

LE NUOVE TERAPIE DELL' EPATITE C

Begini P.¹, Marignani M.¹

¹ Azienda Ospedaliero-
Universitaria Sant'Andrea, Roma

BACKGROUND

EPIDEMIOLOGIA **L'** infezione da Virus dell'Epatite C (HCV) è una delle principali cause di malattia epatica cronica in tutto il mondo, con una prevalenza stimata dell'1% della popolazione mondiale, corrispondente a circa 71.1 milioni di persone ⁽¹⁾.

In Occidentale l'infezione da HCV è la principale causa di malattia epatica end-stage, epatocarcinoma (HCC) e decessi per patologia epatica ⁽²⁾.

L'infezione da HCV ancora oggi in Italia ha una prevalenza di circa l'1.1% (1) e rimane anche nel nostro paese la principale causa di epatite cronica, cirrosi epatica, HCC e di trapianto epatico ⁽³⁾.

VIE DI TRASMISSIONE E GENOTIPI **L'** HCV, scoperto nel 1989 è un virus a RNA a singola elica, trasmesso principalmente per via parenterale.

L'uso di droghe per via endovenosa e per via nasale, l'uso di pratiche quali tatuaggi e piercing (se eseguite con strumentazioni non adeguatamente sterilizzate), le procedure medico-chirurgiche e odontoiatriche, la dialisi e infine attività sessuali ad alto rischio ⁽²⁾ (senza utilizzo del preservativo, molteplicità dei partner, coinfezione con HIV e in generale tutte le attività sessuali che sono a maggior rischio di contatto con il sangue come rapporti anali e pratiche sessuali cruente) sono associate ad un alto rischio di infezione del virus dell'epatite C.

Il genoma virale ha un alto grado di variabilità, per cui esistono 6 genotipi maggiori e oltre 100 sottotipi del virus ⁽⁵⁾.

In Italia i genotipi più diffusi sono l'1b (57.5%), a seguire il 2 (26%), l'1a (4.2%) infine il 3 e il 4 (3.6%) ⁽⁶⁾.

Il genotipo 1b è stato più frequentemente associato a procedure odontoiatriche e insieme al genotipo 2 ha una maggior prevalenza nei soggetti con età superiore ai 60 anni.

Il genotipo 1a e il genotipo 3 hanno invece una maggior prevalenza nei soggetti <60 anni e si associano più frequentemente all'uso di droghe per via endovenosa a tatuaggi e piercing, il genotipo 3 inoltre è stato più frequentemente associato a trasfusioni di sangue e derivati ⁽⁷⁾.

MANIFESTAZIONI CLINICHE **N**ella maggior parte dei casi (90-95%) l'infezione acuta da virus C dell'epatite decorre in modo del tutto asintomatico ⁽³⁾ o in modo aspecifico manifestandosi come una sindrome simil-influenzale, per tale motivo non viene prontamente riconosciuta e diagnosticata.

Nel 10-30% degli individui l'infezione acuta si risolve spontaneamente con la clearance del virus senza sequele; se ciò non avviene (in circa il 70-90% degli individui), dopo 6 mesi di persistenza dell'HCV-RNA, l'infezione viene definita cronica ⁽³⁾.

Parole chiave:
Antivirali ad azione diretta (DAA), HCV, epatite

Keywords:
hepatitis, therapy, Directly Acting Antivirals

This article was published on March 28, 2019, at SIMEDET.EU.

doi.org/10.30459/2019-3
Copyright © 2019 SIMEDET.

L'infezione cronica, sebbene anch'essa possa decorrere asintomatica, spesso si associa a sintomatologie aspecifiche comprendenti astenia, faticabilità, dolori muscolari e malessere generale in modo indipendente dalla severità del danno epatico ⁽³⁾.

L'evoluzione dell'epatite cronica da HCV mostra un'estrema variabilità interindividuale, a causa di fattori legati all'ospite, al virus e all'ambiente (FIGURA 1).

Il decorso dell'infezione è caratterizzato da un'inflammatione cronica del parenchima epatico, che a livello biochimico si riflette in parte nell'alterazione dei valori delle transaminasi (ALT e AST), che tuttavia presentano in alcuni individui ampie fluttuazioni nel corso della malattia, potendo quindi posizionarsi talvolta entro i valori normali.

