

Un fallimento annunciato, ma obbligato. An announced but compulsory failure.

Barbara Menzagli, Raffaella Visonà

Dipartimento di Malattie Infettive, ASST Valle Olona, Ospedale di Busto Arsizio

Riassunto

La terapia con farmaci agenti direttamente sul virus (DAA) ha sicuramente cambiato la storia dell'approccio farmacologico all'epatite C.

I farmaci disponibili hanno potenzialità straordinarie, essendo in grado di inibire potentemente i cicli replicativi virali e quindi di garantire tassi di successo virologico vicini al 100%. Esiste tuttavia una quota di pazienti (circa il 5%) che potrebbe andare incontro a fallimento virologico con la creazione di virus resistenti non solo alla terapia effettuata, ma anche ad altri farmaci. La maggior parte di questi fallimenti sono spesso annunciati, essendo mancate le condizioni virologiche per un'impostazione terapeutica adeguata alle caratteristiche del virus e della malattia specifica (caratteristiche di replicazione del virus, della differenza tra i diversi genotipi, dell'importanza della viremia elevata, presenza al baseline pre-terapia di mutazioni) e basata solo sul quadro epatico come elemento discriminante della durata della terapia e dell'uso di ribavirina.

La maggior parte dei pazienti falliti sono relapser e quindi probabilmente sarebbe bastato un trattamento prolungato e/o l'uso di ribavirina, per garantire il raggiungimento virologico in una percentuale di pazienti maggiore.

Abstract

Direct antiviral Therapy (DAA) has definitely changed the history of the pharmacological approach to hepatitis C. Available drugs have extraordinary potentials, being able to potentially inhibit viral replication cycles and thus ensure virological success rates close to 100%.

There is, however, a share of patients (around 5%) who may experience virologic failure by creating resistant viruses, not only for the therapy but also for other drugs.

Most of these failures are often announced, lacking the virological conditions for a therapeutic approach adequate to the characteristics of the virus and the specific disease (viral replication characteristics, difference between the different genotypes, the importance of high viremia, the presence of the baseline pre-therapy of mutations) and based only on the evaluation of the hepatic disease as a discriminating element of the duration of therapy and the use of ribavirin.

Most failed patients are relapsers, and therefore they would probably need prolonged and / or the use of ribavirin, to ensure virological achievement.

Autore per la corrispondenza:

Barbara Menzagli
Dipartimento di Malattie Infettive, ASST Valle Olona, Ospedale di Busto Arsizio
Via Arnaldo da Brescia 1, 21052 Busto Arsizio (VA) - Italia
Phone: +39 0331 699511
barbaramenzagli@libero.it

Keywords:

HCV, therapeutic failure, DAA

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(2): 48-50

DOI: 10.19198/JHA31430

Introduzione

La terapia con farmaci agenti direttamente sul virus (DAA) ha sicuramente cambiato la storia dell'approccio farmacologico all'epatite C.

I farmaci disponibili hanno potenzialità straordinarie, essendo in grado di inibire potentemente i cicli replicativi virali e quindi di garantire tassi di successo virologico vicini al 100% (1).

Esiste tuttavia una quota di pazienti (circa il 5%) che potrebbe andare incontro a fallimento virologico con la creazione di virus resistenti non solo alla terapia effettuata, ma anche ad altri farmaci (2).

La maggior parte di questi fallimenti sono spesso annunciati, essendo mancate le condizioni virologiche per un'impostazione terapeutica adeguata alle caratteristiche del virus e della malattia specifica e basata solo sul quadro epatico come elemento discriminante della durata della terapia e dell'uso di ribavirina (3).

La maggior parte dei pazienti falliti sono relapser e quindi probabilmente sarebbe bastato un trattamento prolungato e/o l'uso di ribavirina, per garantire il raggiungimento virologico in una percentuale di pazienti maggiore.

Oggi abbiamo numerose scelte terapeutiche di prima linea sia in termini di farmaci che di durata che di uso di ribavirina. Il mantenere un approccio conservativo, utilizzando terapie efficaci, di durata adeguata e con ribavirina ovunque ritenuto opportuno o necessario, permette di ridurre ulteriormente i tassi di fallimenti e di diminuire il rischio di addentrarsi nei meandri delle terapie di seconda linea, ancor oggi alquanto indaginoso e complesse. Esse infatti sono difficili da gestire, per una serie di ragioni. In primis, il virus tende a sviluppare resistenze ai farmaci utilizzati. Tale resistenza si estende spesso ad altri farmaci della stessa classe, talvolta precludendo opzioni terapeutiche realmente efficaci.

