



open source 
clinical experience on HCV

UO Malattie Infettive, Presidio Ospedaliero Vito Fazzi, Lecce

MENTHALIA®



Bristol-Myers Squibb



open source 
clinical experience on HCV

UO Malattie Infettive, Presidio Ospedaliero Vito Fazzi, Lecce

MENTHALIA®

Collana editoriale

open source 
clinical experience on HCV

Numero 8 – Edizione 2015

Tutti i diritti sono riservati in tutti i Paesi.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo (compresi i microfilm, le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche) senza il consenso scritto dell'Editore.

Coordinatore Comitato Scientifico Menthalia
Dott. Antonio Vitale

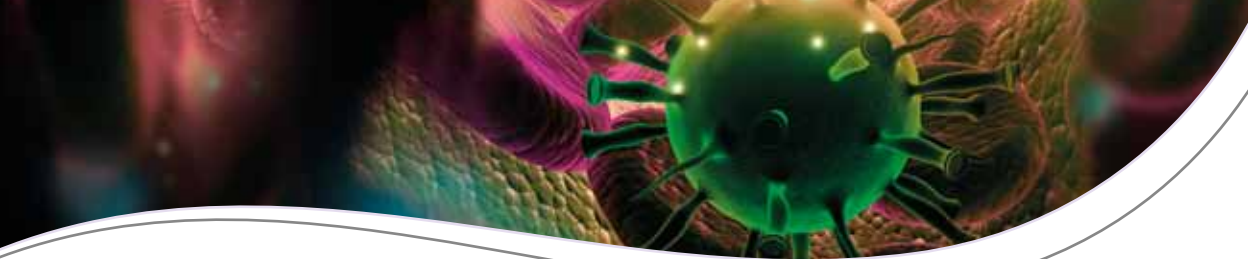
Componenti del Board Scientifico
Prof. Giuseppe Argenziano
Dott. Sergio Lo Caputo
Prof. Gennaro Mazzarella
Dott. Attilio Varricchio
Dott. Nicola Varricchio
Prof. Antonio Rapacciuolo

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educativo di Bristol-Myers Squibb.

Stampa su carta con certificazione FSC (Forest Stewardship Council) e con inchiostri vegetali.

MENTHALIA[®]
Milano - Firenze - Napoli

© 2015
www.menthalia.it



Epatite C: i nuovi orizzonti per il trattamento dell'infezione

Esperienze cliniche del centro di Lecce

a cura di

Anacleto Romano, Anna Maria Maci, Immacolata Carraturo, Pierpaolo Congedo

UO Malattie Infettive, Presidio Ospedaliero Vito Fazzi, Lecce

§ INTRODUZIONE

L'infezione cronica da HCV è un problema di salute globale, rappresentando una delle principali cause di morbidità e mortalità epato-correlate.

Le stime disponibili parlano di circa 4 milioni di nuove infezioni annuali nel mondo (1a) e di 170 milioni di individui cronicamente infetti^{1, 2}. Di questi, circa il 25% presenta una progressione della malattia verso la cirrosi con possibilità di scompenso e di epatocarcinoma. Complessivamente l'infezione da HCV è causa di circa 350.000 decessi all'anno^{3, 4}. L'Italia è un Paese a endemia intermedia, con una prevalenza del 2% di infetti da HCV con un gradiente in incremento con l'età e da Nord a Sud. Fortunatamente, negli ultimi due decenni, l'incidenza di nuove infezioni è in netta diminuzione molto verosimilmente in rapporto a efficaci misure di prevenzione e igiene primaria.

Il trattamento con farmaci attivi contro il virus C dell'epatite è stato, in alcuni casi, in grado di determinare la completa eradicazione dell'infezione e, molto recentemente anche in Italia, grazie alla disponibilità di nuove molecole estremamente attive contro tale virus, la probabilità di guarigione presenta percentuali elevatissime, molto vicine al 100% per quasi tutti i genotipi⁵.

Infatti, si è passati da un trattamento standard con interferone peghilato + ribavirina che presentava percentuali di SVR poco soddisfacenti, a nuovi trattamenti con inibitori delle proteasi (PI) di I generazione, che hanno permesso di aumentare i tassi di SVR fino all'80% anche in pazienti difficili di genotipo 1⁶. Purtroppo, l'elevata incidenza di intolleranza e

di effetti indesiderati di tali farmaci, soprattutto in pazienti con malattia avanzata, ne ha notevolmente limitato l'impiego ma ha, contestualmente, spinto alla ricerca di nuove molecole maggiormente tollerate che hanno permesso di accedere alla terapia anche a pazienti con precario equilibrio clinico.

