienti erano affetti da cirrosi scompensata. Dopo un trattamento con LDV/SOF per 12-24 settimane ± ribavirina (somministrata nel 56% dei pazienti) il tasso di SVR è stato 92% nei pazienti con cirrosi compensata e 96% in coloro con malattia scompensata. Lo studio conferma l'elevata efficacia di LDV/SOF in pazienti HCV-4 che rappresentano circa il 10% della popolazione italiana con infezione cronica da HCV.

* In Italia, il trattamento indicato in caso di infezione da HCV di genotipo 4 è LDV/SOF per 12 settimane nei pazienti senza cirrosi e LDV/SOF + ribavirina per 12 settimane nei pazienti con cirrosi compensata.

Efficacia e sicurezza di terapie di combinazione DAA in un contesto *real-world* in pazienti anziani con più di 70 anni del Registro Tedesco dell'Epatite C (DHC-R)

Real-world effectiveness and safety of DAA combination therapies in elderly patients > 70 years of age in the German Hepatitis C-Registry (DHC-R)

Abstract 951: TM Welzel, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):479a-80a

Introduction

Outcomes of direct-acting antiviral (DAA) therapies in the elderly are understudied. We have compared the efficacy and safety of oral DAA-based regimens in patients above and below the age of 70 years.

Methods

The present study is based on data from the German Hepatitis C Registry, a national multicentre real-world cohort. Patients receive treatment at their doctors' discretion; their data were entered into the database via

Introduzione

I risultati delle terapie antivirali ad azione diretta (DAA) negli anziani sono poco studiati. Abbiamo confrontato l'efficacia e la sicurezza di regimi basati su DAA orali in pazienti sopra e sotto i 70 anni.

Metodi

Questo studio si basa su dati del Registro Tedesco dell'Epatite C, una coorte nazionale, multicentrica, *real-world*. I pazienti ricevono il trattamento a discrezione del medico; i dati sono inseriti in una banca dati mediante

Tabella. Caratteristiche dei pazienti (n=5228) che hanno iniziato la terapia con DAA*.

Caratteristiche	Età ≤70 anni (n=4722)	Età >70 anni (n=506)
Donne	39,5% (n=1863)	65,0% (n=329)
Trattamento precedente	52,0% (n=2454)	52,8% (n=267)
Cirrosi	29,7% (n=1404)	46,0% (n=233)
Genotipo		
GT1a	35,8% (n=1690)	11,7% (n=59)
GT1b	38,7% (n=1827)	77,7% (n=393)
GT1 – altro sottotipo	0,5% (n=24)	0,4% (n=2)
GT1 – sottotipo ignoto	3,7% (n=177)	3,8% (n=19)
GT2	4,3% (n=203)	4,3% (n=22)
GT3	11,9% (n=561)	0,8% (n=4)
GT4	5,0% (n=234)	1,2% (n=6)
GT5/6	0,2% (n=6)	0,2% (n=1)
Trattamenti		
SOF + RBV	10,1% (n=478)	5,7% (n=29)
SIM + SOF ± RBV	6,1% (n=290)	12,7% (n=64)
DCV + SOF ± RBV	16,4% (n=775)	11,5% (n=58)
DCV + SIM ± SOF	0,04% (n=2)	0,2% (n=1)
LDV + SOF ± RBV	54,3% (n=2566)	53,4% (n=270)
OBV / PTV / r ± DSV ± RBV	12,9% (n=611)	16,6% (n=84)

a web interface and underwent rigorous monitoring for data quality. In the present study, we analyzed SVR12 outcomes for patients entered into the database between February 1, 2014 and May 15, 2015 who had ≥ 40 weeks of follow-up from the start of antiviral therapy.

Results

We enrolled 5,228 patients; 506 were > 70 years old (9.7%). Patient characteristics are summarized in Table. For patients < 70 years old, SVR12 was 91.7% (3111/3392) in the ITT population and 95.9% (3100/3231) per protocol; these rates were similar in patients > 70 years old: ITT 91.6% (340/371), per protocol 95.8% (338/353). Cirrhotic younger patients had ITT and per protocol responses of 88.7% (885/998) and 92.3% (880/953), which were slightly better in patients > 70 years old: 89.7% (157/175) and 94.0% (157/167). Adverse events occurred with similar frequency in younger patients, 54.3% (275/506) and older patients 52.7% (2488/4722); however, serious adverse events were more common among older patients at 6.1% (31/506) compared to 3.2% (153/4722).