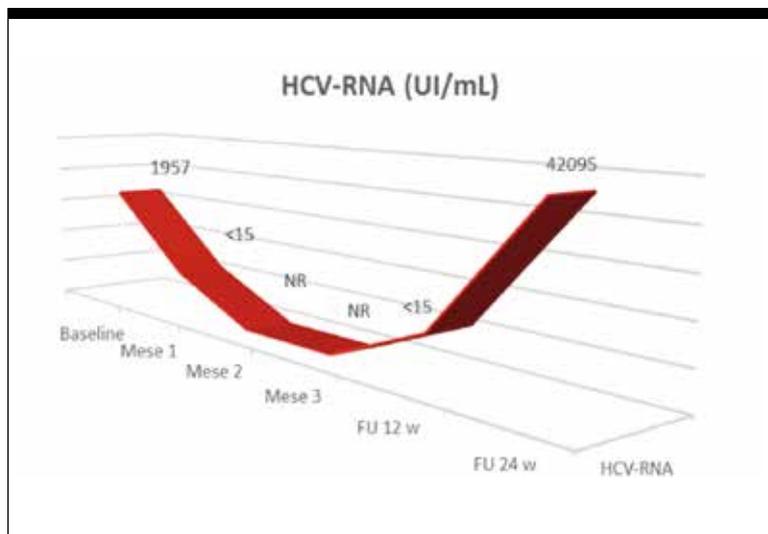


Figura 1. Andamento HCV-RNA.

Il cambio di classe di farmaci, inserendo un inibitore di NS3, potrebbe essere problematico in tutti quei pazienti che, per malattia avanzata (Child B e C) non possono utilizzare tali farmaci in condizioni di sicurezza (4). La progressione di malattia, pertanto, in pazienti con fallimento virologico, può diventare una condizione di estrema difficoltà ai fini della potenziale guarigione dal virus.

Va anche considerato che i dati prodotti a fini registrativi con le nuove combinazioni terapeutiche non sempre sono riproducibili nella pratica clinica dei pazienti falliti alla prima linea di trattamento. Sono pertanto da considerare terapie di seconda linea non convenzionali, basate su associazioni di farmaci guidate dal test di resistenza (5). Va segnalato che la rimborsabilità di combinazioni terapeutiche non convenzionali é a volte incompleta, legata ad una legislazione finora mirata in prevalenza all'impostazione terapeutica di prima linea.

Case report

A giugno 2015 faccio la conoscenza del signor C.F., uomo caucasico, di 57 anni, inviato dall'epatologia di Tradate per valutare un possibile avvio di terapia con i nuovi antivirali diretti.

In anamnesi il paziente riferiva:

- appendicectomia;
- pregressa epatite da virus dell'epatite B (HBV);
- 2010 colecistectomia post colecistite complicata con pancreatite acuta;
- microlitiasi renale ;

- broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con bronchiti ricorrenti;
- epatite cronica da HCV (genotipo 1 b) nota dal 1997 ed evoluta in cirrosi; effettuato primo ciclo terapeutico con perginterferone (PEG-INF)+ribavirina per 12 mesi nel 2004, con risposta virologica lenta e successivo relapse; nel 2008 avviato un secondo ciclo con PEG-INF+ribavirina sospeso precocemente per inefficacia ed intolleranza soggettiva (IL28 TC). Dal 2006 evoluzione cirrogena della patologia epatica e riscontro di ipertensione portale; due episodi di ematemesi da rottura di varici nel gennaio e giugno 2008 e successivamente nel gennaio 2011, nonostante la terapia impostata ed assunta regolarmente con propanololo.

Nel giugno 2011 si decideva per posizionamento di shunt porto-sistemico transgiugulare (TIPS).

A dicembre 2013 veniva per la prima volta valutato presso il centro Trapianti di Bergamo; la stabilità del quadro clinico (MELD <15, Child A6) escludeva la possibilità che venisse inserito in lista d'attesa.

Il paziente continuava controlli periodici (ecografici, esofagogastroduodenoscopia, esami ematici) nell'attesa di poter avviare la terapia con regimi IFN-free.

A settembre 2015, dopo rivalutazione collegiale del paziente, in accordo con il centro trapianti, si decideva avvio di terapia con ledipasvir/sofosbuvir+ribavirina per un totale di 12 settimane.

Si riteneva tale regime il più sicuro considerando il CHILD del paziente (B7), le interazioni farmacologiche ed il genotipo (ricontrollato subito prima dell'avvio della terapia).

Il paziente terminava la terapia senza grosse problematiche e con esami ematochimici sostanzialmente stabili; si assisteva a precoce (week 2) negativizzazione della carica virale (Roche Taqman limit 15 U/ml) che si manteneva tale fino al termine del regime terapeutico.

Il controllo virologico a 12 settimane dal termine della terapia antivirale risultava sempre inferiore a 15 U/ml, ma a 24 settimane si assisteva ad un relapse (Figura 1).

Veniva prontamente eseguito un test di resistenza che mostrava presenza di 31M, 92E e 170I, rendendo zoppicanti sia trattamenti con NS5A che con inibitori della proteasi (Figura 2).

Il paziente resta un CHILD B, con una situazione clinica stabile, ma assolutamente precaria.

Quali opzioni terapeutiche restano valide per questo paziente?

Discussione

Questa e' una situazione che purtroppo é figlia dei vincoli nei quali ci muoviamo, in cui un paziente altamente complesso come questo (Child B), fa un trattamento assolutamente incongruo (12 settimane + ribavirina), ma in linea con quanto siamo "obbligati" a fare....cronaca di un fallimento annunciato.

