Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 2 giugno 2018. Anno 19

Quaderno

di ReAd files

La gestione dell'epatite C
stato dell'arte 2018

a cura di Silvia Martini e Mario Rizzetto

L'infezione da HCV
L'approccio al paziente
La diagnosi
La terapia
I pazienti con epatopatia HCV scompensata
Le resistenze virali
HCV e trapianto
Nuove problematiche
Le prospettive

Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

effetti editore

EDITORE
Effetti srl - Via Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Scientifico: M. Rizzetto
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: Effetti srl
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

ISBN: 9788899343446

© Effetti srl 2018
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Indice

L'infezione da HCV p. 5

L'approccio al paziente p. 6
- Presentazione
- Anamnesi ed esame fisico
- Screening biochimico
- Sierologia

La diagnosi p. 8

La terapia p. 9
- Interferone/ribavirina
- Antivirali ad azione diretta contro l'HCV
- Sofosbuvir

I pazienti con epatopatia HCV scompensata p. 13

Le resistenze virali p. 13

HCV e trapianto p. 14

Nuove problematiche p. 15
- Riattivazione dell'HCV nei pazienti anti-HCV positivi in terapia con farmaci antineoplastici
- Riattivazione dell'HBV nei pazienti con coinfezione HBV/HCV trattati con DAA contro l'HCV
- Aumento del rischio di epatocarcinoma dopo terapia con DAA?

Le prospettive p. 16
- La peculiarità della situazione epidemiologica italiana
- Accesso alla cura, impegno gestionale e costi
- La razionalizzazione dell'accesso terapeutico

Bibliografia p. 22

La gestione dell'epatite C
stato dell'arte 2018

a cura di Silvia Martini e Mario Rizzetto

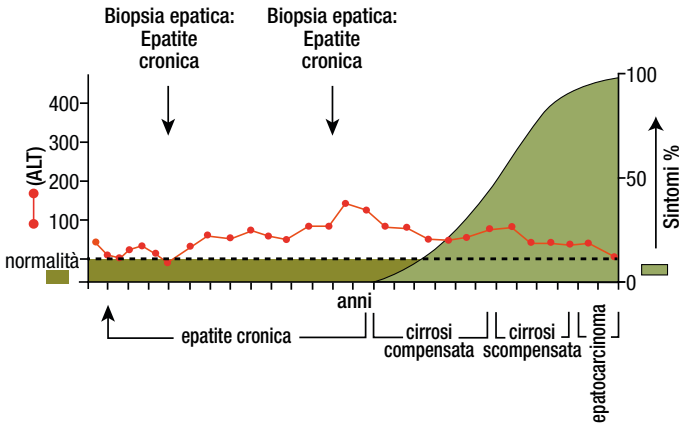
L'avvento di farmaci efficaci per l'epatite cronica C (ECC) ha rivoluzionato la terapia della malattia. Tuttavia gli attuali protocolli di gestione sono ancorati ad un approccio tradizionale in via di superamento; nella pratica medica si sta affermando un approccio più semplice, meno costoso e meno specialistico al malato con epatite C.
Poiché s'è raggiunto l'apice del successo terapeutico e non è prevedibile, perlomeno nel medio termine, che i cambiamenti gestionali indotti dai nuovi farmaci verranno superati dall'emergere di ulteriori terapie, appare opportuno riconsiderare e fissare nella pratica medica la posizione attuale dell'epatite virale da HCV nella sua diagnostica/gestione.

L'infezione da HCV

Il concetto di infezione da virus dell'epatite C (HCV) va distinto da quello di malattia.[1]
L'HCV può essere tollerato senza reazione patogena e può indurre infezione cronica senza causare malattia evidente. Il rapporto di neutralità fra il virus e l'ospite può cambiare nel tempo e l'infezione attivarsi in senso patogeno in qualsiasi momento.
L'infezione da HCV è gravata da un alto tasso di progressione alla cronicità; oltre l'80% delle infezioni primarie progrediscono verso la cronicità. Il rischio di evoluzione aumenta con l'età.
L'infezione cronica decorre in modo indolente nelle prime due decadi di vita (**Figura 1**). Almeno il 25% delle infezioni HCV croniche avanza alla cirrosi; i pazienti cirrotici corrono un rischio annuale dell'1-4% di sviluppare epatocarcinoma.
L'HCV non è solo causa di danno epatico: molti pazienti presentano manifestazioni extraepatiche correlate all'infezione virale, quali la vasculite crioglobulinemica, malattie renali, il diabete, problemi cardiovascolari, la porfiria, il lichen planus, disordini linfoproliferativi come i linfomi non-Hodgkin a cellule B.[2]

L'epatite C, causa più frequente di malattia epatica in Italia, è gravata da un alto tasso di progressione alla cronicità

Figura 1 **Storia naturale dell'epatite cronica**



L'epatite cronica inizia e decorre in modo subclinico, senza sintomi. Ne sono spia le aminotransferasi alterate ed alterazioni istologiche in biopsia epatica. La malattia evolve lentamente in cirrosi; dapprima la cirrosi non compromette la funzionalità epatica (*cirrosi compensata*), poi si complica con l'insufficienza epatica, ascite, encefalopatia, ipertensione portale (*cirrosi scompensata*). La cirrosi è un fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma.

L'approccio al paziente

Presentazione

Le modalità di presentazione dell'epatite cronica C sono, in ordine di frequenza:

- scoperta occasionale dell'alterazione di uno o più esami bioumorali collegati con la funzione epatica in un soggetto che gode di buona salute; in particolare aumento dell'alanina-aminotransferasi (ALT), dell'aspartato-aminotransferasi (AST), della gamma-glutamil transferasi (gGT); raro un aumento distinto della fosfatasi alcalina. Oppure un aumento isolato della frazione gamma-globulinica del plasma o una diminuzione isolata delle piastrine
- evidenza di indici biochimici o clinici di malattia epatica, quali ipoalbuminemia, aumento marcato delle gamma-globuline plasmatiche, ittero, ascite, epatomegalia, splenomegalia. La loro presenza depone per un'epatopatia avanzata. La porpora cutanea può essere un segno di presentazione dell'infezione da HCV, anche indipendentemente da un danno epatico[3]
- positività per l'anti-HCV in corso di screening per motivi non epatici (ad es., donazioni di sangue)
- non raramente la malattia da HCV viene scoperta per anomalie in corso di indagini ecografiche o radiologiche dell'addome; si tratta di trasformazione cirrotica o di lesioni neoplastiche in cirrosi misconosciuta
- occasionalmente il paziente si rivolge allo specialista per uno screening nell'ambito familiare a seguito dell'identificazione di un'epatopatia di natura genetica o virale in una persona con cui convive, oppure per il timore d'avere contratto un'epatopatia virale in seguito a comportamenti a rischio.

Tabella 1 **Batteria di test virologici/ biochimici per l'accertamento dell'infezione da HCV**

Anti-HCV-HBsAg-HIV	Creatininemia-Quadro proteico elettroforetico
Alanina-Aminotransferasi (ALT)	Ferritinemia
Aspartato-Aminotransferasi (AST)	Pseudocolinesterasi (pCHE)
Gamma-Glutamil Transferasi (gGT)	Colesterolemia
Emocromo con formula e piastrine	Trigliceridemia
Tempo di Quick-Glicemia	Crioglobuline

Anamnesi ed esame fisico

Nel sospetto di un'infezione da HCV va preso nota dell'uso di droghe endovena, delle trasfusioni ricevute in passato (prima del 1990, anno in cui è stato introdotto lo screening per l'anti-HCV) e di interventi chirurgici importanti; quest'ultimi rappresentano ora il fattore di rischio maggiore per la trasmissione dell'HCV, indipendentemente dall'entità dell'apporto trasfusionale di sangue somministrato durante la chirurgia. Vanno considerati eventuali fattori di comorbidità, come l'alcolismo, il diabete e l'iperlipidemia che possono associarsi all'HCV e possono aggravare l'infezione virale. Una storia familiare di epatopatia (cirrosi epatica, carcinoma epatico) può indicare la circolazione del virus nel nucleo familiare. Una storia personale di ittero in passato potrebbe suggerire un'epatite da HCV acuta esitata in epatite cronica, ma quasi sempre è fuorviante: se non esistono esposizioni parenterali, la maggior parte delle epatiti acute riportate dai pazienti italiani nella loro giovinezza sono state epatiti di tipo A, di regola non evolutive. Il dolore non è un segno di epatite C; se importante, deve fare ricercare una patologia biliare, extraepatica, o neoplastica.

