

TERAPIA DELL'EPATITE C: LA RIVOLUZIONE È INIZIATA

Prof. Gaetano Ideo

Si calcola che approssimativamente 150-180 milioni di persone nel mondo siano affette da epatite cronica C (1-5). In Italia i portatori del virus sono più di 1,5 milioni con maggiore prevalenza negli anziani e nelle regioni meridionali (6-16). La maggior parte degli infetti non avendo sintomi specifici non ne sono consapevoli, per cui la malattia in anni può evolvere in cirrosi e quest'ultima addirittura in cancro del fegato (epatocarcinoma) senza che il paziente se ne accorga.

La mortalità annuale per queste complicazioni si aggira nel mondo ogni anno intorno a 350.000 persone e 10000 in Italia.

Inoltre il virus dell'epatite C da solo è la causa di più della metà delle cirrosi, dei carcinomi epatici e dei trapianti di fegato (5,17,18).

Nel 2010 la World health assembly ha riconosciuto l'epatite virale (in particolare l'epatite B e C) “un problema di salute pubblica globale”.

Scopo centrale di questo aggiornamento è la terapia dell'Epatite cronica C. Possiamo dividere i periodi di tempo trascorsi in due parti: la prima dal 1986 al 2012 e la seconda dal 2013 a oggi e al futuro che è già iniziato.

Fino al 2012

Il virus dell'epatite C è stato scoperto nel 1989 (19) e da quell'anno si diede finalmente un nome specifico all'epatite, denominata fino ad allora NonA, Non B che conoscevamo da più di 15 anni.

Da circa 3-4 anni prima della scoperta del nuovo virus in alcuni casi di evidenti Epatiti NonA, NonB era già stato provato l'Interferone, farmaco che fino ad oggi ha continuato ad essere il caposaldo di ogni trattamento.

Nel 1998 fu associata la Ribavirina e nel 2002 l'Interferone venne coniugato con il Polietilenglicole (peghilazione), permettendo una sua somministrazione settimanale. Tutto ciò ha nettamente aumentato l'efficacia del trattamento. Prima di mostrare i risultati che si ottengono attualmente e quelli dei nuovi farmaci è utile riassumere brevemente alcuni concetti chiarificatori.

La Fig. 1 riporta anzitutto lo scopo del trattamento.



Fig.1 - SVR (Sustained Virological Response) = Risposta Virologica Sostenuta. Il paziente ottiene tale risposta se 24 settimane dopo la fine della terapia continua a mostrare l'HCVRNA Virale negativo. In questi casi può considerare di avere definitivamente eliminato il virus dell'epatite C.

Le percentuali di risposte virologiche sostenute (SVR) seguendo l'evoluzione della terapia sono riassunte nella Fig.2 (20-31).

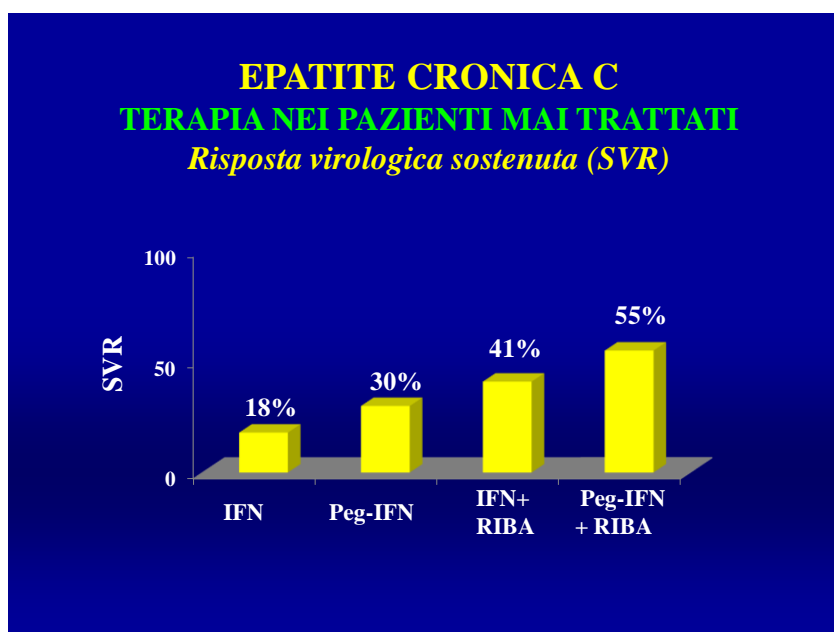


Fig.2 - SVR ottenibile con le terapie a disposizione dal 1989 alla fine del 2012 (almeno in Italia, in quanto i nuovi farmaci Telaprevir e Boceprevir sono stati commercializzati all'inizio del 2013, mentre in altre Nazioni 10- 18 mesi prima).

Pertanto, la possibilità di eliminare definitivamente il virus con la terapia classica a disposizione da circa 12 anni (SOC = Standard of Care = Terapia Standard) si può raggiungere in circa il 55%-58% dei trattati.

Dobbiamo aggiungere che il virus dell'epatite C non è omogeneo, ma a causa delle sue varie e frequenti mutazioni si riconoscono 7 varianti, chiamati genotipi che sono numerati dall'1 al 7 (potremmo definirli le "razze" del virus). Molti di questi comprendono vari sottotipi (classificati in a,b,c, ecc.). In Italia sono presenti soltanto quattro genotipi: tipo 1, 2, 3 e 4. Il tipo 1 (1a e 1b) è il più diffuso (più del 50% dei casi), seguito dal tipo 2 (2a, 2b, 2c) che interessa circa il 30% delle persone; segue poi il 3 (circa il 10 %) e infine il 4 (4%).

La terapia "classica" dei soggetti con epatite cronica C è la seguente:

**Interferone Peghilato alfa2b 1,5 µg/Kg/settimana
o Interferone Peghilato alfa2a 180 µg /settimana**

+

se genotipi 1 o 4 Ribavirina 1000* -1200 mg x 48 settimane
se genotipi 2 o 3 Ribavirina 800* -1000** mg x 24 settimane**

* peso corporeo del paziente se \leq a 75 Kg,

** peso corporeo del paziente se $>$ a 75 Kg.

Con questa terapia è possibile raggiungere una SVR nel 42-50% dei casi nel genotipo 1 e 4 e in oltre il 75% dei casi nel genotipo 2 e 3 (24-27). (Fig 3)

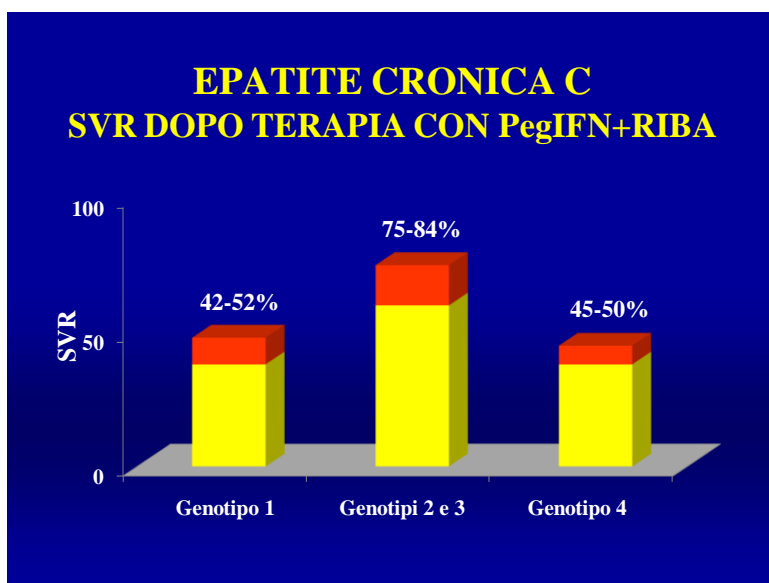


Fig.3 - SVR ottenuta nei genotipi dell'HCV presenti in Italia. I risultati si riferiscono alle casistiche di soggetti mai trattati precedentemente nelle sperimentazioni iniziali (Trial Clinici), utilizzate per ottenere le approvazioni dei farmaci da parte delle Commissioni preposte (FDA Americana, EMA Europea) allo scopo di poter commercializzare i nuovi farmaci.

E' bene comunque puntualizzare che questi ottimali risultati terapeutici sono inferiori nella pratica clinica, in pazienti ovviamente non selezionati. Nella vita reale si trattano, ad esempio soggetti più anziani, con altre patologie associate, con epatiti o cirrosi più avanzate, con esami di laboratorio più compromessi. Pertanto le SVR sono ridotte. A questo proposito si veda la Fig.4.

		Genotipi				
		1a	1b	2	3	4
Trial registrativi		42-52%		76-84%		45-50%
<i>Pratica clinica</i>						
Pazienti non selezionati (2085)		31%	26,5%	55%	46%	34 %

Rosina E et al., J Hepatol, 56, suppl 2 S457, 2012

Fig. 4- In uno studio italiano che ha coinvolto numerosi Centri, in oltre 2000 pazienti con epatite cronica C trattati con IFN Peghilato e Ribavirina le percentuali di SVR (Risposta Virologica sostenuta, cioè eliminazione definitiva del virus) sono state; 31% nel genotipo 1a; 26,5% nel genotipo 1b; 55% nel genotipo 2; 46% nel genotipo 3; 34% nel genotipo 4, percentuali molto inferiori rispetto a quanto documentati nelle sperimentazioni iniziali .

EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO.

La terapia con Interferone Peghilato e Ribavirina produce discreti effetti collaterali che sono riassunti nelle Fig. 5 e 6. Molti temono particolarmente l'Interferone che, a torto, viene considerato da alcuni una specie di chemioterapia.

EFFETTI COLLATERALI DELL'INTERFERONE

Sindrome similinfluenzale : stanchezza, febbre, brividi, cefalea, dolori ossa e articolazioni, poco appetito, ecc.

Sindrome neuropsichiatrica: apatia, cambiamento del carattere, insonnia, ansia, depressione, riduzione libido.

Malattie autoimmuni: disfunzioni della tiroide.

Vari : diarrea, nausea, dolori addominali, perdita peso e capelli, alterazioni retiniche.

Laboratorio : riduzione leucociti, piastrine, proteinuria.

Fig. 5 - *Relativamente frequenti sono le disfunzioni della tiroide; attenzione particolare deve essere posta a soggetti ansiosi e soprattutto se hanno sofferto di depressione.*

EFFETTI COLLATERALI DELLA RIBAVIRINA

- Emolisi con anemia
- Disturbi digestivi
- Rash cutanei con prurito
- Disturbi respiratori con dispnea, tosse, faringite
- Insonnia.

Fig.6 - *L'effetto collaterale assai frequente è l'anemia che può portare a un calo di Emoglobina anche di 3-4 e più grammi.*

Considerando gli effetti collaterali, i costi e le percentuali di risposta alla terapia, allo scopo di evitare trattamenti con poche probabilità di successo è possibile predire nel singolo soggetto le maggiori o minor probabilità di eliminare il virus. Sono ben noti dei fattori predittivi valutabili prima e durante il trattamento.

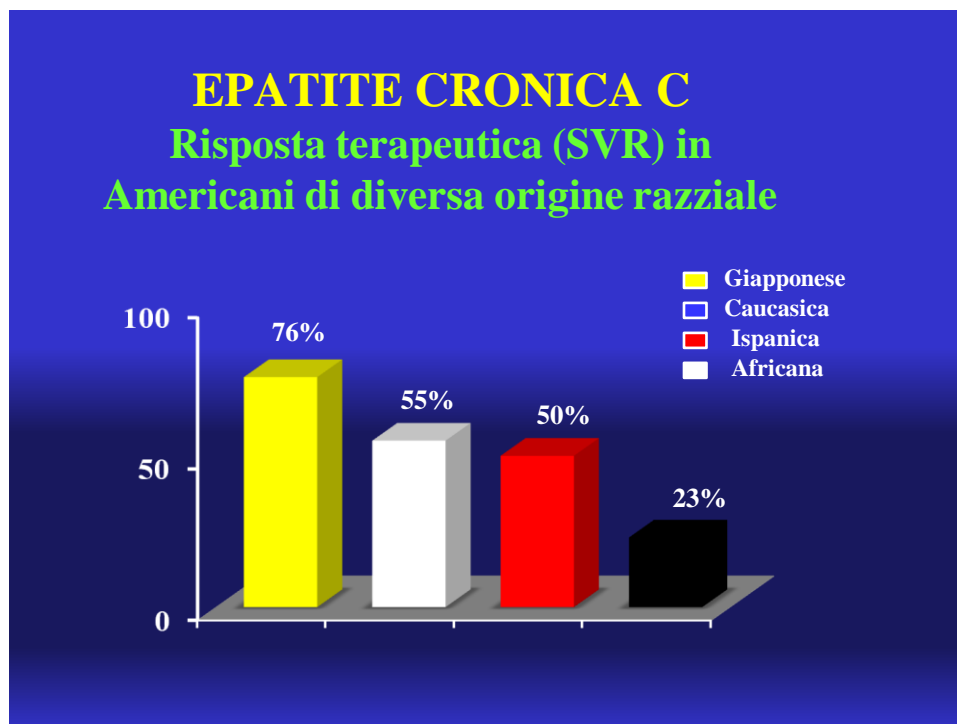
FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA PRIMA DEL TRATTAMENTO

La Fig. 7 elenca una serie di fattori predittivi di ridotta risposta alla terapia (32-46) con PegIFN e Riba nei pazienti con epatite C cronica.



Fig.7- *Fattori legati al virus e all'ospite che predicono una minore probabilità di ottenere una SVR in pazienti trattati con Interferone Peghilato e Ribavirina.*

Fra questi di particolare importanza e di relativamente recente scoperta è l'influenza che assumono alcuni fattori genetici sulla risposta terapeutica. Tale ipotesi era stata più volte ipotizzata considerando la diversa efficacia delle identiche terapie osservati in razze e gruppi etnici differenti (Fig.8).

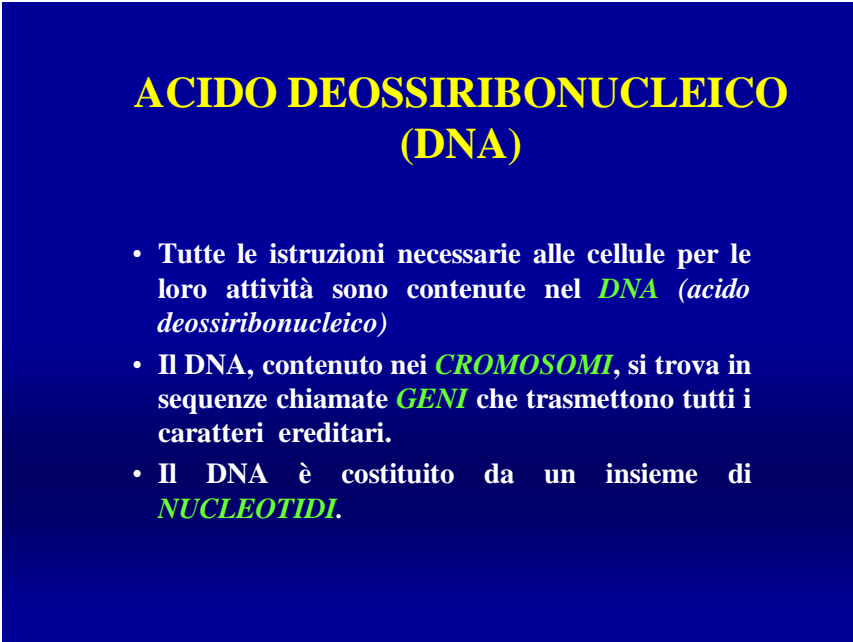


***Fig.8**-Differenti percentuali di Risposte alla terapia in soggetti di diversa origine razziale.*

La casistica è numerosa: ad esempio Negli Stati Uniti, confrontando l'efficacia di PegIFN e RIBA tra un uguale gruppo di bianchi e neri, sovrapponibili per genotipi, carica virale, caratteristiche dell'ospite, la percentuale dei primi che avevano eliminato definitivamente il virus era stata del 52%, mentre quella dei secondi del 19% (47). Molto significativo è anche il lavoro di Muir et al. che in un lavoro multicentrico (318 Centri Americani) su un'ampia casistica, costituita da 3070 pazienti con epatite cronica C appartenenti a diversi gruppi etnici, aveva evidenziato che la terapia era stata in grado di ottenere un SVR nel 59% degli asiatici, nel 44% dei bianchi, nel 38% degli ispanici e infine nel 22% degli africani americani (48).

Molti studi sono state condotti per spiegare queste evidenti differenze in individui apparentemente identici per quanto riguarda le condizioni socio-economiche, lo stadio della malattia, ecc. I risultati sono stati per lungo tempo contraddittori e nessuna proposta, apparsa inizialmente interessante, è assurda a test convincente, valido, facilmente applicabile. Solo alla fine del 2009 si è avuta l'indubbia conferma dell'importante ruolo della predisposizione genetica

Sono state infatti dimostrate nel Cromosoma 19, a livello del gene denominato Interleuchina 28B (IL-28B) alcune variazioni che si sono rivelate assai utili nei soggetti con epatite C per predire le maggiori o minori probabilità di guarigione, spontanea nelle forme acute, indotta dalla terapia nelle forme croniche (49-51). Prima di mostrare questi importanti dati predittivi è bene cercare di riassumere brevemente alcuni semplici concetti riguardanti i relativamente semplici capisaldi della genetica.



**ACIDO DEOSSIRIBONUCLEICO
(DNA)**

- Tutte le istruzioni necessarie alle cellule per le loro attività sono contenute nel **DNA** (acido deossiribonucleico)
- Il DNA, contenuto nei **CROMOSOMI**, si trova in sequenze chiamate **GENI** che trasmettono tutti i caratteri ereditari.
- Il DNA è costituito da un insieme di **NUCLEOTIDI**.

Fig 9- *Il DNA influenza tutte le caratteristiche di ogni essere vivente.*

Tutte le istruzioni necessarie alle cellule per le loro attività sono contenute nel DNA (acido deossiribonucleico).

Nel DNA l'informazione è conservata in sequenze di DNA chiamate geni che influenzano tutte le caratteristiche degli organismi viventi. Nell'uomo sono presenti 46 cromosomi e circa 25.000 geni (Fig. 9, 10 e 11).

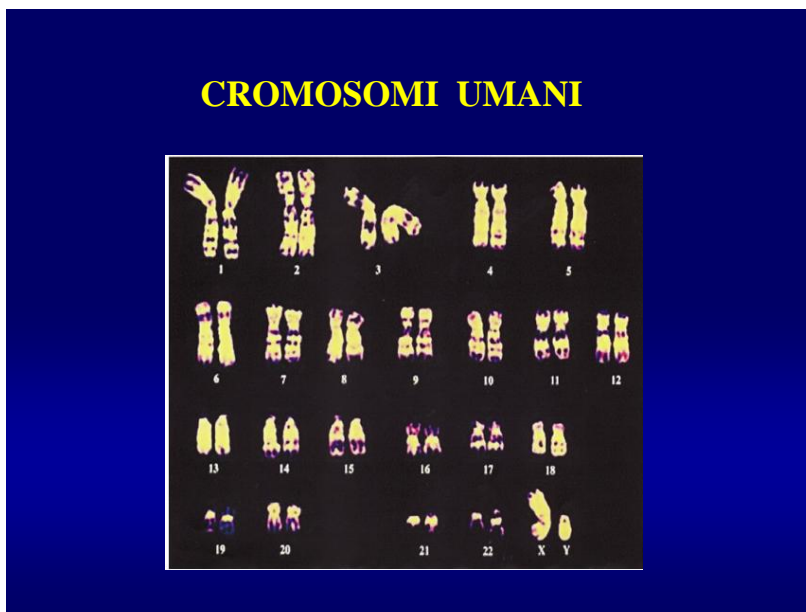


Fig 10 - Il DNA con i geni nelle cellule è contenuto nei nuclei; non è libero in essi, ma si trova in strutture chiamate cromosomi, trasmessi metà dal padre e metà dalla madre. Nell'uomo ci sono 23 coppie di cromosomi di cui 22 coppie, detti autosomici, sono all'apparenza identici fra loro, mentre l'ultima coppia sono uguali nella femmina (XX), diversi nel maschio (XY).

CROMOSOMI, GENI, NUCLEOTIDI

Nel nucleo di ogni cellula umana esistono
23 coppie di **CROMOSOMI** divisi in circa
25.000 **GENI** costituiti da 3 miliardi di
NUCLEOTIDI.

Fig,11 - Il DNA di qualunque organismo vivente è costituito da un insieme di **NUCLEOTIDI** che possono essere paragonati a dei "mattoncini" che, unendosi insieme, formano una casa.

La Fig 12 schematizza un insieme di 3 nucleotidi, ma la struttura è simile in tutti i nucleotidi esistenti.