La persistenza dell'inflammatione pone le basi per la progressione del danno epatico in una condizione di progressiva fibrosi e infine di cirrosi epatica ⁽²⁾, condizione caratterizzata dalla contemporanea presenza di fibrosi e noduli di rigenerazione, ipertensione portale, progressiva riduzione della funzionalità epatica e aumentato rischio di tumore primitivo del fegato (Epatocarcinoma, HCC) ⁽⁵⁾.

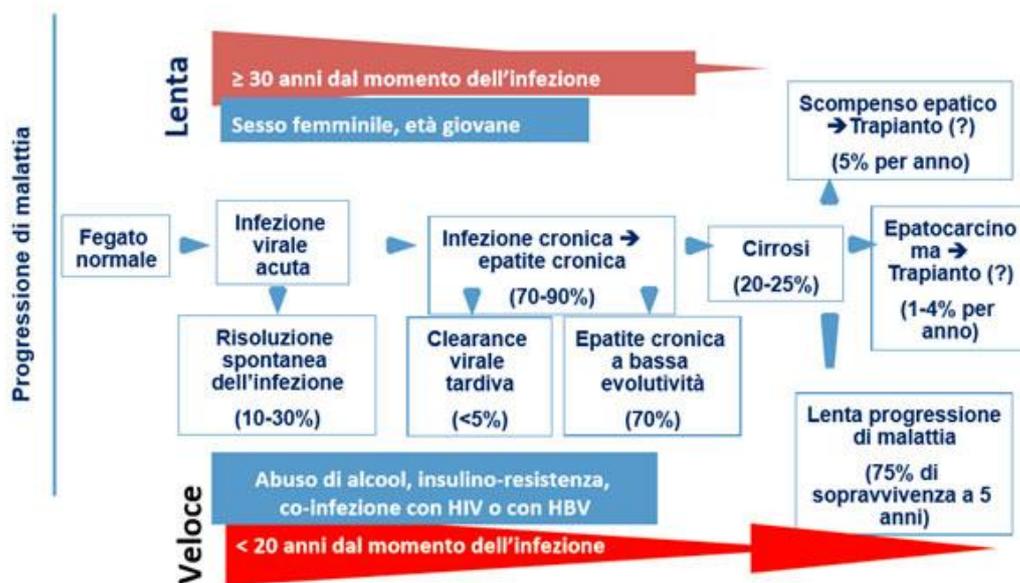
Si può affermare che nell'arco di 20-30 anni dall'infezione, il 20-30% dei pazienti con epatite C cronica presenta un quadro clinico e/o strumentale di cirrosi epatica. In ragione dell'estrema variabilità del decorso della malattia, sono stati individuati diversi fattori associati a un maggior rischio di progressione della fibrosi epatica: età avanzata al momento dell'infezione, sesso maschile, sesso femminile nel passaggio al periodo post-menopausale, consumo

di alcol, sindrome metabolica (obesità, insulino-resistenza, diabete mellito tipo II), coinfezione con HBV o HIV, terapia immunosoppressiva e infine fattori genetici dell'ospite ^{(2) (5)}.

In media, il paziente con cirrosi epatica ha un rischio individuale dell'1-5% per anno di sviluppare HCC, del 6.5% per anno di sviluppare varici (esofagee e gastriche) e un rischio di scompenso epatico del 3-6% per anno.

La transizione nello stadio scompensato determina un rapido incremento del rischio di morte nell'anno successivo pari al 15-20% ⁽²⁾.

FIG. 1 - DECORSO DELL' INFEZIONE DELL' HCV



L'infezione cronica da HCV si associa inoltre allo sviluppo di manifestazioni extra-epatiche non meno rilevanti della cirrosi nell'influenzare negativamente la salute del portatore cronico tra cui: i linfomi B-cell non-Hodgkin e in circa il 15-35% dei pazienti sviluppo di crioglobuline circolanti.