Il primo sguardo alla costituzione del paziente può fornire un'importante chiave diagnostica, in quanto il sovrappeso è la causa più frequente di

I test virologici e di laboratorio per lo screening biochimico devono essere eseguiti insieme, perché singolarmente possono avere scarso significato

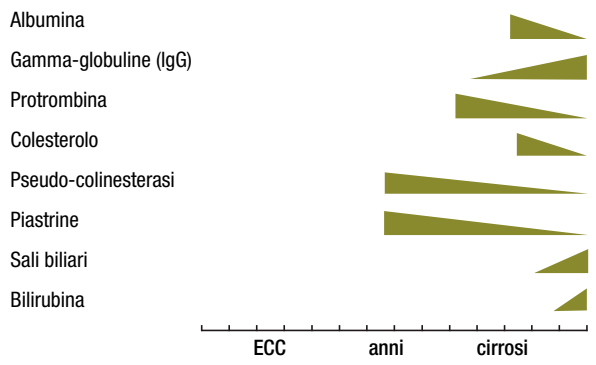
Spesso il progressivo declino delle piastrine segnala l'evoluzione della malattia compensata ancor prima del deterioramento della funzionalità epatica

anormalità degli enzimi epatici. Opportuno calcolare il Body Mass Index (peso in kg/altezza in m^2) normalmente sotto 25; l'obesità è definita da un valore superiore a 31.1 per i maschi e 32.3 per le femmine. Va notata la presenza di tatuaggi che possono rappresentare un modo di trasmissione dell'HCV. In molti pazienti sia l'anamnesi che l'esame obiettivo rimangono negativi.

Screening biochimico

Come in ogni altra epatopatia, nel sospetto di ECC va richiesta una batteria minima ma sufficiente di test virologici e di laboratorio mirati a valutare in un primo approccio non invasivo la presenza e grado di evoluzione dell'epatopatia e identificarne l'eziologia. Gli esami vanno tutti fatti insieme, perché se considerati singolarmente possono avere scarso significato; l'ECC può alterare una serie di test ma lasciarne altri inalterati. Analogamente la diagnosi risulta dall'identificazione d'una eziologia specifica ma anche dall'esclusione di altri fattori di rischio.
La **tabella 1** riporta i test di laboratorio di primo approccio che forniscono informazioni indirette sulla presenza e la gravità dell'ECC e i test "eziologici" essenziali di prima linea;[4] permettono a prima vista di identificare comorbidità associate all'HCV, quali l'aumento del colesterolo e/o dei trigliceridi, l'iperglicemia, che può essere causa di steatosi epatica, l'abuso alcolico (che innalza selettivamente la gGT). La **figura 2** riporta l'andamento nel tempo dei test biochimici atti a valutare l'evoluzione dell'ECC verso la cirrosi.
Non v'è indicazione iniziale a determinare gli autoanticorpi; il problema di una componente clinica autoimmune associato all'HCV è stato ridimensionato rispetto ai timori del passato. L'ECC progredita alla cirrosi compromette la funzione del fegato; diminuiscono progressivamente nel corso degli anni l'albumina e l'attività protrombinica (INR). In parallelo col persistere dell'infiammazione e con l'aumentare della fibrosi aumenta la frazione gamma-globulinica del plasma, soprattutto la sua componente IgG; nell'ECC queste alterazioni si manifestano di solito tardivamente rispetto alle altre epatopatie. Pur rimanendo la funzione epatica in compenso, nei pazienti con ECC vi è spesso un declino progressivo del numero delle piastrine che segnala l'evoluzione della malattia ancor prima del deterioramento della funzionalità epatica. Non infrequente il contatto anche con l'HBV e con l'HIV, soprattutto nei tossicodipendenti, per cui vanno sempre verificati i test sierologici d'esposizione a a quest'ultimi virus. La ferritina spesso aumenta "aspecificatamente" nell'epatite cronica da HCV senza riflettere accumulo di ferro, in correlazione con steatosi/sindrome metabolica concomitante. Per la sua frequenza nell'epatite C, ed il suo possibile ruolo patogeno extraepatico, la presenza di crioglobuline va determinata nel plasma di tutti i pazienti HCV positivi.

Figura 2 **Test atti a valutare la funzione epatica. Variazioni col progredire dell'ECC verso la cirrosi**



Sierologia

Gli anticorpi anti-HCV sono in genere indicatori di infezione che è presente da lungo tempo. La specificità dell'anticorpo varia a seconda del contesto clinico. Può essere indeterminabile nella fase iniziale dell'infezione da HCV e rimanere inespresso nei soggetti immunodepressi. Il test può talora risultare falsamente positivo in soggetti a basso

rischio di infezione (donatori di sangue, soggetti con aminotransferasi normali).
Sono disponibili test rapidi (detti anche *point of care*). Si tratta di indagini che non necessitano di laboratorio, attrezzature o personale tecnico, e vengono eseguite su prelievi di sangue, venoso o da digitopuntura, oppure su fluido orale. I dispositivi si presentano in genere come un comune test di gravidanza. I risultati sono disponibili in meno di 30 minuti e i riscontri positivi possono poi essere confermati con metodiche NAT.
In base ad una meta-analisi di 30 studi clinici su altrettanti test rapidi confrontati con metodiche tradizionali, i valori complessivi di sensibilità e specificità di questi test sono stati rispettivamente 97.4% e 99.5%.[5] E' stato validato negli Usa ed in Europa il test OraQuick, che ha mostrato i risultati migliori. La sensibilità massima è nel plasma e nel sangue; lievemente inferiore nella saliva (*http://hcvadvocate.org/Hepatitis/factsheets_pdf/OraQuick_HCV_Rapid_Antibody_Test.pdf*).
Buoni risultati di sensibilità e specificità sono stati osservati anche con TriDot e SDBioline, e intermedi con Genedia e Chembio.
Nei pazienti positivi per anti-HCV va eseguita la ricerca dell'HCV-RNA; con gli attuali sistemi strumentali, la sensibilità analitica dei test contemporanei è molto spinta; essi garantiscono un livello di sensibilità ≤15 UI/ml (*Linee guida EASL*) ed un range dinamico da 1 a 8 logaritmi.[6] La misura dell'HCV-RNA nel siero è standardizzata in Unità Internazionali (UI) per ml. La positività per HCV-RNA conferma che è in atto infezione con HCV; un risultato negativo indica che il virus è stato eradicato spontaneamente o dopo terapia. Se è presente l'HCV-RNA, va ricercato il genotipo del virus.
Per determinare se vi è infezione da HCV in atto, in alternativa alla misura dell'HCV-RNA, è disponibile il test *HCV core antigen* (Abbott Architect HCV Ag assay quantitativo). Il test ha una sensibilità che varia dall'80% al 99% ed una specificità che varia dal 96% al 100%. La sua sensibilità è in relazione al genotipo. Rappresenta una valida e più economica alternativa diagnostica di infezione da HCV nei paesi economicamente meno agiati.

Confrontati con i metodi tradizionali, i test rapidi per l'anti-HCV hanno sensibilità e specificità rispettivamente del 97.4% e del 99.5%

La diagnosi

Il semplice screening di laboratorio permette, ad un costo ticket di circa 60 Euro, di identificare l'infezione da HCV e di valutare con buona approssimazione se questa causa o meno malattia epatica e di quale gravità.
Allo screening di laboratorio, va sempre aggiunta una ecografia epatica per escludere la presenza di un tumore epatico od altre focalità.
Negli anni passati l'iter diagnostico dell'ECC si concludeva con la biopsia epatica.
Quando il trattamento si basava sull'interferone, la conferma istologica era richiesta per valutare se, a fronte degli effetti collaterali dell'IFN, la terapia era veramente necessaria in epatopatie minori, o per stabilire se poteva essere a rischio nei pazienti con epatopatia più avanzata; serviva anche a valutare le probabilità di risposta, sostanzialmente diminuite nelle forme con fibrosi istologica conclamata.
Per l'efficacia e tollerabilità dei DAA di ultima ge-

nerazione, l'accertamento morfologico diretto ha perso significato. Si consideri che la terapia è efficace in oltre il 95% delle ECC in compenso funzionale epatico; il problema terapeutico residuo sono le epatopatie scompensate.
Poiché l'epatopatia compensata si distingue da quella scompensata sulla base di parametri clinici e non su quelli morfologici, la diagnosi istologica è divenuta inutile ai fini della terapia. La biopsia epatica è stata sostituita dall'elastografia epatica (Fibroscan);[7] questa rappresenta un comodo surrogato non invasivo piuttosto che uno strumento diagnostico preciso.
Tuttavia, ai fini della terapia, paiono inutili sia l'accertamento della *stiffness* epatica col Fibroscan, che i cosiddetti test sierologici di fibrosi epatica (Fibrotest, APRI, Test di Forn etc.), peraltro poco usati in Italia; indipendentemente dalla terapia, il Fibroscan mantiene valore essenzialmente diagnostico per dirimere il dubbio se vi sia o meno una cirrosi misconosciuta, dunque compensata, che può influenzare l'ulteriore monitoraggio del paziente anche quando egli ha eliminato l'HCV con la terapia (rischio di epatocarcinoma!).
Le Linee guida EASL/AASLD raccomandano di trattare ogni paziente con infezione da HCV; con l'attuale disponibilità terapeutica la terapia va differenziata solo a seconda che il paziente abbia un'infezione/epatopatia HCV compensata o sia sintomatico per una epatopatia scompensata.