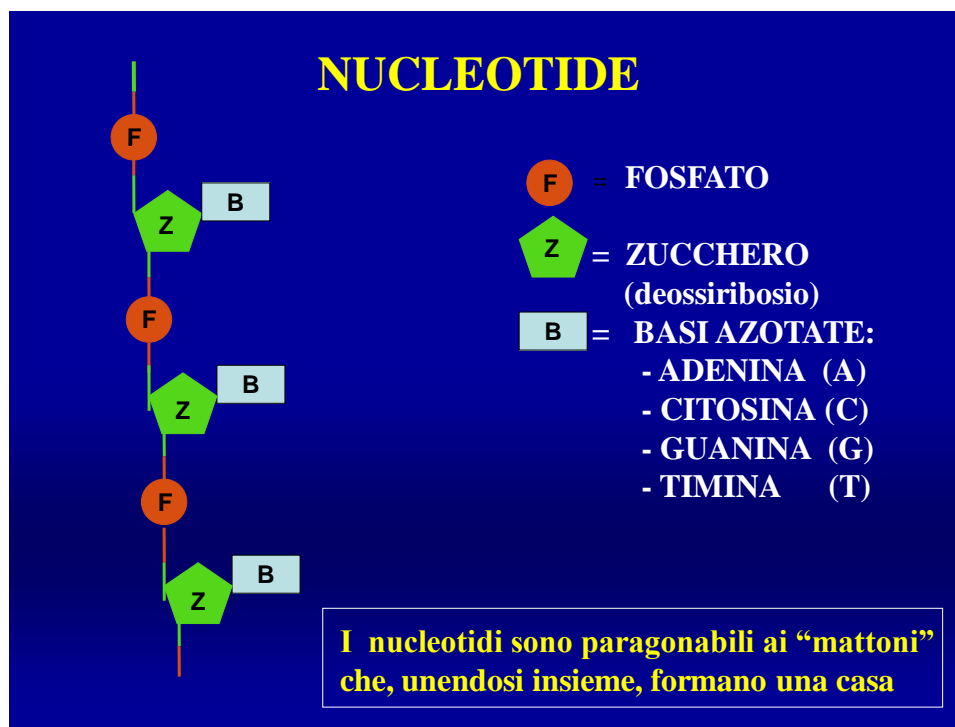


Fig.12- I semplici componenti di ogni nucleotide sono : a) un gruppo fosforico (uguale per tutti) b) uno zucchero deossiribosio (uguale per tutti) c) una delle seguenti basi azotate : adenina (A), citosina (C), guanina (G), e timina (T).

Quindi le differenze dei nucleotidi dipendono solo dalle differenti presenze delle basi azotate. Un esempio potrebbe essere quello delle vocali e consonanti che unite insieme possono far comporre la Divina Commedia o un serie di frasi senza senso. Curioso per comprendere in pieno la semplicità del DNA è che, mentre le lettere dell’alfabeto sono 21 le diverse basi azotate (adenina, citosina, guanina e timina) sono soltanto quattro.

Vorrei ricordare anche che il DNA di qualunque essere vivente (animale o vegetale che sia) è composto dai componenti riportati nella figura. Pertanto le differenze tra l’uomo, il coccodrillo, lo scarabeo, un vegetale, il virus dell’Epatite B dipendono solo dalla differente sequenza delle 4 basi azotate nei nucleotidi del DNA.

Una tripletta di basi azotate contigue lungo il DNA, chiamate codoni (ad esempio AAC (Adenina, Adenina, Citosina), oppure ATC (Adenina, Timina, Citosina), ecc. sono la chiave del codice genetico, in quanto ogni tripletta è in grado di codificare (in maniera che non è necessario spiegare in questo contesto) uno dei 20 aminoacidi che sono i costituenti di tutte le proteine, molecole indispensabili per il corretto funzionamento degli

esseri viventi.

Solo una parte del DNA è codificante (cioè produce gli aminoacidi e quindi le proteine), il resto ha la funzione di mantenere l'integrità strutturale dei cromosomi e regolare dove, quando e in che quantità produrre le proteine stesse.

Riassumendo: in ogni cellula, a parte i globuli rossi, abbiamo il nucleo dove esistono 23 coppie di cromosomi divisi in circa 25.000 geni costituiti da più di 3 miliardi di nucleotidi.

Il DNA non è formato da un singolo filamento, ma congiunto ad un altro filamento: le due strutture non sono lineari ma formano una doppia elica (Fig.13).



Fig.13- Per ogni filamento esiste uno scheletro laterale (composto da deossiribosio e gruppo fosforico) con all'interno la base azotata.

E' avvincente notare che le due basi azotate che si uniscono una di fronte all'altra nei due filamenti sono complementari e definite: così, ad esempio l'adenina ha sempre davanti a sé la timina e la guanina la citosina; le basi fra i due filamenti sono unite con un legame all'idrogeno non molto forte per cui l'intero filamento può essere divisibile. In questo modo tutta l'informazione genetica viene senza difficoltà duplicata prima delle divisioni cellulari (replicazione del DNA); la cellula infatti nel dividersi deve trasmettere lo stesso patrimonio genetico alle cellule figlie. Ciò avviene nel seguente modo: il primo filamento dopo la separazione

ricostruisce davanti a sé il secondo filamento, mentre il secondo ricostruisce il primo: l'adenina che aveva la timina davanti avrà ancora la timina e la timina separata ritroverà un'altra adenina e così via. Pertanto avremo due uguali doppi filamenti di DNA che si disporranno nelle due nuove cellule figlie con un corredo cromosomico completo.

Tutte le cellule, contengono l'intero genoma umano; la diversa funzione, attività dovuto a differente blocco dei geni nelle varie cellule fa in modo che una cellula muscolare ad esempio abbia struttura e attività diversa da una cellula epatica o cerebrale.

Come sintetizza la fig. 14 il 99,9% della sequenza del DNA nell'uomo è identica in tutti gli uomini della terra (Fig.14).



Fig 14 - Il 99,9% delle sequenze del DNA sono perfettamente identiche in tutti gli uomini della terra. Nel restante 0,1% si evidenzia una variabilità individuale.

In genere si distingue la Mutazione Genetica dal Polimorfismo Genetico, anche se si tratta sempre di presenza di cambiamenti nella sequenza del DNA. Possono insorgere spontaneamente o essere indotte da mutageni, come sostanze chimiche o radiazioni.

In pratica la Mutazione è assai più rara, comparando in meno dello 0,05% della popolazione e spesso causa evidenti malattie (Xeroderma Pigmentosum, Sindrome di Werner, ecc.).

I Polimorfismi sono variazioni di sequenza che compaiono, invece, assai

più frequentemente, interessando più dell'1% della popolazione. Tali modifiche, generalmente silenti, possono essere presenti all'interno di regioni codificanti e non codificanti, interessare sequenze del DNA, ma nell'80% dei casi la variazione interessa soltanto un nucleotide (da cui il nome di SNP = Single Nucleotide Polimorfism= polimorfismo interessante un singolo nucleotide).

Lo SNP consiste in una sostituzione di una base azotata con un'altra base azotata; ad esempio in un dato punto del DNA è presente la guanina invece dell'adenina oppure la citosina al posto della timina, ecc. Un esempio di SNP è riportato nella Fig.15.

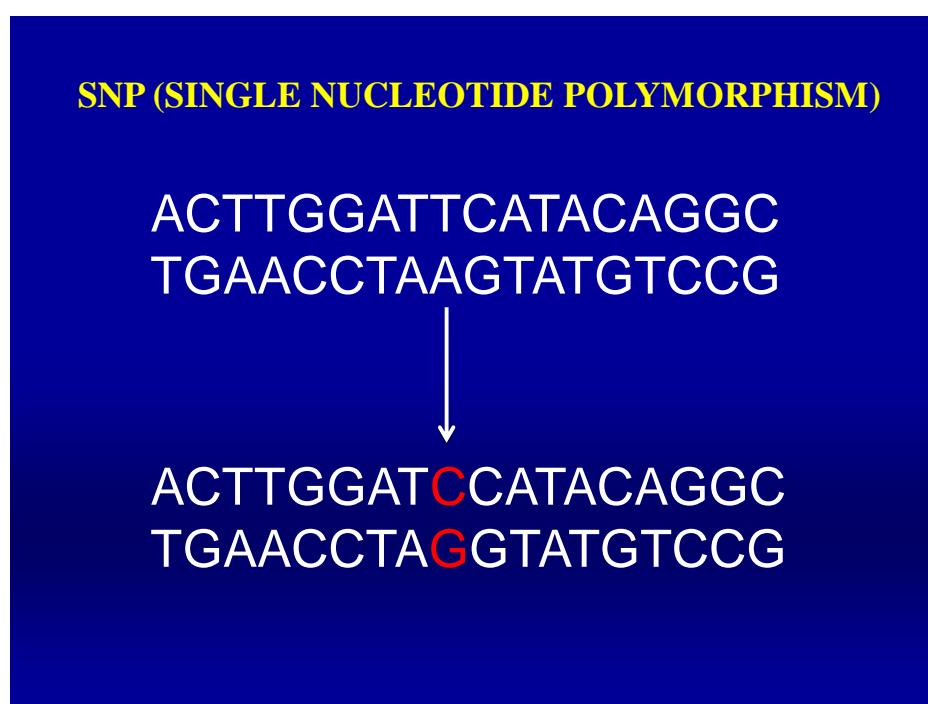


Fig 15 - In questo caso la Timina è stata sostituita con la Citosina (ovviamente la prima si sarebbe legata con l'Adenina, la seconda con la guanina).

Si calcola che ci sia una modifica di un nucleotide ogni 2-300 basi; pertanto sono presenti nel genoma umano 10-30 milioni di potenziali SNPs. Ne sono stati identificati oltre 5.000.000 e della maggioranza dei quali non si conoscono le conseguenze.

Ritornando all'epatite cronica C e al suo trattamento, alla fine del 2009 tre gruppi di ricercatori indipendenti in Australia, Giappone e USA (49-51) hanno condotto uno studio in pazienti affetti da questa patologia valutando su un amplissimo numero (centinaia di migliaia) di singoli polimorfismi genetici (SNPs) distribuiti lungo tutto il genoma, se esistesse un rapporto tra qualcuno degli SNPs trovati rispetto ai soggetti

normali e soprattutto se esistesse una relazione con la risposta alla terapia. I risultati sono sintetizzati nella Fig. 16.

EPATITE CRONICA C
Polimorfismo genetico e risposta alla terapia

Su 500.000 SNPs studiati, solo 7 hanno mostrato un rapporto con l'efficacia terapeutica.
Tutti e 7 sono localizzati nel cromosoma 19 a livello del gene Interleuchina 28B.

Suppiah V et al., Nat Genet, 41, 1100, 2009
Tanaka Y et al., Nat Genet, 41, 1105, 2009
Ge D et al., Nature, 461, 399, 2009

Fig.16- *E' stato scoperto che soltanto 7 singole modifiche nucleotidiche localizzate nel cromosoma 19 vicino al gene IL28B (Interleuchina 28B) che codifica l'Interferone λ (che del tutto recentemente si è rivelato più efficace del classico Interferone) hanno un rapporto con la maggiore o minore probabilità di risposta alla terapia.*

Queste ricerche sono confermate ed estese da molti gruppi in ogni parte del mondo (52-69) ed il test è entrato fra gli esami da eseguire quando si valuta l'approccio terapeutico per un soggetto affetto da epatite C. Tra i 7 SNPs trovati il più utile è lo SNP rs12979860 (Fig. 17).

EPATITE C
Polimorfismi dell'IL-28B

Il più utile predittore è lo SNP *rs12979860*.
Gli alleli (genotipi) di questi sono i seguenti:

- **CC** (Citosina/Citosina)
- **CT** (Citosina/Timina)
- **TT** (Timina/Timina)

CC= buona percentuale
TT= scarsa percentuale
*CT= percentuale intermedia**

** spesso beneficio ridotto*

Fig 17- *le due basi azotate del SNP rs12979860 (uno di origine paterna e l'altro materna) possono essere entrambe Citosina (CC) o entrambe Timina (TT) o Citosina Timina (CT). La frequenza della Citosina (C) (in particolare nei genotipi 1) si è evidenziato nettamente maggiore nei soggetti che rispondevano meglio alla terapia).*

Le Fig. 18 e 19 riportano il rapporto tra le percentuali di Risposte Virologiche Sostenute (SVR) dopo Terapia con PegIFN e Ribavirina e le variazioni dello SNP studiato nei Pazienti con Genotipo 1 e 4.

Epatite cronica C, genotipo 1
Genotipo dell'IL28B e
Risposta Virologica Sostenuta (SVR)
SNP rs12979860

	Genotipo IL28B		
	CC	CT	TT
Ge (51)	79%		26%
Thompson (56)	69%	33%	27%
Stattermayer (57)	79%	43%*	
Rallon (54)	75%	38%*	
Montes-Cano (65)	53,9%	29,6%*	
Pineda, (HIV/HCV) (62)	50%	17%*	
Darling (67)	87%	50%	39%
Hayes (68) (Ispanici)	53%	24%*	

* CT + TT

Fig. 18- Percentuale di SVR nel genotipo 1 in rapporto alle differenti basi dello SNP studiato. In presenza di CC l'eliminazione definitiva del Virus dell'epatite C dopo terapia è stata osservata in circa il 71% dei casi, mentre in presenza di CT o TT la percentuale è stata di circa il 31%.

Epatite acuta C, genotipo 4
Genotipo dell'IL28B e
Risposta Virologica Sostenuta (SVR)
SNP rs12979860

	Genotipo IL28B		
	CC	CT	TT
Stattermayer (57)	85%	38%*	
Pineda (62)	80%	25%*	

* CT + TT

Fig. 19 - Percentuale di SVR nel genotipo 4 in rapporto alle differenti basi dello SNP studiato.

In presenza di CC l'eliminazione definitiva del Virus dell'epatite C dopo terapia è stata osservata in circa l'82% dei casi, mentre in presenza di non CC il 30%.

Nei genotipi 2 e 3 (soprattutto in quest'ultimo) le differenti percentuali sono meno eclatanti. Infatti i portatori di CC hanno ottenuto una SVR nel 81% dei casi trattati, mentre i non CC le percentuali sono state intorno al 69%.(57,69).

Con il Genotipo 3, Rallon et al (54) non hanno osservato alcuna differenza significativa in funzione del Polimorfismo dell'Interleuchina 28-B, mentre Aparicio et al (61) in paziente con Epatite cronica C e HIV positivi, hanno evidenziato che i soggetti con CC hanno presentato una SVR nel 50% dei trattati, mentre i non portatori di CC solo nel 17% .

Altro dato importante è che in corso di epatite acuta C i portatori del genotipo CC hanno maggiore probabilità di guarire spontaneamente rispetto a coloro che hanno il genotipo TT o anche CT (Fig.20).

Epatite acuta C
Genotipo dell'IL28B e guarigione spontanea
SNP rs12979860

	Genotipo IL28B		
	CC	CT	TT
Thomas (52)	53%	29%	23%
Tilmann (63)	64%	24,5%	6%
Mangia (66)	69%	23%	0%
Montes-Cano (65)	72,5%	27,5%*	
* CT + TT			

Fig.20- Percentuale eliminazione spontanea del virus in corso di epatite acuta C in rapporto alle differenti basi dello SNP studiato. In presenza di CC la guarigione è stata riscontrata nel giro di poche settimane in circa il 65% dei pazienti, mentre in presenza di non CC (CT o TT) la percentuale è stata solo del 19%.

Notevoli differenze nelle percentuali di presenza dell'Allele C (che, ripetiamo, predice una più favorevole risposta alla terapia) sono state evidenziate proprie nei gruppi etnici che mostrano maggiore probabilità di eliminare il virus soprattutto utilizzando l'Interferone (etnia Giapponese o Caucasica rispetto all'Africana) e ciò spiega le ben note

varie percentuali di risposte terapeutiche osservate in questi pazienti (52)

In conclusione la valutazione del Genotipo è assai utile utilizzando la terapia con Peg-Interferone e Ribavirina. E' utile anche con i nuovi antivirali soprattutto se si associa l'Interferone.

Un suo favorevole genotipo, identificando pazienti con assai maggiore probabilità di eliminare il virus potrebbe spingere al trattamento con i farmaci già a disposizione, mentre uno sfavorevole consiglierà l'impiego di nuovi farmaci o l'attesa che ne siano a disposizione altri futuri nel caso siano in fase di più o meno avanzata sperimentazione. Si tratta di un esame del sangue divenuto sovente indispensabile.

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA DURANTE IL TRATTAMENTO

Nella terapia dell'epatite cronica C le probabilità di ottenere l'SVR è direttamente proporzionale al tempo in cui l'HCVRNA si negativizza dopo l'inizio della terapia. Pertanto si deve seguire una Terapia Guidata dalle Risposte (RGT=Response-Guided Therapy). In altre parole il trattamento proseguirà o sarà interrotto in funzione della risposta virologica (HCVRNA quantitativo) che dovrà essere valutata in tempi determinati con molta attenzione. (29, 31) (Fig 21 e 22).

Con questo metodo si evita di prolungare inutilmente la terapia , quando i dati analizzati fanno prevedere, se si proseguisse, percentuali di SVR molto basse. In questo modo si evitano inutili effetti collaterali e costi.

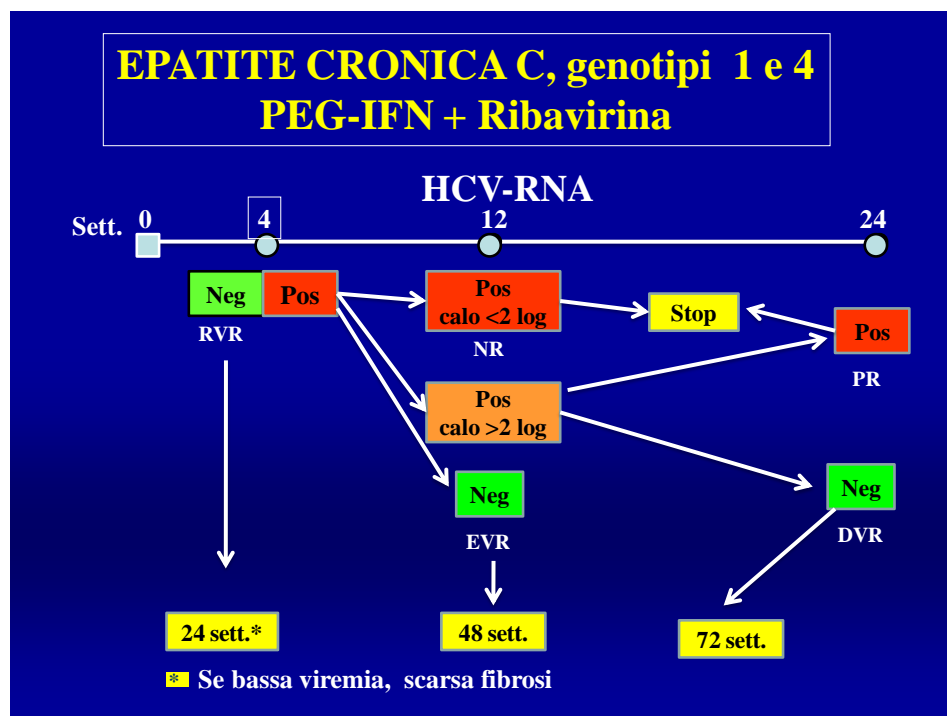


Fig. 21 - Algoritmo da seguire in soggetti trattati con Interferone Peghilato e Ribavirina con genotipo 1 o 4. Se l'HCV RNA risulta negativo (RVR) dopo 4 settimane la terapia potrà essere prolungata solo fino alla settimana 24, soprattutto se la persona ha scarsa fibrosi e se presentava all'inizio una bassa viremia. Se il virus era ancora presente fondamentale è la valutazione dell'HCV RNA alla settimana 12. Se l'HCV RNA è negativo (EVR) si prosegue fino alla settimana 48, se si è ridotto meno di 2 logaritmi la terapia (NR) va interrotta; se infine è calato più di 2 logaritmi va proseguito fino alla settimana 48: nel caso di positività dell'HCV RNA (PR) si termina il trattamento, se negativo (DVR) si prosegue fino alla settimana 72. (tratto da: EASL Clinical Practice Guidelines (31.)