Nuovi farmaci

I nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C cronica ad azione diretta (DAA – Direct Antiviral Agent) rappresentano un unicum clinico in termini di efficacia, potenza e tollerabilità⁷⁻⁹.

Questi nuovi trattamenti si dividono in due grandi famiglie, quelli che combinano farmaci dotati di elevata barriera genetica, come gli inibitori della polimerasi HCV NS5B a molecole attive contro i ceppi virali resistenti agli inibitori di NS5B, e quelli formati dall'associazione di antivirali non inibitori di NS5B¹⁰.

Nella prima categoria si colloca sofosbuvir, analogo nucleotidico ad alta barriera genetica, che inibisce selettivamente la sequenza NS5B della polimerasi di tutti i genotipi di HCV¹¹. Ledipasvir è un farmaco inibitore imidazolico della proteina NS5A¹². Un potente inibitore multigenotipico del complesso NS5A, essenziale per la replicazione del virus C è daclatasvir. Va ricordata poi una combinazione a dose fissa di paritaprevir, inibitore della proteasi NS3/4A, ritonavir e ombitasvir, inibitore di NS5A, in associazione con dasabuvir, inibitore non nucleosidico della polimerasi NS5B¹³. Simeprevir è un nuovo farmaco che inibisce la serina proteasi NS3/4a. Nessuno, tra tutti i DAA, è efficace da solo contro l'HCV. Pertanto, è necessario utilizzare terapie di combinazione. La variabilità di HCV (**Figura 1**) è ben conosciuta e la possibilità di avere una o due mutazioni di resistenza, prima dell'inizio del trattamento, è pari al 100%.

Esistono resistenze naturali in tutti i genotipi sia nella regione NS3 che in quelle NS5A e NS5B. Attualmente, contrariamente a quanto si è verificato in passato quando il genotipo 1 era quello meno responsivo alla terapia, il genotipo 3 rappresenta quello più difficile da trattare, presentando il più basso tasso di SVR come evidenziato in tutti gli studi registrativi (**Figura 2**).

Con l'avvento dei nuovi farmaci è cambiato sostanzialmente l'atteggiamento diagnostico e il monitoraggio dei pazienti in trattamento. Metodi invasivi per la stadiazione della fibrosi epatica, quali l'agobiopsia epatica, sono stati sostituiti da metodiche semplici e non invasive come il Fibroscan. Sono passati in seconda linea e hanno perso d'interesse i fattori predittivi di risposta alla terapia e il polimorfismo dell'IL28 B. Anche la determinazione dei valori viremici in corso di terapia ha subito un drastico ridimensionamento, essendo necessarie solo poche determinazioni. Nell'immediato futuro, è prevista la disponibilità

Figura 1. La variabilità genetica dell'HCV è maggiore rispetto a quella dell'HIV e dell'HBV