La terapia

Interferone/ribavirina

La prima terapia dell'ECC è stato l'interferone-alfa (IFN), introdotto nella pratica clinica alla metà degli anni 1980. Agli inizi degli anni 2000, l'aggiunta della ribavirina e l'avvento dell'interferone peghilato (Peg-IFN) hanno migliorato la resa.
L'esperienza con l'IFN ha fissato il caposaldo terapeutico; l'obiettivo è la risposta virale sostenuta (*Sustained Viral Response, SVR*) definita dal persistere di un test negativo per l'HCV-RNA plasmatico sei mesi dopo un trattamento efficace nell'abbattere la viremia HCV a valori non determinabili; gli attuali test sierologici per l'HCV-RNA condotti con un metodo di quantificazione sensibile, rappresentato da un test PCR real-time con una soglia di quantificazione ≤15 UI/ml, garantiscono l'effettiva eliminazione del virus. Con Peg-IFN/ribavirina l'efficacia della terapia combinata era limitata.
Sebbene gli studi registrativi riportavano fra il 70% e l'80% di eradicazione virale nell'infezione sostenuta dal genotipo 2 e 3 dell'HCV, e risposta nel 50% circa dell'infezione sostenuta dall'HCV genotipo 1 e 4, i risultati sul campo erano decisamente inferiori; in 2073 pazienti italiani con ECC di vario genotipo trattati nel 2012-13 nella routine clinica e valutati in modo prospettico, l'SVR è stata del 28.4% nel genotipo 1 e 4 e del 51% nel genotipo 2 e 3.[8]

Solo cinque anni fa, lo scenario terapeutico consisteva nel trattamento della durata di 6-12 mesi con Peg-IFN/ribavirina

Con il Peg-IFN, vari altri fattori, oltre al genotipo, condizionavano negativamente la risposta: questa diminuiva con l'aumentare della fibrosi (risposte significativamente più basse nei cirrotici compensati), in presenza di obesità, di sindrome metabolica, di insulino-resistenza, di steatosi.
Vari problemi impedivano l'accesso alla terapia;

Tabella 2 **Tassi di trattamento con (Peg) interferone/ribavirina**

Autore	Anno	Popolazione	N pazienti	Tasso trattamenti (%)
Grebey	2009	Coorte comunità quartieri a basso reddito	1.360	1.1
Butt	2010	Database nazionale Veterans	134.934	11.9
Cawthorne	2002	Presidio medico Veterans St. Louis	557	13.8
Rocca	2004	Registro Epatite C Contea di Olmsted	366	15.0
Bini	2005	24 Presidi medici Veterans	4.084	17.7
Groom	2008	Presidio medico Veterans Minneapolis	520	23.8
Evon	2007	Centri medici universitari	433	25.2
Morrill	2005	Centro cure primarie	208	27.4
Falck-Ytter	2002	Ospedale universitario	293	28.3
Butt	2005	Presidio medico Veterans Pittsburgh	254	29.4
Rowan	2004	Presidio medico Veterans Houston	580	30.0

fra i più importanti uno stato depressivo o psicotico, la cirrosi scompensata, le malattie autoimmuni, lo scompenso cardiaco, le nefropatie avanzate. Gli effetti collaterali durante la terapia erano decisamente gravativi; sintomi simil-influenzali, spesso marcati, avevano luogo nella quasi totalità dei pazienti.

Non meraviglia che la terapia fosse mal accettata dal paziente e spesso rifiutata a fronte del disagio che provocava; non trovava del resto supporto da parte di molti medici di famiglia.

In un censimento americano, tra il 2002 e il 2010, la percentuale di pazienti in cui v'era indicazione alla terapia che sono stati effettivamente trattati è variata dal 1.1% al 30% (**Tabella 2**).[9]

Tabella 3 **Costo medio della terapia con interferone peghilato/ribavirina**

	Casi in terapia con Peg-IFN alfa2a + ribavirina		Casi in terapia con Peg-IFN alfa2b + ribavirina	
	(n°)	(€)	(n°)	(€)
Costo complessivo				
Tutti i casi	166	1.532.000	284	1.996.000
Casi con genotipo HCV-1	82	1.002.000	152	1.297.000
Casi con genotipo HCV non-1	84	530.000	132	699.000
Costo per risposta sostenuta				
Tutti i casi	98	15.632	171	11.672
Casi con genotipo HCV-1	41	24.439	66	19.651
Casi con genotipo HCV non-1	57	8.930	105	6.657

Simili esperienze in Italia. In 343 pazienti anti-HCV positivi riferiti dal 1988 al 2003 in un centro torinese,[10] il 28% è stato escluso dalla terapia con IFN/Peg-IFN per cirrosi scompensata, transaminasi normali, epatocarcinoma. Di coloro che avevano indicazione, il 65.7% non è stato trattato per l'età superiore a 65 anni, controindicazioni mediche all'IFN, volontà dei pazienti, mancata aderenza agli appuntamenti, continuo abuso d'alcol o di sostanze: solo il 34% delle epatiti è stato trattato. In uno studio in Sud Italia,[11] il 68.3% di 41 pazienti con indicazione alla terapia non è stato trattato per controindicazioni mediche (42.9%), abuso d'alcol o di sostanze, (17.9%), cirrosi scompensata/carcinoma epatocellulare (17.9%), mancata presentazione agli appuntamenti. Quattro di 13 pazienti eleggibili hanno rifiutato la terapia.

Dunque solo 5 anni fa lo scenario terapeutico consisteva in un trattamento con Peg-IFN/ribavirina prolungato per 6-12 mesi, di limitata efficacia, gravato da effetti collaterali cospicui, mal accetto e spesso volontariamente evitato. Il costo non era indifferente, nella valutazione fatta in Veneto,[12] il costo medio per risposta virale sostenuta era di circa 15.500 Euro per il Peg-IFN alfa2a e di circa 11.500 per il Peg-IFN alfa2b ma la limitata richiesta rendeva la spesa sostenibile (**Tabella 3**).

Antivirali ad azione diretta contro l'HCV

Lo scenario terapeutico è rapidamente e completamente cambiato a partire dal 2014 con l'avvento dei farmaci antivirali ad azione diretta contro l'HCV (*Direct Acting Antivirals*, DAA), il cui sviluppo è stato permesso dal progresso delle conoscenze sulla biologia molecolare del virus e dalla messa a punto del replicone HCV, che ha consentito rapide valutazioni *in vitro* d'efficacia farmacologica.

Di limitata efficacia, con importanti effetti collaterali, spesso rifiutata dal paziente, la terapia con Peg-IFN/ribavirina aveva un costo non indifferente

Fondamentali per lo sviluppo dei DAA l'identificazione delle proteine non strutturali di HCV e il riconoscimento del loro ruolo nel ciclo biologico del virus

L'HCV codifica per una poliproteina di 3000 aminoacidi che viene scissa in 10 diverse proteine per l'azione di proteasi virali e dell'ospite; l'identificazione delle proteine non strutturali (NS) NS3, NS4, NS4B, NS5A e NS5B ed il riconoscimento del loro ruolo nel ciclo biologico del virus è stato fondamentale nella ricerca di farmaci capaci di bloccare la replicazione dell'HCV.

Vi sono tre classi maggiori di DAA:

- gli inibitori della NS3/NS4 proteasi (*Protease inhibitors* PI, designati dalla terminazione "previr")
- gli inibitori del complesso NS5A (necessario per la formazione della *membranous web* dove avviene la replicazione dell'HCV-RNA e l'assemblaggio dei virioni), designati dalla terminazione "asvir".
- gli inibitori della polimerasi virale NS5B, suddivisi a loro volta in inibitori nucleosidici e non-nucleosidici, designati dalla terminazione "buvir"

I primi DAA entrati in terapia nel 2013 sono stati i PI boceprevir e telaprevir. Malgrado aumentassero la risposta terapeutica, dovevano ancora essere usati con il Peg-IFN, erano attivi virtualmente solo nel genotipo 1, erano difficili da gestire, presentavano bassa barriera alla resistenza virale e provocavano una pletora di reazioni avverse importanti. L'infelice esperienza con questi due prototipi s'è rapidamente conclusa con l'avvento del sofosbuvir.

Sofosbuvir

L'avvento di questo farmaco è stata la svolta cruciale. L'amplificazione del genoma dell'HCV via la RNA polimerasi virale RNA-dipendente (NS5B) è il passo fondamentale nel ciclo dell'HCV.

L'enzima può essere inibito da analoghi nucleosidici (NIs) e non-nucleosidici (NNIs). Il sofosbuvir è stato il primo ed il più studiato farmaco della classe NIs ed il solo che è stato finora approvato per la terapia di combinazione.

Mimando il substrato nucleotidico naturale, esso si incorpora nella molecola della polimerasi e funge da terminatore della catena di RNA virale; esibisce elevata potenza antivirale, attività pangenotipica, possiede alta barriera alla resistenza virale[13] e fornisce il sostegno di molti regimi pangenotipici. E' divenuto disponibile in Italia nel 2014.

Dopo il sofosbuvir, dal 2014, diversi altri DAA sono stati introdotti in Italia in regime di rimborsabilità: il simeprevir; il daclatasvir; il ledipasvir in associazione col sofosbuvir; l'associazione paritaprevir/ritonavir/ombitasvir; l'associazione elbasvir + grazoprevir.