Il paziente ha una bassa carica virale, ma e' un Child B, ad alto rischio di ulteriore fallimento e con un possibile problema clinico a breve termine. Il ritrattamento dovrà di sicuro durare 24 settimane e dovrà essere accompagnato da ribavirina.

Per quanto riguarda la scelta delle migliori molecole da utilizzare si pongono vari problemi ed ostacoli.

Bisogna escludere 3D, che nel child B è sconsigliata per la maggior tossicità.

Pensando ad un approccio on label l'unica possibilità potrebbe essere l'utilizzo di sofosbuvir e daclatasvir, ma le probabilità di successo non sono altissime.

Sull'off label si potrebbe valutare l'opzione elbasvir/grazoprevir + sofosbuvir, che però resta sconsigliata nel Child B.

L'altra opzione potrebbe essere sofosbuvir+valpatasvir, anche se non ci sono ancora chiare evidenze riguardo l'efficacia di velpatasvir con queste mutazioni in NS5A. Ovviamente accompagnato da ribavirina e per 24 settimane.

Questo caso clinico dovrebbe far pensare a quanto molto spesso le nostre scelte terapeutiche siano limitate ed al fatto che forse, in casi selezionati, la libertà decisionale del medico sia indispensabile. ■

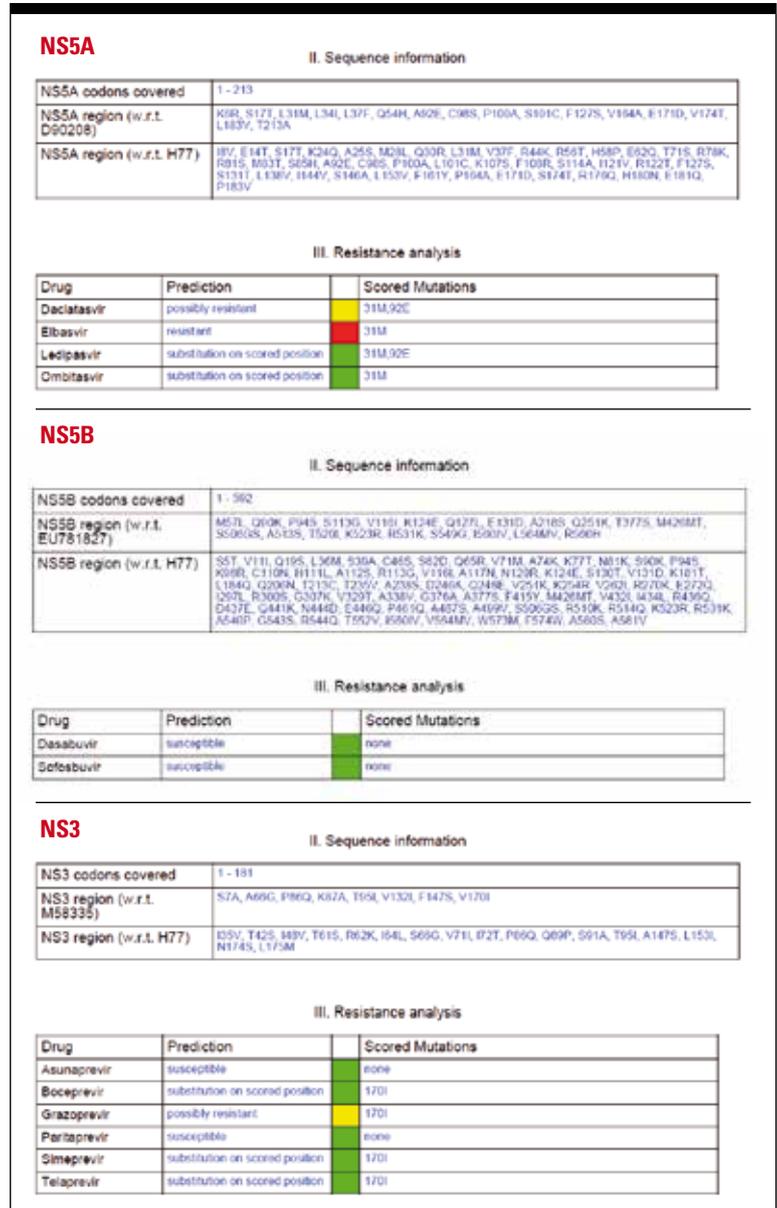


Figura 2. Test di resistenza.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Ambrosio R, Degasperis E, Colombo M, Aghemo A. *Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C?* Curr Opin Virol. 2017; 24: 31-7.
2. Sarrazin C. *The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice.* J Hepatol. 2016; 64: 486-504.
3. Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens.* Gastroenterology 2016; 151: 70-86.
4. *European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.* J Hepatol 2017; 66: 153-94.
5. Viganò M, Perno CF, Craxi A; *AdHoc (Advancing Hepatitis C for the Optimization of Cure) Working Party. Treatment of Hepatitis C virus infection in Italy: A consensus report from an expert panel.* Dig Liver Dis 2017; doi: 10.1016/j.dld.2017.03.027.