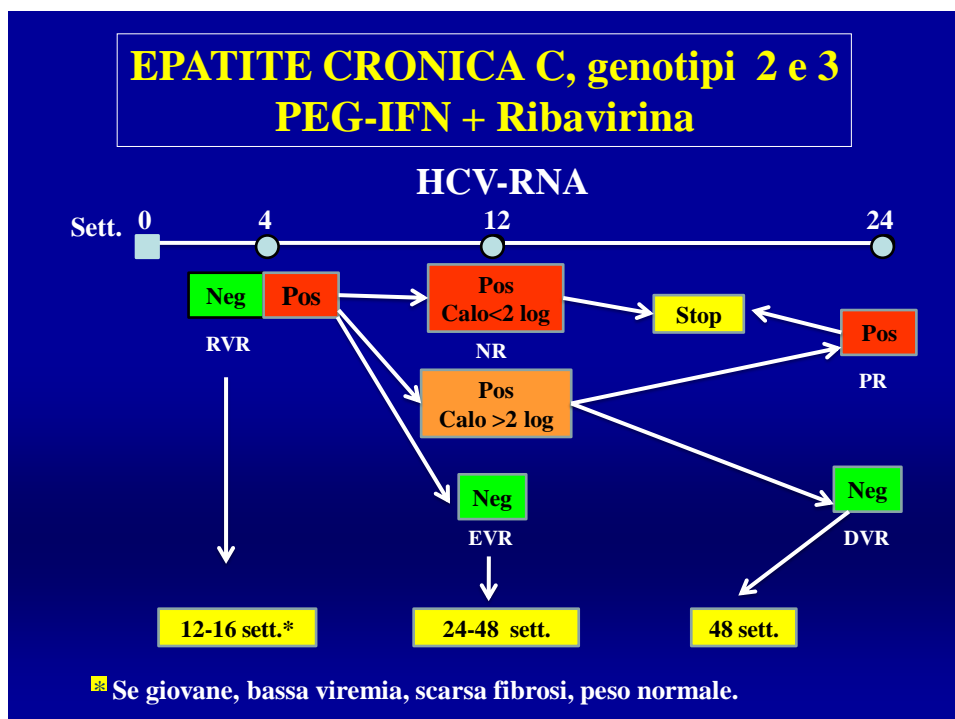


Fig. 22- *Algoritmo da seguire in soggetti trattati con Interferone Peghilato e Ribavirina con genotipo 2 o 3. Se l'HCVRNA risulta negativo (RVR) dopo 4 settimane la terapia potrà essere prolungata solo fino alla settimana 12 o 16, soprattutto se la persona è giovane, presenta scarsa fibrosi e peso normale.*

Se il virus è ancora presente fondamentale è la valutazione dell'HCVRNA alla settimana 12. Se l'HCVRNA è negativo (EVR) si prosegue fino alla settimana 24 o 48, se si è ridotto meno di 2 logaritmi la terapia (NR) va interrotta; se infine è calato più di 2 logaritmi va continuata fino alla settimana 24: nel caso di positività dell'HCVRNA (PR) si termina il trattamento, se negativo (DVR) si prosegue fino alla settimana 48. (tratto da: EASL Clinical Practice Guidelines (31).

DAL 2013 A OGGI E...DOMANI

Per più di 25 anni abbiamo dovuto contare sull'Interferone che è un farmaco con molte proprietà, immunostimolante, antitumorale e parzialmente anche antivirale (degrada l'RNA virale e blocca la replicazione virale intracellulare) (70). Riguardo alla Ribavirina bisogna sottolineare come il suo meccanismo d'azione non è del tutto chiarito. E' stato suggerito che sia in grado di modulare la risposta immunologica dell'ospite e l'espressione genica provocata dall'Interferone; inoltre inibirebbe l'RNA polimerasi dell'HCV e causerebbe una mutazione del genoma dell'HCV (pur non avendo una significativa evidente attività antivirale) .(71,72)

Quanto abbiamo atteso dei farmaci antivirali diretti, sperando che fossero molto efficaci e con pochi effetti collaterali, che potessero risolvere il problema dell'epatite C in poche settimane! Quanti fallimenti!. In effetti dai primi anni del 2000 molte sostanze sono state sintetizzate e indagate, prima in vitro e poi anche sull'uomo. All'inizio lo scopo era anzitutto di escluderne la tossicità e poi dimostrarne la validità terapeutica nell'epatite cronica C.

Alcuni di questi farmaci sembravano agire con grande efficacia: sotto terapia sperimentale la concentrazione virale si riduceva drasticamente fino, a volte, a risultare negativa nel sangue con i nostri metodi di laboratorio, ma successivamente il virus diveniva resistente al farmaco e ricompariva con la sua totale aggressività. La nuova medicina aveva perso del tutto la sua efficienza in quel paziente!

E intanto trascorrevano mesi ed anni e le delusioni si accumulavano.

Ora dopo una relativamente lenta partenza è iniziata una rivoluzione terapeutica certamente non prevista con tale celerità. E' come si fosse rotta una diga; siamo felicemente travolti da dati quasi strabilianti; la rivoluzione prosegue, perché altri antivirali compaiono e mostrano la loro efficacia.

Tutti i genotipi del virus, come vedremo sono trattabili. Abbiamo ottimi risultati nell'epatite cronica, nella cirrosi compensata anche avanzata, in chi non aveva risposto a precedenti terapie, nei coinfezzati con l'HIV, nei trapiantati di fegato dopo ricomparsa del virus.

Prima di proseguire cerco di premettere alcuni concetti per spiegare come agiscono i nuovi DAA (Direct Antiviral Agents= Agenti antivirali Diretti); non è semplice usare parole comprensibili trattandosi di argomenti molto specialistici.

Ogni essere vivente al momento del concepimento (regno animale) o dell'impollinazione (regno vegetale) o asessuato (come nel caso dei batteri o dei virus) ha stampato e completamente programmato passo dopo passo tutte le sue peculiari e uniche caratteristiche nel proprio DNA o RNA. Abbiamo visto scrivendo dell'Interleuchina 28-B una sintetica spiegazione della struttura del DNA. Aggiungo soltanto che il genoma di molti virus è costituito da RNA, i cui nucleotidi sono fundamentalmente simili a quelli del DNA con le seguenti differenze: lo zucchero non è acido deossiribosio, ma ribosio e delle 4 basi azotate del DNA (Adenina, Citosina, Guanina e Timina), la Timina è sostituita dall'Uracile. Inoltre è una singola catena e non è elicoidale.

Sequenze del DNA o RNA compongono i vari Geni che dirigono la "costruzione" e lo sviluppo di quell'essere vivente simile ai "genitori" o al singolo "essere" asessuato che l'ha generato. La prima caratteristica di ogni specie è quella di potersi riprodurre; senza riproduzione ovviamente la specie scompare.

I virus sono del tutto peculiari, estremamente semplici tanto che vengono considerati a metà strada tra un composto biochimico e un essere realmente vivente.

Tutti i virus sono parassiti, dovuto al fatto che non dispongono delle strutture biochimiche e biosintetiche necessarie per la loro replicazione. Tali strutture vengono reperite nelle cellule ospiti in cui il virus penetra, le utilizza completamente, spesso assumendone il totale controllo, per riprodursi, generando numerose copie virali.

Possiamo dire che la loro vita inizia quando invadono cellule molto più evolute; alcuni di essi divengono parassiti dei semplici batteri, dei vegetali, degli animali o dell'uomo, come ben sappiamo (chi non si ammala di raffreddore e influenze?): solo in questo modo, come abbiamo detto, sono in grado di utilizzare i sofisticati apparati dei vari ospiti per creare altri virus simili a se stessi.

VIRUS DELL'EPATITE C

Il Virus dell'Epatite C è RNA-dipendente: la sua struttura è schematizzata nella Fig 23.

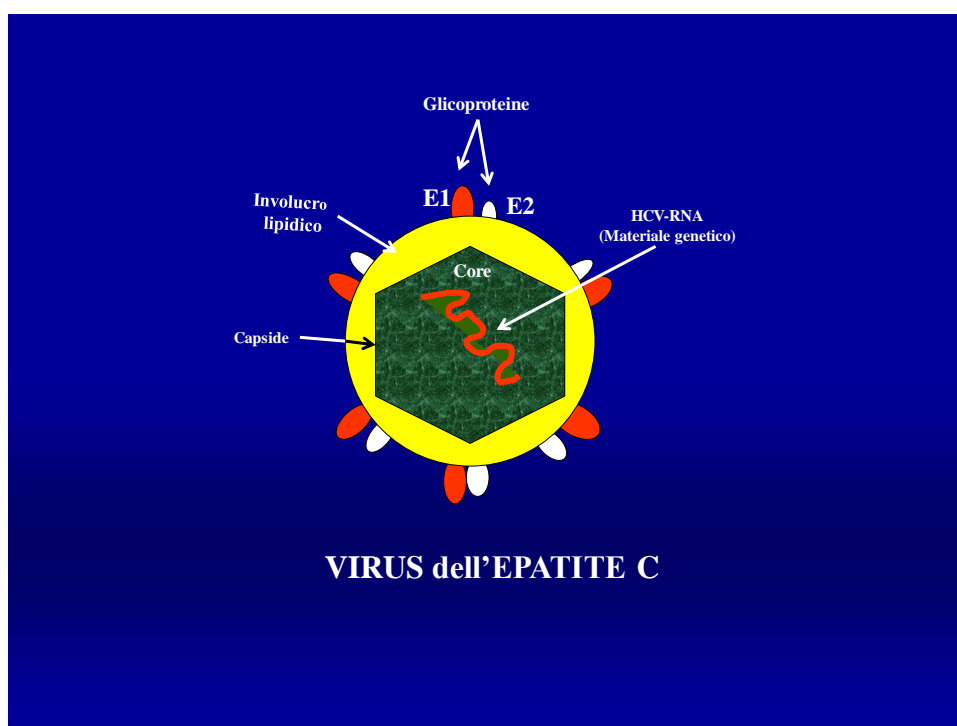


Fig. 23- Il Virus dell'Epatite C è costituito dal **Core** che contiene il **genoma virale RNA**, protetto da un **guscio proteico (capside)** a sua volta circondato da un **involucro lipidico** originato dalla cellula ospite, alla superficie del quale sono incorporate due glicoproteine virali (denominate **E1 ed E2**), indispensabili per permettere al virus di entrare nella cellula da infettare e specificamente, in questo caso, nella cellula epatica. (73,74).

Questi componenti rappresentano *le parti strutturali del virus* .

L'HCV è epatotropico e solo l'uomo e pochi primati come lo scimpanzé e il marmoset sono recettivi all'infezione e alla comparsa dell'epatite.

Appena si è inserito nella cellula infettata il virus perde la sua individualità strutturale: l'RNA viene immediatamente liberato nel citoplasma della cellule del fegato e inizia il suo ciclo vitale e soprattutto quello riproduttivo, utilizzando, come già detto, la struttura e

parte dell'attività biosintetica della cellula appena parassitata. (Fig 24)

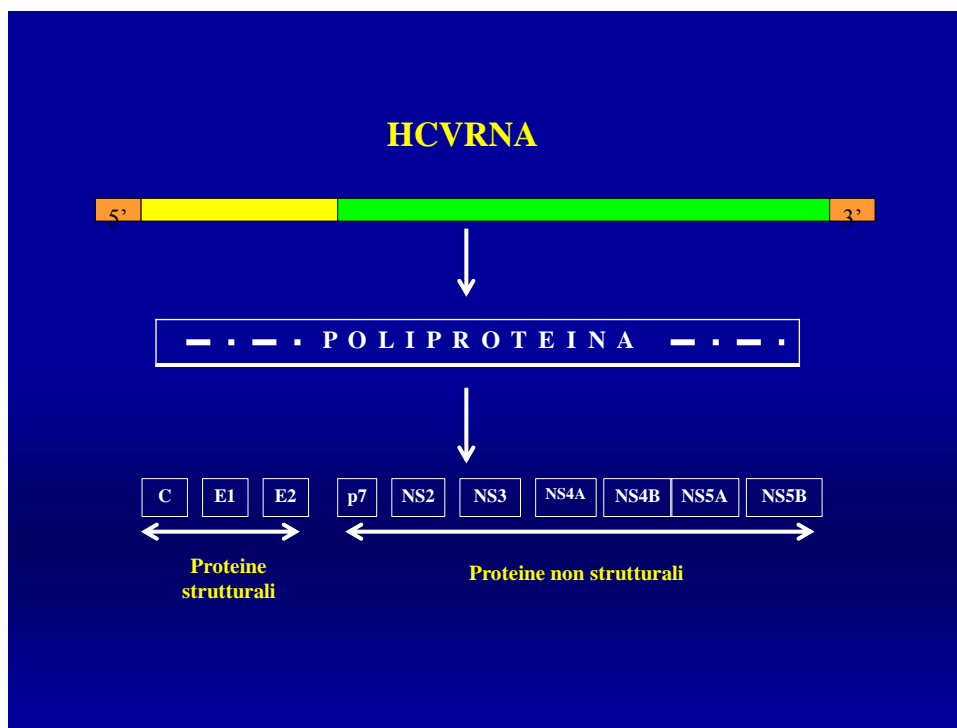


Fig.24 - Schema da Sharma (70) modificato. Il primo atto dell'HCV RNA è quello di codificare (produrre) una poliproteina composta da oltre 3000 aminoacidi del tutto non funzionante. Ad opera di enzimi (che sono proteine che accelerano le reazioni chimiche indispensabili per tutti gli esseri viventi), presenti nella cellula epatica (peptidasi) o prodotti dallo stesso RNA virale (**proteasi** presente a livello di NS3 ed NS4A), questa poliproteina viene "tagliata", cioè scissa in 10 differenti proteine mature e funzionanti costituendo sia le proteine strutturali (appena precedentemente viste) che non strutturali (NS) per i futuri nuovi Virus. Le prime (strutturali) formeranno i Capsidi e le Glicoproteine E1 ed E2 dove "alloggeranno" gli RNA dei nuovi virus. Le proteine Non Strutturali, sono nominate NS1 (p7), NS2, NS3, NS4A e B, NS5A e B) ed eserciteranno, come vedremo, soprattutto la funzione di permettere al virus di riprodursi (Fig.25).

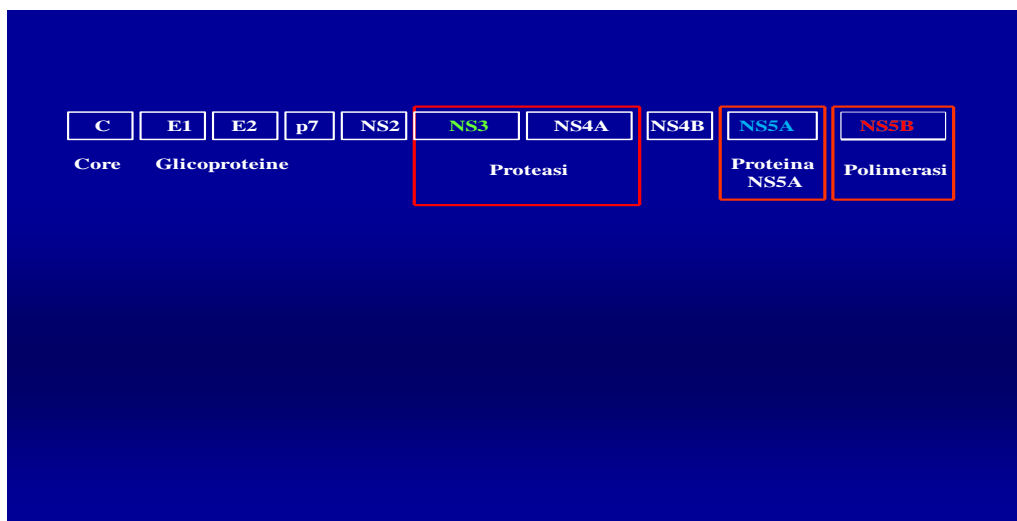


Fig.25- da Zeisel MB et al, modificato (75). Le Proteine Non Strutturali, come detto, concorrono tutte per permettere al Virus di generare altri virus. Le più indispensabili e studiate allo scopo di poter sintetizzare farmaci per bloccarle sono le Proteine presenti a livello di **NS3- NS4A**, a livello di **NS5A** e infine a livello di **NS5B** (75-80)

Due parole per sottolineare le loro funzioni.

L'**HCV NS3** insieme al suo cofattore **NS4A** è una **PROTEASI**, responsabile, come abbiamo visto, del taglio della Poliproteina con la fondamentale produzione di tutte le Proteine Non Strutturali. Inoltre inattiva alcune proteine cellulari cruciali per l'immunità naturale bloccando anche la difesa immunitaria attivata dall'Interferone endogeno del soggetto infettato

La **Proteina NS5A** ha un ruolo fondamentale nel modulare l'attività della Polimerasi e quindi della replica virale e la formazione finale dei nuovi virus. Inibisce la produzione dell'Interferone gamma; può contrastare sia l'innata che acquisita risposta immunitaria epatica, contribuisce all'assemblaggio finale del virus e alla sua uscita dalla cellula epatica.

La **Proteina NS5B** è una **POLIMERASI**, enzima indispensabile per la replicazione dell'RNA Virale e la creazione dei nuovi virus.

La fig. 26 schematizza nel modo più semplice possibile il ciclo vitale e riproduttivo dell'HCV.

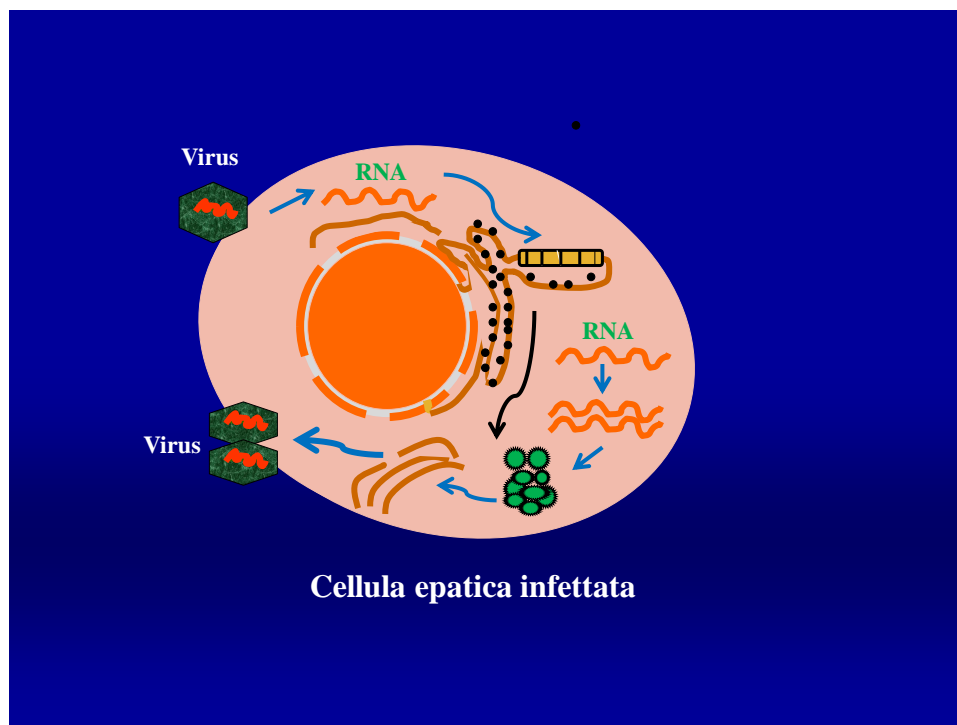


Fig.26- da Zeisel modificato(75)e da Morandpour D modificato (73).

L'HCV entra nella cellula epatica. L'RNA virale si libera di ogni struttura nel citoplasma cellulare. Viene prodotta la poliproteina che poi viene tagliata dagli enzimi cellulari e virali. L'RNA si riproduce, formando altri RNA del virus. I nuovi Virus vengono assemblati, maturano ed escono dalla cellula invadendo il sangue e infettando altre cellule del fegato

Sono in questo modo create giornalmente circa 50 particelle virali per cellula epatica. Considerando il numero delle cellule infettate vengono generati ogni giorno un trilione di nuovi virus dell'epatite C!

L'HCV può anche localizzarsi e forse replicarsi, anche in quantità nettamente inferiore rispetto al fegato in altre cellule umane di origine linfatica o dendritica (81,82)

LE NUOVE BATTAGLIE CONTRO IL VIRUS

Riassumendo nella maniera più semplice possibile, i virus dell'epatite C invadono le cellule epatiche. L'RNA di ognuno si libera nella cellula e comincia a costruire i nuovi virus sia strutturalmente che funzionalmente con lo scopo primario di moltiplicarsi.