Dal 2 giugno 2017 sofosbuvir e ledipasvir sono stati riclassificati in fascia C e quindi non sono più rimborsati dal SSN (*GU 126 del 1 giugno 2017*). Tuttavia questa pletora di farmaci è ora superata dallo sviluppo e la recente introduzione in Italia di due nuove combinazioni terapeutiche, ottimali per efficacia, tollerabilità e maneggevolezza:

- a maggio 2017 è stata commercializzata l'as-

Sofosbuvir, pangenotipico ad elevata potenza virale e alta barriera alla resistenza, è stato il primo e più studiato inibitore nucleosidico; fornisce il sostegno a molti regimi con DAA

Tabella 4 **Caratteristiche dei DAA di ultima generazione (Italia, marzo 2018)**

	GZR/EBR	SOF/VEL	GLEC/PIBR
Pangenotipico	No	**Sì**	**Sì**
Efficacia (SVR)	**>95%**	**>95%**	**>95%**
Pill burden/QD	**1**	**1**	3
Durata terapia (sett.)	12	12	**8**-16
Malattia renale severa	**Sì**	No	**Sì**
Insufficienza epatica iniziale	No	**Sì**	No
Costo <9.000 Euro	**Sì**	**Sì**	**Sì**

Tabella 5 **Terapia dell'epatite cronica HCV non-cirrotica**	
Genotipo 1a, 1b, 2, 3, 4, 5/6	
Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg compresse	1 compressa al giorno da assumere col cibo per 12 settimane
Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg compresse	3 compresse al giorno (totale 300 mg Glecaprevir+120 mg Pibrentasvir) assunte insieme una volta al giorno col cibo per 8 settimane
Genotipo 1b	
Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 100 mg compresse	1 compressa al giorno, con o senza cibo per 12 settimane

Tabella 6 **Terapia della cirrosi HCV compensata (Child-Pugh A)**	
Genotipo 1a, 1b, 2, 3, 4, 5/6	
Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg compresse	1 compressa al giorno da assumere col cibo per 12 settimane
Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg compresse	3 compresse al giorno (totale 300 mg Glecaprevir+120 mg Pibrentasvir) assunte insieme una volta al giorno col cibo per 12 settimane
Genotipo 1b	
Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 100 mg compresse	1 compressa al giorno, con o senza cibo per 12 settimane

sociazione precostituita di sofosbuvir + velpatasvir (inibitore della NS5B + inibitore della proteina NS5A)

- ad ottobre 2017 è stata commercializzata l'associazione precostituita glecaprevir + pibrentasvir (inibitore delle proteasi + inibitore della proteina NS5A).

Entrambe le combinazioni possiedono efficace attività antivirale pangenotipica indipendentemente dalla cirrosi istologica, non richiedono la ribavirina. Per ogni genotipo, glecaprevir + pibrentasvir va prescritta per 8 settimane nei pazienti senza cirrosi, per 12 settimane in quelli con cirrosi compensata. Sofosbuvir + velpatasvir richiede 12 settimane di terapia indipendentemente dal genotipo e dalla cirrosi.

La durata della terapia di combinazione con sofosbuvir + velpatasvir è di 12 settimane indipendentemente da genotipo e presenza di cirrosi

L'efficacia di entrambe è superiore al 95% in ogni contesto clinico/virologico di epatopatia HCV compensata.[14-20]

Minimi gli effetti collaterali. Quelli del sofosbuvir comprendono insonnia, nausea, leggero mal di testa. Poiché l'aumento del pH gastrico riduce la biodisponibilità del sofosbuvir, l'uso di alte dosi di inibitori di pompa protonica non è raccomandato in associazione con l'antivirale.[21] Sofosbuvir va evitato nei pazienti in terapia con amiodarone; sono state osservate forme sintomatiche di bradicardia e fatalità causate da arresto cardiaco nei pazienti in terapia con il DAA che prendevano l'antiaritmico.[22]

Minimi altresì gli effetti collaterali di glecaprevir + pibrentasvir costituiti principalmente da astenia e mal di testa. Il farmaco può aumentare le concentrazioni plasmatiche della digossina e dell'atorvastatina ed è controindicato in loro associazione.

Rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale e fentoina possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di glecaprevir + pibrentasvir e sono controindicate in associazione.

Poiché le combinazioni sofosbuvir + velpatasvir e glecaprevir + pibrentasvir provvedono terapia universale, adeguata, sicura e semplice, esse hanno spiazzato tutte le altre combinazioni di DAA, ad eccezione della combinazione grazoprevir + elbasvir che rimane competitiva nel genotipo 1b (**Tabella 4**).[23]

L'approccio terapeutico attuale nell'epatopatia da HCV compensata è semplice ed univoco, riassunto nelle **tabelle 5** e **6** (Linee Guida AASLD).[24]

I pazienti con epatopatia HCV scompensata

Nei pazienti con cirrosi scompensata, gli inibitori della NS3/4A proteasi e gli inibitori non-nucleosidici della polimerasi virale vanno evitati, in quanto la ridotta capacità metabolica del fegato con malattia avanzata può causarne tossicità fuori controllo.[25-27]

In particolare, gli inibitori delle proteasi sono degradati via il citocromo P450 3A4, la cui capacità funzionale è ridotta nei pazienti con scompenso epatico.

Pertanto le combinazioni di farmaci che contengono inibitori delle proteasi dovrebbero essere date a pazienti con cirrosi Child B solo in condizioni di stretto monitoraggio clinico e nella cirrosi Child C sono controindicate. L'AASLD raccomanda che i pazienti HCV con severo Child B o C siano riferiti a epatologi esperti, idealmente ad un centro trapianti.

Gli inibitori della proteasi NS3/4A e gli inibitori non-nucleosidici della polimerasi virale vanno evitati nei pazienti con cirrosi scompensata

Le resistenze virali

La mancata risposta alla terapia suscita il dilemma se si siano sviluppate resistenze virali ai DAA (*Resistance associated substitutions*, RAS). Mentre le RAS in NS3/4A frequentemente recedono in alcuni mesi, RAS in NS5A hanno di solito lunga vita e possono consistentemente modificare la risposta alla terapia.[28]

Tuttavia prima di concludere che la non risposta è dovuta a RAS, bisogna escludere che non si tratti di un errore di laboratorio, che il paziente non aderisca alla terapia (non-compliance), che non sussistano interferenze farmacologiche.

Circa il 10-15% dei pazienti infetti con HCV di genotipo 1 hanno RAS prima dell'esposizione ad inibitori dell'NS5A. Il problema delle resistenze è divenuto raro con le combinazioni sofosbuvir + velpatasvir e glecaprevir + pibrentasvir e si pone soprattutto nei pazienti con genotipo 1a. Può essere affrontato nel modo più semplice ed economico trattando con la stessa combinazione per 24 settimane e/o aggiungendo la ribavirina. Oppure determinando quali RAS interferiscano con la risposta, aggiungendo un inibitore delle proteasi NS3/4A o sostituendo con un inibitore NS5A meno sensibile alle RAS documentate.

Il voxilaprevir, di prossima disponibilità, in combinazione con sofosbuvir/velpatasvir permette di superare le resistenze NS5A nei pazienti HCV genotipo 1-6 senza cirrosi o con cirrosi compensata, che sono stati prima trattati con un inibitore dell'NS5A, o con genotipo 1a o 3 che sono stati prima trattati con il sofosbuvir senza un inibitore NS5A.[29]

Il problema delle resistenze è divenuto raro con le ultime combinazioni di DAA e si pone soprattutto per il genotipo 1a

HCV e trapianto

L'avvento dei nuovi DAA ha rivoluzionato la terapia contro l'HCV in ambito trapiantologico.[30] La loro sicurezza ed efficacia ne consentono l'utilizzo sia nel pre- che nel post-trapianto di fegato (LT).

Il trattamento pre-trapianto è finalizzato a prevenire l'infezione del *graft* post trapianto; ridurre il tasso di *early allograft dysfunction*, specie con l'impiego di donatori ultrasettantenni, che costituiscono peraltro una risorsa preziosa; facilitare la gestione del paziente nell'immediato post-operatorio, allorché la distinzione tra rigetto cellulare acuto, recidiva epatitica, e complicanze biliari è complessa.[31]

In uno studio multicentrico europeo, il trattamento antivirale pre-LT ha portato alla rimozione dalla lista di attesa del 19.2% dei pazienti senza epatocarcinoma, per miglioramento clinico a 60 settimane dall'inizio della terapia; il dato non è trascurabile considerando che l'offerta di organi è di gran lunga inferiore alla richiesta.[32]

Le attuali raccomandazioni dell'*European Liver and Intestine Transplant Association* (ELITA) consigliano l'impiego di sofosbuvir in associazione a ledipasvir o velpatasvir o daclatasvir ± ribavirina nei pazienti con epatopatia cronica cirrotica con o senza scompenso pre-trapianto, in particolare nei pazienti con un punteggio MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) <20 e con un'aspettativa di lista tale da raggiungere 4 settimane in cui il virus rimane negativo[33-34] pre-LT, a garanzia della persistente negatività del virus post-LT.

