

EPATITE C: LA PERSONALIZZAZIONE DELLA CURA AL CENTRO DELLA SCELTA TERAPEUTICA

Non è solo questione di genotipo, gli specifici bisogni terapeutici che caratterizzano le diverse popolazioni di pazienti con epatite C costituiscono un vero e proprio 'mare magnum'. Cirrosi, co-infezione HCV-HIV, comorbilità di differenti entità, precedenti fallimenti del trattamento: sono moltissime le condizioni che possono complicare ulteriormente il quadro clinico di un paziente con HCV e richiedere una cautela particolare nella definizione della terapia. Le persone con epatite C, infatti, non sono tutte uguali e, proprio nell'ottica di una gestione ottimale del paziente, queste differenze devono emergere e diventare centrali nella scelta terapeutica, secondo un approccio personalizzato. La personalizzazione del trattamento rappresenta il fulcro del percorso verso l'eliminazione dell'epatite C, un percorso sempre più vicino all'obiettivo, anche grazie all'introduzione di antivirali diretti (DAAs) ancora più potenti ed efficaci.

L'obiettivo eliminazione è dunque sempre più vicino, ma potrà essere raggiunto solo attraverso la partnership tra tutti i portatori di interesse coinvolti nella lotta all'HCV: pazienti, Istituzioni e aziende.

Ne abbiamo discusso con Massimo Galli (Università di Milano) e Stefano Faggioli (ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo).

Epatite C: una grande sfida

A colloquio con **Stefano Faggioli**

Direttore Unità Complessa di gastroenterologia, epatologia e trapiantologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

L'epatite C è riconosciuta come un'infezione globale e come un problema di sanità pubblica. Quali sono i numeri di questa patologia nel mondo e in particolare in Italia?

L'epatite C colpisce circa l'1-2% della popolazione mondiale, per un totale di circa 150 milioni di individui infetti. Secondo alcune stime i soggetti infetti dal virus HCV in Italia potrebbero arrivare fino

al milione: una stima verosimilmente eccessiva, tuttavia il dato reale è difficile da quantificare per mancanza di dati epidemiologici validi. L'unico dato verificato è quello dei pazienti formalmente seguiti e registrati nei Centri specializzati di cura: questi sono circa 300.000, 75.000 dei quali già trattati. Non è possibile invece quantificare il sommerso, che potrebbe sommare altri 200.000 casi, sebbene si tratti di una stima grossolana; ogni anno si verificano all'incirca 1000 nuovi casi di infezione HCV. L'area bergamasca, analogamente a quella bresciana, si posiziona nella fascia alta della prevalenza dell'infezione da HCV, molto simile a quella delle Regioni meridionali (1-2% della popolazione infetta). In Italia lo studio PITER, Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti ViRali, cui aderisce la quasi totalità dei centri epatologici ed infettivologici italiani, ha stratificato i genotipi per frequenza e per età. In Italia il genotipo 1b (GT 1b) è quello più diffuso con percentuali anche del 55%, mentre il genotipo 1a (GT 1a) non supera il 14-16%. Con i nuovi antivirali diretti si è osservato non solo un clamoroso successo terapeutico, ormai stabilmente oltre il 95%, ma una sorta di inversione di quelli che erano considerati i genotipi difficili: oramai, infatti, il genotipo 1 è diventato il più semplice da eradicare e il genotipo 3 è stato per questa prima fase il più complesso, con tassi iniziali di risposte dell'80-85%, inferiori anche del 10-15% a quelle osservate nel genotipo 1.

Possiamo delineare un quadro delle nuove prospettive nella lotta all'HCV, anche alla luce del recente ampliamento dei criteri di accesso alle terapie innovative?

Negli ultimi anni abbiamo assistito a una rapidissima e positiva evoluzione nella ricerca di farmaci efficaci per la cura dell'epatite C. Diverse aziende farmaceutiche hanno concentrato i loro sforzi per offrire farmaci altamente efficaci, con pochi effetti collaterali e cicli di cura molto brevi, di sole 8-12 settimane, che possono essere assunti per via orale e che consentono un successo terapeutico in oltre il 95% dei casi. Oggi si può con serenità affermare che l'epatite C è una malattia curabile in tutti i pazienti. Questi farmaci per via orale hanno di fatto rivoluzionato il mondo dell'HCV, non solo per l'elevato tasso di successo terapeutico, ma soprattutto perché possono essere assunti da tutte le diverse tipologie di pazienti, nessuna esclusa, per la loro grande tollerabilità, a differenza dei regimi precedenti che includevano il temuto interferone. Queste nuove terapie fino ad ora sono state rese disponibili solo per i pazienti con malattia epatica avanzata. Adesso, in seguito al recente annuncio dell'Agenzia Italiana del Farmaco, che ha ampliato i criteri di trattamento dell'epatite C cronica, la terapia potrà essere resa disponibile di fatto per tutti i pazienti con infezione da HCV. L'auspicio, pertanto, è che nessun paziente debba più ricorrere alle 'fughe' all'estero per procurarsi i farmaci, dal