Assolutamente indispensabili sono tre gruppi di proteine e precisamente le **Proteasi** virali, la **Proteina NS5A** e infine la **Polimerasi NS5B**. Se noi blocchiamo queste parti non strutturali del virus abbiamo vinto la guerra contro l'epatite C. Ed è quello che sta avvenendo con i nuovi farmaci a una velocità non prevista da nessuno (Fig.27)

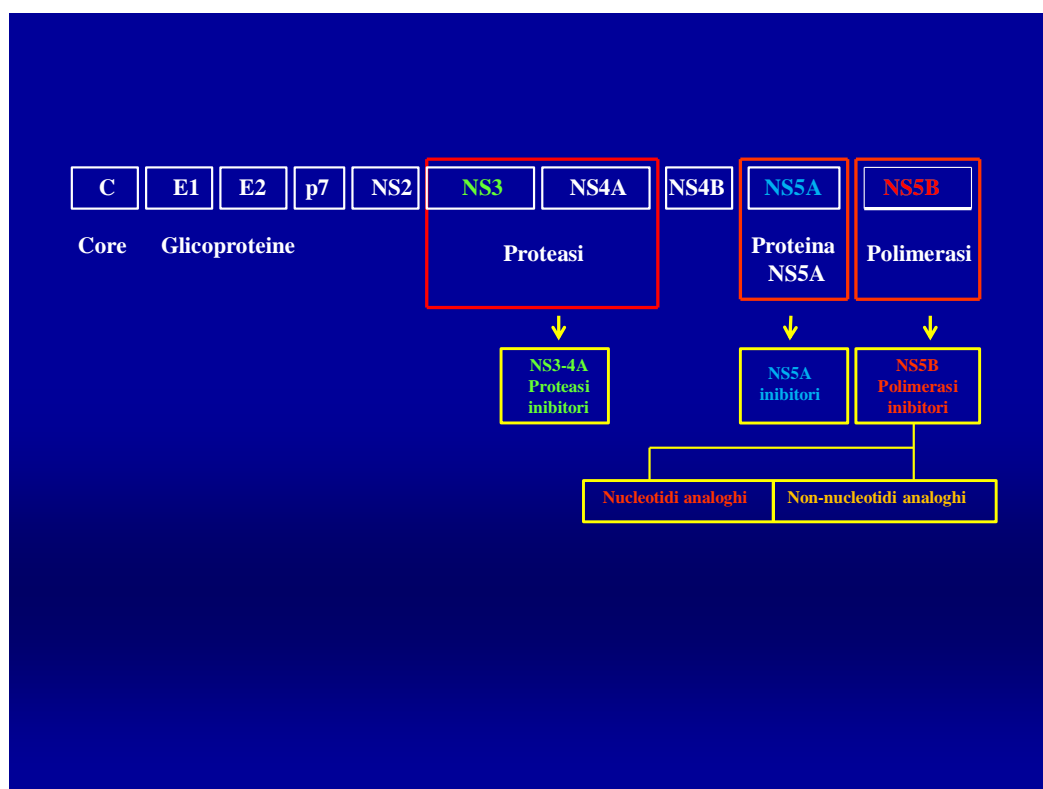


Fig. 27- Da Mc Govern B, modificato(83).

I nuovi farmaci (Antivirali diretti) sono in grado di non far funzionare le **Proteasi**, la **Proteina NS5A** e la **Polimerasi**.

Sono state sintetizzate pertanto degli **INIBITORI DELLE PROTEASI**; con questi farmaci si bloccano “le forbici” che servono a scindere l’informe poliproteina non funzionante per creare le proteine attive Strutturali e non Strutturali, indispensabili per la formazione dei nuovi virus. Inoltre gli Inibitori delle proteasi evitano la paralisi dell’immunità innata cellulare causata dalle stesse proteasi.

Altri prodotti valutati contro il virus dell’Epatite C sono gli **INIBITORI della PROTEINA NS5A**; con questi farmaci non si permette alle polimerasi di funzionare completamente, si blocca l’assemblaggio dei nuovi virus e la loro uscita dalle cellule epatiche. Infine si evita la ridotta attività dell’Interferone endogeno (prodotto dall’organismo umano) o eventualmente somministrato.

Infine sono stati sperimentati gli **INIBITORI della POLIMERASI** causando l’impossibilità di riprodurre l’RNA e pertanto la produzione di nuovi Virus. Gli inibitori delle Polimerasi si dividono in due gruppi; gli **INIBITORI NUCLEOTIDICI** e gli **INIBITORI NON NUCLEOTIDICI**. I primi assomigliano ai nucleotidi che dovrebbero comporre i nuovi RNA Virali, ma chiaramente non funzionano. Gli inibitori non nucleotidici agiscono direttamente sulla polimerasi, bloccandola.

Viene riportato l’elenco di alcuni dei nuovi farmaci, presi in considerazione, a seconda della loro attività specifica.

ANTIVIRALI DIRETTI (DAA) PER IL TRATTAMENTO dell'EPATITE CRONICA C

INIBITORI DELLE PROTEASI VIRALI

Telaprevir, Boceprevir

Asunaprevir, Faldaprevir, Simeprevir

ABT-450/r, MK-5172

ACH-2684, Danoprevir, GS-9256

Narlaprevir, Sovaprevir, Vaniprevir, Vedoprevir

INIBITORI DELLA PROTEINA NS5A VIRALE

Daclatasvir, Ledipasvir,

ABT-267 (Ombitasvir)

ACH-2928, ACH-3102

AZD-7295, GSK 2336805, MK-8742 PPI-668

INIBITORI DELLA POLIMERASI (non nucleotidici)

ABT-333 (Dasabuvir), GS-9669, BMS-791325,

ABT-072

Setrobuvir, Tegobuvir, TMC-64705, VCH-916, VX-222

INIBITORI DELLA POLIMERASI (nucleotidici)

Sofosbuvir

Mericitabine

GS-0938, TMC 649128, VX-135

Esistono anche ricerche con iniziali sperimentazioni riguardanti inibitori di proteine prodotte dalla cellula epatica che aiutano in diversi modi il ciclo vitale e riproduttivo del Virus dell'Epatite C. Cito soltanto gli Inibitori della Ciclofillina e dei Micro-RNA.

Passeremo in rassegna i risultati delle maggiori sperimentazioni finora eseguite e pubblicate, riportando sinteticamente i risultati più significativi riguardanti i farmaci maggiormente studiati. (Fig.28).

AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA)		
INIBITORI	GENERAZIONE	FARMACI
Proteasi	I	Telaprevir Boceprevir
	II	Faldaprevir Simeprevir Asunaprevir
	III	ABT-450/r MK-5172
NS5a	I	Daclatasvir Ledipasvir ABT-267
Polimerasi NN	I	-----
	II	ABT-333 GS-9669 BMS-791325
Polimerasi N	I	-----
	II	Sofosbuvir

Fig28- Farmaci Antivirali tra i maggiormente valutati e la cui efficacia viene presentata in questa rassegna. Desidero sottolineare che i dati sono esatti, ma indicativi, perché a volte ho preferito riunire più i studi, facendone una media.

Con i nuovi farmaci a disposizione bisogna tener presente un punto fondamentale: nessun farmaco, almeno sino a quelli che abbiamo a disposizione, funziona se somministrato da solo, in monoterapia.

Pertanto si sono seguite due strade : la prima quella di associare l'Interferone Peghilato e la Ribavirina o, almeno per i genotipi virali più responsivi (come il 2) la sola Ribavirina. La seconda strada è quella di associare due o più antivirali che agiscono sul virus con meccanismi differenti; ad esempio: Inibitore della polimerasi + Inibitore della proteasi; Inibitore della proteina NS5A + Inibitore della proteasi; Inibitore della polimerasi + Inibitore di NS5 + Inibitore della proteasi, ecc. In tutti questi casi poteva anche essere aggiunta la Ribavirina.

Iniziamo con i nuovi approcci terapeutici contro il GENOTIPO 1 (più studiato), seguito dai GENOTIPI 2 e 3 e infine dal GENOTIPO 4.

-GENOTIPO 1-

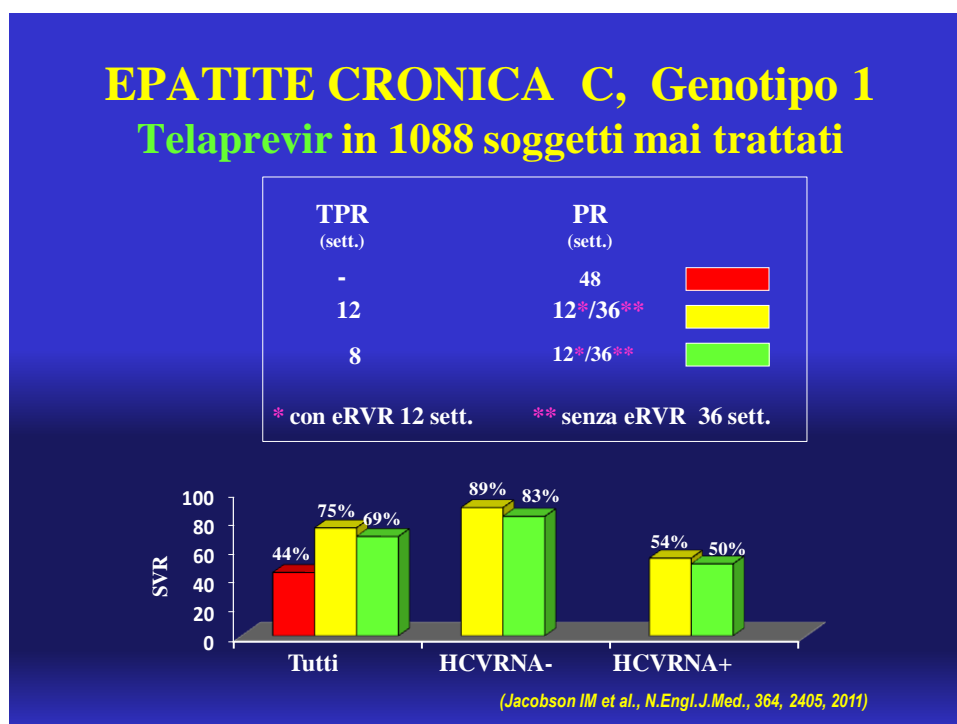
DAA (ANTIVIRALI DIRETTI)+PegIFN e Riba (P/R) **TELAPREVIR o BOCEPREVIR**+P/R (Fig 29)

AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA)		
INIBITORI	GENERAZIONE	FARMACI
Proteasi	I	Telaprevir Boceprevir
	II	Faldaprevir Simeprevir Asunaprevir
	III	ABT-450/r MK-5172
NS5a	I	Daclatasvir Ledipasvir ABT-267
Polimerasi NN	I	-----
	II	ABT-333 GS-9669 BMS-791325
Polimerasi N	I	-----
	II	Sofosbuvir

Fig 29- Trattasi di 2 inibitori della Proteasi di 1 generazione: vengono (singolarmente) somministrati associati all'Interferone Peghilato e Ribavirina e sono utilizzati solamente per il Genotipo 1

Le prime esperienze sull'uomo sono iniziate intorno al 2005; somministrati in ionoterapia; il virus risultava non più determinabile dopo pochissime settimane ; purtroppo, proseguendo il trattamento, i pochi virus rimasti diventavano resistenti al nuovo farmaco, riacquistano la loro completa tossicità, senza alcuna possibilità di ottenere alcun successo terapeutico. Per ovviare a ciò si è stati costretti ad aggiungere l'Interferone Peghilato e la Ribavirina.

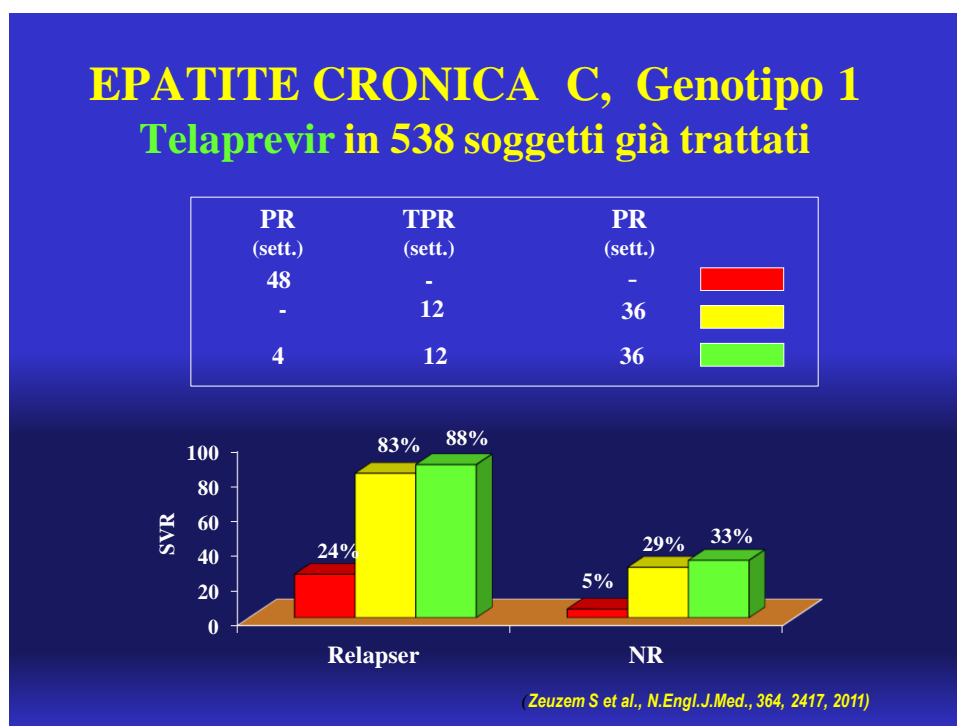
L'Efficacia di questa terapia è risultata significativamente maggiore rispetto al classico trattamento con P/R (PegIFN+RIBA). Le figure 30,31,32,33 seguenti riportano i risultati degli Studi più dimostrativi.



SVR=Risposta Virologica Sostenuta, T=Telaprevir, P=PegInterferone, R=Ribavirina, eRVR= estende rapid virological response = Risposta Virologica Rapida estesa (HCVRNA negativo dopo 4 e 12 settimane).

Fig 30- Si tratta di una casistica di pazienti mai trattati precedentemente. Il gruppo controllo riceve solo PegIFN e Riba per 48 settimane.

La nuova terapia inizia con l'associazione Telaprevir, PegIFN e Ribavirina per 12 o 8 settimane. Se l'HCVRNA risulta negativo dopo 4 e 12 settimane (ottenendo eRVR) si prosegue con i soli PegIFN e Riba per 12 settimane. Se è invece positivo la terapia continuerà (sempre con i soli PR) per 36 settimane. L'SVR è risultata 44% nei controlli e rispettivamente 75% e 69% nei trattati con la triplice rispettivamente per 12 o 8 settimane. Chiaramente coloro che presentano l'HCVRNA negativo avranno maggiore probabilità di ottenere l'SVR in confronto ai soggetti che non l'hanno ottenuto (circa 87% contro 52%)



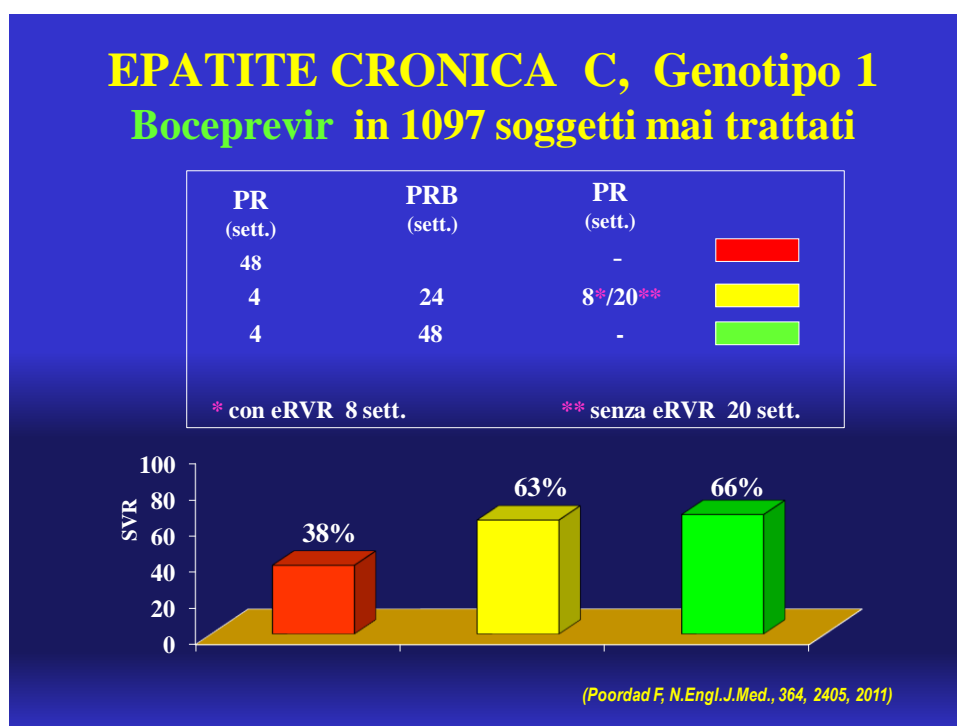
SVR=Risposta Virologica Sostenuta. T=Telaprevir P=PegInterferone. R=Ribavirina

Fig. 31—Si tratta di una casistica di soggetti già trattati precedentemente; un gruppo aveva presentato Relapse ed un altro Nessuna Risposta Virologica.

Il gruppo controllo riceve solo PR per 48 settimane. La nuova terapia in un gruppo inizia con TPR per 12 settimane e prosegue con PR per 36 settimane.

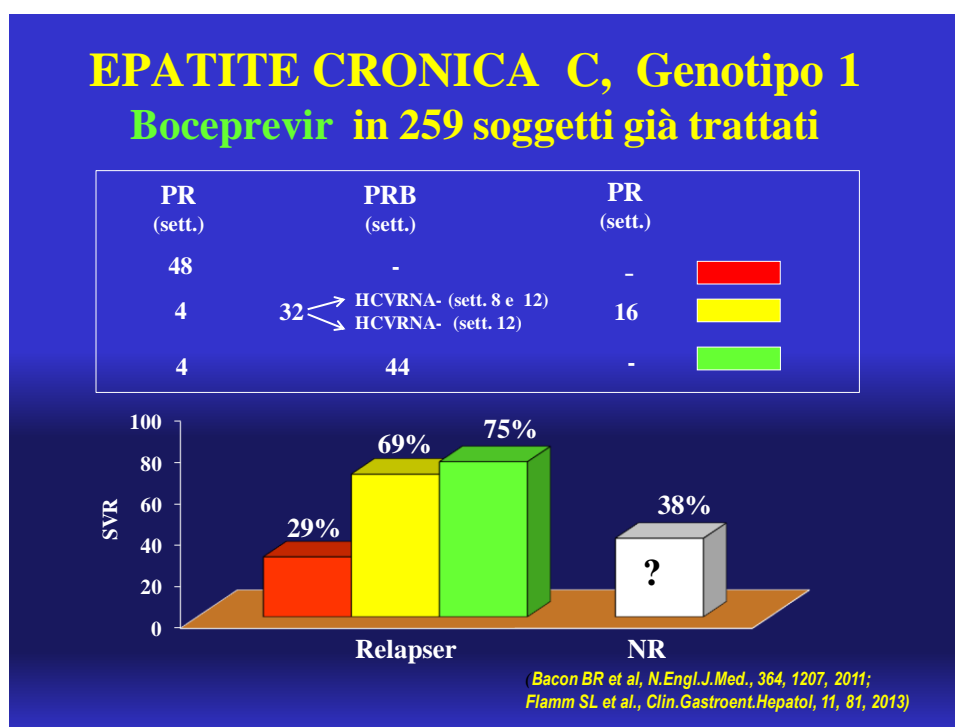
L'altro gruppo è trattato nello stesso modo, ma il trattamento è preceduto da 4 settimane di PR.

I pazienti con precedente relapse presentano una SVR assai elevate (circa 85% contro 24% dei controlli). I precedenti NonResponder mostrano una SVR di circa 31% (superiore al 5% dei controlli).



SVR=Risposta Virologica Sostenuta. B=Boceprevir P=PegInterferone R=Ribavirina
eRVR= estende rapid virological response = Risposta Virologica Rapida estesa
(HCVRNA negativo dopo 4 e 20 settimane).

Fig 32- Si tratta di una casistica di pazienti mai trattati precedentemente. Il gruppo controllo riceve solo PR per 48 settimane. La nuova terapia inizia con PR per 4 settimane: un gruppo prosegue con PRB per 24 settimane. Coloro che non presentano HCVRNA negativo alla settimana 8 e 24 (non raggiungendo l'eRVR) sono trattati con PR per altre 20 settimane. L'altro gruppo è trattato con PRB per 44 settimane. L'SVR è risultata 38% nei controlli e 63-66% nei trattati con la triplice rispettivamente senza differenze tra coloro che sono stati trattati in ogni caso per 44 settimane e coloro che hanno seguito una terapia basata sulla risposta (stop dopo 24 settimane se raggiunto l'eRVR e continuazione per altre 20 settimane se non è stato raggiunto).



SVR=Risposta Virologica Sostenuta. B=Boceprevir. P=PegInterferone R=Ribavirina
 eRVR= estende rapid virological response = Risposta Virologica Rapida estesa
 (HCV RNA negativo dopo 4 e 20 settimane).

Fig.33 –Si tratta di una casistica di soggetti già trattati precedentemente; un gruppo aveva presentato Relapse ed un altro Nulla Risposta (mai negativizzato il virus).

Il gruppo controllo riceve solo PR per 48 settimane.