Conclusions

Patients over the age of 70 years had responses similar to those in younger patients. Oral DAA therapies were generally efficacious and safe in older patients, although serious adverse events were somewhat more common in older patients.

interfaccia web e vengono sottoposti a rigorosi controlli di qualità. Nel presente studio, abbiamo analizzato le risposte SVR12 dei pazienti inseriti nella banca dati tra l'1 febbraio 2014 e il 15 maggio 2015, con follow-up dopo ≥ 40 settimane dall'inizio della terapia antivirale.

Risultati

Abbiamo arruolato 5228 pazienti di cui 506 con età > 70 anni (9,7%). Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella. Per i pazienti con meno di 70 anni, la SVR12 si verificava nel 91,7% (3111/3392) della popolazione ITT e nel 95,9% (3100/3231) della popolazione per protocol; questi tassi sono risultati simili nei pazienti con più di 70 anni: ITT 91,6% (340/371), per protocol 95,8% (338/353). I pazienti cirrotici più giovani mostravano risposte nell'88,7% dei casi nella popolazione ITT (885/998) e nel 92,3% della popolazione per protocol (880/953), percentuali lievemente migliori si sono osservate nei pazienti con più di 70 anni: 89,7% (157/175) e 94% (157/167). Eventi avversi si sono verificati con simile frequenza nei pazienti più giovani, 54,3% (275/506), e più anziani 52,7% (2488/4722). Tuttavia, eventi avversi gravi sono stati più comuni tra i pazienti più anziani (6,1%; 31/506) rispetto ai più giovani 3,2% (153/4722).

Conclusioni

Pazienti con età maggiore di 70 anni hanno risposte simili ai pazienti più giovani. Le terapie con DAA orali sono generalmente efficaci e sicure nei pazienti più anziani seppure con eventi avversi gravi più comuni in questi pazienti.

COMMENTO

L'efficacia e la sicurezza del trattamento con DAA in pazienti anziani è ancora poco studiata. Lo studio in oggetto esamina 506 pazienti >70 anni paragonandoli a 4722 con ≤ 70 anni trattati all'interno del registro tedesco. Il tasso complessivo di SVR è stato simile (rispettivamente 95,8% vs 95,9%) e non si è osservata un'umentata incidenza di effetti avversi (rispettivamente 52,7% vs 54,3%). L'ottimo tasso di SVR e il profilo di sicurezza ottimale di LDV/SOF in pazienti anziani hanno importanti ricadute cliniche nella realtà italiana, in cui questo gruppo di persone rappresenta almeno il 30% della casistica in trattamento.

* In Italia il trattamento con LDV/SOF è indicato nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1,3,4,5,6.

Freuenza e valore predittivo di un HCV RNA rilevabile al termine del trattamento con ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina in un'ampia coorte *real-world*: risultati dal Registro Tedesco dell'Epatite C (DHC-R)

Frequency and predictive value of detectable HCV RNA at the end of treatment with ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in a large *real-world* cohort: results from the German Hepatitis C Registry (DHC-R)

Abstract 952: B Maasoumy, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):480a-1a

Introduction

AASLD/IDSA guidelines for hepatitis C virus (HCV) infection state that testing for HCV RNA can be considered at the end of antiviral treatment (EOT) with IFN-free regimens. However, it remains rather unclear how the respective results have to be interpreted. The aim of this study was to analyze the frequency and predictive value of detectable HCV RNA results at EOT with ledipasvir (LDV)/sofosbuvir (SOF) ± ribavirin (RBV) in a large *real-world* cohort of HCV genotype-1 infected patients.

Methods

This study is based on data in the German Hepatitis C Registry, a national multicentre *real-world* cohort. Patients receive treatment at their doctors' discretion; their data are entered into the database via a web interface and undergo rigorous monitoring for data quality. Inclusion criteria: 1) chronic HCV genotype 1 infection, 2) completion of a full 8-, 12- or 24-week course of LDV/SOF ± RBV, 3) SVR12 data available, 4) valid quantitative HCV RNA measurement at EOT using Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (CAP/CTM) or Abbott RealTime HCV assay (ART).