momento che si potrà pianificare una progressività di accesso alle cure legata alla stadiazione della malattia e delle patologie associate: questa strategia potrà essere portata avanti con equità e serenità solo grazie a un buon rapporto medico-paziente. Gli sforzi d'ora in avanti dovranno concentrarsi sull'eliminazione, secondo le indicazioni OMS, dell'HCV. Tale obiettivo potrà essere raggiunto solo associando l'azione di trattamento di tutti i casi conosciuti con l'azione di 'case finding', per individuare per quanto possibile i casi di infezione sommersa. Inoltre, dovrà essere organizzata e strutturata un'attenta e decisa politica per trattare la maggior parte della popolazione ad elevato rischio di trasmissione HCV. L'adozione capillare di queste strategie di 'treat' e di 'test and treat' permetterà di abbattere il rischio di trasmissione, con la conseguente progressiva riduzione di nuovi casi di infezione. Si tratta di una grande sfida organizzativa, che dovrà essere caratterizzata non solo da un elevato livello di sostenibilità ed efficienza sociale, ma anche da un elevato profilo etico e credo che il 'sistema Italia' in questo caso abbia dato ampia prova di capacità, efficienza e credibilità. ■ ML



Epatite C: i pazienti non sono tutti uguali

A colloquio con **Massimo Galli**

Professore ordinario di Malattie Infettive, Università degli Studi di Milano

Perché, quando si tratta di patologie come l'epatite C, non si può parlare di un unico 'paziente-tipo'?

L'epatite C cronica presenta una progressione diversa nelle persone colpite, ben descritta dal grado di fibrosi raggiunto dal fegato. Vi è quindi una sensibile differenza tra le persone in cui la malattia ha causato un modesto grado di fibrosi e quelle che hanno già una franca cirrosi epatica. Il virus responsabile presenta una marcata variabilità e diversi genotipi, ciascuno dei quali può essere combattuto più o meno efficacemente dai farmaci o dalle combinazioni di farmaci oggi disponibili. I risultati ottenuti con i farmaci ad azione diretta (DAAs) contro il virus dell'epatite C sono in generale molto buoni. Il risultato può tuttavia essere sempre meglio garantito da una terapia 'personalizzata', più adatta al singolo caso, il che rende utile poter disporre del maggior numero possibile di opzioni terapeutiche.

*La combinazione elbasvir/grazoprevir con o senza ribavirina per il trattamento del virus dell'epatite C cronica genotipo 1 oppure 4 negli adulti è stata resa disponibile in Italia con determina AIFA 25/1/2017 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 28 del 3/2/2017.

Esistono comorbidità, coinfezioni o condizioni particolarmente complesse che possono influenzare in maniera determinante la risposta terapeutica?

L'infezione da virus dell'HCV è di per sé causa o fattore favorente di danno a numerosi organi ed apparati. È, ad esempio, associata a maggior rischio di sviluppare diabete o malattie cardiovascolari. Il danno renale è frequente e può condizionare la scelta dei farmaci antivirali da usare, perché alcuni di essi non sono utilizzabili in caso di sofferenza renale.

Esistono poi situazioni di incompatibilità con alcuni antivirali dati dall'assunzione di farmaci per malattie concomitanti. Ad esempio, le persone con infezione cronica da HCV assumono frequentemente, per problemi gastrici, farmaci antiacidi o inibitori dei recettori H₂ che possono interferire con l'azione di alcuni DAAs. Da questo punto di vista l'associazione elbasvir/grazoprevir* non presenta interazioni con gli inibitori di pompa protonica.

Altro caso tipico di possibile interferenza con altri farmaci è rappresentato da alcuni antiretrovirali assunti dalle persone con HIV infettate anche da HCV, che possono entrare in conflitto con alcuni DAAs. Lo stesso può accadere nelle persone che assumono antagonisti degli oppiacei. Uno dei contesti potenzialmente più 'difficili' in cui trattare con successo è rappresentato anche dalle persone in cui precedenti tentativi di trattamento antivirale sono falliti. ■ ML