Qualora si verifichi un inatteso e rapido scompenso epatico in corso di DAA, il proseguimento della terapia antivirale dal pre- all'immediato post-trapianto (*bridging therapy*) può costituire una valida strategia terapeutica.[35]

L'avvento dei nuovi DAA ha anche rivoluzionato l'approccio anti-HCV in ambito trapiantologico, dato che la loro sicurezza ed efficacia ne consentono l'utilizzo nel pre- e nel post-trapianto di fegato

Per contro, considerando:

- i tassi subottimali (80-85%) di riposta virologica a 12 settimane dalla fine della terapia (SVR12) nei pazienti Child B-C
- il rischio di sviluppare RAS pre-LT
- i tassi di risposta virologica subottimali nei pazienti affetti da epatocarcinoma virale, a prescindere dalla funzionalità epatica
- la possibilità di impiegare organi HCV positivi
- alcune segnalazioni in letteratura di un apparente aumentato tasso di recidiva di epatocarcinoma in pazienti trattati con DAA,

alcuni Centri trapianti pospongono il trattamento nel post-LT a 3-6 mesi dopo la chirurgia, rinunciando ai benefici prima esposti.[36]

Un'ultima possibile strategia, impiegata di recente in 16 pazienti, consiste nel trattamento *pre-emptive* ossia dal giorno prima dell'intervento chirurgico.[37]

Tale strategia potrebbe costituire un approccio particolarmente efficace impiegando organi di donatori HCV positivi, al fine di contrastare dall'immediato post-operatorio la replica virale e curare l'epatite cronica del donatore nel ricevente.[38]

Nuove problematiche

Riattivazione dell'HCV nei pazienti anti-HCV positivi in terapia con farmaci antineoplastici

Sorge il problema della possibile riattivazione dell'HCV nei pazienti infetti che hanno una malattia tumorale in terapia neoplastica.[39]

Uno studio italiano ha valutato se la terapia con DAA sia sicura ed efficace in pazienti sottoposti a chemioterapia per linfomi diffusi a grandi cellule B[40]: sono stati considerati 20 linfomi trattati con DAA verso una coorte retrospettiva di 101 linfomi non trattati per HCV. Non è emersa differenza significativa nella sopravvivenza dopo 52 settimane, mentre il tempo di sopravvivenza senza malattia è stato significativamente più lungo nei pazienti trattati per HCV. Non è emersa differenza negli effetti collaterali.

Sulla base della loro esperienza, gli autori puntualizzano che la riattivazione dell'HCV rappresenta un rischio che può condizionare, a danno del paziente, riduzioni dei farmaci oncologici e concludono che il trattamento dell'HCV con DAA concomitante alla chemioterapia, non solo è efficace e sicuro, ma permette d'evitare il sotto-dosaggio o la sospensione delle terapie anti-neoplastiche.

Similmente, in uno studio americano è stato valutato il rischio di riattivazione dell'HCV in 100 pazienti con l'infezione che erano sottoposti a trattamento anti-neoplastico, 50 con neoplasia ematologica, 50 con tumori solidi; la riattivazione dell'HCV è stata definita come l'aumento di >1 $\log_{10}$ dell'HCV-RNA.[41]

L'HCV si è riattivato nel 23% dei pazienti, di cui il 36% ematologici ed il 10% tumori solidi; le transaminasi si sono alzate nel 43%; la terapia con rituximab ha rappresentato il maggior fattore di rischio. Seppur l'HCV si è riattivato in un quarto dei pazienti infetti che hanno ricevuto terapia per il cancro, pur senza variazioni del decorso clinico, la riattivazione ha nondimeno influenzato i protocolli di terapia imponendo spesso riduzioni della terapia oncologica. Gli autori concludono che l'infezione da HCV non deve controindicare la terapia oncologica ma i pazienti infetti vanno adeguatamente monitorizzati mentre sono sottoposti a farmaci associati con la riattivazione dell'HCV.

Riattivazione dell'HBV nei pazienti con coinfezione HBV/HCV trattati con DAA contro l'HCV

L'epatite C s'accompagna spesso a sierologia positiva per HBV, sia in forma di infezione in atto (positività per HBsAg) che in forma di infezione risolta (positività per anti-HBs/anti-HBc); la doppia esposizione è frequente soprattutto nei tossicodipendenti. Nei pazienti con coinfezione HBV/HCV la regola è trattare la malattia dominante; tradizionalmente si tratta prima l'HCV perché questo è dominante.[42]

Nell'ottobre del 2016 la *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti ha avvertito con un *Boxed Warning*, sul rischio di riattivazione dell'HBV in pazienti con epatite C trattati con DAA. L'FDA aveva identificato 24 casi di riattivazione dell'HBV fra novembre 2013 e luglio 2016; in alcuni casi la riattivazione aveva suscitato gravi problemi epatici, fino alla morte del paziente. Ne è derivata l'ingiunzione di aggiungere la riattivazione dell'HBV al foglietto illustrativo dei DAA e l'invito a determinare e monitorizzare l'HBV in tutti i pazienti HBsAg-positivi con epatite C sottoposti a terapia con DAA.

Uno studio retrospettivo americano[43] ha considerato 62.290 pazienti con ECC che hanno completato la terapia con vari DAA orali, di cui lo 0.75% erano HBsAg-positivi e il 42.2% avevano anticorpi contro il virus.

I pazienti con coinfezione HBV/HCV che vanno incontro a terapia con DAA devono ricevere preventivamente profilassi contro HBV

L'infezione da HBV si è riattivata (>HBV-DNA) in 8 pazienti HBsAg-positivi ed in un paziente con l'anticorpo contro l'HBcAg; le transaminasi si sono alzate a valori due volte la norma in 3 pazienti.
In una revisione e meta-analisi dell'esperienza internazionale[44] sono stati considerati 1621 pazienti HBsAg-positivi e 1379 con infezione da HBV risolta, trattati con vari DAA orali. La riattivazione dell'HBV ha avuto luogo nel 24% dei pazienti con infezione cronica da HBV e nell'1.4% di quelli con infezione da HBV risolta; il rischio relativo di epatite è stato del 9%, significativamente minore nei pazienti con HBV-DNA sotto il limite di quantificazione al basale, in confronto a quelli con HBV-DNA quantificabile.
Sono stati riportati tre eventi clinici maggiori legati alla riattivazione: uno scompenso epatico e due insufficienze epatiche, una delle quali ha richiesto trapianto. Non v'è stata epatite nei pazienti con infezione da HBV risolta.
Uno studio italiano[45] ha considerato 104 pazienti cirrotici trattati con DAA orali, di cui 8 HBsAg-positivi ed il 35.6% con infezione da HBV risolta; la riattivazione dell'HBV ha avuto luogo senza manifestazioni cliniche in 3 di 4 HBsAg-positivi che non erano stati trattati con antivirali prima dei DAA. Dai dati emersi appare indicato trattare preventivamente con un antivirale contro l'HBV i pazienti con doppia infezione HBV/HCV ed ECC che vanno incontro a terapia con DAA.

Aumento del rischio di epatocarcinoma dopo terapia con DAA?

Alcuni gruppi hanno riportato che il trattamento con DAA potrebbe accelerare la ricorrenza dell'epatocarcinoma dopo la cura.[46-48]
Tuttavia studi successivi ed una meta-analisi dei dati disponibili non hanno confermato un impatto negativo dei DAA sulla ricorrenza del tumore epatico.[49,50] Appare invece che la terapia con DAA riduca il rischio dell'epatocarcinoma del 71%.[51]

Le prospettive

L'avvento dei DAA ha migliorato l'efficacia terapeutica ma al contempo ha peggiorato il bilancio del Servizio Sanitario Nazionale.
Nel 2013, ultimo anno del monopolio del Peg-IFN e ribavirina, la spesa per la terapia dell'ECC è stata di 4.561.000 Euro nella Regione Piemonte (70.000.000 in tutta Italia). Già i contestati boceprevir e telaprevir avevano aumentato la spesa a 49.000.000 nel 2013 ma l'impatto maggiore s'è avuto con le prime terapie a base di sofosbuvir il cui costo per ciclo terapeutico era all'inizio, nel 2014, di circa 100.000 Euro.
S'è acceso un importante problema economico; la terapia simultanea di tutti i soggetti con infezione da HCV sul territorio nazionale era impossibile perché avrebbe sbancato la disponibilità finanziaria. Presa fra l'incudine (garantire la terapia a tutti gli aventi diritto) ed il martello (poterla di fatto assegnare solo ad una minoranza) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha adottato il compromesso di trattare solo le epatopatie da HCV più avanzate (Fibroscan ≥10 KPa), ritardando la terapia per gli HCV positivi con Fibroscan <10 KPa.
Per tenere sotto controllo la spesa, reclutare correttamente i pazienti, condurre con proprietà la terapia, acquisire il panorama epidemiologico globale delle nuove terapie, l'AIFA ha individuato nel territorio nazionale su indicazione delle Regioni, un numero ristretto di Centri di riferimento specialistici autorizzandoli a dispensare i DAA.
La situazione è cambiata nel 2017. Nella Gazzetta Ufficiale del 30 marzo 2017, AIFA ha modificato i

criteri di accesso alla terapia a carico del SSN, allargando l'eleggibilità a tutti i pazienti con epatite C indipendentemente dal grado di fibrosi; di fatto concedendo la terapia sulla sola presenza dell'infezione da HCV, anche in assenza di evidenza biologica di danno epatico.

