

# JHIA

## Journal of HIV and Ageing

- Pag 24 | Trattamento dell'epatite C nel 2016: molte luci e qualche ombra  
| *Giuliano Rizzardini*
- Pag 26 | Infezione da HCV: quale differenza di approccio in politica sanitaria se l'obiettivo è la guarigione  
| *Lucrezia Ferrario*
- Pag 33 | Infezione da HCV nel paziente dializzato: le nuove cure nei pazienti "difficili"  
| *Barbara Menzaghi*
- Pag 38 | Uno sguardo ai fatti. Rischio di epatocarcinoma in pazienti HCV dopo terapia con DAA  
| *Laura Ambra Nicolini*
- Pag 41 | Viremia residua e SVR in due pazienti con coinfezione da HIV-HCV.  
| *Carlo Magni*

Rivista Scientifica Trimestrale

2016 giugno

[www.jhamagazine.net](http://www.jhamagazine.net)

2

abbvie

HCV

UNA SFIDA GLOBALE  
UN IMPEGNO DURATURO

LA NOSTRA MISSION È AVERE  
UN IMPATTO SIGNIFICATIVO  
SULLA VITA DEI PAZIENTI.

[www.abbvie.it](http://www.abbvie.it)

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE  
2016 Volume 1 – Numero 2 - Giugno 2016

### Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Lecco  
Antonio Di Biagio, Genova  
Paolo Maggi, Bari  
Tiziana Quirino, Busto Arsizio (VA)

### Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania  
Giordano Madeddu, Sassari  
Giancarlo Orofino, Torino  
Giovanni Penco, Genova  
Giuseppe De Socio, Perugia  
Canio Martinelli, Firenze  
Giustino Parruti, Pescara  
Francesca Vichi, Firenze

### Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma  
Stefano Bonora, Torino  
Anna Maria Cattelan, Padova  
Paola Cinque, Milano  
Simona Di Giambenedetto, Roma  
Cristina Gervasoni, Milano  
Giuseppe Nunnari, Catania  
Massimo Puoti, Milano  
Giuseppe Schillaci, Perugia  
Teresa Bini, Milano  
Michele Bombelli, Monza  
Davide Croce, Castellanza  
Leonardo Calza, Bologna  
Augusto Genderini, Milano  
Andrea Gori, Monza  
Stefano Mora, Milano  
Giuliano Rizzardini, Milano  
Vincenzo Montinaro, Bari

### Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

### Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

### Editor

Peperosso srl  
Viale Monte Santo 1/3  
20100 Milano  
www.peperosso.it  
formazione@peperosso.it  
T. +39.02.74281173  
F. +39.02.29510473

### Managing Director

Roberto Maestri

### Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

### Graphic

Concreo Srl, Varese

### Printing

AGF Spa - Sesto Ulteriano (Mi)

Pubblicazione registrata  
presso il Tribunale di Milano  
n. 314 del 17.11.2015

ISSN 2499-5819  
Journal of HIV and ageing

Progetto realizzato con educational grant di



Bristol-Myers Squibb



GILEAD



# Triumeq<sup>®</sup> ▼

dolutegravir/abacavir/  
lamivudina



Classe di rimborsabilità: H - Prezzo Ex-Factory (Iva Esclusa) 718,00\* € - Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)  
\*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente  
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.  
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>.

# Trattamento dell'epatite C nel 2016: molte luci e qualche ombra

## Hepatitis C treatment in 2016: many lights and some shadows

**Giuliano Rizzardini**

I Divisione Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

I nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs) hanno cambiato radicalmente lo scenario del trattamento dell'epatite cronica C (1).

Alcuni recentissimi lavori hanno evidenziato come le terapie *all oral* con i nuovi DAAs abbiano favorito la risposta virologica sostenuta (SVR) in oltre il 90% dei pazienti trattati anche nelle esperienze *real life*, a fronte di limitati effetti collaterali, e come le nuove generazioni di queste molecole sembrino essere in grado di garantire un'efficacia vicina al 100%, a prescindere dal genotipo virale, dalla presenza di varianti virali resistenti e dalla gravità della malattia epatica, probabilmente con una durata di trattamento inferiore a quella attuale (2,3).