Di questi il 5-25% svilupperà crioglobulinemia mista, vasculiti sistemiche, neuropatie periferiche, fenomeno di Raynaud e glomerulonefrite membranoproliferativa. Altre manifestazioni extra-epatiche associate all'infezione da HCV sono la sindrome secca e il lichen planus. ⁽²⁾

L'infezione da HCV sembra inoltre anche essere in relazione con lo sviluppo di insulino-resistenza e Diabete Mellito di tipo II ^{(8) (9)}.

LE TERAPIE Il principale obiettivo della terapia antivirale atta all'eradicazione del virus dell'epatite C è quello di prevenire le complicanze relative all'infezione cronica da virus C come la progressione della fibrosi epatica verso la cirrosi, lo scompenso epatico nei pazienti già cirrotici, l'epatocarcinoma e la morte oltre che la prevenzione delle manifestazioni extraepatiche associate a HCV.

Un altro obiettivo socio-sanitario non secondario rispetto a quello della progressione dell'epatopatia e la prevenzione del rischio di trasmissione e contagio del virus.

L'endpoint principale di una terapia antivirale al giorno d'oggi è il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta a 12 o 24, settimane dal termine della terapia antivirale definito come la "non detectabilità" della replica virale (HCVRNA) nel siero o sangue del paziente trattato, testata attraverso una metodica molecolare ad alta sensibilità con limite inferiore di detezione ≤ 15 IU/ml.

Prima di iniziare la terapia antivirale ogni paziente deve essere stadiato non soltanto per il genotipo e l'entità della carica virale nonché delle analisi di funzionalità epatica, ma deve essere misurato lo stadio di fibrosi attraverso metodiche come l'elastometria epatica o in casi selezionati attraverso la biopsia epatica.

In ogni caso tutti i pazienti sia naïve che "experienced" a precedenti trattamenti che non hanno specifiche controindicazioni al trattamento devono essere sottoposti a trattamento antivirale⁽¹⁰⁾, che non deve essere procrastinato se la fibrosi secondo lo score di METAVIR risulta essere clinicamente significativa (Fibrosi = 2 o superiore o cirrosi compensata o scompensata).

La presenza di manifestazioni extra-epatiche come le vasculiti da crioglobulinemia mista, la nefropatia da immuno-complessi HCV-relata e il linfoma non-Hodgkin a cellule B, come anche i pazienti immunosoppressi trapiantati che hanno un aumentato rischio di ricorrenza dell'infezione dopo trapianto o tutti coloro che sono recipiente di trapianto di organo solido (non fegato) o di cellule staminali o che hanno comorbidità come il diabete mellito o coinfezioni HBV o HIV devono avere priorità di trattamento antivirale.

Inoltre tutti gli individui che fanno uso di droghe per via endovenosa o uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini, i pazienti emodializzati, le donne in età fertile nonché i detenuti nelle carceri devono essere considerati come categorie ad alto rischio di trasmissione dell'infezione HCV.

Gli antivirali ad azione diretta (DAAs) sono farmaci disponibili dal Dicembre 2014 e in questo breve arco di tempo la loro evoluzione ha portato alla scomparsa di alcuni della I generazione creando farmaci di II e III generazione.

Ad oggi gli antivirali disponibili in Europa, con i relativi siti di azione sono descritti nella **TABELLA 1**

L'elevata efficacia dei DAAs è legata principalmente all'associazione di questi principi attivi, i quali hanno lo scopo di agire "direttamente" sul virione HCV attaccandolo su più siti chiave del ciclo vitale del virus.

Differentemente dall'ormai obsoleto interferone peghilato l'azione diretta non coinvolge la modulazione del sistema immunitario pertanto sono assenti tutti gli effetti collaterali come la febbre l'astenia e la sindrome simil-influenzale legati all'interferone. La novità scientifica infatti non è soltanto l'elevatissima efficacia di questi farmaci, ma l'assenza di effetti avversi.

L'attenzione che invece richiedono i DAAs è legata principalmente alle interazioni con altri farmaci pertanto a tale verifica è stato istituito un sito da parte

dell'Università di Liverpool consultabile liberamente on-line (hep-druginteractions) che permette di controllare le eventuali interazioni con gli altri farmaci assunti dai pazienti.