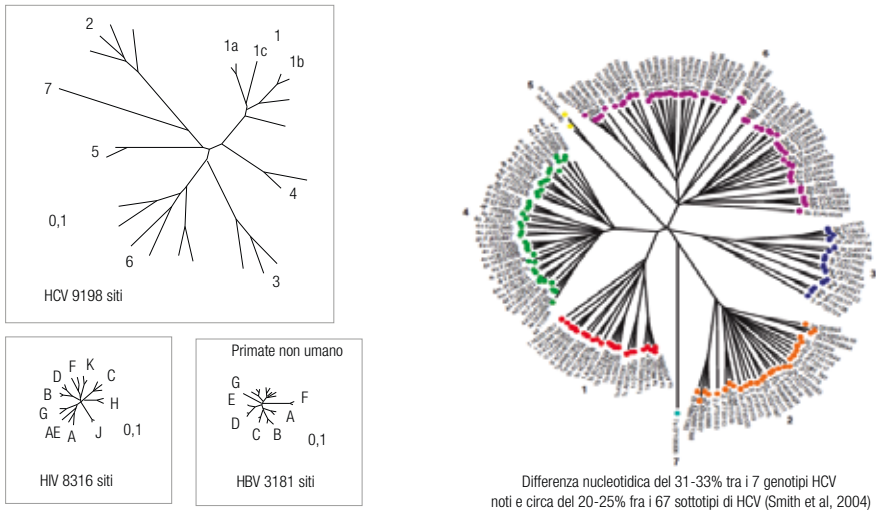
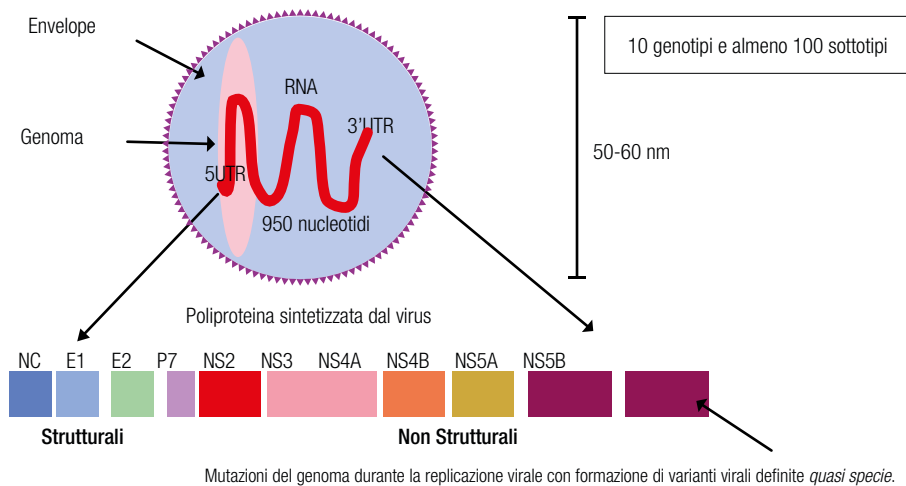


Figura 2.





di nuovi regimi terapeutici semplici, di minor durata e con un ottimo profilo di efficacia e tollerabilità. Infatti, un numero considerevole di studi clinici presentati al “The liver Meeting” dell'AASDL hanno confermato l'efficacia e il profilo di sicurezza dell'associazione grazoprevir/elbasvir in monosomministrazione giornaliera, senza interferone e, spesso, anche senza ribavirina, il cui impiego, data la maneggevolezza delle molecole, è possibile anche in pazienti con cirrosi, coinfecti da HIV, con IRC o che hanno fallito precedenti regimi. Inoltre, a queste molecole, potrà essere associata una molecola ancora in fase di sperimentazione “MK-8408”, inibitore di NS5A che sta dimostrando una potenza e un'efficacia superiore a elbasvir e MK-3682, potente inibitore di nuova generazione della polimerasi NS5B di HCV. Le interazioni farmacologiche tra DAA e altre molecole farmacologiche sono minime e richiedono un po' più di attenzione solo nei pazienti con rilevanti comorbidità. Indubbiamente, la disponibilità di nuovi farmaci somministrati per os, altamente efficaci nell'abbattere la viremia e nell'indurre l'eradicazione dell'infezione da HCV, semplici da gestire, ben tollerati e senza rilevanti interazioni farmacologiche, rappresenta una conquista importantissima nella lotta all'epatite da HCV.

L'unico vero problema è rappresentato dal costo della terapia che nei diversi Paesi ha portato a differenti prese di posizione in relazione alla eleggibilità dei pazienti, spesso limitando il trattamento ai casi più gravi ma, contestualmente, negandolo a quelli meno progrediti che, purtroppo costituiscono il numero più grande di pazienti oltre che quelli di più giovane età.

LA NOSTRA ESPERIENZA

La nostra esperienza ha confermato la tollerabilità, l'efficacia e la sicurezza del trattamento con i nuovi farmaci DAA non solo nei pazienti con epatite cronica e cirrosi HCV correlata ma anche in quelli coinfecti HCV-HIV. Già, in passato, quest'ultima categoria di pazienti, solo raramente poteva essere trattata anche per HCV poiché, la terapia con i farmaci disponibili, interferone peghilato e ribavirina prima, associati a inibitori delle proteasi di prima generazione poi, era gravata da importanti e consistenti effetti collaterali che vanificavano ogni tentativo terapeutico. Anche adesso, i pazienti coinfecti da HIV ed HCV rappresentano un pool di pazienti molto difficile da trattare sia per le molteplici problematiche cliniche correlate all'infezione da HIV, sia per la possibile interazione e competizione farmacologica tra antiretrovirali e DAA. Spesso, è stato necessario effettuare uno switch terapeutico tra antiretrovirali prima dell'inizio della terapia con DAA, al solo scopo di rendere possibile l'uso di tali farmaci. Presso il nostro centro, soltanto a partire