Tuttavia, nonostante questi brillanti risultati, rimangono alcune zone d'ombra che cercheremo di riassumere brevemente.

Recentemente sul *World Journal of Hepatology* è stato pubblicato un interessante articolo dal titolo *Era of direct acting antivirals in chronic hepatitis C: Who will benefit?* (4). Nelle prime righe del suo articolo l'Autore sottolinea come, in considerazione delle elevate percentuali di risposta ottenute grazie ai nuovi DAAs, alla scarsità di effetti collaterali e alla semplicità di somministrazione, per la prima volta si possa parlare di **eradicazione** dell'HCV. Questa ipotesi è però pesantemente ostacolata da quelle che l'Autore stesso definisce "*multiple barriers*" quali l'alto costo, la limitata disponibilità dei farmaci stessi e la mancanza di strategie di screening (5,6). Le conseguenze sono che oggi possono beneficiare del trattamento solo alcune categorie di pazienti che Fung identifica come "*highest unmet needs*": pazienti con malattia attiva e precedente fallimento terapeutico, pazienti con malattia attiva inelleggibili al trattamento con interferone, pazienti con malattia epatica avanzata,

pazienti in lista trapianto e pazienti post-trapianto. Che l'eradicazione dell'HCV sia oggi un obiettivo poco realistico è stato ancor più di recente ribadito da Philippe Roingeard (7) che in una lettera all'editore a commento di quanto dichiarato da Patrick Marcellin all'apertura della conferenza riportava il dato sottolineato da un articolo di *Science* (8), che evidenziava come solo una minoranza (lo 0.25%) dei 185 milioni di portatori di HCV nel mondo sia attualmente trattata. Nella stessa lettera l'Autore, inoltre, rileva come il reservoir mondiale dei soggetti infettati dall'HCV aumenti di 3-4 milioni nuovi infetti ogni anno, e come questo non sia un fenomeno esclusivo dei paesi a limitate risorse economiche, interessando gli USA con 18000 nuovi infetti/anno (9).

Da un altro punto di vista due recentissimi lavori su *Hepatology* e sul *Journal of hepatology* invitano il clinico ad utilizzare con prudenza i nuovi DAAs. Il primo (10) mette l'accento sul trattamento della coinfezione HCV/HBV. Gli Autori riportano 4 casi di riattivazione di HBV riportati in letteratura in pazienti trattati con i soli DAAs per epatite cronica da HCV. Gli stessi Autori ricordano come probabilmente nei casi di coinfezione da HCV/HBV il virus dominante sia HCV e suggeriscono un monitoraggio stretto di HBV-DNA o un uso concomitante del trattamento di HCV e HBV. Nel secondo lavoro (11) gli Autori descrivono l'alto numero di ricorrenza di tumore epatico (27.6%) osservato nella loro casistica dopo clearance di HCV; si veda a questo proposito il Minority Report di Nicolini su questo numero di JHA (12). Si tratta comunque in entrambi i casi di osservazioni che necessitano di conferma. In conclusione, consci che l'eradicazione di HCV è ancora un sogno, e che probabilmente il trattamento delle patologie causate dall'infezione da HCV è ancora compito dello specialista, come sot-

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Giuliano Rizzardini**  
ASST Fatebenefratelli Sacco  
Via GB Grassi 74  
20157 Milano  
giuliano.rizzardini@asst-fbf-sacco.it

**Keywords:**  
HCV, Antivirali  
ad azione diretta (DAA),  
Eradicazione

JHA 2016; 1(2): 24-25

DOI: 10.19198/JHA31406

tolineato in un bel lavoro appena pubblicato da un gruppo italiano relativo agli *unmet medical needs* nel trattamento dell'HCV (13) , il clinico che oggi si occupa del trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV non deve dimenticare che “each

