

GASTROENTEROLOGIA

MODULO DI INFORMAZIONE E CONSENSO INFORMATO

TERAPIE ANTIVIRALI PER L'EPATITE C

Modulo di Informazione

Razionale del trattamento Antivirale

L'epatite C è un'infezione cronica del fegato causata da un virus denominato HCV (Hepatitis C Virus).

Si stima che nel mondo siano cronicamente infette 70-100 milioni di persone e ogni anno muoiono circa 350,000 soggetti a causa delle complicanze legate all'infezione stessa. L'evoluzione a cirrosi rappresenta il fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di complicanze cliniche che comprendono l'ipertensione portale (ascite, varici esofago-gastriche, emorragia digestiva) e il carcinoma epatocellulare (HCC = hepatocellular carcinoma). L'infezione cronica da HCV può complicarsi con la comparsa di manifestazioni extraepatiche che dipendono soprattutto dalla presenza di crioglobuline (i.e. malattie linfoproliferative, nefropatie, vasculiti, neuropatie sensitivo-motorie etc..).

L'epatite cronica C è curabile. Per quasi 20 anni la terapia antivirale è stata subottimale, basata sullo utilizzo di Interferone peghilato (PegIFN) e ribavirina (RBV) per 24-48 settimane, molti effetti collaterali e bassi tassi di guarigione virologica in alcuni genotipi e nei pazienti cirrotici. Di recente, lo sviluppo dei primi farmaci ad azione antivirale diretta, gli inibitori delle proteasi Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC) utilizzati in associazione a IFN e RBV per 28-48 settimane, ha permesso di incrementare la percentuale di guarigione nei pazienti con infezione da genotipo 1 ma ha dimostrato scarsi profili di tollerabilità e sicurezza, specialmente in pazienti con malattia avanzata. Per questo motivo la selezione del paziente rivestiva un ruolo fondamentale escludendo dal trattamento proprio i pazienti più critici. A partire dal 2015 la disponibilità di antivirali di nuova generazione, basati sulla combinazione di più molecole ad azione antivirale diretta (direct-acting antivirals, DAA) senza necessità di IFN, ha rivoluzionato il trattamento della infezione da HCV. I DAA ad oggi disponibili, assunti per via orale, hanno ottimali efficacia e profilo di sicurezza (permettendo di estendere l'indicazione al trattamento anche a pazienti prima non eleggibili), agiscono inibendo 3 fasi fondamentali del ciclo di replicazione virale e si differenziano in:

- Inibitori delle proteasi (anti-NS3-4A)
- Inibitori della polimerasi RNA dipendente (nucleosidici e non nucleosidici; anti-NS5B)
- Inibitori della proteina virale NS5A

Obiettivi della terapia antivirale

Obiettivo della terapia antivirale è l'eliminazione persistente dell'infezione HCV dimostrata dalla definitiva scomparsa dal sangue di HCV-RNA, ricercato con tecnica PCR molto sensibile. La guarigione dall'infezione HCV è definita risposta virologica sostenuta (sustained virological response, SVR) e coincide con la dimostrazione di HCV-RNA negatività a 12 settimane dalla sospensione del trattamento antivirale. L'eradicazione persistente del virus ha lo scopo di arrestare la progressione di malattia (talvolta con possibile regressione della fibrosi epatica), prevenire la comparsa di cirrosi e delle sue complicanze

(scompenso ascitico, encefalopatia, emorragia digestiva e HCC), prevenire/trattare le manifestazioni extraepatiche con conseguente miglioramento della qualità di vita e possibile incremento di sopravvivenza in base allo stadio di malattia.

Inquadramento del paziente candidabile a terapia antivirale ed indicazioni al trattamento antivirale (AIFA)

I nuovi regimi antivirali garantiscono eccellenti tassi di guarigione in pazienti infettati da qualsiasi genotipo virale, indipendentemente dalla maggior parte delle caratteristiche di virus e ospite, con tassi di fallimento maggiori in soggetti con epatopatia scompensata o che sviluppano resistenze farmacologiche. Tuttavia, anche a causa di potenziali interazioni tra antivirali ed altri farmaci, la possibilità di sottoporre un paziente a terapia con DAA non può prescindere dall'attenta valutazione del paziente e della terapia domiciliare, con particolare attenzione a:

- anamnesi (ed esame obiettivo): fattori di rischio, durata di infezione, uso di alcool, uso di farmaci, uso/esposizione a sostanze epatotossiche
- comorbidità, con particolare riferimento a età del paziente e aspettativa di vita, patologie che possono comportare scarsa aderenza al trattamento, manifestazioni extra-epatiche di infezione HCV, bassi valori di clearance della creatinina, test biochimici e virologici (genotipo HCV, HCV-RNA, HBsAg, HBsAb, HBcAb, anti-HIV), ecografia addome superiore, Fibroscan, EGDS (se cirrosi), biopsia epatica (in casi selezionati).

In Italia, la terapia antivirale con DAA è regolata attraverso le indicazioni dell'Azienda Italiana del Farmaco

(AIFA) che ha stabilito precisi criteri prescrittivi (12 criteri dettagliati), ampliati dal 2017, includendo di fatto tutti i pazienti con infezione cronica, tenendo però in considerazione quanto descritto sopra.