da marzo 2015 abbiamo avuto la disponibilità dei nuovi farmaci per la cura dell'epatite cronica HCV correlata. Inoltre, la fornitura di tali farmaci è stata graduale. Inizialmente è stato possibile trattare solo con sofosbuvir e simeprevir, e successivamente si è avuta la disponibilità di daclatasvir e di ledipasvir, in associazione con sofosbuvir; solo molto recentemente è stato possibile disporre anche di altri farmaci antivirali innovativi.

CASISTICA

Da marzo a ottobre 2015 abbiamo trattato 90 pazienti; di questi, 59 sono tuttora in trattamento, 28 hanno terminato la terapia, 2 hanno sospeso la terapia per la comparsa di effetti indesiderati, un paziente in triplice terapia con simeprevir + peg-interferone e ribavirina ha sospeso il trattamento per mancata risposta virologica al 28° giorno (HCV RNA >25 UI/mL). Il sesso maschile è quello predominante (63 maschi e 27 femmine). L'età è compresa tra 36 e 79 anni, con uno spostamento molto significativo verso l'età più avanzata.

La distribuzione per categoria comprende: 65 pazienti naïve, 14 pazienti relapser e 11 pazienti null responder (**Tabella I**).

La diagnosi di cirrosi epatica è stata documentata clinicamente in 47 casi, mentre nei restanti 43 pazienti trattati con DAA, la malattia è stata diagnosticata dopo aver eseguito un Fibroscan o una agobiopsia epatica (**Tabella II**).

Prima di iniziare la terapia 64 pazienti presentavano un grado di fibrosi F4, 24 pazienti

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti esaminati

Numero pazienti	90
Età	39-79
Maschio/Femmina	63/27
Naïve	65
Relapser	14
Null Responder	11
Cirrosi clinica	47
Fibroscan	43

**Tabella II.** Suddivisione per Genotipo e Fibrosi

Genotipo	Numero
1a	14
1b	38
2	10
3	22
4	6
Totale	90

Fibrosi	Numero
F2	2
F3	24
F4	64
	90

avevano una fibrosi F3 e 2 pazienti una fibrosi <F3. Il genotipo più rappresentato era il genotipo 1 (52 pazienti), presente con i seguenti sottotipi: 14 pazienti con genotipo 1a e 38 pazienti con genotipo 1b. L'incidenza del genotipo 1a rispetto a quello 1b è risultata sostanzialmente elevata rispetto alla media europea con incidenza del 27%. Gli altri genotipi erano così rappresentati: 10 pazienti con genotipo 2, 22 pazienti con genotipo 3, e 6 pazienti con genotipo 4. Non sono stati trattati pazienti con altri genotipi. Infine, 8 pazienti presentano una coinfezione HCV/HIV.

CASI CLINICI

Vengono di seguito descritti alcuni casi clinici che riteniamo più significativi nell'evidenziare le possibili problematiche correlate alle nuove terapie con DAA.

Paziente molto motivato

Maschio di 52 anni, è stato ricoverato nel reparto di nefrologia a gennaio 2015 a causa dell'insorgenza di una malattia renale cronica moderata, associata a sindrome nefrosica e crioglobulinemia con componente monoclonale IgM lamda con vasculite degli arti inferiori e ipertensione arteriosa. Aveva una cirrosi epatica HCV correlata (CHILD B9 – MELD 15), genotipo 3, HCV RNA 3672300 UI/mL con ascite e varici esofagee F1. Il paziente era naïve. Al momento della valutazione l'unico DAA disponibile era il sofosbuvir pertanto, considerato il grado avanzato dell'insufficienza epatica e di quella renale (sofosbuvir è controindicata con VFG inferiore a 30 mL/min), non è stato possibile istituire alcun trattamento.

Dopo tre settimane, in virtù di un miglioramento dei parametri di funzionalità epatica e renale, dopo plasmateresi, che aveva portato a un miglioramento della VFG da 25 a 45 mL/min con contestuale riduzione dell'ittero e del versamento ascitico, veniva, pertanto, istituita terapia con sofosbuvir, 400 mg/die + ribavirina, 400 mg/die x 24 settimane. Il paziente veniva poi trasferito presso un Centro di riabilitazione motoria dove rimaneva per due settimane continuando la terapia indicata.