*treatment should be individualized targeting the patients needs with the aim not only to obtain viral suppression but also to stop progression of liver disease and HCV related conditions, and to improve patient health status”.* ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. *From non-A,non-B hepatitis to hepatitis C virus cure.* J Hepatol 2015; 62(1Suppl): S87-S99.
2. Gentile I, Scotto R, Zappulo E, Buonomo AR, Pinchera B, Borgia G. *Investigational direct-acting antivirals in hepatitis C treatment: the latest drugs in clinical development.* Expert Opin Investig Drugs 2016; 25: 557-72.
3. Marcelin P. *Viral hepatitis: towards the eradication of HCV and a cure for HBV.* Liver Int 2016; 36 (supp 1): 5–6.
4. Fung J. *Era of direct acting antivirals in chronic hepatitis C: Who will benefit?* World J Hepatol 2015; 7: 2543-50.
5. Searson G, Engelson ES, Carriero D, Kotler DP. *Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the United States: some remaining obstacles.* Liver Int 2014; 34: 668-71.
6. McGowan CE, Monis A, Bacon BR, et al. *A global view of hepatitis C: physician knowledge, opinions, and perceived barriers to care.* Hepatology 2013; 57: 1325-32.
7. Roingeard P. *Is hepatitis C virus eradication a realistic objective in the absence of a prophylactic vaccine?* Liver Int 2016; doi: 10.1111/liv.13077. [Epub ahead of print].
8. Cox AL. *Global control of hepatitis C virus.* Science 2015; 349: 790–1.
9. Ward JW. *The hidden epidemic of hepatitis C virus infection in the United States: occult transmission and burden of disease.* Top Antivir Med 2013; 21: 15–9.
10. Ozaras R, Sunbul M, Parlak M, et al. *Treating HBV/HCV Co-infected Patients with Direct Acting HCV Antivirals Only is not Safe.* Hepatology 2016; in press. DOI: 10.1002/hep.28592.
11. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. *Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution.* J Hepatol 2016; doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008 [Epub ahead of print].
12. Nicolini LA, Di Biagio A. *Uno sguardo ai fatti: Rischio di epatocarcinoma in pazienti HCV dopo terapia con DAA.* JHA 2016; 2: 38-40.
13. Zuccaro V, Columpsi P, Apollinari A, et al. *Emerging Biological Agents For Hepatitis C.* Expert Opin Emerg Drugs. 2016; doi: 10.1080/14728214.2016.1184645 [Epub ahead of print].

# Infezione da HCV: quale differenza di approccio in politica sanitaria se l'obiettivo è la guarigione

## HCV infection: which approach for the policy maker if the goal is healing

Lucrezia Ferrario<sup>1</sup>, Emanuela Foglia<sup>1</sup>, Elisabetta Garagiola<sup>1</sup>, Davide Croce<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, LIUC – Università Cattaneo, Castellanza, Italia; <sup>2</sup> School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.

### Riassunto

I *decision maker* del SSN italiano si trovano a dover fronteggiare il problema economico-finanziario di pianificazione delle risorse, in una condizione di indeterminatezza nella stima della popolazione HCV e dell'ingente *budget* richiesto dall'innovazione farmacologica.

Obiettivo primario del presente contributo è quello di effettuare una disamina degli approcci metodologici a disposizione dei decisori di spesa, all'interno del contesto dell'HCV, delineando gli elementi di forza e di debolezza degli stessi.

Si sono identificati fondamentalmente tre principali approcci metodologici di potenziale interesse per il contesto nazionale di riferimento: i) la sfera delle valutazioni economico-sanitarie; ii) i modelli di *budget impact* iii) infine i modelli multidimensionali quali l'*Health Technology Assessment*.

L'analisi di costo-efficacia non è in grado di fornire un'indicazione esaustiva e univoca per un *decision maker*, in termini di sostenibilità di breve e lungo periodo; per contro l'analisi di impatto sul budget non è facilmente leggibile da parte del paziente. Le due metodiche sono in realtà complementari tra loro: solo con l'unione di più approcci metodologici, o attraverso una metodica multidisciplinare, si ha la possibilità di fornire tutte le informazioni utili per garantire una agevole lettura trasversale che consenta di guarire il maggior numero di persone possibile.