Nel contempo è decisamente calato il prezzo, che va attualmente da 6000 a circa 8000 Euro per ciclo di terapia con le tre combinazioni terapeutiche raccomandate.

Sta dunque cambiando la tipologia clinica dei pazienti che chiedono la terapia. A marzo 2018, in Italia sono stati avviati al trattamento con DAA 126.541 pazienti (**Figura 3**).

Alla maggioranza dei pazienti con epatopatia avanzata che hanno inizialmente ricevuto la cura (*Criterio 1 dell'AIFA, Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi*) si sono affiancati nel 2017 in pari percentuale i pazienti con criteri minori, che sono aumentati al 77% dei casi negli ultimi mesi (**Figura 4**).

Considerando che il numero di individui con infezione da HVC attiva in Italia dovrebbe essere di circa 700.000, che di questi meno della metà ha una malattia avanzata e che un quarto di quest'ultimi è già stato curato, è intuitivo che nei prossimi tempi aumenterà la richiesta da parte non solo dei pazienti con epatopatie minori, stabili e ben compensate, ma anche della moltitudine con infezione HCV senza evidente malattia.[52]

Più di 125 mila i pazienti finora avviati al trattamento; negli ultimi mesi in aumento (+77%) la percentuale dei pazienti con criteri d'accesso alla terapia minori

La peculiarità della situazione epidemiologica italiana

All'esaurimento spontaneo delle coorti di pazienti con malattia avanzata di vecchia data, oltre la terapia, contribuisce anche la particolare epidemiologia dell'infezione da HCV in Italia.

Storicamente i maggiori fattori di rischio sono stati le trasfusioni di sangue, le esposizioni nosocomiali e l'uso di aghi e siringhe riutilizzati per iniezioni intramuscolari ed endovenose. Meno importante rispetto ad altri Paesi la quota di infezioni acquisite con la tossicodipendenza; l'impatto dell'epatite C negli immigrati appare relativamente minore.[53]

Negli ultimi quaranta anni, con il miglioramento delle condizioni ambientali ed igieniche, l'utilizzo di materiale sanitario mono-uso, e con lo screening del sangue per anti-HCV, l'importanza dei fattori di rischio tradizionali è di molto diminuita, sicché l'incidenza dell'epatite C è decisamente calata nelle nuove generazioni.

Figura 3 **Trend cumulativo dei trattamenti avviati in Italia**

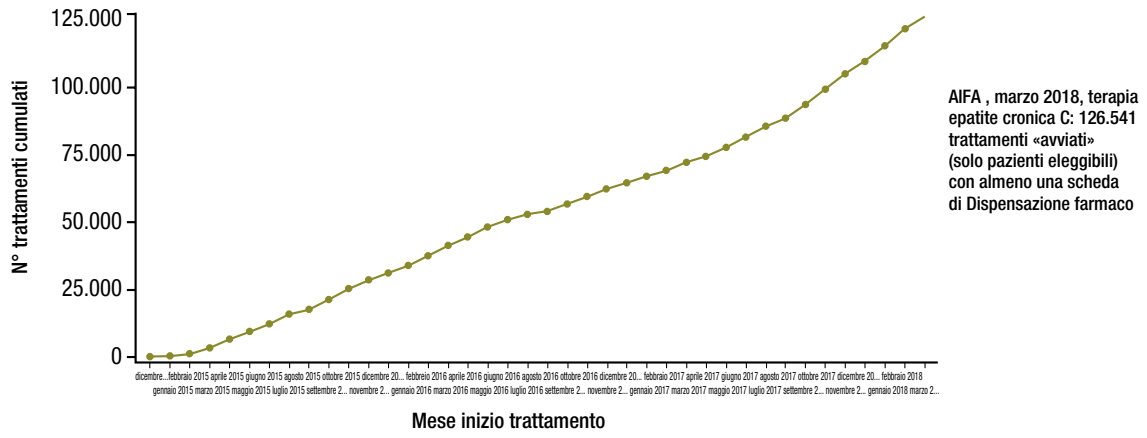
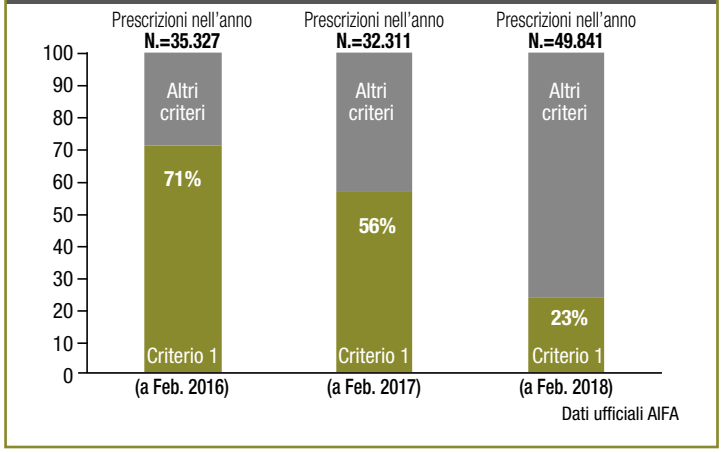


Figura 4 **Trend temporali nelle prescrizioni dei farmaci anti-epatite C in Italia**

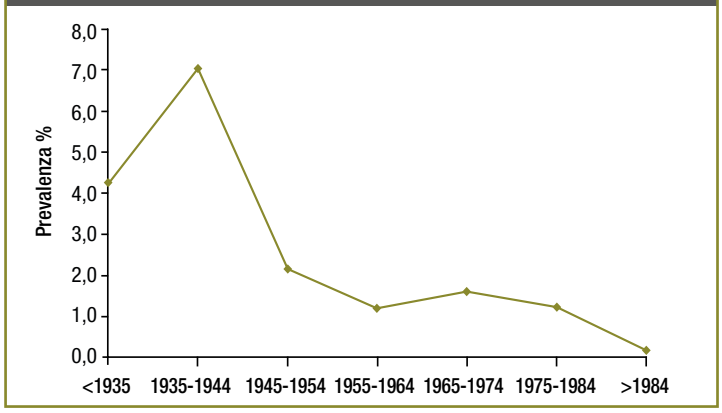


Gli studi nazionali concordano nel rilevare che le curve di prevalenza dell'anti-HCV si impennano nelle generazioni nate prima degli anni 1950, per l'effetto coorte dovuto ad un'epidemia di HCV nel dopoguerra.

In uno studio in Calabria nel 1996[54] la prevalenza globale dell'anti-HCV era del 12.6% ma variava dal 1.3% nei soggetti d'età minore di 30 anni al 33.1% in quelli d'età superiore ai 60 anni; quest'ultimi rappresentavano il 72.3% di tutti i soggetti positivi. In uno studio in Nord Italia nel 2008[55], la percentuale totale di anti-HCV era del 2.6% ma la prevalenza relativa era del 12% nei soggetti d'età superiore ai 75 anni .

Più recentemente nello studio di *Morisco e coll.*[56] la prevalenza ha raggiunto il picco di 8.2% nei soggetti nati negli anni 1945-1950 e nello studio di *Andriulli e coll.*[57], in una popolazione cittadina reclutata nel 2015, è aumentata dallo 0.2% negli individui nati dopo il 1984 ad un picco di prevalenza del 7.0% nelle persone nate nella decade 1935-1944 (**Figura 5** e **Tabella 7**).

Figura 5 **Prevalenza dell'infezione da HCV in Italia per fascia di età**



La consistenza dell'effetto coorte dovuta ad un'epidemia di HCV del dopoguerra è validata dall'avanzare del picco di prevalenza dell'infezione a distanza di quasi vent'anni; nel 1997 in Calabria il picco si innalzava all'età di 60 anni, mentre nelle casistiche raccolte recentemente il picco si innalza dopo i 70-75 anni.

Il corollario è che l'aggravio dell'epatite C è destinato a diminuire consistentemente nel prossimo decennio in Italia sia per la riduzione dell'incidenza dell'infezione da HCV, che per la terapia, che per l'invecchiamento e la morte delle generazioni nate prima del 1945-1950, che rappresentano attualmente il serbatoio maggiore del virus.[58]

Queste previsioni sono in linea con quanto atteso a livello mondiale; l'osservatorio internazionale Polaris[59] conclude che "*vi sarà un continuo declino nelle infezioni totali da HCV. Nel 2015 sono stati trattati nel mondo circa 950.000 pazienti con HCV, due terzi dei quali con DAA. Circa 700.000 individui sono stati curati e rimossi dalla popolazione. Sebbene ciò ammonti solo all'1% della popolazione infetta totale, con lo sviluppo di strategie nazionali per l'eliminazione dell'epatite virale e l'espansione di programmi di prevenzione, screening e terapia, è prevedibile un più rapido declino nel totale delle infezioni viremiche*".