Al 28° giorno di terapia, il paziente presentava: HCV RNA non dosabile, bilirubina totale 1,56 mg/dL, albumina 3,2 g/dL, proteina totali 7,1 g/dL, PT 67%, INR 1,59, PLT 115000. Al miglioramento dei parametri biochimici, si associava anche un miglioramento clinico con regressione dell'ascite, degli edemi declivi e delle manifestazioni vasculitiche a carico degli arti inferiori. Pertanto, il paziente ha continuato il trattamento prescritto con i medesimi dosaggi.

Alla 7ª settimana di terapia, lo stesso è stato ricoverato in UTIC per un IMA. A un controllo ambulatoriale avvenuto dopo tale evento, ha riferito che, durante il ricovero in UTIC, non aveva sospeso la terapia con DAA. Inoltre,



dalla dimissione dal centro di riabilitazione cardiologica presso cui era stato trasferito dopo una settimana dall'evento acuto, aveva, erroneamente, assunto sofosbuvir a dose di 800 mg/die e ribavirina a dose di 200 mg/die. Contestualmente a quanto riferito, esibiva esami che dimostravano, però, che sia durante il ricovero in UTIC che successivamente non c'era stato un calo significativo dell'HB (11,8 g/dL). Dopo aver denunciato l'evento al servizio di farmacovigilanza si è deciso di continuare il trattamento correggendo il dosaggio dei farmaci. Tale decisione in considerazione del fatto che:

- sebbene secondo quanto riportato nella scheda tecnica la ribavirina è controindicata nell'ischemia miocardica, l'IMA avuto dal paziente non sembrava essere correlato ad anemia anche se la ribavirina era stata erroneamente assunta a dosaggio di 200 mg/die solo nell'ultimo periodo.
- L'interruzione della terapia avrebbe esposto il paziente al rischio di progressione della malattia epatica con ricomparsa della crioglobulinemia e relativo peggioramento della VFG che allo stato era di 69 mL/min.

A un successivo controllo a 30 giorni dal precedente, il paziente presentava, però, significativa anemia con valori di HB pari a 7,7 g/dL. Si decideva pertanto il ricovero presso la nostra UO dove riceveva tre emotrasfusioni a correzione dell'anemia e successiva terapia con eritropoietina. Il paziente si presentava comunque asintomatico, con enzimi cardiaci normali, funzionalità epatica migliorata e stabile (cirrosi CHIL A5 – MELD 10). Il dosaggio della ribavirina veniva ridotto a 200 mg; al successivo controllo HB 9,6 g/dL. Nonostante ciò, dopo un'accurata valutazione collegiale, la terapia con SOF+RIB veniva interrotta in considerazione dell'elevato rischio di IMA. In tale data, il paziente presentava viremia per HCV non rilevabile ma recidiva di malattia dopo due mesi dalla sospensione con valori di HCV RNA pari a 576 UI/mL. Avendo a disposizione nuove molecole antivirali, data la forte motivazione del paziente a sottoporsi a nuovo trattamento, abbiamo iniziato terapia con daclatasvir + sofosbuvir con negativizzazione della viremia dopo 4 settimane. La terapia è tuttora in corso.

Paziente cirrotico relapser

Si descrive il caso di un paziente di 52 anni, maschio con positività per HCV Ab nota da molti anni. Si presenta, per la prima volta, presso il nostro centro a marzo 2014, intenzionato a effettuare un trattamento contro il virus C. Pertanto, alcuni giorni dopo viene ricoverato presso il nostro D.H. ed esegue tutti gli accertamenti utili a inquadrare la sua epatopatia. Si presenta in condizioni generali buone, altezza 180 cm, peso 82 kg. Non presenta segni di scompenso epatico.