### Abstract

*The Italian National Healthcare Service decision makers are currently facing economic and financial problems, in particular related to the budget impact of HCV infection and the correct planning of the limited available resources. Two are the main difficulties: the estimate of HCV population, and the evolution of budget for the treatments innovation.*

*The primary objective of the present contribution was the identification of the methodological approaches available to decision makers, within the context of HCV, outlining strengths and weaknesses. Three main methodological approaches were identified: i) health economics evaluations; ii) budget impact models and iii) the multidimensional models such as the Health Technology Assessment.*

*The cost-effectiveness analysis is not able to provide complete and unambiguous indications for a decision maker, in terms of short and long term sustainability of planning and control activities; the budget impact analysis is not useful as information for the patients. The two methods, however, are complementary to each other: the use of multidimensional and multidisciplinary approaches could guarantee all the information useful for the implementation of strategies that could heal the largest number of people.*

### Autore per la corrispondenza:

**Elisabetta Garagiola**  
Corso Matteotti, 22  
21053 Castellanza (VA)  
Italy  
T. 0039 0331572467  
Fax 0039 0331572513  
[egaragiola@liuc.it](mailto:egaragiola@liuc.it)

### Keywords:

Health Economics Evaluation, Budget Impact Analysis - BIA, Health Technology Assessment HTA, HCV infection, decision making

JHA 2016; 1(2): 26-32

DOI: 10.19198/JHA31407

### Introduzione: Aspetti legati alla popolazione

Il fenomeno dell'infezione dal virus dell'epatite C (HCV) sta assumendo una portata rilevante, tanto

da essere stato riconosciuto nel 2010, da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, come uno dei principali problemi sanitari a impatto globale.

La letteratura riporta che, a livello epidemiologico, circa il 2.35% della popolazione mondiale viene colpita da tale condizione morbosa grave (1) con conseguenze cliniche acute (quali cirrosi epatiche, epatocarcinomi, trapianti di fegato etc.) e croniche (2).

Tale dato di prevalenza, però, presenta una certa variabilità a livello complessivo: non è certo quanto esso si discosti nei differenti contesti locali (1). Tale incertezza è dovuta *in primis* alle difficoltà di diagnosticare l'infezione da HCV, con una significativa possibilità di sottostimare gli esordi della patologia: le fasi meno avanzate sono, infatti, clinicamente silenti. Molto spesso è necessario attendere anche più di trent'anni per la progressione della patologia: è noto come molti pazienti infettatisi negli anni '90 siano ancora attualmente asintomatici (3). Si aggiunga a ciò anche il fatto che le recrudescenze e la progressione dell'infezione verso stadi più avanzati sono poco prevedibili e dipendenti da fattori ambientali, legati alla sfera del paziente, quali età, sesso, comorbidità, coinfezione con HIV o HBV (4).

L'Italia e la Romania sono in Europa i paesi a maggiore prevalenza, con circa 1,8 milioni di soggetti HCV positivi (5) e l'Italia è quello con il tasso di mortalità più elevato per epatocarcinoma e cirrosi (2).

Non esistono però delle evidenze nazionali univoche: in letteratura sono presenti alcuni studi (6-8) che forniscono informazioni in merito alla prevalenza a livello di aree geografiche italiane (7.3% nelle regioni del sud, 6.1% in quelle del centro, fino all'1.6% del nord Italia), o di differenti fasce di popolazione (si hanno risultati differenti se si considerano, per esempio, le coorti di pazienti nate prima degli anni '50 o '60 dello scorso secolo, o nella popolazione giovanile), ma un quadro definitivo ed esaustivo non è a oggi disponibile (5).

Risultato ultimo è una continua sottostima dei pazienti che possono intraprendere dei percorsi di trattamento innovativo, oppure ancora l'emersione di un sommerso di pazienti che, soprattutto con i nuovi trattamenti, negli ultimi anni, tendono a venire allo scoperto e a incrementare il numero di nuove diagnosi.