Parimenti, i rapidi e rivoluzionari cambiamenti nell'epatite C ottenuti con i DAA suggeriscono un futuro così ottimistico che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha annunciato come nuovo obiettivo l'eliminazione globale dell'HCV per l'anno 2030[60] (*WHO*, 2016) (**Figura 6**).

L'incidenza dell'epatite C è decisamente calata nelle nuove generazioni e il picco di prevalenza si innalza ora dopo i 70-75 anni

Tabella 7 **Persone anti-HCV positive nella popolazione generale in Italia, 2015**

Età (anni)	Popolazione residente (n)*	Anti-HCV positivi (%)	Anti-HCV positivi (n)
18-30	8.206.503	0.4	32.826
31-40	8.138.189	1.2	97.658
41-50	9.851.807	1.5	147.777
51-60	8.411.868	1.4	117.766
61-70	7.018.489	2.8	196.517
>70	9.072.591	6.0	544.355
Tutti	50.699.447	2.24	1.136.899

HCV-RNA positivi (74%) = 841.305, di cui il 47% sono >70 anni

Lo scenario che si va affermando è quello di un aumentato accesso da parte dell'utenza HCV positiva, a costi molto diminuiti, con regimi terapeutici più semplici, a fronte d'una cura risolutiva al 95%.

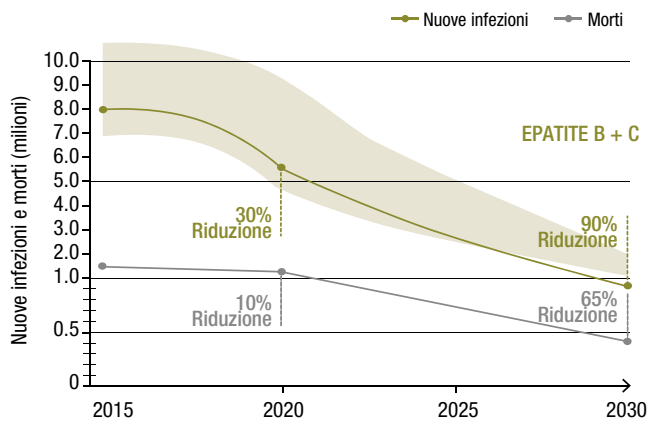
Accesso alla cura, impegno gestionale e costi

Per l'afflusso del gran numero di soggetti HCV positivi con impegno clinico minore, la necessità di personale medico e le spese per il laboratorio sembrano destinate ad aumentare ulteriormente. Ne seguirà un importante sovraccarico di lavoro ed aumento dei costi nei centri di riferimento dedicati. Se il problema dei sanitari è stato finora affrontato stornando a costo zero personale medico alla presa in carico dei pazienti con HCV, l'attuale consuetudine di un monitoraggio stretto del profilo virologico e della funzione epatica porterà ad un ulteriore cospicuo incremento della spesa, già gravata dal costo dei farmaci antivirali.
Fortunatamente il successo ha portato anche ad una significativa semplificazione del processo di cura.
I protocolli attuali di trattamento per l'ECC compensata sono uniformi, la cura è semplice, assunta in pillole per 8-12 settimane, non causa effetti collaterali significativi; queste realtà stanno cambiando l'atteggiamento diagnostico ed il monitoraggio della malattia. Vari rituali vanno scomparendo. Sofisticati sistemi di *staging* non servono di fronte all'universalità clinica dell'indicazione terapeutica. Hanno perso di interesse i fattori virali predittivi.
La disponibilità di terapie pangenotipiche e l'ottima risposta indipendentemente dalla genetica dell'IL28B, dalla sindrome metabolica, dall'obesità rendono inutili molte precauzioni preliminari. Si ridimensiona e di fatto virtualmente si annulla lo spauracchio delle resistenze. L'aggravio delle interazioni farmacologiche è divenuto minimo con i farmaci di ultima generazione.
E' intuitivo che nei molti malati da curare con epatopatia da HCV compensata ed epatopatia minore, la gestione della terapia può e deve divenire meno onerosa per l'SSN.
Il primo obiettivo è facilitarne la gestione aumentando il numero dei prescrittori ed allargando la

I rapidi cambiamenti ottenuti con i DAA sono alla base dell'obiettivo dell'OMS di eliminare l'HCV entro il 2030 a livello globale

L'aggravio dell'epatite C è destinato a diminuire consistentemente nel prossimo decennio in Italia, sia per l'invecchiamento delle persone nate prima del 1945-50 sia per l'effetto delle terapie

Figura 6 **Target WHO per l'anno 2030**



rete sanitaria che si occupa di ECC; il secondo obiettivo è razionalizzare il percorso d'accesso dei pazienti alla terapia.

Il primo obiettivo può facilmente essere raggiunto con un più responsabile coinvolgimento dell'assistenza primaria nel processo terapeutico. Il modello è già in atto in Australia, dove la percentuale di prescrizioni di DAA per ECC da parte degli specialisti Gastroenterologi è calata nel 2016 dal 60% al 30%, con un aumento percentuale delle prescrizioni da parte di medici di base e di vari altri operatori sanitari (medici ospedalieri di vario rango, medici interni, medici ambulatoriali) dal 20% al 60% (**Figura 7**); di fatto nel paese il Medico di Medicina Generale (MMG) si pone come lo specialista personale del paziente per l'epatite C (**Figura 8**).

Data la semplicità della prescrizione e del monitoraggio della terapia, non v'è motivo per cui l'MMG non sia al contempo il prescrittore ed il gestore del follow-up; visto che la malattia guarisce quasi sempre, diventano superflui i tradizionali e talora ossessivi controlli medici e virologici durante la terapia, un solo controllo alla fine della cura è sufficiente.

Alternativamente, in un atteggiamento ancora conservativo, il prescrittore è lo specialista ma il follow-up è delegato al MMG; lo specialista, beninteso, rimane il riferimento per i pochi casi che non rispondono alla terapia o hanno problemi in corso della stessa.

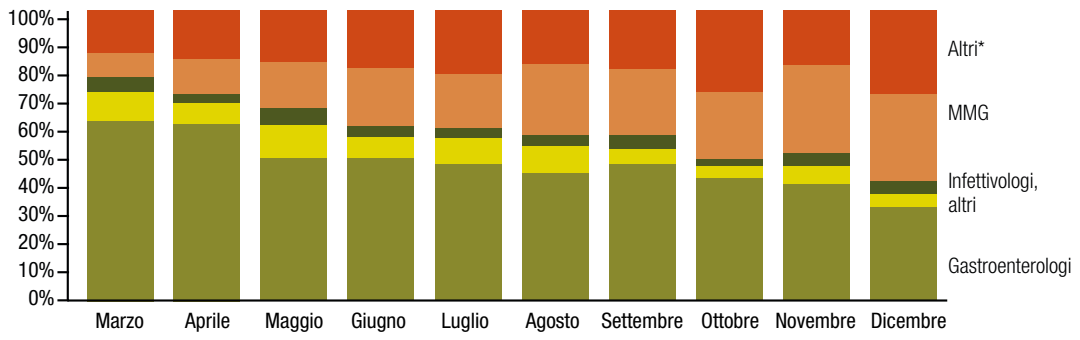
Per rendere meno onerosa la gestione dell'epatite C, si stanno valutando strategie mirate ad aumentare il numero di prescrittori, allargando la rete sanitaria che si occupa di epatite C

La razionalizzazione dell'accesso terapeutico

Un esempio di razionalizzazione dell'accesso terapeutico è stato proposto da uno studio di *Fagiuoli e coll.* che ha interessato i Centri della rete Ospedaliera di Bergamo, coinvolgendo 2277 pazienti HCV positivi.[61] Considerando i nuovi criteri AIFA "estesi", il modello attuale di gestione centralizzato della terapia (CoE) in cui solo il Centro di eccellenza prescrive e fornisce i DAA, è stato confrontato con il modello Hub&Spoke (H&S) della Rete di Bergamo dove l'Hub prescrive e consegna i DAA mentre i Centri minori (Spoke) possono solo prescrivere i farmaci, e con un modello H&S ottimizzato, in cui è coinvolto nel follow-up del paziente il Medico di Medicina Generale ed il numero di accessi al Centro di riferimento è ridotto al minimo possibile in *streamline*, dove in un primo e solo accesso il paziente viene reclutato, viene approvata l'indicazione al trattamento e viene consegnata la terapia.

In sintesi l'analisi parametrica del gruppo lombardo conclude che, a parità di costi, il modello H&S è in grado di trattare circa il 70% dei pazienti in

Figura 7 **Prescrizioni per tipo di medico. Australia (2016)**



*Medici ospedalieri di vario rango, medici interni, medici ambulatoriali

The Kirby Institute, UNSW (2017)

Figura 8 **Prescrizione di DAA da parte del MMG. Il caso dell'Australia**

DAA disponibili in Australia secondo il Pharmaceuutical Benefits Scheme (PBS)

Code & Prescriber	Medicinal Product Pack (Name, form & strength and pack size)	Max qty packs	Max qty units	No. of repeats	DPMQ	Max Safety Net	General Patient Price
11011M MP NP	ELBASVIR + GRAZOPREVIR elbasvir 50 mg + grazoprevir 100 mg tablet, 28 (PI, CMI)	1	28	3	$21149.52	$38.50	$39.50

MP NP

Costo = circa 13.500 Euro a conf.