La nuova terapia inizia con PR per 4 settimane: un gruppo prosegue con PRB per 32 settimane. Coloro che ottengono l'eRVR (HCV RNA negativo alla settimana 8 e 16) interrompono la terapia, altrimenti proseguono con PR per 12 settimane. L'altro gruppo è trattato in ogni caso con PRB per 44 settimane. Dal momento che lo studio di Bacon non comprendeva Non Responder sono stati aggiunti dati di Flamm: I pazienti con precedente relapse presentano una SVR di circa 72% contro il 29% dei controlli. I precedenti Non Responder mostrano una SVR del 38%; nessuno del gruppo controllo dei Non Responder trattato con PR ha ottenuto una SVR.

I risultati sono certamente superiori rispetto a quelli ottenibili con la classica associazione Interferone Peghilato e Ribavirina. Tuttavia la maggior parte degli studi valutati per l'approvazione e commercializzazione dei due nuovi farmaci riguardavano pazienti affetti da epatite cronica senza cirrosi.

Quando è presente quest'ultimo stato la risposta è inferiore ed i pazienti dovrebbero essere trattati per un periodo più lungo (Fig 34,35).

**SVR IN PAZIENTI (senza e con cirrosi)
TRATTATI CON PR + TELAPREVIR**

Pazienti	Mai trattati (196)	Già trattati (517)
Senza cirrosi	73%	64%
Con cirrosi	44%	53%

Di Bisceglie AM et al., Hepatology,58, suppl 1. S227A, 2013

Fig 34-Da questo studio su ampia casistica si osserva che la percentuale di SVR ottenuta nei pazienti con cirrosi epatica trattati con Telaprevir+PegIFN e RIBA è inferiore rispetto a quella ottenuta nei soggetti senza cirrosi

SVR IN PAZIENTI (senza e con cirrosi) TRATTATI CON PR + BOCEPREVIR

Pazienti	Mai trattati (102)	Già trattati (160)
Senza cirrosi	64%	42%
Con cirrosi	39%	27%

Di Bisceglie AM et al., Hepatology, 58, suppl 1. S227A, 2013

Fig.35- *Da questo studio su ampia casistica si osserva che la percentuale di SVR ottenuta nei pazienti con cirrosi epatica trattati con Boceprevir+PegIFN e RIBA è inferiore rispetto a quella ottenuta nei soggetti senza cirrosi.*

Conclusioni: l'efficacia terapeutica risulta incrementata, ma lo sono anche gli effetti collaterali con più elevate percentuali di interruzioni del trattamento. (Fig, 36 e 37)

EFFETTI COLLATERALI DEL TELAPREVIR

- Disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea)
- Rash cutanei
- Prurito
- Anemia.

Fig.36-

Effetti collaterali maggiori del TPR; anemia e rash cutanei.

EFFETTI COLLATERALI DEL BOCEPREVIR

- Rash cutanei
- Cute secca
- Disgeusia
- Anemia.

Fig.37-*Il maggiore effetto collaterale di questa associazione (BPR) è l'anemia.*

Da sottolineare per entrambi i farmaci l'alta percentuale di comparsa di anemia con un calo dell'emoglobina inferiore a 10 gr % in 1 paziente su 3 e inferiore a 8,5 gr % in un paziente su 8.

Per il Telaprevir è da fare attenzione anche alla comparsa di rash cutaneo con possibili bolle, ulcerazioni anche alle mucose, ecc. e per il

Boceprevir la comparsa di disgeusia (diminuzione del gusto).

Si deve aggiungere che gli inibitori delle proteasi di prima generazione devono essere assunti in tempi precisi (ogni 8 ore con una tolleranza soltanto di 1 ora), non a digiuno e insieme a un cibo ricco di grassi.

Un ultimo punto per chi segue questi pazienti: si deve tenere in considerazione che il Telaprevir e il Boceprevir sono potenti inibitori di enzimi epatici (in particolare il citocromo P4503A4) che sono indispensabile per metabolizzare ed eliminare molti farmaci che il paziente eventualmente assume per altre patologie. Ne consegue che la concentrazione di questi eventuali farmaci aumenta nell'organismo causando tossicità ed effetti collaterali severi. I farmaci appartengono a varie categorie come i sedativi, gli analgesici, gli antidepressivi, antiaritmici, anticoagulanti, immunodepressori, antistaminici, contraccettivi orali, antibatterici, antifungini, ecc.

Ne consegue da tutto ciò un relativamente difficile approccio terapeutico che richiede molta attenzione e attento follow-up da parte del medico specialista con un uso abbastanza limitato rispetto ai pazienti che potrebbero maggiormente usufruirne.

A questo proposito, riporto i dati di due Centri americani epatologici di riferimento, il primo a Dallas e l'altro a Miami: sono stati considerati per 12 mesi i trattamenti impiegati nei soggetti affetti da epatite cronica C genotipo 1. E' stata riportata la casistica e i soggetti sono stati monitorati attentamente per le prime settimane.

Dei 688 pazienti presi in considerazione sono stati sottoposti a triplice terapia il 19%: la maggiore percentuale di questi presentavano una fibrosi avanzata o cirrosi epatica compensata. La quasi totalità dei trattati erano già stati sottoposti a precedente terapia con Interferone Peghilato e Ribavirina alla quale non avevano risposto o avevano presentato relapse; solo il 7,2% non erano mai stati trattati precedentemente.

Il 21% ha dovuto sospendere il trattamento per effetti collaterali prima della dodicesima settimana. Gli autori concludono che nonostante la maggiore efficacia dei nuovi farmaci la percentuale dei soggetti trattati è risultata molto bassa riflettendo la complessità del trattamento e gli effetti collaterali (86).

A proposito dei cirrotici che rappresentano la casistica maggiormente trattata abbiamo visto dai risultati precedenti che la terapia è più efficace

se somministrata più a lungo, anche in caso di precoce negativizzazione del virus. Ciò porta ovviamente a più elevati effetti collaterali.

Particolare attenzione deve essere posta nei soggetti con cirrosi più avanzata soprattutto che presentano valori bassi di piastrine (inferiori a 100.000 /mmc e di albumina (inferiore a 35g/dl) (84)

Per tutto, in considerazione dei nuovi farmaci già approvati dalla FDA e dall'EMA e di quelli che sono in fase avanzata di sperimentazione, l'Associazione Americana per lo Studio del Fegato (AASLD) ha suggerito cautela se non sconsigliato l'impiego di questi prodotti (riportato da Lin e Chung (85).

FALDAPREVIR o SIMEPREVIR o MK5172 o SOFOSBUVIR + P/R (Fig38)

AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA)		
INIBITORI	GENERAZIONE	FARMACI
Proteasi	I	Telaprevir Boceprevir
	II	Faldaprevir Simeprevir Asunaprevir
	III	ABT-450/r MK-5172
NS5a	I	Daclatasvir Ledipasvir ABT-267
Polimerasi NN	I	-----
	II	ABT-333 GS-9669 BMS-791325
Polimerasi N	I	-----
	II	Sofosbuvir

Fig.38—Si tratta di 3 Inibitori delle Proteasi di II e III generazione e di un Inibitore della Polimerasi di II generazione, farmaco che almeno finora sta ottenendo il miglior successo.

Siamo di fronte a farmaci dotati di minori effetti collaterali rispetto ai precedenti, tutti sempre associati almeno negli studi iniziali al Peghilato Interferone e Ribavirina.

Le figure 39,40,41, 42 mostrano i risultati ottenuti nei pazienti mai trattati , in quelli che avevano già sperimentato la terapia con P/R senza ottenere eliminazione definitiva del virus.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1
PEGIFN (P) + RIBAVIRINA (R) + FALDAPREVIR (FDV)
IN PAZIENTI MAI TRATTATI, RELAPSER (R) o NON RESPONDER (NR)

PAZIENTI	Numero	P/R+Placebo 48 sett.	P/R 24/48 sett. FDV 120 mg 12/24 sett.**	P/R 24/48 sett. FDV 240 mg 12/24 sett.	P/R 48 sett. FDV 240/480 mg 12/24 sett.
Mai trattati	1309 (1)	SVR 50%	SVR 73% **	SVR 72%	SVR 72%
Relapser	112 (2)	SVR 14%	-	SVR 70%**	SVR 70%*
NR	286 (2)	Non eseguito	SVR 33%	SVR 33%	SVR 33%°
NR	190 (3)	Non eseguito	-	-	SVR 21-35%

* P/R sospeso a 24 sett. se HCVRNA neg. dopo 4 e 8 sett.
 ** Nessuna differenza tra la somministrazione per 12 o 24 sett.
 ° Pazienti con HCVRNA negativo a 8 e 20 settimane, divisi in due gruppi: il primo STOP terapia alla sett.24, gli altri proseguono fino a 48 sett.

(1) Jensen DM et al., *Hepatology* 54, suppl.1, S734 A, 2013
 (2) Jacobson IM et al., *Hepatology* 54, suppl.1, S742 A, 2013
 (3) Sulkowski MS et al., *Hepatology* 57, 2155, 2013

Fig.39- In soggetti mai trattati prima il Faldaprevir in dosaggi variabili da 120 a 480 mg/die associato a P/R per 12 o 24 settimane, seguiti spesso dai soli P/R per altre 24 settimane hanno mostrato maggiore efficacia (72-73% di SVR) rispetto ai controlli trattati con i soli P/R (SVR 50%). Buoni risultati anche nei Relapser. Invece i soggetti precedentemente con risposta nulla (mai negativizzato il virus) le percentuali di SVR non hanno superato il 35%.

Gli effetti collaterali, più frequenti rispetto a quelli osservati con i soli PegIFN e Ribavirina sono stati alterazioni cutanee, fotosensibilità, modesti disturbi digestivi, aumento della bilirubina, cute secca.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1 PEGIFN + RIBAVIRINA (P/R) + SIMEPREVIR (SIME) IN PAZIENTI MAI TRATTATI, RELAPSER (R) O NON RESPONDER (NR)						
Pazienti	N.	P/R + Placebo 48 sett.	P/R 24 /48 sett.* SIME 75/100 mg		P/R 24 /48 sett.* SIME 150 mg	
			12 sett.	24 sett.	12 sett.	24/48 sett.
Mai trattati	183 (1)	SVR 54 %	-	-	SVR 80%	-
Cirrosi mai trattate	115 (1)	SVR 34%	-	-	SVR 60%	-
Mai trattati	183 (2)	SVR 62%	SVR 89 %	-	-	-
Mai trattati	386 (3)	SVR 65%	SVR 82%	75%	SVR 80%	86%
Relapser	393 (4)	SVR 37%	-	-	SVR 79 %	-
Relapser	49 (5)	-	SVR 96 %	-	-	-
Relapser	393 (6)	SVR 37%	-	-	SVR 77%	89%
NR	106 (5)	-	SVR 53%	36%	-	-
NR	87 (6)	SVR 19%	-	-	SVR 38%	59%

* STOP a 24 se HCVRNA è negativo dopo 8-20 sett.

(1) Jacobson IM et al., *Hepatology*, 58, suppl.1, 756A, 2013
(2) Hayashi N et al., *J.Hepatol.*, 2014.04.004.
(3) Fried MV et al., *Hepatology*, 58, 1918, 2013
(4) Forns X et al., *J.Gastroenter.*, 2014, 02.051
(5) Izumi N et al., *J.Hastroenter.*, 2014, Mar.14
(6) Zeuzem S et al, *Gastroenterology*, 646, 430, 2014.

Fig.40- Il Simeprevir (nome commerciale Olysio) è stato valutato più ampiamente, in casistiche più numerose. Il dosaggio del farmaco variava da 75 a 150mg/die e veniva somministrato con P/R per 12/24 settimane. Dopo le 24 settimane della triplice terapia nei soggetti che non negativizzavano il Virus dopo 8 e 20 settimane la PR proseguiva da solo fino alla settimana 48. Assai raramente la triplice terapia proseguiva per 48 settimane.

Buone le risposte nei mai trattati precedentemente, dal 75 all'86% di SVR (con solo P/R SVR 54-64%). Discreta l'efficacia anche nei cirrotici (60% rispetto a 34%). I Relapser hanno mostrato una SVR dal 77 al 95% contro il 37% circa per coloro a cui è stato somministrato P/R. Infine nei Non Responder l'SVR è stata intorno al 46% (più elevata con terapia più prolungata); nettamente inferiore con solo P/R (19%).

E' bene che il farmaco sia assunto non a digiuno. I più comuni effetti collaterali sono stati prurito, alterazioni cutanee (rash), disturbi digestivi, nausea e dolori muscolari. Moderato aumento della bilirubina. Il farmaco può modificare il metabolismo di molti altri farmaci.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1

PEGIFRN + RIBAVIRINA (P/R) + MK-5172 IN PAZIENTI MAI TRATTATI

N.Paz.	P/R + BOCEPREVIR 48 sett.	P/R 48* sett. MK-5172 mg. 100 12 sett.	P/R 48* sett. MK-5172 mg. 200 12 sett.	P/R 48* sett. MK-5172 mg. 400 12 sett.	P/R 48* sett. MK-5172 mg. 800 12 sett.
398	SVR 61%	SVR 89%	SVR 93%	SVR 91%	SVR 86%

* Se HCVRNA neg. dopo 4 sett. : STOP terapia alla settimana 24.

*Manns MP et al., Gastroenterology 2014, apr.10, pii: s0016-5085
(14) 00460-0, oi: 10.1053/ J.Gastro. 2014.04.006*

Fig 41- Circa 400 pazienti mai trattati prima hanno ricevuto l'MK-5172 associato al P/R per 12 settimane. Poi i pazienti hanno proseguito fino alla settimana 24 o 48 con i soli P/R. Sono state sperimentate diverse dosi del nuovo farmaco. La % di SVR è stata variabile da un minimo dell'86% a un massimo del 93%, sempre superiore a un gruppo di pazienti trattato con l'associazione P/R + Boceprevir per 48 settimane (SVR 61%). Non abbiamo ancora dati sufficienti riguardanti i soggetti già trattati. Gli effetti collaterali sono stati stanchezza, cefalea, lieve incremento delle transaminasi.

SOFOSBUVIR+P/R

Il risultato dell'associazione di questo prodotto sia in mai trattati che già trattati è riassunto nella Fig. 42.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1			
P/R + SOFOSBUVIR 400 mg			
PAZIENTI	N.	DURATA TERAPIA	SVR
Mai trattati (1)	52	12 sett.	89%
Mai trattati (1)	109	24 sett.	89%
Mai trattati (2)	292	12 sett.	89%
No cirrosi (2)	273	12 sett.	92%
Cirrosi (2)	54	12 sett.	80%

(1) Kowdley KV et al., Lancet, 381, 2100, 2013
 (2) Lawitz E et al., New Engl. J. Med., 368, 1878, 2013

Fig.42- I soggetti mai trattati prima hanno ricevuto l'associazione Sofosbuvir (400mg/die) con P/R per 12 o 24 settimane.

L'SVR è stata al minimo dell'89% raggiungendo nei non cirrotici il 92%.

L'SVR dei cirrotici è stata dell'80%

Gli effetti collaterali osservati era per la maggior parte attribuibili a quelli dovuti all'Interferone Peghilato e Ribavirina. Il Sofosbuvir può causare stanchezza, cefalea e insonnia. Non influenza significativamente il metabolismo di altri farmaci

Il vantaggio di questi nuovi farmaci nel genotipo 1 rappresentano certamente un significativo passo avanti non solo rispetto ai soli P/R, ma anche rispetto al Telaprevir o Boceprevir+ P/R. L'efficacia è aumentata fino all'80-90%; la somministrazione è diventata assai semplice (1 al massimo 2 compresse (contro le 6/12 del Telaprevir e Boceprevir), il periodi di trattamento si è ridotto fino alle sole 12 settimane del

Sofosbuvir +P/R.

Infine gli effetti collaterali di questi nuovi DAA sono nettamente ridotti. Si deve aggiungere che è stato fatto anche un tentativo di usare un solo Antivirale Diretto con la sola Ribavirina (*Fig. 43*). I risultati sono sembrati promettenti con l'eccezione dei soggetti già trattati con mai negativizzazione del virus durante la terapia (Nulli Responder).

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1						
Sofosbuvir + Ribavirina						
Autori	N. Paz.	Settimane	Già trattati	Fibrosi	Ribavirina	SVR
Gane (1)	25	12	NO	Scarsa	Elevata	56%
Gane (1)	10	12	SI (N.R.)	Scarsa	Elevata	10%
Osinusi (2)	10	24	NO	Scarsa	Elevata	90%
Osinusi (2)	25	24	NO	Elevata	Elevata	68%
Osinusi (2)	25	24	NO	Elevata	Bassa	48%

(1) Gane EJ et al., *Hepatology*, 56, suppl. S1, 326 A, 2012
 (2) Osinusi A et al., *JAMA* 310, 804, 2013

Fig.43-L'associazione di Sofosbuvir associato alla sola Ribavirina, senza Interferone, per un periodo di 12 o 24 settimane è stata in grado di ottenere una SVR intorno al 60%. Purtroppo, anche se in una casistica assai limitata (solo 10 casi) il risultato è stato assai deludente nei precedenti del tutto Non Responder alla terapia con P/R.

L'aumento della casistica con tale approccio non si è ulteriormente estesa anche alla luce degli ottimi dati che venivano dall'impiego, sempre nel genotipo 1, di due o più DAA (Antivirali Diretti) con attività diversa.

In questo modo si è riusciti a non impiegare del tutto l'Interferone con risultati insperati.

Anche per questo nuovissimo approccio terapeutico passeremo in rassegna i risultati maggiormente significativi e con casistiche più numerose.

ASSOCIAZIONE DI 2 o PIU' DAA

DACLATASVIR+ASUNAPREVIR+BMS-791325

(fig. 44)

AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA)

INIBITORI	GENERAZIONE	FARMACI
Proteasi	I	Telaprevir Boceprevir
	II	Faldaprevir Simeprevir Asunaprevir
	III	ABT-450/r MK-5172
NS5a	I	Daclatasvir Ledipasvir ABT-267
Polimerasi NN	I	-----
	II	ABT-333 GS-9669 BMS-791325
Polimerasi N	I	-----
	II	Sofosbuvir

***Fig. 44**-Si tratta di un Inibitore della Proteina NS5A, un Inibitore della proteasi e un Inibitore non nucleotidico della Polimerasi.*

L'efficacia di queste associazioni è riportata nelle Fig 45 e 46.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1

DACLATASVIR + ASUNAPREVIR x 12/24 sett.

IN PAZIENTI MAI TRATTATI, GIÀ TRATTATI O CON INTOLLERANZA O CONTROINDICAZIONE ALL'IFN

AUTORI	N. Pazienti	CIRROSI	GIÀ TRATTATI	Intolleranza o controindicazione IFN	SVR
Chayama K	135	NO	NO	SI	90%
Chayama K	87	10%	SI	NO	80,5%
Kao JH	171	NO	NO	NO	91%
Kao JH	32	SI	NO	NO	91%
Kao JH	124	NO	NO	SI	84%
Kao JH	111	SI	NO	SI	81%
Kao JH	80	NO	SI	NO	80%
Kao JH	63	SI	SI	NO	87%

*Chayama K et al., Hepatology, 58 suppl.1, 513A, 2013,
Kao JH et al., J.Hepatol., 60, S527, 2014*

Fig.45-

La somministrazione per 12 o 24 settimane di Daclatasvir e Asunaprevir con cirrosi o senza cirrosi, mai trattati, o già trattati senza ottenere l'eliminazione del virus oppure impossibilitati ad impiegare l'Interferone hanno ottenuto una SVR dall'80 al 91% dei casi.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1

DACLATASVIR + ASUNAPREVIR ± BMS-791325 ± P/R

Pazienti	N.	Daclatasvir (60 mg)+ Asunaprevir (400 mg) 12/24 sett.	BMS-791325 (75/150 mg) 12/24 sett.	P/R 24 sett.	SVR
Mai trattati (1)	66	SI	SI	NO	92%
NR (2)	87	SI	NO	NO	80,5%
IFN non impiegabile (2)	135	SI	NO	NO	90%
NR (3)	38	SI	NO	NO	65-78%
NR (3)	36	SI	NO	SI	95%

*(1) Everson GT et al., Gastroenterology, 146, 420, 2014
(2) Kumada H et al., Hepatology, Mar. 6. Doi: 10, 1200/Hep. 27113
(3) Lok AS et al., J. Hepatol., 60, 490, 2014*

Fig.46- Tutti i gruppi riportati in questa figura (mai trattati oppure con Interferone non impiegabile oppure già trattati Non Responder) hanno ricevuto Daclatasvir e Asunaprevir per 12 o 24 settimane. Ad alcuni mai trattati è stato aggiunto il BMS-791325 e ad un gruppo NR (Non Responder) del P/R. L'SVR ottenuta nei mai precedentemente trattati è stata dal 90 al 92%, Negli NR è variata dal 65 al 80,5%, con l'aggiunta del P/R ha raggiunto il 95%.

Gli effetti collaterali sono stati moderati e sono prevalentemente consistiti in stanchezza, cefalea, nausea, rinofaringite e lieve incremento delle transaminasi. Il Daclatasvir ha scarsa influenza sul metabolismo di altri farmaci.