Results

471 patients met all inclusion criteria. The SVR rate among these patients was 99% overall (464/471); 97% among patients receiving also RBV (n=66/68) and 99% among those not receiving RBV (n=398/403). At EOT 34 patients (7%) had detectable HCV RNA. Viral load was quantifiable in 44% of these patients (n= 15); 2/34 patients with detectable RNA at EOT failed to achieve

Introduzione

Le linee guida AASLD/ISDA per l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) stabiliscono che la valutazione dell'RNA virale può essere considerata al termine di un trattamento antivirale (EOT) con regimi senza interferone (IFN). Tuttavia, rimane poco chiaro come i risultati debbano essere interpretati. Lo scopo di questo studio è analizzare la frequenza e il valore predittivo di un HCV RNA rilevabile all'EOT con ledipasvir (LDV)/sofosbuvir (SOF) ± ribavirina (RBV) in un'ampia coorte *real-world* di pazienti infetti da HCV di genotipo 1.

Metodi

Lo studio si basa sui dati del Registro Tedesco dell'Epatite C, una coorte multicentrica, *real-world*. I pazienti ricevono il trattamento a discrezione del medico; i dati sono inseriti in una banca dati mediante interfaccia web e vengono sottoposti a rigorosi controlli di qualità. Criteri di inclusione: 1) infezione da HCV di genotipo 1; 2) completamento di un ciclo di 8, 12 o 24 settimane con LDV/SOF ± RBV; 3) disponibilità dei dati di SVR12; 4) misurazione dell'HCV RNA all'EOT effettuata mediante Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (CAP/CTM) o Abbott RealTime HCV assay (ART).

Risultati

Quattrocentosettantuno pazienti rispondevano ai criteri di inclusione. Il tasso di SVR in questi pazienti era globalmente del 99% (464/471); era del 97% tra i pazienti trattati anche con RBV (66/68) e del 99% tra coloro che non ricevevano RBV (398/403). Alla EOT,

SVR12, the response rate among patients with detectable RNA at EOT was 94% (32/34). HCV RNA was detected more frequently at the EOT with the ART detection system, 29% of patients (25/87) compared to the CAP/CTM system, 2% of patients (9/384).

Conclusions

SVR rates were very high despite nearly one third of patients with HCV genotype 1 infections having detectable/quantifiable HCV RNA result at EOT with the ART detection system. Therefore extension of treatment duration is not warranted.

il 7% (n=34) dei pazienti mostrava HCV RNA rilevabile. La carica virale era quantificabile nel 44% di questi pazienti (n=15); 2/34 dei pazienti con HCV RNA rilevabile alla EOT non raggiungeva la SVR12, il tasso di risposta tra i pazienti con HCV RNA rilevabile alla EOT era del 94% (32/34). L'HCV RNA è stato rilevato più frequentemente alla EOT con il sistema di rilevazione ART (29% dei pazienti (25/87)) rispetto al sistema CAP/CTM (2% dei pazienti (9/384)).

Conclusioni

I tassi di SVR sono stati molto alti nonostante quasi un terzo dei pazienti con HCV di genotipo 1 mostri HCV RNA rilevabile/quantificabile alla EOT con il sistema di rilevazione ART. Non è quindi giustificata l'estensione del trattamento.

COMMENTO

Il ruolo del monitoraggio della viremia durante il trattamento con DAA è ancora da chiarire. Alcune società scientifiche raccomandano di controllare la viremia alla fine del trattamento. L'analisi del registro di trattamento tedesco confuta questa raccomandazione, dimostrando che nei 34 pazienti con HCV RNA positivo a fine terapia il tasso di SVR rimane elevato (94%) e non dissimile da quello osservato in coloro in cui HCV RNA era non rilevabile (99%).

La combinazione LDV/SOF è associata al 100% di SVR in pazienti con talassemia major: report preliminare da uno studio italiano multicentrico

LDV/SOF combination is associated with 100% SVR in patients with thalassemia major: a preliminary report from an Italian multicenter study

Abstract 1449: A Mangia, et al. Hepatology 2016;64(1Suppl):725a

Background and aims

Interferon (IFN)/ribavirin (RBV) regimens for HCV infections are poorly tolerated by patients with thalassemia major. In this study, we evaluated the efficacy and safety of a 12-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF), in both IFN naïve or treatment experienced patients with thalassemia major and chronic genotype 1 or genotype 4 HCV infections.