E' bene inoltre sapere che nei regimi Sofosbuvir-based, circa l'80% di Sofosbuvir viene escreto per via renale, mentre il 15% è escreto nelle feci.

somministrati con del cibo e almeno 4 ore prima dall'assunzione dell'inibitore della pompa protonica, a una dose massima paragonabile a Omeprazolo da 20 mg.

Il Voxilaprevir viene utilizzato solo in associazione a Sofosbuvir e Velpatasvir per i pazienti che hanno fallito precedenti terapie con DAAs di I e/o II generazione.

TAB.1 : FARMACI ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA DISPONIBILI OGGI

Sofosbuvir	inibitore nucleotidico Ns5B
Sofosbuvir + Velpatasvir	inibitore nucleotidico Ns5B+ inibitore del complesso di replicazione Ns5A
Glecaprevir + Pibrentasvir	inibitore delle proteasi virali Ns 3/4A + inibitore della polimerasi Ns5A
Elbasvir + Grazoprevir	Inibitore del complesso di replicazione Ns5A + inibitore delle proteasi virali Ns 3/4A
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	inibitore nucleotidico Ns5B + inibitore del complesso di replicazione Ns5A+ inibitore delle proteasi virali Ns 3/4°

La via principale attraverso cui viene escreto è quella biliare.

L'analisi farmacocinetica sul Voxilaprevir in pazienti con cirrosi epatica compensata HCV relata ha messo in evidenza una maggiore esposizione del farmaco fino al 73 % in più rispetto ai pazienti senza cirrosi.

Per tale motivo nei pazienti con cirrosi

epatica scompensata Child-Pugh B o C dimostrando una AUC di 3-5 volte superiore rispetto a quelli con cirrosi compensata, l'uso di Voxilaprevir non viene raccomandato.

Per tale farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale grave (eGFR <30 ml / min / 1,73 m²) o con malattia renale allo stadio terminale a causa di esposizioni più elevate (fino a 20 volte) al momento non è possibile fornire alcuna raccomandazione sull'uso sicuro di regimi a base di Sofosbuvir in tale tipologia di pazienti.

I regimi a base di Sofosbuvir sono inoltre controindicati nei pazienti che vengono trattati con l'amiodarone (anti-aritmico) a causa del rischio di aritmie potenzialmente letali.

Il Velpatasvir viene somministrato in associazione al Sofosbuvir e la sua solubilità diminuisce con l'aumentare del pH pertanto la co-somministrazione di antiacidi, antagonisti dei recettori H2 e inibitori della pompa protonica dovrebbero essere evitati durante il trattamento o comunque se necessari Sofosbuvir / Velpatasvir dovrebbero essere

Il Voxilaprevir viene invece considerato sicuro nei pazienti con insufficienza renale grave tuttavia essendo in associazione con Sofosbuvir l'utilizzo in tale categoria di pazienti non è raccomandata.

Per quanto riguarda gli eventi avversi che sono stati riportati con tale triplice associazione di farmaci il mal di testa, la diarrea e la nausea erano più comuni rispetto alla combinazione di solo Sofosbuvir e Velpatasvir.

Le interazioni farmacologiche controindicate sono quelle con le statine in quanto il Voxilaprevir ne aumenta l'esposizione plasmatica di numerose volte.

Un comportamento analogo avviene per metotrexato, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, sulfasalazina e topotecan, per cui l'uso concomitante non è raccomandato.

Dabigatran (Nuovo Anticoagulante Orale NAO) è controindicato perché a causa dell'inibizione della P-gp sia da parte di Velpatasvir che di Voxilaprevir il NAO aumenta fino a 3 volte la sua concentrazione. Analogo comportamento lo ritroviamo per la digossina, ticagrelor, carvedilolo, diltiazem e aliskiren la cui esposizione può aumentare.

È richiesta un'analogia cautela con gli inibitori di OATP1B, come la ciclosporina, e l'edoxaban (NAO), in quanto la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di edoxaban potrebbe aumentare.

Grazoprevir ed Elbasvir sono parzialmente metabolizzati da CYP3A4, e la principale via di eliminazione è biliare e fecale. Grazoprevir è trasportato da P-gp e OATP1B1, mentre Elbasvir è un substrato per P-gp.