SOFOSBUVIR±RIBAVIRINA+UN ALTRO DAA
(LEDIPASVIR o GS9689 o SIMEPREVIR o
DACLATASVIR) (Fig47)

AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA)		
INIBITORI	GENERAZIONE	FARMACI
Proteasi	I	Telaprevir Boceprevir
	II	Faldaprevir Simeprevir Asunaprevir
	III	ABT-450/r MK-5172
NS5a	I	Daclatasvir Ledipasvir ABT-267
Polimerasi NN	I	-----
	II	ABT-333 GS-9669 BMS-791325
Polimerasi N	I	-----
	II	Sofosbuvir

***Fig 47-** Trattasi in ogni associazione di un Inibitore Nucleotidico della Polimerasi, associato a un Inibitore di una Proteasi o della Proteina NS5A o di un Inibitore non nucleotidico della Polimerasi con o senza Ribavirina.*

L'efficacia di queste associazioni utilizzando o meno anche la Ribavirina sono riassunti nelle Fig 48 (precedenti studi preliminari) e 49 (risultati molto più completi).

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1

Sofosbuvir ± Ribavirina + un altro DAA

DAA	N.Paz.	Durata terapia	Ribavirina	Già trattati	Cirrosi	SVR
Ledipasvir (1)	25	12 sett.	SI	NO	NO	100%
Ledipasvir (1)	9	12 sett.	SI	SI (NR)	NO	100%
Ledipasvir (1)	9	12 sett.	SI	SI (NR)	SI	100%
Ledipasvir (1)	10	12 sett.	NO	SI (NR)	SI	70%
Ledipasvir (1)	25	6 sett.	SI	NO	NO	68%
GS9669 (1)	25	12 sett.	SI	NO	NO	92%
GS9669 (1)	10	12 sett.	SI	SI (NR)	NO	100%
Simeprevir (2)	75	12/24 sett.	±	SI (NR)	NO	94,6%
Simeprevir (3)	87	12/24 sett.	±	SI (NR)	SI	94,3%
Daclatasvir (4)	126	12/24 sett.	±	NO	NO	98%
Daclatasvir (4)	41	24 sett.	±	SI (NR)*	NO	98%

* NR a Boceprevir o a Telaprevir

- (1) Gane EJ et al., *Gastroenterology*, 146, 736, 2014
 (2) Sulkowski MS et al., *J Hepatol*, 60 suppl.1, S4, 2014
 (3) Lawitz E et al. *J. Hepatol*, 60 suppl.1, S524 .2014
 (4) Sulkowski MS et al., *N.Engl.J.Med.*, 370, 211, 2014.

Fig 48-L'associazione di Sofosbuvir, Ribavirina e Ledipasvir per 12 settimane in studi preliminari in pazienti mai trattati o a trattati non responsivi ha ottenuto SVR nel 100% dei casi (casistica limitata). La risposta senza Ribavirina o per sole 6 settimane è stata minore (circa 70%).

Anche le associazioni del Sofosbuvir con GS9669 o Simeprevir o Daclatasvir per 12 o 24 settimane con o senza Ribavirina è stata sempre superiore al 92% raggiungendo anche il 98 e il 100%

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1

SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR ± RIBAVIRINA

Pazienti	N.	+ RIBA	- RIBA	+ RIBA	- RIBA
Mai trattati (1)	865	12 sett. SVR 97%	12 sett. SVR 99%	24 sett. SVR 98%	24 sett. SVR 99%
Mai trattati (2)	657	8 sett. SVR 93%	8 sett. SVR 94%	-	12 sett. SVR 95%
Già trattati (3)	440	12 sett. SVR 94%	12 sett. SVR 96%	24 sett. SVR 99%	24 sett. SVR 99%

(1) Afdhal N et al., N.Engl.J.Med., 370,1889,2014

(2) Kowdley KV et al., N.Engl.J.Med. 370,1879,2014

(3) Afdhal N et al., N.Engl.J.Med., 370,1483,2014

Fig 49-Questi studi finali su assai ampia casistica hanno riguardato pazienti mai trattati e già trattati non responsivi a precedente terapia.

L'associazione è stata Sofosbuvir con Ledipasvir con o senza Ribavirina. La durata del trattamento è stato di 8,12 o 24 settimane. Nei soggetti mai trattati l'SVR è variata dal minimo del 93% al massimo del 99% senza differenze significative tra la presenza o meno della Ribavirina e tra periodi di somministrazione dei farmaci. Stesse considerazioni valgono anche per i già trattati (in questo caso non è stato valutato il periodo di 8 settimane): l'SVR è stato dal 93 al 99%.

I più comuni effetti collaterali sono stati la nausea, la cefalea, infezioni del tratto respiratorio superiore e l'anemia quando associata la Ribavirina.

**ABT450/R + ABT267 (Ombitasvir) + ABT333
(DASABUVIR) ± RIBAVIRINA (Fig 50)**

AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA)		
INIBITORI	GENERAZIONE	FARMACI
Proteasi	I	Telaprevir Boceprevir
	II	Faldaprevir Simeprevir Asunaprevir
	III	ABT-450/r MK5172
NS5a	I	Daclatasvir Ledipasvir ABT-267
Polimerasi NN	I	-----
	II	ABT-333 GS-9669 BMS-791325
Polimerasi N	I	-----
	II	Sofosbuvir

Fig 50- Trattasi dell'associazione di un Inibitore non Nucleotidico della Polimerasi, associato a un Inibitore di una Proteasi e della Proteina NS5A con o senza Ribavirina,

L'efficacia di queste associazioni utilizzando o meno anche la Ribavirina sono riassunti nelle Fig 51 (precedenti studi preliminari) e 52, 53, 54 (risultati molto più completi)

ECA C, Genotipo 1

ABT-450/R (1), ABT-267 (2), ABT-333 (3), Ribavirina /4)

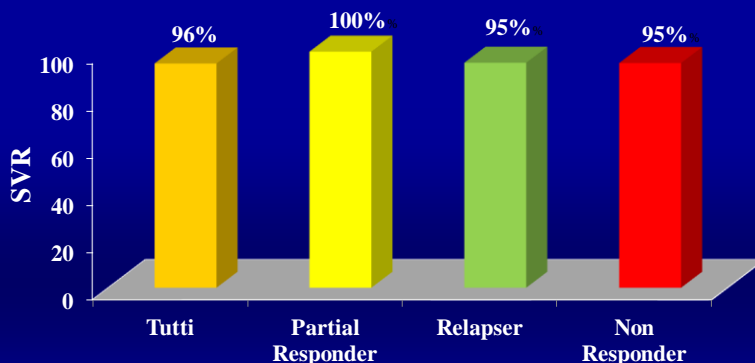
DAA	N.Paz.	Durata terapia	Già trattati	SVR
1+2+3+4	80	8 sett.	NO	88%
1+3+4	41	12 sett.	NO	83%
1+2+4	79	12 sett.	NO	89%
1+2+3	79	12 sett.	NO	96%
1+2+3+4	80	24 sett.	NO	90%
1+2+4	45	12 sett.	SI (NR)	89%
1+2+3+4	45	12 sett.	SI (NR)	93%
1+2+3+4	43	24 sett.	SI (NR)	95%

Kowdley KD et al., J Hepatol, 58, Suppl 1, S2, 2013

Fig.51- Sono state associate varie combinazioni di due dei primi tre farmaci (ABT450/R, ABT267, ABT333) con Ribavirina oppure tutti e 3 farmaci senza Ribavirina o con Ribavirina. I pazienti esaminati sono stati mai trattati o già trattati senza precedente risposta. La durata del trattamento variava (8, 12 o 24) setti- mane. L'SVR in tutti i pazienti (mai o già trattati) è variata da un minimo dell'83% a un massimo del 96%.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 1

ABT- 450/R + ABT-267 + ABT-333 + Ribavirina x 12 sett.
297 pazienti già trattati.



Zeuzem S. et al., J.Hepatol., 60, S1, 2014

Fig 52- E' stato condotto uno studio in doppio cieco confrontando placebo con l'associazione di tre farmaci antivirali diretti (ABT-450/R + ABT-267 (ora chiamato Ombitasvir) + ABT-333 (ora chiamato Dasabuvir) associati a Ribavirina in 297 pazienti affetti da epatite cronica C con genotipo 1 già trattati. Di questi 86 erano relapser, 65 partial-responder, e 146 non responder. 173 erano portatori del genotipo 1a e 123 del genotipo 1b. La risposta virologica sostenuta è stata del 95,3% nei relapser, 100% nel partial-responder e nel 95,2% nei non responder. Non è stata osservata alcuna differenza nella risposta tra il genotipo 1a e l'1b. Gli effetti collaterali confrontati con quelli osservati nei soggetti che assumevano il placebo, sono stati: cefalea 34,6% contro 35,1%, stanchezza 33,3% contro 22,7%. La sospensione del farmaco è avvenuta nell'1% dei trattati con la quadruplice terapia e nello 0% nel gruppo placebo.

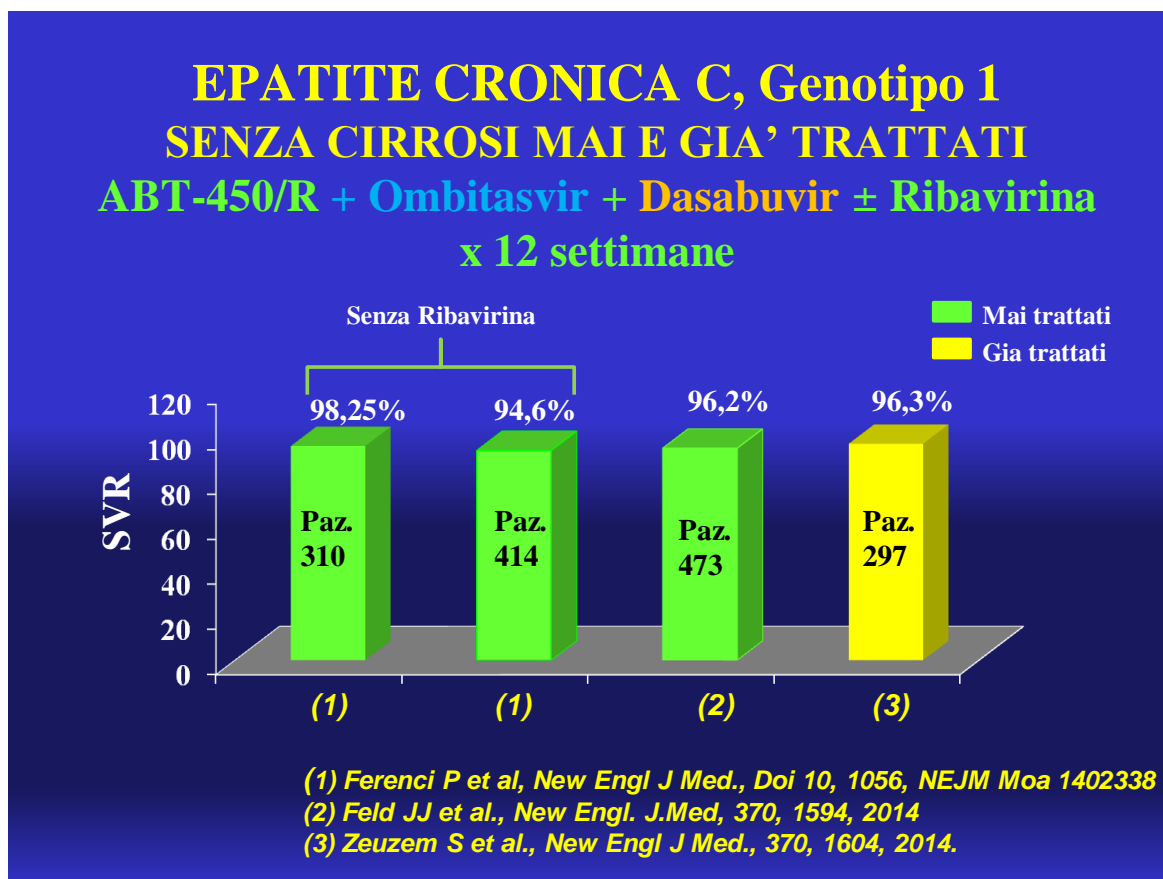


Fig 53- Si tratta di pazienti senza cirrosi mai e già trattati che non avevano precedentemente eliminato il virus. La terapia è consistita nell'associazione dei tre farmaci con o senza Ribavirina per 12 settimane. L' SVR nei mai trattati senza e con Ribavirina è stata rispettivamente del 97-98% e con Ribavirina del 96%. I già trattati hanno ottenuto una SVR del 96%. Nota bene: l'Ombitasvir corrisponde all'ABT-267 e il Dasabuvir corrisponde all'ABT-333. Gli effetti collaterali sono stati la stanchezza in circa il 30% dei casi, la cefalea circa nel 25%, la nausea nel 20%, il prurito, 10% la diarrea e 9% l'insonnia.

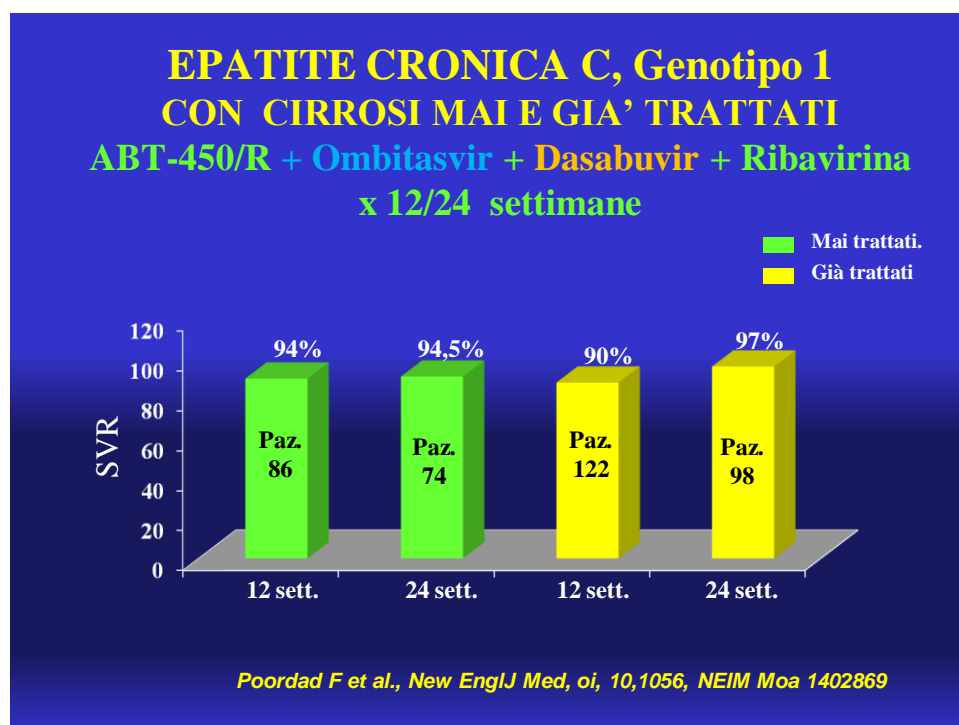


Fig. 45-Si tratta di pazienti con cirrosi mai e già trattati che non avevano precedentemente eliminato il virus. La terapia è consistita nell'associazione dei tre farmaci con Ribavirina per 12 o 24 settimane.

L' SVR nei mai trattati è stata rispettivamente del 94 e 94,5% e con 12 e 24 settimane di terapia. Nei già trattati l'SVR è stata del 90% con 12 settimane di trattamento e del 97% con la somministrazione per 24 settimane.

Gli effetti collaterali sono stati nei soggetti trattati per 12 settimane stanchezza (33% dei casi), cefalea (28%), nausea (18%). Nei pazienti trattati per 24 settimane le percentuali sono state: stanchezza 46,5%, cefalea 31% e nausea 28%. I farmaci hanno dovuto essere sospesi solo nel 2% dei trattati.

L'Associazione di più antivirali che “attaccano” il virus su punti diversi bloccando il suo ciclo vitale e la sua riproduzione ha ottenuto sul genotipo 1 dei risultati estremamente brillanti sia nei mai trattati sia nei già trattati (compresi i Non Responder). Nella maggior parte dei casi il prolungamento della terapia a 24 settimane non aumenta la percentuale di eliminazione del virus rispetto alle 12 settimane. Anche 8 settimane, almeno nei soggetti mai trattati, appare assai efficace.

Nella maggior parte delle circostanze l'impiego della Ribavirina non risulta necessaria.

-GENOTIPI 2 e 3-

DACLATASVIR o **SOFOSBUVIR**+ P/R
SOFOSBUVIR+RIBAVIRINA (Fig.55)

AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA)

INIBITORI	GENERAZIONE	FARMACI
Proteasi	I	Telaprevir Boceprevir
	II	Faldaprevir Simeprevir Asunaprevir
	III	ABT-450/r MK-5172
NS5a	I	Daclatasvir Ledipasvir ABT-267
Polimerasi NN	I	-----
	II	ABT-333 GS-9669 BMS-791325
Polimerasi N	I	-----
	II	Sofosbuvir

***Fig.55** -Trattasi di un Inibitore della Proteina NS5A e di un Inibitore Nucleotidico della Polimerasi: vengono impiegati singolarmente associati all'Interferone Peghilato e Ribavirina. Il Sofosbuvir è sta utilizzato anche con la sola Ribavirina*

L'efficacia di queste associazioni sono riportati nelle Fig 56,57,58.

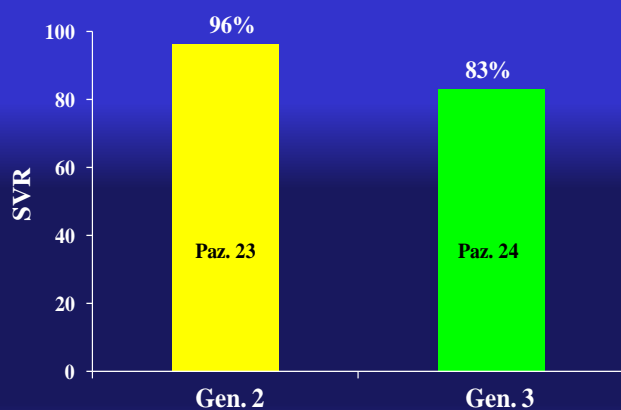
EPATITE CRONICA C, Genotipi 2/3
Daclatasvir+Peg IFN+Ribavirina
151 Pazienti mai trattati

Farmaco	Durata Terapia	SVR (Gen.2)	SVR (Gen. 3)
PR+Daclatasvir	12 sett.	83%	69%
PR+Daclatasvir	16 sett.	83%	70%
PR	24 sett.	63%	59%

Dore,GJ et al., J.Hepatol 58, suppl.1, S570, 2013

Fig. 56- L'associazione di Daclatasvir e P/R, somministrata per 12 o 16 settimane è stata valutata in pazienti mai trattati in confronto ai soli P/R per 24 settimane. L'SVR è risultata significativamente superiore nei pazienti trattati con il Daclatasvir e P/R (Genotipo 2, 83%, Genotipo 3, 69-70%), rispetto al P/R (Genotipo 2, 63%, Genotipo 3, 59%). Nessuna significativa differenza tra 12 e 16 settimane.

EPATITE CRONICA C, Genotipi 2/3
Sofosbuvir + Peg IFN + Riba/12 sett.
in pazienti già trattati con o senza cirrosi



Lawitz E et al., Hepatology, 58, suppl.1, S1380A, , 2013

Fig 57- L'associazione di Sofosbuvir e P/R, somministrata per 12 settimane è stata valutata in pazienti già trattati con e senza cirrosi. L'SVR è risultata 96% nel Genotipo 2 e 83% nel Genotipo 3.

SOFOSBUVIR+RIBAVIRINA

L'effetto della somministrazione di Sofosbuvir associato alla sola Ribavirina senza Interferone nei genotipi 2 e 3 è riportato nelle Fig. 58, 59, 60.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 2 Sofosbuvir + Ribavirina 12/16 sett.				
N. Paz.	Durata terapia	Già trattati* o intolleranti IFN**	Cirrosi o avanzata fibrosi	SVR
59	12 sett.	NO	NO	98%
11	12 sett.	NO	SI	91%
118	12 sett.	SI**	NO	94%
27	12 sett.	SI**	SI	77%
23	16 sett.	SI*	NO	100%
9	16 sett.	SI*	SI	78%

Jacobson IM et al., New Engl. J Med., 368,1867, 2013
Lawitz E et al., New Engl J Med, 368, 1867, 2013

Fig 58 - Si tratta di pazienti con genotipo 2, mai trattati e già trattati, intolleranti all'Interferone, non responsivi con cirrosi e senza cirrosi trattati con Sofosbuvir e Ribavirina per 12 o 16 settimane. L'SVR nei mai trattati è stata del 91% nei cirrotici e del 98% nei non cirrotici. Nei già trattati o intolleranti all'Interferone senza cirrosi l'SVR è stata del 94% e del 100% rispettivamente con 12 e 16 settimane di terapia. Nei cirrotici già trattati o intolleranti la Risposta è stata del 77% e del 78%.