L'ecografia dell'addome superiore dimostra un fegato con aspetto cirrotico in assenza di L.O.S. T.P. di 1,4 cm. Vasi periombelicali pervi. Microcalcoli della colecisti. Pancreas con ecostruttura disomogenea. Milza di volume aumentato con diametro di 18,3 cm. Minuta falda liquida periepatica. Conclusioni: cirrosi epatica con ipertensione portale, pancreatite cronica. All'endoscopia non si dimostrano varici esofagee ma solo alcune lesioni erosive della mucosa gastrica a livello dell'antra. Gli esami biochimici evidenziano normale funzionalità renale con FG 98 mL/min, GOT 70 U/L, GPT 57 U/L, GGT 28 U/L, Bilirubina Totale 1,72 mg/dL, PT 5,8 g/dL, Albumina 3,05 g/dL, HB 14,5 g/dL, GR 4360000 mm³, GB 4430 mm³, PLT 52000 mm³, NH4 89, crioglobuline 11%, ANA assenti, AMA assenti, ASMA assenti, LKM1Ab assenti, funzionalità della tiroide normale. I marcatori sierologici del virus B risultava negativi. Confermata l'infezione da virus C con attiva replicazione virale con HCV RNA 592000 UI/mL e genotipo 3 a. Fibroscan con Stiffnes 25,1 KpA.

Pertanto, a maggio 2014 inizia trattamento con interferone peghilato, 180 mcg a settimana + ribavirina 1200 mg al dì. Dopo 4 settimane di terapia si registra HCV RNA 744 UI/mL e dopo 8 settimane HCV RNA non è rilevabile. La risposta virologica è soddisfacente ma, nel corso della terapia, si rendono particolarmente evidenti gli effetti soggettivi legati alla somministrazione di interferone e, di non trascurabile importanza, anche quelli collaterali della ribavirina e dell'interferone sulla crasi ematica.

Il paziente ha presentato, infatti, un importante calo dell'HB da 14,5 g/dL a 10,9 g/dL che ha richiesto la riduzione della dose di ribavirina a 1000 mg/die e la somministrazione di eritropoietina, 40000 UI una volta a settimana da luglio a ottobre. Si è registrato anche un calo progressivo dei GB, 2160 mm³ e neutrofili pari a 280 mm³ in v.a., che è stato trattato con

la somministrazione di fattori di crescita (Figrastim), due volte a settimana da agosto a ottobre. Infine, è si è ridotto anche il numero delle piastrine fino a 23000 mm^3 . Inoltre, durante il trattamento, il paziente ha presentato un episodio di scompenso con encefalopatia che ha richiesto il ricovero presso la nostra UO. Nonostante tutto, abbiamo convinto il paziente a continuare il trattamento per 24 settimane poiché aveva presentato un calo di 3 log della viremia dopo 4 settimane di terapia con negativizzazione all'ottava settimana anche a costo di grandi sacrifici per la presenza della suddetta sintomatologia collaterale legata all'anemizzazione e ai noti effetti dell'interferone.

La terapia è stata sospesa il 24 ottobre 2014 con HCV RNA non rilevabile, ma dopo tre mesi dalla sospensione della duplice terapia, il paziente ha presentato recidiva di malattia con ripresa di viremia e incremento del valore delle transaminasi. Infatti, a gennaio 2015 si registrava HCV RNA 292000 UI/mL , GOT 125 U/dL , GPT 109 U/dL . Ad aprile 2015, HCV RNA 1040000 UI/mL , GOT 84 U/dL , GPT 119 U/dL .

A giugno del 2015 si è avuta la disponibilità dei nuovi DAA da poter impiegare senza l'uso dell'interferone e della ribavirina, farmaci che avevano creato tanti problemi al nostro paziente ed, essendo questi fortemente motivato a risolvere la patologia, il 27 giugno 2015, abbiamo impostato terapia con sofosbuvir, 400 mg/die + daclatasvir 60 mg/die , da effettuare per 24 settimane, come da protocollo.

Al primo controllo, dopo 4 settimane, si registrava risposta virologica e biochimica con HCV RNA non rilevabile, GOT 26 U/dL , GPT 24 U/dL , GGT 24 U/dL , HB $13,6 \text{ g/dL}$, GR 4300000 mm^3 , GB 5400 mm^3 , PLT 59000 mm^3 . Il paziente ha condotto a termine la terapia per un totale di 24 settimane. Durante il trattamento non ha presentato alcun disturbo correlato all'assunzione dei farmaci somministrati, non ha mai avuto episodi di scompenso epatico, in particolare l'ammoniemia si è sempre mantenuta entro i limiti della norma così anche le transaminasi sieriche, la bilirubina totale, l'emocromo.