Methods

We enrolled patients with HCV infection and thalassemia at five major Italian centres for a 12-week treatment with a fixed-dose combination of LDV/SOF (90/400 mg/day); the enrolment target was 100 patients. Patients were stratified by treatment history and presence of cirrhosis defined as a Metavir score=4 or Fibroscan® value ≥ 12.5 kPa. Cirrhotic patients who had failed treatment with IFN/RBV were excluded. SVR12 was the primary endpoint, which was assessed as undetectable HCV RNA using an assay with sensitivity of 12 - 15 IU/mL.

Results

Fifty five of 100 patients were included in this analysis: 56% men, mean (range) age 42 years (33-54); 90% with genotype 1b HCV infections, 78% with viral loads $\geq 8 \times 10^5$ IU/mL, 76% with non-CC IL28B genotypes; 14.6% of patients had compensated cirrhosis, 67% were treatment naïve. At baseline, mean (range) Hb value was 10.5 g/dl (8.1-13.5), ferritin was 339 ng/mL (92-965), LIC was 7.3 mg/kg/dry weight. At this planned interim analysis, SVR4 was available for 43 of

Razionale e obiettivi

Regimi di trattamento con interferone (IFN)/ribavirina (RBV) sono scarsamente tollerati dai pazienti con talassemia major. In questo studio sono stati valutati efficacia e sicurezza di un trattamento di 12 settimane con ledispavir/sofosbuvir (LDV/SOF), sia in pazienti naïve al trattamento che già trattati, sia talassemia major e infezione cronica da HCV di genotipo 1 o 4.

Metodi

Abbiamo arruolato pazienti con infezione da HCV e talassemia in 5 grandi centri italiani, per un trattamento di 12 settimane con una combinazione a dose fissa di LDV/SOF (90/400 mg/die), il target di arruolamento era di 100 pazienti. I pazienti sono stati stratificati a seconda della storia di trattamento e della presenza di cirrosi, definita con un punteggio Metavir=4 o un valore Fibroscan® $\geq 12,5$ kPa. I pazienti cirrotici che avevano fallito il trattamento con IFN/RBV sono stati esclusi. L'endpoint primario era la risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane, che è stata valutata come HCV RNA indosabile utilizzando un test con sensibilità di 12-15 UI/ml.

Risultati

Cinquantacinque di 100 pazienti sono stati inclusi in questa analisi: il 56% erano uomini, l'età media era di 42 anni (33-54), il 90% aveva infezione da HCV di genotipo 1b, il 78% presentava carica virale $\geq 8 \times 10^5$ UI/ml, il 76% era infetto da HCV di genotipi non-CC IL28B, il 14,6% aveva cirrosi compensata e il 67% era naïve al trattamento. Al baseline, il valore medio di Hb era 10,5 g/dl (range 8,1-13,5), la ferritina era 339 ng/

55 patients. All patients with available data achieved SVR4. The number of blood transfusions did not increase during treatment. AEs were reported by 79% of patients, the most frequent being headache (18%), fatigue (11%), asthenia (10%); all were mild and none assessed as treatment-related.

Conclusions

In patients with genotype 1 and 4 HCV and thalassemia major, 12 weeks of treatment with LDV/SOF appears to be both safe and efficacious. Treatment was tolerated well and all patients achieved SVR4 at this interim analysis.

ml (range 92-965), LIC era 7,3 mg/kg di peso secco. Al momento di questa analisi *ad interim*, la SVR4 era disponibile per 43 dei 55 pazienti. Tutti i pazienti con dati disponibili hanno raggiunto la SVR4. Il numero di trasfusioni non è aumentato nel corso del trattamento. Gli eventi avversi sono stati riportati nel 79% dei pazienti; i più frequenti sono stati: mal di testa (18%), fatigue (11%), astenia (10%); tutti sono stati lievi e nessuno è stato considerato correlato al trattamento.

Conclusioni

In pazienti con HCV di genotipo 1 e 4 e talassemia major, 12 settimane di trattamento con LDV/SOF sembrano essere sicuri ed efficaci. In questa analisi *ad interim* il trattamento è stato ben tollerato e tutti i pazienti hanno raggiunto la SVR4.

COMMENTO

Il paziente con HCV e talassemia è caratterizzato da una più rapida progressione a cirrosi e pertanto è da considerare un paziente ad alta priorità. Lo studio analizza efficacia e sicurezza di 12 settimane di LDV/SOF in pazienti HCV-1 e -4 con talassemia. Il tasso di SVR nell'analisi preliminare è stato del 100%, senza alcun bisogno di aumento del supporto trasfusionale.