EPATITE CRONICA C, Genotipo 3

Sofosbuvir + Ribavirina/12 sett

N. Paz.	Durata terapia	Già trattati* o intolleranti IFN**	Cirrosi o avanzata fibrosi	SVR
145	12 sett.	NO	NO	61%
38	12 sett.	NO	SI	34%
122	12 sett.	SI**	NO	52%
40	12 sett.	SI**	SI	20%
40	16 sett.	SI*	NO	63%
23	16 sett.	SI*	SI	61%

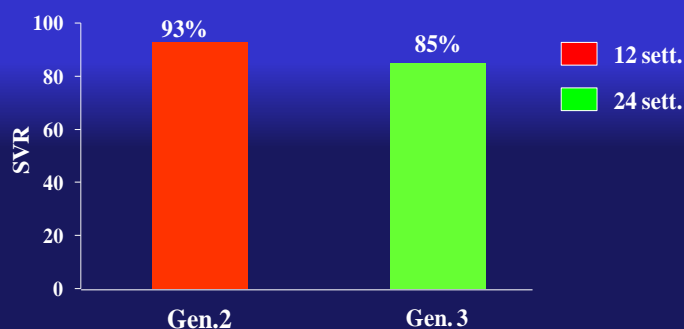
Jacobson IM et al., New Engl. J Med., 368,1867, 2013
Lawitz E et al., New Engl J Med, 368, 1867, 2013

Fig. 59-Si tratta di pazienti con genotipo 3, mai trattati e già trattati, intolleranti all'Interferone, non responsivi con cirrosi e senza cirrosi trattati con Sofosbuvir e Ribavirina per 12 o 16 settimane. L'SVR nei mai trattati è stata del 61% nei non cirrotici e del 34% nei cirrotici. Nei già trattati o intolleranti senza cirrosi è stata del 52% e del 63% rispettivamente con 12 e 16 settimane di terapia. Nei cirrotici già trattati o intolleranti all'Interferone la Risposta è stata del 20% e del 61%.

EPATITE CRONICA C, Genotipi 2 e 3

Sofosbuvir + Ribavirina/12 o 24 sett.

In 378 soggetti mai e già trattati con o senza cirrosi



Zeuzem S et al, Hepatology 58, Suppl 1,733A,2013
Zeuzem S et al, N.Engl.J.Med 2014 May 4 [Epub ahead of print]

Fig. 60 -Soggetti mai trattati, già trattati non responsivi, con o senza cirrosi con la somministrazione di Sofosbuvir e Ribavirina ottengono nel genotipo 2 una SVR del 93% con soli 12 settimane di terapia, mentre i Pazienti con Genotipo 3 necessitano di 24 settimane di trattamento per ottenere l'85%.

Per il trattamento del Genotipo 2 abbiamo raggiunto dei risultati assai favorevoli (SVR superiore al 90%) non utilizzando l'Interferone con l'associazione di un antivirale (Sofosbuvir) e Ribavirina per un periodo di 12 settimane. I risultati appaiono assai favorevoli non solo nei soggetti mai trattati prima, ma anche in coloro che non avevano eliminato il virus con precedenti terapie.

Queste casistiche, peraltro da allargare, comprendevano anche un discreto numero di cirrosi epatiche.

Le possibilità di ottenere risposte convincenti senza l'Interferone nel genotipo 3 sembravano molto inferiori rispetto al Genotipo 2. Recentemente il prolungamento temporale fino a 24 settimane della somministrazione di Sofosbuvir e Ribavirina ha portato l'efficacia a valori importanti: 85% di SVR (pazienti senza cirrosi 91%, con cirrosi 68%)

I più comuni effetti collaterali con 24 settimane di terapia sono stati stanchezza, cefalea e prurito.

-GENOTIPO 4-

Gli studi concernenti il genotipo 4 sono stati ancora limitati.
La fig.62 riassume quelli riguardanti l'impiego del Sofosbuvir.

SOFOSBUVIR +PegIFN e Riba o +Riba

EPATITE CRONICA C, Genotipo 4 SOFOSBUVIR (SOFO) + P/R o sola RIBA IN PAZIENTI MAI o GIA' TRATTATI				
PAZIENTI	N.	SOFO + PR 12 Sett.	SOFO + RIBA 12 Sett.	SOFO + RIBA 24 Sett.
Mai e già trattati (1)	30	SVR 96%	-	-
Mai trattati (2)	28	-	SVR 79%	SVR 100%
Già trattati (2)	32	-	SVR 59%	SVR 87%

(1) Lawitz E et al., N.Engl.J.Med., 368, 1878, 2013
 (2) Ruane PJ et al., J. Hepat., 60, All.1, S503, 2014.

Fig 61- Pazienti mai trattati o non responsivi a precedente terapia hanno ricevuto Sofosbuvir e P/R per 12 settimane. L'SVR è risultato essere il 96%. E' stata anche tentata la somministrazione di Sofosbuvir + la sola Ribavirina per 12 o 24 settimane. Nei soggetti mai trattati la SVR è stata rispettivamente di 79% e 100%. Nei soggetti già trattati rispettivamente del 59% e 87%.

E' stato anche osservato che la somministrazione di *Simeprevir*+ *PegIFN* e *Ribavirina* per 12 settimane seguito dai soli PR per 12 o 36 settimane secondo la risposta in 35 soggetti mai trattati l'SVR con epatite C, genotipo 4 è stata del 83%, mentre nei già trattati è risultata la seguente: in 22 relapser 86%, in 10 Responder parziali 60% e in 40 nulli responder 40% (87) .

Un altro recente approccio terapeutico utilizzando *Sofosbuvir* + *Asunaprevir e BMS-791325* per 12 settimane in 21 pazienti mai trattati prima con epatite cronica C, sempre genotipo 4, ha evidenziato il 100% di negativizzazione del virus alla fine del trattamento (88).

Infine, associando in 86 pazienti affetti da epatite cronica C, genotipo 4, mai trattati prima *ABT/450/r e ABT-267* senza e con Ribavirina la negativizzazione del virus alla fine della terapia è stata ottenuta rispettivamente nel 98 e 100% dei casi (89).

Dovremo aspettare la pubblicazione definitiva degli ultimi 2 lavori per conoscere con precisione l'SVR. Tuttavia da tutti i dati possiamo concludere che si è in grado di trattare il Genotipo 4 assai efficacemente.

Comunque la casistica andrà aumentata e sarà interessante valutare l'aggiunta al Sofosbuvir di un altro DAA (Daclatasvir o Simeprevir o Ledipasvir) con o senza Ribavirina per 8 o 12 settimane, come è avvenuto per il Genotipo 1.

In conclusione numerosi sono i vantaggi dei nuovi farmaci ed è facile elencarli:

- Tutti i genotipi (1,2,3 e 4) sono trattabili
- I nuovi prodotti sono più efficaci di quelli impiegati oggi
- Tutti presentano meno effetti collaterali
- Si assumono per bocca
- I periodi di trattamento sono più brevi
- Si ottengono ottime risposte anche senza l'uso dell'Interferone
- Rispondono bene anche le cirrosi epatiche compensate
- Rispondono bene anche i pazienti precedentemente trattati e non responsivi
- Nel caso si debba aggiungere l'Interferone il periodo di terapia sarebbe breve.

Infine le nuove terapie si sono dimostrati attive anche in situazioni dove il trattamento risultava meno efficace e soprattutto gravato da maggiori effetti collaterali e interferenze con farmaci che i pazienti spesso sono obbligati ad assumere. Faccio riferimento in particolare alle coinfezioni HCV/HIV ed ai trapiantati di fegato. Farò solo un breve accenno, trattandosi di un argomento molto specialistico che spesso coinvolge l'Infettivologo e l'Epatologo.

Coinfezione HIV/HCV

La progressione della malattia epatica nei pazienti con entrambe le infezioni (HIV/HCV) generalmente è più rapida. Il trattamento con IFN Peghilato e Ribavirina, soprattutto nel genotipo 1 e 3 hanno dato risultati inferiori rispetto ai pazienti solo infettati con l'HCV.

Nel genotipo 1 è stata recentemente impiegata la terapia con **PegIFN** associati a **Telaprevir e Boceprevir**: i risultati sono stati buoni (90,91)), superiore a quelli osservati con la duplice terapia (PegIFN e Riba). Bisogna però avere l'accortezza di scegliere i farmaci antiHIV, evitando quelli che sono maggiormente influenzati dal Telaprevir e Boceprevir (92).

I nuovissimi antivirali, di cui abbiamo a lungo scritto stanno aprendo anche in questo numeroso gruppo di pazienti un nuovo orizzonte, carico di maggiori successi e minori effetti collaterali.

- In pazienti affetti da epatite cronica C genotipi 1, 2 e 3 coinfezzati con il virus dell'HIV mai trattati precedentemente ma in terapia con antiretrovirali per l'HIV, la somministrazione di **Sofosbuvir e Ribavirina** per 12 settimane nei genotipi 2 e 3 e 24 settimane nel genotipo 1 è stata ben tollerata e sicura e si è dimostrata efficace. La negativizzazione dell'HCVRNA alla quarta settimana di terapia è risultata essere il 96% nel genotipo 1 (109 paz. su 113) e nel genotipo 2 (25 paz. su 26) e del 100% nel genotipo 3 (41 paz. su 41). La risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo la fine della terapia è stata dal 76% all'88% nel genotipo 2 e del 67% nel genotipo 3.

- 308 pazienti mai trattati o che avevano presentato relapse in un recente trattamento affetti da infezione HIV/HCV sono stati trattati con **Faldaprevir e PegIFN+Riba** per 12 o 24 settimane seguito da 12 o 24 settimane di soli PegIFN+Riba. La SVR ottenuta è stata dell'82%.
- Potrebbe essere impiegato anche nel genotipo 1 l'associazione **Simeprevir +Peg IFN/Riba** per 12 settimane seguito dai soli PegIFN/Riba per 12 o 36 settimane. Con questa terapia è stata ottenuta, in 106 pazienti mai trattati o già trattati, una SVR del 74%.

TRAPIANTO di FEGATO

La ricomparsa del Virus dell'epatite C dopo il trapianto è universale. La ripresa dell'epatite cronica C in alcuni casi può avere un andamento progressivo, riportando i pazienti a una cirrosi epatica nel giro di 2-4 anni. Il migliore approccio sarebbe ovviamente quello di negativizzare il virus prima del trapianto. Questo scopo era quasi impossibile da ottenere con L'Interferone Peghilato e Ribavirina ed anche, per gli effetti collaterali in pazienti assai critici, con l'aggiunta del Telaprevir e Boceprevir.

Con i trattamenti privi di Interferone e, in un prossimo futuro, anche probabilmente privi della Ribavirina il quadro potrà verosimilmente cambiare totalmente.

Riporto qualche dato recente.

- 61 pazienti in lista di attesa per il trapianto di fegato sono stati trattati con **Sofosbuvir** associato a **Ribavirina** fino al momento del trapianto o fino alla 48ma settimana. Dei 39 trapiantati che avevano raggiunto un follow-up di almeno 12 settimane, nel 64% il virus è rimasto negativo dopo il trapianto (si trattava di soggetti che avevano avuto livelli sierici di HCVRNA inferiori a 25 UI/ml). La somministrazione di Sofosbuvir e Ribavirina in pazienti con cirrosi epatica prima del trapianto di fegato è sicura senza particolari effetti collaterali (a parte la comparsa di stanchezza, anemia e rash cutanei) (96).

- 40 pazienti almeno 6 mesi dopo il trapianto sono stati trattati con **Sofosbuvir e Ribavirina** per 24 settimane, 40% con cirrosi e la maggior parte già trattati. Dopo 4 settimane tutti presentavano l'HCVRNA inferiore a 25 UI/ml. Il 77% dei pazienti continuavano a mostrare il virus negativo 4 settimane dopo la sospensione della terapia. I maggiori effetti collaterali sono stati stanchezza, cefalea, artralgie e diarrea.

- 87 pazienti affetti da severa ricomparsa epatitica dopo trapianto di fegato, molti con componente colestatica, sono stati trattati con **Sofosbuvir e Ribavirina** e 30 di questi anche con Peg Interferone. Il 54% dei pazienti senza Interferone e 44% con Interferone hanno ottenuto l'SVR. Il 70% dei pazienti sono significativamente migliorati.(97)

-Riporto un caso di una comparsa, 6 mesi dopo il trapianto, di una assai grave ripresa dell'epatite C, genotipo 1b ad impronta colestatica, con comparsa di ascite. Il paziente è stata trattato con **Sofosbuvir** associato a **Daclatasvir** per 24 settimane. Dopo 4 settimane di trattamento l'HCVRNA sierico si è negativizzato, gli esami di laboratorio che erano notevolmente alterati si sono normalizzati, l'ascite è scomparsa. Il paziente ha ottenuto l'SVR (98).

- Un altro studio riguardante 12 pazienti trapiantati di fegato (11 con Genotipo 1 e 1 con genotipo 4), di cui 8 con cirrosi scompensata e 4 con grave forma colestatica sono stati trattati con **Sofosbuvir** associato a **Daclatasvir** per almeno 4 settimane (7 per oltre 12 settimane). L'HCVRNA sierico era non determinabile in 7 su 7 dopo 12 settimane. La funzione epatica è migliorata. Questa associazione si è dimostrata molto efficace in queste severe patologie senza interferire con gli immunosoppressori post-trapianto. Nonostante il miglioramento delle funzioni epatiche osservate in molti, tuttavia sono sopravvenuti dei decessi e complicazioni in questi assai gravi pazienti. Questi dati sottolineano che questa assai efficace e potente terapia deve essere iniziata prima della comparsa della grave colestasi o dello scompenso epatico (99).

CONCLUSIONI FINALI

Se avessimo dovuto scrivere prima del 2012 la terapia possibile per l'epatite cronica C avremmo risolto tutto in una sola riga :

Interferone Peghilato + Ribavirina.

Oggi cerco di riassumere, seguendo i suggerimenti dell'EASL (European Association for the Study of the Liver), le indicazioni riguardanti alcuni dei nuovi farmaci che presto avremo a disposizione.

Ovviamente tutto è migliorabile e cambiabile, considerando che nei prossimi mesi l'esperienza potrà aumentare "sul campo" ed avremo ufficialmente a disposizione altri nuovi prodotti da impiegare.

Questi suggerimenti sono stati espressi da un Panel di Esperti tenendo conto dei dati pubblicati e da quelli presentati nei recentissimi Congressi Internazionali. (EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C, Aprile 2014" Coordinatore del Panel: Pawlotsky JM; membri del Panel: Aghemo A, Dusheiko G, Forns X, Puoti M, Sarrazin C. Postgraduated Course, EASL, Londra, 9-13 aprile 2014).

Le raccomandazioni espresse hanno un triplice grado di **EVIDENZA**: **A**) molto elevata, sulla base di ampi risultati: è difficile che altri dati possano, almeno a breve, modificare tale evidenza; **B**) moderata, per cui future ricerche potranno modificare tale evidenza; **C**) scarsa, pertanto in futuro è molto probabile che possa modificarsi quanto esposto.

Inoltre la **RACCOMANDAZIONE** è di due tipi:

1)= forte; **2**)= debole.

Terapia del Genotipo 1

- Sofosbuvir + PEGIFN + Riba x 12 settimane in soggetti mai trattati o che hanno presentato precedentemente relapse (Evidenza A, Raccomandazione 1)
- Simeprevir + PEGIFN + Riba x 12 settimane seguiti da PEGIFN + Riba x 12 settimane nei mai trattati e relapser (Evidenza A, Raccomandazione 1) o per 36 settimane nei Parziali Responder e Non Responder (Evidenza B, Raccomandazione 1)
- Daclatasvir + PEGIFN + Riba x 12/24 settimane (Genotipo 1b) (terapia guidata dalla risposta). (Evidenza B, Raccomandazione 1)
- Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirina x 12 settimane (la Ribavirina è da aggiungere nei precedenti non responder e nei cirrotici) (Evidenza B, Raccomandazione 1).
- Sofosbuvir + Daclatasvir x 12/24 settimane ± Ribavirina (24 settimane nei predittivi di scarsa risposta; con RIBA nei non responder e nei cirrotici) (Evidenza B, Raccomandazione 1)
- Sofosbuvir + Ribavirina x 24 settimane (per gli intolleranti all'Interferone, nel caso non ci siano altre opzioni) (Evidenza B, Raccomandazione 2).

Terapia del Genotipo 2

- Sofosbuvir + Riba x 12 settimane (Raccomandazione A1). La terapia dovrebbe durare 18/20 settimane nei soggetti con cirrosi, specialmente se già trattati (Evidenza B, Raccomandazione 1).
- Sofosbuvir + PegIFN + Riba x 12 settimane (cirrosi e già trattati) (Evidenza B, Raccomandazione 1)

Terapia del Genotipo 3

- Sofosbuvir + PegIFN + Ribavirina x 12 settimane (Evidenza A, Raccomandazione 2).

- Sofosbuvir + Ribavirina x 24 settimane (con l'eccezione delle cirrosi già trattate) (Evidenza A, Raccomandazione 2)
- Sofosbuvir + Daclatasvir x 12/24 settimane ± Riba (24 sett per già trattati, aggiunta di Riba se presenti predittori di scarsa risposta e cirrosi) (Evidenza B, Raccomandazione 1).

Terapia del Genotipo 4

- Sofosbuvir + PegIFN + Riba x 12 settimane (Evidenza B, Raccomandazione 1)
- Simeprevir + PegIFN + Riba x 12 settimane seguito da PegIFN x 12 /36 settimane (36 nei responder parziali o non responder) (Evidenza B, Raccomandazione 1).
- Daclatasvir + PegIFN + Riba x 12/24 settimane (terapia guidata dalla risposta) (Evidenza B, Raccomandazione 1).
- Sofosbuvir + Simeprevir x 12 settimane ± Ribavirina (Ribavirina nei cirrotici e nei non responder) (Evidenza B, Raccomandazione 2).
- Sofosbuvir + Daclatasvir x 12/24 settimane ± Riba (24 in già trattati e Ribavirina nella cirrosi e nei non responder) (Evidenza B, Raccomandazione 2).
- Sofosbuvir + Riba x 24 settimane per intolleranti all'Interferone (Raccomandazione C2).

Ho l'impressione che questa tabella dovrà continuamente essere modificata sia per la dilatazione degli studi con allargamento delle casistiche, sia per l'aggiunta di farmaci ancora più efficaci, con minori effetti collaterali e che otterranno risposte definitive in tempi più brevi.

La figura 62 cerca di prevedere il futuro dei prossimi 3 anni.

EVOLUZIONE DELLA TERAPIA PER L'EPATITE CRONICA C

Data	Terapia	Durata terapia	Effetti collaterali	SVR
Fino al 2012	PEGIFN + RIBA	24-48 sett.	Frequenti	50%
2012-2013	DAA I generazione + PEGIFN e RIBA	24-48 sett.	Molto più frequenti	<70%
2014	DAA II generazione + PEGIFN e RIBA o RIBA	12 sett.	Moderati	>80%
2015	Associazione 2-3 DAA ± RIBA	8-12 sett.	Assai moderati	>90%
2016-2017	Associazione 2-3 DAA	6-8 sett.	Ancor più moderati	>90%

Fig.62- Previsione dei prossimi approcci terapeutici

Com'è attualmente la situazione riguardante i farmaci più citati?

Premetto che esistono due importanti Agenzie, una negli Stati Uniti e l'altra in Europa per la valutazione e la commercializzazione dei Farmaci. La prima è la **FDA** (Food and Drug Administration) e la seconda l'**EMA** (European Medicines Agency).

Quando L'EMA approva il farmaco tutte le Nazioni Europee dovrebbero approvarlo entro 90-100 giorni.

In Italia poi esiste l'**AIFA** (Agenzia Italiana del Farmaco per l'approvazione e la messa in commercio dei nuovi prodotti).

Riassumo la situazione attuale:

TELAPREVIR (Vactrelis della Vertex). In Italia dal 2013 somministrabile con il SSN.

BOCEPREVIR (Incivo della Merck). In Italia dal 2013, somministrabile con il SSN.

SOFOSBUVIR (Sovaldi della Gilead). Approvato dalla FDA dicembre 2013 e dall'EMA gennaio 2014 (è in commercio negli USA, Canada, Australia, Inghilterra, Svezia, Francia, Germania, Svizzera, ecc.)

SIMEPREVIR (Olisio della Jansen) approvato dalla FDA novembre 2013 e dall'EMA gennaio 2014.

DACLATASVIR (della Bristol-Mayers Squibb) richiesta approvazione aprile 2014.

ASUNAPREVIR (della Bristol-Mayers Squibb) richiesta approvazione aprile 2014.