Alla fine del trattamento si registra: NH4 77 , GOT 22 U/dL , GPT 23 U/dL , Bilirubina totale $0,50 \text{ mg/dL}$, HB $13,4 \text{ g/dL}$, GR 4030000 mm^3 , GB 5900 mm^3 , PLT 61000 mm^3 . HCV RNA non rilevato alla fine del trattamento e a un controllo effettuato a 30 giorni dalla sospensione. Il paziente continua controllo clinico e laboratoristico.

Paziente cirrotico naïve

Paziente maschio di 51 anni, di professione marinaio, ricoverato presso la nostra UO per scompenso ascitico. Presentava nella storia clinica potus sino a circa tre mesi prima del ricovero. Infezione da HCV nota da almeno 20 anni senza aver mai effettuato approfondimento diagnostico né terapia specifica. Due mesi prima era stato ricoverato presso l'ospedale di Durazzo in Albania a causa di un primo episodio di scompenso con importante ascite scarsamente responsiva alla terapia diuretica, trattata con paracentesi evacuativa. Presso la nostra UO ha effettuato terapia diuretica e una seconda paracentesi evacuativa. Presentava viremia per HCV con HCV RNA 45300 UI/mL, GPT 96 U/mL.

La diagnosi di dimissione è stata di cirrosi epatica macronodulare HCV correlata, Child B8, Meld 10 di genotipo 3a con ipertensione portale e varici esofagee F1, potus, pancreatite cronica e calcolosi della colecisti. Dopo la dimissione, ha iniziato trattamento con daclatasvir 60 mg/die + sofosbuvir 400 mg/die + ribavirina 1000 mg/die. Dopo 7 giorni di terapia ha effettuato un controllo di laboratorio che dimostrava: HB 13,8 mg/dL, transaminasi normali, HCV RNA 1920 UI/mL.

A 30 giorni dall'inizio del trattamento e a 5 mesi dalla sospensione degli alcolici, ha presentato una sintomatologia con tremori agli arti superiori e stato ansioso. Contestualmente, il controllo della viremia dimostrava HCV RNA 256 UI/mL e quello biochimico HB 12,8 g/dL, normali le transaminasi e la funzionalità renale. In relazione alla sintomatologia descritta, abbiamo effettuato un controllo di ammoniemia, risultata normale e, considerando i precedenti di potus, dell'alcolemia, anch'esso con esito negativo. Quindi, abbiamo sottoposto il paziente a EEG ed elettromiografia con successiva valutazione neurologica. Tutti gli accertamenti eseguiti non hanno trovato una correlazione con i sintomi presentati dal paziente. A questo punto, poiché il paziente era intenzionato a sospendere tutto il trattamento attribuendo l'origine dei suoi malesseri all'assunzione di ribavirina, poiché presentava già una valida risposta sia biochimica che virologica, abbiamo convinto il paziente a continuare comunque la terapia sospendendo la ribavirina e proseguendo con daclatasvir + sofosbuvir. Fortunatamente, da questo momento in poi i sintomi descritti sono regrediti e il paziente ed è tuttora in trattamento con daclatasvir e sofosbuvir senza evidenza di alcun effetto collaterale.



DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Vi sono stati e sono in atto sconvolgimenti epocali nel campo del trattamento dell'infezione da HCV. Le terapie "Interferon-free" ormai disponibili anche in Italia, consentono al clinico di curare l'infezione cronica da HCV in soggetti che presentano una malattia epatica molto avanzata o in coloro, che per motivi vari, non possono assumere interferone. Tutti questi soggetti sono sempre stati esclusi dal trattamento poiché tutte le combinazioni antivirali possibili, fino al recentissimo passato, prevedevano l'uso dell'interferone.

Nella nostra esperienza, il trattamento con DAAs è stato ben tollerato dalla quasi totalità dei pazienti anche in quelli coinfecti con HIV, indipendentemente dal grado di fibrosi epatica, dalla presenza di cirrosi conclamata e dall'esistenza di comorbidità.

Gli effetti collaterali registrati sono stati modesti o nulli se riferiti ai soli DAAs. Il più frequente tra questi, l'anemia è correlato all'uso della ribavirina, molto verosimilmente in rapporto al fatto che le limitazioni imposte al trattamento dall'attuale normativa, favoriscono l'eleggibilità di soggetti più anziani, spesso con altre comorbidità, quindi pazienti più difficili che più facilmente si anemizzano a scapito di soggetti più giovani che meglio potrebbero tollerare l'assunzione di tale farmaco. La stessa ischemia miocardica con IMA registrata in due dei nostri pazienti, può essere correlata all'anemizzazione indotta dalla ribavirina. Gli effetti collaterali registrati nei due pazienti con fibrosi < di F3, trattati con peg-interferone + ribavirina + simeprevir sono stati quelli ormai ampiamente documentati in corso di terapia interferonica.