Biopsie epatiche appaiate, Fibrotest e Fibroscan® prima e dopo il trattamento con DAA in riceventi trapianto di fegato con epatite C ricorrente: accuratezza diagnostica e concordanza

Paired liver biopsy, Fibrotest and Fibroscan® before and after treatment with DAA in liver transplanted recipients with recurrent hepatitis C: diagnostic accuracy and concordance

Abstract 256: MF Donato, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):134a-5a

Background

Non-invasive detection methods can predict liver graft fibrosis and are part of the management of HCV-positive liver transplant (LT) recipients. We evaluated the diagnostic performance of Fibrotest (FT) and transient elastography (Fibroscan®) before and after DAA therapy for detecting liver fibrosis, and examine the role of DAA therapy in graft fibrosis reversibility.

Patients and methods

We included consecutive HCV-positive liver transplant recipients who received DAA therapy between January 2013 and July 2015 at the Maggiore Polyclinic Hospital in Milan, Italy. Enrolled patients had Fibrotest, Fibroscan® and paired liver biopsy (Metavir score) before and 6-12 months after the end of DAA therapy. Metavir activity (A) and fibrosis stage (F) were scored; sinusoidal fibrosis and steatosis were recorded. $F \geq 2$ and F4 fibrosis were diagnosed with the following cut-offs: Fibroscan® 7.9 kPa and 12 kPa, respectively; Fibrotest values of 0.48 and 0.74, respectively. Changes were categorized as a 1-point change in F; 0.2 change in Fibrotest; $\geq 30\%$ change in Fibroscan®.

Results

We enrolled 31 patients (26 men, median age 56 yr, 65% receiving cyclosporin A). The SVR rate was 97%. Median liver biopsy length was 4 cm (range 2-7 cm). Diagnostic performance of Fibrotest, Fibroscan® and histological features are reported in the Table. DAA treatment did not affect fibrosis score ($F \geq 2/F4$), fibrosis activity or steatosis; however, sinusoidal fibrosis significantly decreased ($p=0.0003$). Fibrosis scores

Razionale

Metodi di valutazione non invasivi possono predire la fibrosi del fegato trapiantato e sono parte della gestione dei pazienti HCV positivi sottoposti a trapianto. Abbiamo valutato la capacità diagnostica di Fibrotest (FT) ed elastografia transiente (Fibroscan®) in termini di rilevamento della fibrosi epatica, prima e dopo terapia con DAA, ed esaminato il ruolo della terapia stessa nella reversibilità della fibrosi del fegato trapiantato.

Pazienti e metodi

In questo studio retrospettivo abbiamo incluso, consecutivamente, pazienti sottoposti a trapianto di fegato, HCV positivi, in trattamento con DAA tra gennaio 2013 e luglio 2015 presso il Policlinico di Milano. I pazienti arruolati avevano effettuato Fibrotest, Fibroscan® e biopsie epatiche appaiate (punteggio Metavir), prima e 6-12 mesi dopo il termine del trattamento con DAA. Sono stati calcolati l'attività (Metavir)(A) e il grado di fibrosi (F) e sono stati registrati la fibrosi sinusoidale e la steatosi. Fibrosi di grado $F \geq 2$ e F4 sono state diagnosticate utilizzando i seguenti cut-off: Fibroscan® rispettivamente 7,9 kPa e 12 kPa; Fibrotest rispettivamente 0,48 e 0,74. I cambiamenti sono stati classificati come: cambiamenti di 1 punto in F, variazione di 0,2 nel Fibrotest e un cambiamento $\geq 30\%$ nel Fibroscan®.

Risultati

Abbiamo arruolato 31 pazienti (26 uomini, età mediana 56 anni, 65% trattati con ciclosporina A). Il tasso di SVR era del 97%. La lunghezza mediana della biopsia epatica era di 4 cm (range 2-7 cm). La

Tabella. Aspetti istologici e risultati diagnostici del Fibrotest (FT) e dell'elastografia transiente (TE, Fibroscan®) prima e dopo trattamento con DAA