La stadiazione di malattia epatica come indicazione al trattamento

La presenza di malattia avanzata rappresenta l'indicazione principale al trattamento antivirale con DAA. La stadiazione della fibrosi riveste pertanto un ruolo fondamentale e, nel paziente con malattia compensata, viene eseguita per lo più mediante l'utilizzo dell'elastografia transiente (Fibroscan), metodica non invasiva con la miglior accuratezza diagnostica in pazienti con epatite C. La biopsia epatica riveste sempre più un ruolo secondario e necessario solo in alcuni casi particolari. Nel paziente con malattia epatica scompensata la valutazione del punteggio di Child-Pugh, basato su parametri clinici e biochimici (ascite, encefalopatia, albumina, INR, bilirubina) guida l'indicazione al trattamento antivirale.

Follow-up del Paziente non sottoposto a terapia antivirale

I pazienti non sottoposti a trattamento antivirale vengono regolarmente seguiti presso gli ambulatori di Epatologia con strategie standardizzate ma differenti a seconda della severità di malattia.

Follow-up del Paziente in trattamento antivirale

I pazienti in terapia antivirale vengono regolarmente monitorati con esami ematochimici e visite ambulatoriali presso il nostro Centro con l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento, migliorarne l'aderenza e gestire eventuali effetti collaterali. Durante il trattamento, l'intervallo tra i controlli (esami e visita) è variabile in base allo stato di compenso di malattia:

- I pazienti senza cirrosi e con cirrosi compensata (CPT A) beneficiano in genere di valutazioni mensili
- I pazienti con cirrosi scompensata (CPT B) beneficiano di controlli più ravvicinati

Eventuali ulteriori valutazioni ambulatoriali possono poi essere eseguite in caso di necessità del paziente

e/o di sviluppo di effetti collaterali relati o non relati al trattamento in corso.

Follow-up del Paziente che ha terminato il trattamento antivirale

La durata del trattamento antivirale dipende dal regime terapeutico utilizzato e varia tra le 8 e le 12 (16) settimane.

Dopo la sospensione della terapia i pazienti vengono in genere rivalutati a 3 e 6 mesi con esami ematochimici e visita ambulatoriale. I controlli successivi sono definiti in base alla risposta al trattamento e allo stadio di malattia pre-terapia. I pazienti con bassa fibrosi basale e nessun altro fattore di rischio per epatopatia, una volta ottenuta la SVR vengono dimessi dai controlli epatologici; i pazienti con epatopatia avanzata/cirrosi pre-trattamento devono invece proseguire indefinitamente la sorveglianza.

Schemi di terapia antivirale

La scelta del trattamento antivirale dipende dal genotipo infettante, dallo stadio di malattia, dal compenso clinico e dall'eventuale presenza di comorbidità e/o terapie concomitanti.

I farmaci antivirali disponibili

La disponibilità e lo sviluppo di numerose molecole ad azione antivirale diretta nel biennio 2015-2017, ha semplificato notevolmente gli schemi terapeutici, riducendo la durata e la complessità del trattamento, eliminando quasi sempre la necessità di utilizzare l'associazione con RBV. I regimi terapeutici attualmente approvati e prescrivibili in Italia si basano sulla combinazione dei seguenti farmaci (DAA):

- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa): 400/100 mg, inibitore nucleosidico di NS5B (Sofosbuvir) e di NS5A (Velpatasvir) (durata 12 settimane)(pan genotipico)
- Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret): 100/40 mg, inibitore di NS3-4A (Glecaprevir) e di NS5A (Pibrentasvir) (durata 8-12 settimane) (pan genotipico)
- Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier): 50/100 mg, inibitore di NS3-4A (Grazoprevir) e di NS5A (Elbasvir) (durata 12-16 settimane) (genotipo 1 e 4)
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi): 400/100/100 mg, inibitore di NS5B (Sofosbuvir),

NS5A (Velpatasvir) e NS3-4A (Voxilaprevir) (12 settimane)(pan genotipico)

Attualmente tutti gli schemi terapeutici si associano a tassi globali di SVR superiori al 95%, fatta eccezione per i pazienti con cirrosi scompensata; raramente, anche i trattamenti con DAA possono esitare in fallimento. La combinazione Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi) è riservata ai pazienti con fallimento a un primo regime antivirale basato su DAA.

Controindicazioni al trattamento antivirale

Le controindicazioni al trattamento con DAA sono rare e sono rappresentate da:

- Epatopatia scompensata (CPT B e CPT C): controindicazione all'utilizzo dei regimi Glecaprevir/Pibrentasvir, Grazoprevir/Elbasvir e Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir
- Gravidanza e incapacità a contraccezione efficace

Le combinazioni a base di Sofosbuvir devono essere usate con cautela in caso di insufficienza renale (eGFR < 30 ml/min).

La scelta del regime terapeutico deve basarsi sull'attenta valutazione di eventuali terapie concomitanti (tra queste, si ricorda l'impossibilità di co-somministrazione di DAA e amiodarone, per il rischio di bradicardia severa fino all'arresto cardiaco).