FALDAPREVIR (della Boheringer-Ingelheim), farmaci considerati di molto interesse dalla FDA ed EMA, concessa dall'EMA valutazione accelerata novembre 2013.

ABT-450/r, ABT-0267 (OMBITASVIR), ABT-333 (DASABUVIR), tutte della ABBVIE, richiesta approvazione alla FDA ed EMA, maggio 2014.

MK 5172 (della Merck) considerata terapia molto innovativa dall'EMA, ottobre 2013.

Oggi, 30 maggio 2014, termino questo compendio riguardante i farmaci nuovi che sono comparsi o stanno per comparire e che cambieranno completamente il trattamento dell'Epatite C.

ULTIMA RIFLESSIONE

In questa rassegna sono stati riportati molti dati, tante percentuali con risultati estremamente favorevoli. Inoltre gli effetti collaterali dei nuovi farmaci sembrano facilmente sopportabili.

Da quando i giornali hanno iniziato a riportare, con sempre maggiore enfasi, queste novità che sembravano rincorrersi, nel giro di pochi mesi hanno tutti sottolineato con un'enfasi ancora maggiore i costi di questi trattamenti rivoluzionari. Persino nel nome del farmaco più rappresentativo (SOvalDI) si può leggere la parola SOLDI!

Dal 2005 tengo un Forum riguardante le malattie del Fegato sul Corriere della Sera "on line", nella sezione Salute (<http://forum.corriere.it/fegato>) e da allora ho ricevuto circa 6000 domande.

Negli ultimi 12 mesi ho sempre più notato nei pazienti aumentare, accanto alla gioia per le nuove scoperte, anche la preoccupazione di non poter usufruire di questi farmaci: tutti giustamente si chiedono quando avremo a disposizione con il SSN le nuove terapie e quali scelte saranno fatte.

Cerco di dare alcune risposte telegrafiche, premettendo che le date potrebbero essere (di poco) differenti.

Entro giugno-dicembre sarà possibile cominciare ad avere anche in Italia alcuni farmaci (in particolare il Sofosbuvir e forse anche il Simeprevir e il Daclatasvir) che ovviamente saranno dati nei Centri Specialistici.

Chi dovrebbe essere trattato? La mia risposta è semplice:

TUTTI coloro che potrebbero averne un beneficio significativo.

Certamente non tutti immediatamente: ciò non sarebbe possibile .

Bisogna considerare che un paziente con scarsa attività infiammatoria e soprattutto scarsa-presenza di fibrosi nel fegato può tranquillamente aspettare 2-3 anni senza alcun problema. Anzi, si avranno dei vantaggi: avremo a disposizione altri antivirali, evitando l'uso dell'Interferone ed anche della Ribavirina, si potrà completare la terapia in meno settimane e la concorrenza fra le Case Farmaceutiche ridurrà di gran lunga i prezzi. All'inizio dovranno avere la priorità forme più gravi con fibrosi più avanzata e con cirrosi, in pazienti già trattati che non hanno risposto a precedenti terapie e coloro per cui l'impiego dell'Interferone è del tutto controindicato e, ovviamente i confettati HIV/HCV e i trapiantandi e i trapiantati di fegato.

Ritengo che intorno al 2020 l'epatite C in Italia potrà essere eradicata; a questo scopo è fondamentale che si scoprano anche i numerosi pazienti che ancora ignorano di essere portatori del virus, considerando che anche forme avanzate di malattie epatiche raramente danno disturbi importanti. Infine il passo successivo dovrà essere la messa a punto di un valido vaccino. In questo modo sarà vinta non solo l'epatite B con il vaccino che usiamo da decenni, ma anche l'epatite C.

A quel punto gli Epatologi insieme a tanti altri specialisti (soprattutto Cardiologi, Diabetologi e Dietologi) si dovranno occupare di quella patologia che nel mondo Occidentale è chiamata l'epidemia del ventunesimo secolo: la steatosi e la steatoepatite che rappresenta una piccola parte della cosiddetta sindrome metabolica: fanno loro ottima compagnia l'obesità, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari, ed altro. Ma di ciò ne parleremo un'altra volta.

BIBLIOGRAFIA

1. Marcellin P, *J Hepatol*, 31, suppl. 1, 9-16, 1999.
2. Seef LB et al., *Clin.Liver Dis.* 7, 261-287,2003.
3. Working Group , *J Clin Pharmacol*, 44,22-29, 2004.
4. Lavanchy, D. *Liver Int.* 2009; 29: 74–81
5. Shepard, CW et al., *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 558–567
6. Stroffolini T et al., *Ital J Gastroenterol*, 27, 235-238, 1995.
7. Bellentani et al. *Hepatology*, 20, 1442-1449, 1994.
8. Mazzeo C. et al., *Gut*, 52, 1030-4, 2003.
9. Osella AR et al., *J.Hepatol.* , 27, 30-35, 1997.
10. Raffaele A et al *Eur. J.Epidemiol.* 17, 41-46, 2001.
11. Guadagnino V et al., *Hepatology*, 26, 1006-1011, 1997.
12. Kondili LA et al., *Gut*, 50, 693-696, 2002.
13. Maio G et al., *J.Hepatol.*, 33, 116-120, 2000.
14. Di Stefano R et al., *J.Med. Virol.*, 67, 339-344, 2002.
15. Pendino GM et al., *Hepatology*, 41, 1151-1159, 2005.
16. Loviselli A et al., *J.Endocrinol.Invest.* 22, 660-665, 1999.
17. Raykim W, Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microb. Infect*, 4, 1219-1225, 2002.
18. Poynard T. et al., *Viral hepatitis C, Lancet* , 362, 2095-2100, 2003.
19. Choo QL et al *Science*, 244, 359-362, 1989.
20. Di Bisceglie AM et al., *Hepatology*, 36, S121-S127, 2002.
21. Kjaergard L et al., *BMJ.* 323, 1151-1155, 2001.
22. Mchutchison JG et al., *Sem Liver Dis*, 19, 57-65,1999.
23. Manns MP et al., *Lancet*, 358, 958-965, 2001.
24. Fried MW et al., *N Engl J Med*, 347, 975-982, 2002.
25. Hadziyannis SJ et al., *Ann Intern Med*, 140, 5, 346-355, 2004.
26. Zeuzem S et al., *J Hepatol*, 40, 993-999, 2004.
27. Kamal SM et al., Peginterferon alfa 2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4. impact of treatment duration and viral, *Gut*, 54, 858, 2005.
28. Cornberg M et al, Hepatitis C standard of care, In *Hepatology: a clinical textbook. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarazin, Vedemeyer Editors*, pag171-195, 2010.
29. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C, recommendations from an AISF/SIMIT SIMAST , Expert opinion Meeting, *Dig. Liver Di*, 42, 81-91-2010:

30. Ghany MG "An Uptade for treatment of Genotype 1, Hepatology 54,1441,2011
31. EASL Clinical practice guideline: management ho Hepatitis C virus infection" J Hepatol 55,245-264,2011
32. Lee SS et al., J.Hepatology, 37, 500-506, 2002.
33. Berg T et al., Hepatology, 37, 600-609, 2003.
34. Ferenci P Semin Liver Dis., 24 suppl 2, 25-31, 2004.
35. Antunez I et al., Pr Health Sci J, 23, suppl 2, 57-80, 2004.
36. Xie I et al., Hepatology Pancreat Dis Int., 4, 213-214, 2005.
37. Akuta N et al., J.Med. Virol., 78, 83-90, 2006.
38. Mimh U et al., Aliment Pharmacol Ther. 28, 1043-1054, 2006.
39. Foster GR et al., Scand. J. Gastroenterol., 42, 247-255,2007.
40. Nachnani JS et al Indian J Gastroent ,26,279-82, 2007.
41. Shirakawa H et al., Hepatology, 48, 1753-1760, 2008.
42. Reddy KR et al., J.Viral Hepatol, 16, 724-731 2009.
43. Kurosaki M. et al., Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. J. Gastroenterol, 46, 401, 2011.
44. Moauss S et al., J. Viral Hepat. 18,81, 2011.
45. Shin SR et al., J.Gastroenterol.Hepatol, 25 , 957, 2010.
46. Moraes Coelho HS, Ann.Hepatol. 9, suppl., 54-60, 2010.
47. Muir A et al., N.Engl.J.Med., 350 , 2205-2221, 2004.
48. Muir AI et al., J.Viral Hepatol., 18, 134, 2011.
49. Suppiah V et al., Nat Genet, 41, 1100-1104, 2009.
50. Tanaka Y et al., C. Nat Genet 41, 1105-1109, 2009.
51. Ge D et al Nature 461, 399-401, 2009.
52. Thomas DL et al., Nature 461, 798-801, 2009.
53. Rauch A et al., Gastroenterology 138, 1338-1345, 2010.
54. Rallon NI et al., AIDS 24, F23-29, 2010.
55. McCarthy JJ et al., Gastroenterology 138, 2307-2314,2010.
56. Thompson AJ et al., Gastroenterology 139, 120-129, 2010.
57. Stattermayer AF et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 9, 344,2011.
58. Sarrazin C et al., J hepatol, 54, 411, 2011.
59. Mangia A et al., Gastroenterology 139, 821-827, 2010.
60. Grebely J. et al., 52, 1216-1224, 2010.
61. Aparicio E et al., PLoS One 5, e13771, 2010.
62. Pineda JA et al., Clin Infect Dis 51, 788-795, 2010.
63. Tillmann HL et al., Gastroenterology 139, 1586-1592, 2010.

64. Fukuhara T et al., *C. Gastroenterology* 139, 1577-1585, 2010.
65. Montes-Cano MA et al *Hepatology*, 52, 33, 2010
66. Mangia A et al., *J Hepatol*, 52, Suppl 1, S452, 2010.
67. Darling JM et al., *Hepatology*, 53, 14, 2011
68. Hayes CN et al., *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 9, 406, 2012).
69. Mangia A et al., *Gastroenterology* 139, 821-827, 2010).
70. Sharma S. D. *Indian J Med Res*, 131, 17, 2010
71. Hong Z, Cameron CE *Progr Drug Res* 59, 41, 2002.
72. Crotty S et al., *Nat med* 6, 1375, 2000.
73. Moradpour D et al., *Nat Rev Microbiol*, 5, 453-463,2007
74. Okamoto K et al., *J. Virol* 78, 6370-6380, 2004.
75. Zeisel MB et al, *J Hepatol*,54, 566,576, 2011)
76. Krekulova L et al *Folia Microbiol* 51, 665-680, 2006;
77. Moradpour D, Penin F *Curr Top Microbiol Immunol*, 369,113-142, 2013.
78. Penin F et al., *Hepatology*, 39,5-19,2004
79. Kriegs M *J Biol Chem* 284,28343, 2009.
80. Gale M Jr, Foy EM, 2005 Aug 18;436, 939-45, 2005
81. Sung VM et al *J Virol.*,77, 2134, 2003.
82. Pachiadakis I et al., *Lancet Infect Dis.* 5, 296-304, 2005
83. Mc Govern B et al., *Hepatology*, 48, 1700-1712, 2008.
84. Hezode C et al., *J Hepatol*, 59,434, 2013.
85. Lin MV, Chung R., *Clinical Liver Dis*, 3,65, 2014.
86. Emerson J et al., *Hepatology*, 56, suppl.1, 259A, 2012.
87. Moreno C et al., *J Hepatol*, suppl 1, S535, 2014.
88. HassaneinT et al., *J Hepatol.*, 60, Suppl 1, S472, 2014.
89. Hezode C et al., *J Hepatol.*, 60, Suppl 1, S24, 2014.
90. Sulkowski MS et al., *Ann Intern Med*, 159, 86, 2013.
91. Sulkowski MS et al., *Lancet Infect Dis*, 13, 597, 2013.
92. Kiser JJ et al. *Hepatology* 55, 1620, 2012.
93. Sulkowski MS et al., *Hepatology*, 58, suppl 1, S313A, 2013.
94. Dieterich D et al., *J Hepatol*, 60, Suppl 1, S458, 2014.
95. Dieterich D et al., *EACS*, 14th European Aids conference, 16-19 ottobre 2013, Brussels, abstract PS9/5, 2013.
96. Curry MP et al., *Hepatology*, 58, Suppl 1, S314A, 2013.
97. Forns X et al., *J Hepatol*, 60, Suppl 1, S26, 2014.
98. Fontana RJ et al., *Amer J Transplant*, 13, 1601, 2013.
99. Pellicelli AL et al., *J Hepatol*, 60, Suppl 1, S532, 2014.

Abbreviazioni e Glossario

Acido nucleico= catena di nucleotidi contenente l'informazione genetica; si distingue in acido deossiribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA).

AE=Adverse Event=eventi avversi.

Alleli= componente di una coppia di geni (omologhi) responsabili di forme alternative di una stessa caratteristica. Due alleli possono essere uguali (l'organismo è omozigote per quel carattere) oppure diversi (eterozigote).

ALT (GPT)= alanine aminotransferase=alanina amino transferasi (transaminasi glutamico ossalacetica).

Aminoacido= molecola organica essenziale alla vita. Ne esistono 20 diversi aminoacidi che unendosi costituiscono le proteine.

Anticorpi= sono proteine prodotte dai linfociti B in risposta a sostanze estranee entrate nell'organismo (Antigeni) che si legano a queste sostanze per proteggere l'organismo stesso. Fondamentali per la difesa dalle infezioni.

Antigene= ogni sostanza estranea all'organismo che provochi la produzione di un anticorpo specifico (es. virus, batteri).

BMI=Body MASS Index= indice di massa corporea.

BOC= Boceprevir.

Cellule=Le cellule sono i mattoni fondamentali di tutti gli esseri viventi. Essi forniscono la struttura per l'organismo, prendono nutrienti dal cibo, convertono tali nutrienti in energia e svolgono funzioni specializzate. Le cellule contengono anche materiale ereditario dell'organismo e possono fare copie di se stesse.

Citoplasma=all'interno delle cellule il citoplasma è costituito da un fluido gelatinoso (chiamato citosol) limitato da una membrana esterna. Vi si trova in esso il reticolo endoplasmico dove avviene la sintesi proteica.

Codice genetico= successione delle basi azotate lungo la catena di DNA. Codificano gli aminoacidi attraverso triplette di basi (presenti nei nucleotidi). Ciascuna tripletta produce un aminoacido specifico inserendolo in una catena proteica.

Codificare= produrre; utilizzando i codoni la tripletta di basi azotate è in grado di assemblare gli aminoacidi con conseguente formazione di una proteina.

Codone= tripletta.

CPGs=Clinical Practice Guidelines= Pratiche linee guida cliniche.

CYP3A4 =Cytochrome p4503A4= Citocromo p4503A4.

DAA=Direct-Acting Agente= Agente Antivirale Diretto.

DNA=acido deossiribonucleico: contiene le informazioni genetiche necessarie alla sintesi delle proteine, molecole indispensabili per lo sviluppo ed il corretto funzionamento della maggior parte degli esseri viventi. Il DNA è costituito da un insieme di Nucleotidi (vedi).

DVR=Delayed Virological Response = Ritardata risposta virologica (consiste nel calo dell'HCVRNA rispetto all'inizio dopo 12 settimane di terapia con riscontro di HCVRNA negativo dopo 24 settimane).

EMA= European Medicine Association= Associazione Medica Europea, deputata all'approvazione dei farmaci.

Enzimi=sono proteine che svolgono, accelerandole, quasi tutte le reazioni chimiche e biochimiche dell'organismo.

Epo=erythropoietin=Eritropoietina. Aumenta la produzione dei globuli rossi.

eRVR=extended Rapid Virological Response= estesa rapida risposta virologica (consiste nella negativizzazione dell'HCVRNA 4 settimane dopo l'inizio della terapia e la conferma di negatività 12 settimane dopo l'inizio della terapia o altro periodo).

EVR= Early Virological Response = risposta virologica precoce (consiste nel riscontro di HCVRNA negativo 12 settimane dopo l'inizio della terapia).

FDA=Food and Drug Administration =Amministrazione per il cibo e i farmaci, è deputata negli USA all'approvazione e commercializzazione dei farmaci.

G-CSF=Granulo Cute Colony Stimulatin Factor= fattore stimolante i granulociti.

Genoma= Insieme di geni presenti nelle cellule di un essere vivente o di un virus.

HAART=Higly Active Antiretroviral Therapy= terapia altamente attiva contro i retrovirus (Virus HIV).

HBV=Hepatitis B Virus= Virus dell'Epatite B.

HCC=Hepatocellular carcinoma= Carcinoma epatocellulare.

HCV=Hepatitis C Virus=Virus dell'Epatite C.

HCVRNA=RNA del virus dell'Epatite C.

HIV=Immunodeficiency Virus= Virus dell'Immunodeficienza.

IDU=Intravenousinjecting Drug Use=uso di droghe iniettate per via venosa.

IFN= Interferone.

IU=International Unit= Unità Internazionali.

LSM=Liver Siffness Measurement= misura della durezza del fegato (in genere si riferisce al Fibroscan).

LT=Liver Transplantation=trapianto di fegato.

NR= Non Responder.

Non Responder= Paziente con risposta virologica nulla = Paziente che ha un calo dell'HCVRNA inferiore a 2 logaritmi 12 settimane dopo l'inizio della terapia.

NUC=Nucleos(t)ides analoghes=Analoghi Nucleos(t)idici, .

Nucleo=Il nucleo funge da centro di comando della cellula, inviando indicazioni alla cellula a crescere, maturare, dividersi o morire. Ospita anche il DNA, il materiale ereditario della cellula.

Nucleotidi= Sono i “mattoncini che, messi insieme, costituiscono il DNA, localizzato nel nucleo delle cellule di tutti gli esseri viventi. I componenti di ogni nucleotide sono: l'acido fosforico (uguale in tutti i nucleotidi), uno zucchero, deossiribosio (uguale in tutti i nucleotidi) e infine una base azotata (Adenina o Citosina o Guanina o Timina). I nucleotidi costituiscono anche l'RNA, che si differenziano dai nucleotidi del DNA in quanto lo zucchero è il Ribosio e non il deossiribosio e la base azotata Timina è sostituita dall'Uracile.

Null response= Risposta virologica nulla = Non Responder.

P/R= Interferone Peghilato e Ribavirina.

Partial Response = Risposta parziale = Risposta virologica parziale = paziente4e

che ha un calo dell'HCVRNA quantitativo superiore a 2 logaritmi 12 settimane dopo l'inizio della terapia, ma non negativizza mai il virus-

Parziale risposta= Partial Response paziente con risposta parziale (vedi Virological partial response) .

Paziente relapser o con relapse= relapse.

PegIFN/RBV o Riba=Peghilated Interferon-alpha and Ribavirin=Interferone peghilato alfa e ribavirina.

PI=protease inhibitor=inibitore della proteasi.

PR= P/R

Proteina=Le proteine sono grandi molecole complesse che svolgono molti ruoli critici nell'organismo. Fanno maggior parte del lavoro in cellule e sono necessari per la struttura, la funzione e la regolazione dei tessuti del corpo e degli organi. Le proteine sono costituite da centinaia o migliaia di unità più piccole chiamate aminoacidi. Ci sono 20 diversi tipi di aminoacidi che possono essere combinati variamente per produrre le diverse proteine.

Relapse= Ricaduta= Paziente che presenta HCVRNA non determinabile alla fine del trattamento, ma l'HCVRNA ritorna determinabile successivamente, non ottenendosi l'SVR,

Real-life studies= studi (o ricerche) nella vita reale.

Replicazione virale= riproduzione.

RGT= Response-Guided Therapy =terapia guidata dalla risposta.

Riba=Ribavirina.

RNA=(vedi Nucleotidi per la composizione). Generalmente aiuta il DNA per trasmettere nella cellula le informazioni dal nucleo al citoplasma dove vengono sintetizzate le proteine. Alcuni virus (come l'HIV, l'HCV, quello dell'influenza, del raffreddore, ecc.) sono costituiti da RNA e non da DNA.

RVR= Rapid Virological Response= rapida risposta virologica (consiste nel riscontro di HCVRNA negativo 4 settimane dopo l'inizio della terapia).

SOC- Standard of care= Cura Standard.

Stopping Rule=regole che inducono lo stop del trattamento (vedi RGT).

SVR=Sustained Virological Response= Risposta Virologica Sostenuta. Un paziente la ottiene se presenta HCVRNA negativo 24 settimane dopo la sospensione del trattamento. Con i nuovi farmaci sono sufficienti 12 settimane dopo la fine della terapia. L'SVR significa che in futuro ci sono circa 99% di probabilità che il virus non ricompaia.

TE= Transient Elastography= Fibroscan.

TSH=Thyroid stimulating hormone=ormone stimolante la tiroide.

TVR=Telaprevir.

Virione= è un singolo esemplare completo di virus. Spesso è sinonimo di virus.

Virological null response=risposta virologica nulla=Non Responder.

Virological partial response= risposta virologica parziale= Partial Response.

Virological relapse: relapse.