	Prima di DAA	Dopo DAA	p
Attività fibrosi ≥ 2	74% (n=23)	48% (n=15)	<0,06
Fibrosi stadio ≥ 2	74% (n=23)	64% (n=20)	<0,58
Fibrosi stadio 4	23% (n=7)	26% (n=8)	<1,0
Fibrosi sinusoidale	68% (n=21)	20% (n=6)	<0,0003
Steatosi	52% (n=16)	26% (n=8)	<0,06
Diagnosi fibrosi stadio > 2			
Sensibilità FT (LR-)	70% (0,48)	50% (0,55)	-
Specificità FT (LR+)	62% (1,85)	90% (5,5%)	-
Sensibilità TE (LR-)	87% (0,20)	74% (0,26)	-
Specificità TE (LR+)	62% (2,32)	100% (∞)	-
Diagnosi fibrosi stadio 4			
Sensibilità FT (LR-)	43% (0,76%)	12% (0,87)	-
Specificità FT (LR+)	75% (1,71)	100% (∞)	-
Sensibilità TE (LR-)	100% (0)	100% (0)	-
Specificità TE (LR+)	58% (2,4)	91% (11,5)	-

increased in 10%, decreased in 23% and were stable in 68%; Fibroscan® increased in 13%, decreased in 45% and was stable in 42%. Liver biopsy showed that of patients with improved Fibroscan® values, 79% had also decreased or the disappearance of sinusoidal fibrosis compared to 29% of patients with stable or increased Fibroscan® values ($p=0.01$).

Conclusions

DAA significantly decreased the extent of sinusoidal fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infections. Concordance with histology was better with transient elastography, whereas both transient elastography and Fibrotest properly assessed the presence and changes in sinusoidal fibrosis.

capacità diagnostica di Fibrotest, Fibroscan® e le caratteristiche istologiche vengono mostrate in Tabella. Il trattamento con DAA non ha influenzato il grado di fibrosi (F ≥ 2 /F4), l'attività o la steatosi; al contrario, la fibrosi sinusoidale si è ridotta significativamente ($p=0,0003$). I punteggi della fibrosi sono aumentati nel 10% dei casi, si sono ridotti nel 23% e sono rimasti stabili nel 68%. I valori di Fibroscan® sono aumentati nel 13% dei casi, si sono ridotti nel 45% e sono rimasti stabili nel 42%. La biopsia epatica ha mostrato che tra i pazienti con miglioramento dei valori di Fibroscan®, il 79% aveva anche riduzione o scomparsa della fibrosi sinusoidale rispetto al 29% dei pazienti con valori stabili o aumentati di Fibroscan® ($p=0,01$).

Conclusioni

I DAA riducono significativamente il grado di fibrosi sinusoidale in pazienti sottoposti a trapianto di fegato con infezione da HCV ricorrente. La concordanza con l'istologia è stata migliore per il Fibroscan®, mentre sia il Fibroscan® sia il Fibrotest hanno correttamente valutato le variazioni nella fibrosi sinusoidale.

COMMENTO

Il monitoraggio della severità dell'epatite C ricorrente post-trapianto basato sull'esecuzione delle biopsie epatiche di protocollo è stato nell'ultimo decennio integrato dall'applicazione di test non invasivi di fibrosi, sia sierici (come Fibrotest che è basato su 6 parametri biochimici), sia di imaging (come Fibroscan[®], che misura l'elasticità del fegato). Tali pazienti hanno alta priorità al trattamento antivirale con DAA, lo studio presentato esamina l'accuratezza diagnostica di Fibrotest e Fibroscan[®] in una coorte di pazienti trapiantati HCV positivi, con SVR dopo DAA, in cui era disponibile una biopsia epatica prima e dopo trattamento. Fibroscan[®] si è confermato più accurato e significativamente superiore rispetto a Fibrotest nel predire lo stadio di fibrosi secondo la stadiazione di Metavir. È invece risultata inattesa la netta e rapida riduzione di entrambi i test 6-12 mesi post-trattamento, indipendentemente dalla regressione dello stadio di fibrosi. Questo fenomeno può essere spiegato dall'analisi istologica aggiuntiva; la fibrosi sinusoidale (extra-Metavir) risultava presente nella maggior parte dei pazienti pre-terapia e scompariva nel 50% dei trattati post-terapia. Da qui 2 importanti considerazioni: il valore dei test non invasivi di fibrosi, Fibrotest e Fibroscan[®], va oltre la stadiazione istologica standard nel setting del trapianto per epatite C. Di conseguenza, questi metodi non possono essere applicati dopo terapia antivirale per valutare la regressione della fibrosi secondo Metavir, ed in particolare della cirrosi.