Dati di farmacocinetica documentano che l'esposizione a Grazoprevir è aumentata nei pazienti con cirrosi compensata Child-Pugh A (70%), e arriva a livelli 5 volte superiori nei pazienti con cirrosi scompensata Child-Pugh B e fino a 12 volte in più nei Child-Pugh C.

Per tale motivo Grazoprevir ed Elbasvir non sono raccomandati nei pazienti con cirrosi epatica scompensata.

Non è invece richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o grave (inclusi i pazienti in terapia emodialitica o dialisi peritoneale).

Glecaprevir e Pibrentasvir, principalmente escreti attraverso la via biliare, analogamente alla farmacocinetica dei farmaci precedenti possono essere utilizzati senza problemi nei pazienti con cirrosi compensata, mentre sono controindicati nei pazienti con cirrosi epatica scompensata, in quanto la

loro concentrazione aumenta in modo esponenziale. Possono invece essere tranquillamente somministrati nei pazienti con insufficienza renale di qualsiasi grado anche se dializzati.

In ogni caso qualsiasi combinazione di DAAs si scelga come trattamento antivirale è opportuno consultare prima dell'inizio della terapia il sito relativo alle interazioni farmacologiche precedentemente citato www.hep-druginteractions.org in modo da avere l'opportunità di modificare sia in termini di tipologia che eventualmente di dosaggio i farmaci potenzialmente interferenti.

Fondamentale è l'aderenza del paziente a tali terapie con DAAs che pur essendo dei farmaci molto potenti ed efficaci se non assunti adeguatamente come da prescrizione potrebbero generare attraverso una pressione farmacologica inadeguata delle mutazioni del virus portando quindi a farmaco-resistenze permanenti difficili da superare.

Gli schemi terapeutici a seconda del genotipo, dello stadio di fibrosi epatica, dell'anamnesi più o meno positiva del paziente ad altri trattamenti antivirali per il virus HCV (paziente naïve o experienced) sono riassunti nella **TABELLA 2**.

Alla domanda quali sono i pazienti che possono essere trattati la risposta è ormai semplice:

“Tutti coloro che presentano un'infezione cronica attiva da virus dell'epatite C possono accedere ai trattamenti antivirali con DAAs”.

La priorità chiaramente deve essere stabilita dall'Epatologo in base alle caratteristiche del paziente che ha di fronte.

Chiaramente tutti coloro che hanno un epatopatia in evoluzione cirrotica o già una cirrosi compensata o scompensata, tutti coloro che presentano manifestazioni extra-epatiche ad origine ematologica, nefrologica, o autoimmune hanno la priorità di trattamento.

TAB.2 : SCHEMI TERAPEUTICI			
GENOTIPO	SOF/VEL*	GLE/PIB	GZR/EBR°
1 a (naïve)	12 w	8w/12wç	12 wk (HCV RNA≤800,000 IU/ml)
1 a (experienced)	12 w	8w/12wç	12 wk (HCV RNA≤800,000 IU/ml)
1b (naïve)	12 w	8w/12wç	12 wk (HCV RNA≤800,000 IU/ml)
1b (experienced)	12 w	8w/12wç	12 wk (HCV RNA≤800,000 IU/ml)
2 (naïve)	12 w	8w/12wç	No
2 (experienced)	12 w	8w/12wç	No
3 (naïve)	12 w	8w/12wç	No
3 (experienced)	12 w	12§/16w	No
4 (naïve)	12 w	8w/12wç	12 wk (HCV RNA≤800,000 IU/ml)

SOF=Sofosbuvir; VEL=Velpatasvir; GLE=Glecaprevir; PIB=Pibrentasvir; GZR=Grazoprevir; EBR=Elbasvir; w=week

Naïve= paziente che non ha mai effettuato terapia antivirale

Experienced= paziente che ha già effettuato in passato terapia antivirale con Peg-interferone + ribavirina o sofosbuvir o sofosbuvir +ribavirina

* L'aggiunta della ribavirina può essere considerata nei pazienti genotipo 3 con cirrosi compensata e deve essere considerata per tutti i genotipi con cirrosi scompensata, tuttavia secondo le nuove linee guida 2018 EASL tale regime nel genotipo 3 naïve o experienced con cirrosi non è raccomandato

° La combinazione Grazoprevir/Elbasvir non è raccomandata nei pazienti infetti con genotipo 1 a e livello di carica virale > >800,000 UI/ml.