Alcuni pazienti, nel cui trattamento era compresa la ribavirina, hanno presentato manifestazioni cutanee che sono andate dal semplice prurito con lesioni da grattamento sino alla presenza di lesioni di tipo eritematoso e/o exematoso ma sempre di entità lieve che non hanno causato la sospensione della terapia. Nessuna manifestazione cutanea si è avuta nei pazienti nel cui trattamento non era inclusa la ribavirina.

Nella nostra casistica, un solo paziente ha sospeso subito la terapia per riferita intolleranza gastrointestinale e in due casi, la terapia è stata sospesa per ischemia miocardica con IMA. Uno dei due pazienti con fibrosi < di F3 trattati con peg-interferone + ribavirina + simeprevir ha sospeso la terapia alla 4^a settimana per mancata risposta virologica (HCV RNA > 25 UI/mL).

Tutti i restanti pazienti trattati hanno avuto risposta virologica completa alla 4^a settimana. Quelli che hanno concluso il trattamento hanno presentato risposta virologica completa al termine e al controllo a 4 settimane dalla sospensione.

La maggioranza dei pazienti con cirrosi ha mostrato un evidente miglioramento dei parametri di funzionalità epatica con incremento del numero delle piastrine in assenza di

episodi di scompenso in corso di terapia. In particolare, in questa categoria di pazienti, l'impiego di un trattamento senza interferone e, spesso, anche di ribavirina, ha permesso di raggiungere risultati insperati grazie alla ottima compliance al trattamento, in quasi assoluta assenza di manifestazioni cliniche o effetti indesiderati correlati all'impiego dei DAAs. Questi risultati, assolutamente impensabili con i vecchi trattamenti sia in duplice che in triplice terapia con gli inibitori delle proteasi di prima generazione, sono prova evidente della grande efficacia e potenza di questi farmaci nel trattamento dell'epatite cronica e della cirrosi da HCV, dell'assenza di manifestazioni di intolleranza o effetti collaterali che ne permettono l'impiego anche in situazioni cliniche critiche per le quali, fino a poco tempo fa non era ipotizzabile alcuna terapia risolutiva.

Non ci è possibile effettuare, allo stato attuale, una valutazione della percentuale di SVR perché la maggior parte dei trattamenti è ancora in corso e quelli conclusi non sono ancora giunti alle 12 settimane dalla sospensione.

BIBLIOGRAFIA

1. Gower E, Estes C, Black S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatology* 2014; 61: S45-S57.
2. Modh Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to hepatitis C virus seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57 (4): 1333-42.
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107-15.
4. Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global Burden of Disease (GBD) for Hepatitis C. *Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 44: 20-29.
5. Wedemeyr H, Dubergas AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014; 21: 60-89.
6. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S, et al. Specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 14-28.
7. Pani L, Montilla S. Disponibilità un terapia dei nuovi antivirali diretti contro l'HCV: il percorso dell'AIFA nel processo decisionale e autorizzativo. ReAd files anno 16-n° 2-giugno 2015.
8. Koh C, Liang TJ. What is the future of ribavirin therapy for hepatitis C? *Antiviral Research* 2014; 104: 23-39.
9. Webster DP, Klennerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015; 385: 1124-35.
10. European Association for the Study of the Liver – EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Epatol* 2015.
11. Patel K, Gordon SC, Sheikh AM, et al. Efficacy and safety of Sofosbuvir in Patient According to Fibrosis Stage: An Analysis of Phase 3 Data. *Hepatology* 2013; 58 suppl. 1: 738A.
12. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014; 146: 736-43; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.007>.
13. Sulkowski M et al. Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1A Randomized Trial. *JAMA* 2015; 313 (12): 1223-1231.

Materiale di informazione medico scientifica distribuito unitamente al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
comprensivo delle informazioni relative alla classe, al prezzo ed al regime di dispensazione.

Cod. 0000

Depositato presso AIFA in data 00/00/0000

© 2015 MENTHALLIA