Ticket = 25 Euro circa a conf.

più in un anno rispetto al modello classico centralizzato, permettendo di smaltire più velocemente le liste d'attesa con un risparmio di costi diretti di 1.8 milioni di Euro nei 5 anni necessari al loro esaurimento.

Ancor più efficace il modello H&S ottimizzato, sia nell'accelerare l'esaurimento della lista di attesa rispetto al modello classico (-66%), sia nel ridurre ulteriormente i costi diretti totali di gestione (-53%). Nel modello H&S ottimizzato, il punto di forza è lo *streamlining* cioè la successione in un *unicum* ininterrotto delle attuali tre visite di reclutamento, approvazione e indirizzo alla terapia. Esso tuttavia appare valido nei soggetti già noti in follow-up presso il Centro Hub, mentre in molti pazienti che afferiscono come prima visita mancano gli esami necessari all'inquadramento clinico (banalmente la creatinina o l'albumina) specialmente nel paziente anziano o con comorbidità – soprattutto mancano l'HCV-RNA che in una percentuale non irrilevante di pazienti (circa il 2-3%) risulta poi negativo, e gli esami strumentali, in particolare l'ecografia o nel cirrotico la gastroscopia.

Questo modello diventa generalmente applicabile se preceduto da una solido preambolo segretariale che consegna al candidato alla terapia tutti gli esami necessari a valutarlo e verifica se sono stati fatti prima d'entrare in *streamlining*.

Uno studio italiano ha dimostrato come sia possibile attraverso la razionalizzazione dell'accesso terapeutico esaurire più velocemente la lista d'attesa riducendo i costi diretti totali di gestione

Sulla scia dei risultati ottenuti con la semplificazione della terapia dell'HIV[62], la decentralizzazione e l'integrazione dei servizi di diagnosi, supporto assistenziale e terapia dei malati con epatite cronica C appaiono ancor più importanti nei paesi in via di sviluppo dove le risorse mediche sono limitate. Entrambe sono ora fortemente raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (*WHO Recommendations, July 2017*); paradigmatico il successo di recente riportato con simile approccio nella terapia collettiva dei pazienti con HCV nel Punjab e in Georgia.[63,64]

Bibliografia

1. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. Semin Liver Dis. 2004;24 Suppl 2:3.
2. Galossi A, et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J Gastrointestin Liver Dis. 2007; 16: 65.
3. Ramos-Casals M, et al. The cryoglobulinaemias. Lancet. 2012; 379: 348.
4. Kamili S, et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2012; 55 Suppl 1: S43.
5. Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10:e0121450.
6. Chevaliez S, et al. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. J Clin Virol. 2014;61:145–148.
7. Castera L. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol. 2008; 48: 835.
8. Rosina F, et al. Pegylated interferon α plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a multicentre independent study supported by the Italian Drug Agency. Dig Liver Dis. 2014;46:826-32.
9. McGowan CE, Fried MW. Barriers to hepatitis C treatment Liver Int. 2012;32 Suppl 1:151-6
10. Framarin L, et al. Eligibility for therapy among chronic HCV-infected patients in a primary referrral center. Dig.Liver Dis. 2004, 36 A 30.
11. Mariano A, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection: effectiveness at general population level in a highly endemic area. Dig Liver Dis. 2009;41:509-15.
12. Cavalletto L, et al. Terapia con Peg-interferone e ribavirina nell'epatite cronica C: costo-efficacia e farmacoutilizzazione nella comune pratica clinica. Farmeconomia e percorsi terapeutici. 2008; 9:173-181
13. Powdrill MH, et al. Inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase NS5B. Virus. 2010; 2: 2169–2195.
14. Feld JJ, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med. 2015; 373: 2599–2607.
15. Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med. 2015; 373:2608–2617.
16. Gane E, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. Gastroenterology. 2016; 151: 651–659.
17. Zeuzem S, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. N Engl J Med. 2018;378: 354-369
18. Kwo PY, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis.J Hepatol. 2017;67:263-271.
19. Puoti M, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week Glecaprevir/Pibrentasvir: Integrated Analysis of HCV Genotype 1-6 Patients Without Cirrhosis. J Hepatol. 2018. pii: S0168-8278(18)30165-X.
20. Carrion AF, Martin P. Glecaprevir+ pibrentasvir for treatment of hepatitis C. Expert Opin Pharmacother. 2018; 19:413-419.
21. Tapper EB, et al. Evaluation of proton pump inhibitor use on treatment outcomes with ledipasvir and sofosbuvir in a real world cohort study. Hepatology. 2016;64: 1893–1899.
22. Fontaine H, et al. Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir treatment. N Engl J Med. 2015;373:1886–1888.
23. Zeuzem S, et al. The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection. J Gastroenterol. 2018 17. doi: 10.1007/s00535-018-1429-3
24. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. Pharmacol Ther. 2018; 183:118-126.
25. Charlton M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. Gastroenterology. 2015; 149, 649–659.
26. Manns M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Infec Dis. 2016; 15, 685–697.
27. Foster GR, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2016; 64: 1224–1231.
28. Zeuzem S, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. J Hepatol. 2017;66: 910–918.
29. Chahine EB, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: A Pan-Genotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C. Ann Pharmacother. 2018;52:352-363.
30. Coilly A, et al. Optimum timing of treatment for hepatitis C infection relative to liver transplantation. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:165-72.
31. Martini S, et al. Negativization of viremia prior to liver transplant reduces early allograft dysfunction in hepatitis C recipients. Liver Transpl. 2017; 23: 915-924.
32. Belli LS, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: a European study. J Hepatol. 2016;65:524-31.
33. Belli LS, et al. ELITA consensus statements on use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. J Hepatol. 2017; 67: 585-602.
34. Curry MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. Gastroenterology. 2015;148:100-7.
35. Donato MF, et al. Prevention of hepatitis C recurrence by bridging sofosbuvir/ribavirin from pre to post liver transplant: a real life strategy. Liver Int. 2017;37:678-83.

36. Prenner S, et al. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of success. J Hepatol. 2017;66:1173-81.
37. Levitsky J, et al. Perioperative ledipasvir-sofosbuvir for HCV in liver-transplant recipients. N Engl J Med. 2016;375:2106-8.
38. Martini S, et al. Favorable short-term outcome of HCV-positive liver graft with bridging fibrosis: A plea for very early viral eradication. Hepatology. 2017;65:2116-8.
39. Economides MP, et al. Concomitant use of direct-acting antivirals and chemotherapy in hepatitis C virus-infected patients with cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44:1235-41.
40. Persico M, et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Hepatology. 2018;67:48-55.
41. Torres HA. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study. Hepatology. 2018;67 :36-47.
42. Chen G, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfected patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;66:13-26.
43. Belperio PS, et al. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. Hepatology. 2017 ;66:27-36
44. Mücke MM, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan 19. pii: S2468-1253(18)30002-5.
45. Calvaruso V, et al. HBV reactivation in patients with HCV/HBV cirrhosis on treatment with direct-acting antivirals. J Viral Hepat. 2018;25:72-79.
46. Conti F, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol. 2016; 65, 727–733.
47. Kozbial K, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treat-ment. J Hepatol. 2016; 65, 756–758.
48. Reig M, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol. 2016; 65, 719–726.
49. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. J Hepatol. 2016; 65, 734–740.
50. Waziry R, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. J Hepatol. 2017. (Epub ahead of print).
51. Ioannou GN, et al. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2017. (Epub ahead of print).
52. Sangiorgi D, et al. Epidemiology, patient profile, and health care resource use for hepatitis C in Italy. Clinico Economics and Outcomes Research. 2017;9:609-616
53. Scotto G, et al. Epidemiologic multicenter study of the prevalence of hepatitis in hospitalised immigrants in Italy in the year 2002. Ann Ig. 2005;17:11-18.
54. Guadagnino V, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. Hepatology. 1997;26:1006-11.
55. Fabris P, et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. J Clin Gastroenterol. 2008;42:527-32
56. Morisco F, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in southern Italy: Tail of a cohort infected in past decades. J Med Virol.2017;89:291-297.
57. Andriulli A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas. Eur J Intern Med. 2018 Feb 20. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.02.015.
58. Mariano A, et al. Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. Scand J Infect Dis. 2009;41:689-99.
59. Polaris Observatory HCV Collaborators Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2:161-176.
60. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:325–36.
61. Fagiuoli S, et al. Health-econimic evaluation of different organization models to manage the hepatis C patient journey. Dig Liv Dis. 2018;50(Suppl 1):31.
62. Fairall L, et al. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial.Lancet. 2012;380(9845):889-98.
63. Dhiman RK, et al. Decentralized care is effective in the managememnt of patients with Hepatitis C in a public health care setting: the Punjab model Abstract PS 089, J Hepatol. 2018; 68 suppl 1.
64. Tsertsvadze T, et al. Hepatitis C care cascade in the country of Georgia after 2 years of starting national hepatitis C elimination program Abstract PS 096, J Hepatol. 2018;68 suppl 1.

effetti

con il supporto incondizionato di