ç La durata di 12 settimane deve essere considerata per i pazienti con cirrosi compensata in Child-Pugh A

§ La durata di 12 settimane nei pazienti experienced deve essere considerata se non cirrotici altrimenti va prolungata a 16 settimane

Ciò non esclude che coloro che non hanno fibrosi epatica o che hanno una fibrosi non clinicamente significativa (METAVIR F1) non possano accedere al trattamento.

I pazienti che hanno eradicato l'infezione HCV con SVR (risposta virologica sostenuta a 12 o 24 settimane dal termine della terapia) con fibrosi non moderata (METAVIR F0-F2), e nessun comportamento a rischio in corso dovrebbero essere considerati curati

in modo definitivo e dimessi dai controlli epatologici a condizione che non abbiano altre comorbidità.

Differentemente i pazienti con fibrosi avanzata (F3) o cirrosi (F4) con SVR dovrebbero essere sottoposti alla sorveglianza ecografica addominale semestrale per l'epatocarcinoma (HCC).

Nei pazienti con cirrosi, la sorveglianza endoscopica per il controllo delle varici esofagee dovrebbe essere

eseguita se le varici erano presenti all'endoscopia pre-trattamento.

Raramente il sanguinamento da varici è stato osservato nei pazienti a basso rischio dopo il raggiungimento di SVR (a meno che non vi siano ulteriori cause di danno epatico in corso presenti e persistenti).

Inoltre oggi anche i pazienti anziani che finora erano stati esclusi da qualsiasi trattamento terapeutico dell'HCV per l'età e le comorbidità possono accedere liberamente a tali trattamenti raggiungendo i medesimi tassi di successo dei pazienti più giovani con un ottimo profilo di sicurezza.

A conferma la "safety" dei regimi terapeutici attuali è l'assenza di ribavirina, farmaco notoriamente associato ad anemia e inibizione midollare.

Pertanto l'opportunità di un trattamento sicuro ed efficace dell'epatite C anche in questa categoria di pazienti rappresenta un modo di ridurre il reservoir degli infetti, finalizzato alla scomparsa della infezione da HCV con l'obiettivo virtuoso di raggiungere l'eradicazione definitiva del HCV in Italia, in accordo con il Ministero della Salute e l'AIFA(11), con rilevanti ricadute sulla salute dei cittadini e sull'abbattimento dei costi sanitari di gestione di questa patologia e delle complicanze ad essa correlate (12)

In conclusione l'epatite C ad oggi può essere sconfitta e la sfida che rimane aperta è l'accesso ai farmaci nei paesi in via di sviluppo dove epidemiologicamente la prevalenza è ancora alta e l'assistenza sanitaria non prevede la gratuità dell'accesso a questi farmaci, contrariamente a quanto accade in Europa.

BIBLIOGRAFIA

1. The Polaris Observatory HCV Collaborators; Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161–76
2. Rachel H. Westbrook, Geoffrey Dusheiko. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j S58–S68
3. <https://www.epatitec.info/patologia/epatite-c-hcv>. [Online]
4. https://www.nadironlus.org/wpcontent/uploads/BrochureHIV_HCV_SESSO_WEB.pdf. [Online]
5. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7824-40.
6. Erin Gower, Chris Estes, Sarah Blach, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j S45–S57.
7. Antonio Riccardo Buonomo, Riccardo Scotto, Biagio Pinchera, et al. Epidemiology and risk factors for hepatitis C virus genotypes in a high prevalence region in Italy
8. Mason AL, Lau JY, Hoang N et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999 Feb;29(2):328-33
9. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, et al. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Dec;19(4):405-420
10. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):461-511
11. https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/comunicatistampa/Comunicato_AIFA_442.pdf. [Online]
12. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato6653546.pdf>. [Online]