È facilmente intuibile come le difficoltà di stima della popolazione affetta da HCV abbiano delle ripercussioni sui percorsi decisionali del *management sanitario*, soprattutto in riferimento alla fase

di pianificazione e programmazione dell'attività sanitaria, così da non agevolare lo svolgersi di azioni volte a un utilizzo mirato e ottimale delle risorse sanitarie.

Allo stato attuale, le sole evidenze scientifiche di stampo sia clinico, sia economico sanitario, generate negli ultimi anni (9,10), forniscono un quadro di patologia aggregato di una popolazione che è assai eterogenea e che presenta quindi problematiche e un assorbimento di risorse completamente differenti.

### Popolazione e tecnologie: elementi di base per il policy making

I *decision maker* devono tenere in considerazione il processo di evoluzione dell'innovazione tecnologica. Le terapie farmacologiche anti-HCV si sono da sempre poste come obiettivo ultimo la capacità di raggiungere una risposta virologica sostenuta (Sustained Virologic Response – SVR) in tempistiche il più contenute possibili.

A partire dalla metà dell'anno 2015, sono state introdotte sul mercato nuove alternative terapeutiche (Direct Acting Antiviral-DAA), con caratteristiche innovative quali la possibilità di poter somministrare il farmaco con schemi terapeutici più semplici o addirittura in co-formulazione dei principi attivi, attraverso un'unica compressa per una mono-somministrazione giornaliera, ma elemento più importante tra tutti, l'opportunità di una cura senza iniezione sottocute di Interferone Pegilato (PEG-Inf) e con durate di trattamento inferiori.

Le strategie terapeutiche tradizionali alla lotta all'epatite C, invece, si sono sempre presentate con degli schemi di assunzione molto complessi, tanto da avere il potere di condizionare notevolmente il livello di aderenza del paziente e il raggiungimento della SVR. È noto in letteratura, infatti, come la diminuzione del numero di pillole possa essere associata a una maggiore aderenza da parte del paziente, e, quindi a una maggiore efficacia del trattamento (12).

Ponendo, poi, l'attenzione sul tema delle risorse e, pertanto, sui fattori più specificatamente economici, va sottolineato come tali trattamenti innovativi siano a elevato costo e non rappresenterebbero l'unico costo a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per l'HCV. Nella logica di comprendere i costi correlati alla cura e al trattamento del paziente, sono da considerare anche tutte quelle

prestazioni connesse alla diagnosi, presa in carico e cura della patologia medesima, soprattutto in riferimento alle sequele patologiche HCV-correlate (12,13).

Aggrava e complica il quadro il fatto che il SSN italiano, di tipo universalistico, sta attraversando da alcuni anni una fase di continue azioni di *spending review* e tagli lineari, a causa della recente crisi economica che ha investito in senso generale il nostro sistema paese (con un PIL praticamente immobile da diverso tempo), il mondo della Pubblica Amministrazione, includendo il settore sanitario in modo particolare.

Pertanto dall'indeterminatezza nella stima della popolazione HCV e dall'evoluzione della patologia dovuta all'innovazione, ne consegue un problema economico e finanziario, di pianificazione delle necessità legate all'infezione da HCV in sede di *budget*, regionale o nazionale, oppure ancora a livello di singola azienda ospedaliera o sanitaria erogante le correlate prestazioni di trattamento e cura, al fine di una sostenibilità globale del SSN italiano.

sistema e della congiunturale situazione di scarsità e limitatezza di risorse? Quali approcci possono essere messi in campo, sotto un profilo economico-sanitario, di pianificazione e programmazione, al fine di prendere delle decisioni *evidence-based* e consistenti? E soprattutto... quale strumento potrebbe garantire un miglior raggiungimento delle istanze di sistema, ponendo, come obiettivo ultimo e preponderante, il fornire risposte adeguate alle esigenze del paziente e garantire la sua guarigione?

A fronte del contesto delineato in precedenza, e dei *gap* conoscitivi, sotto un profilo epidemiologico e di *policy making*, il presente contributo intende raggiungere il seguente obiettivo: effettuare una disamina degli approcci metodologici a disposizione dei decisori di spesa, che debbono affrontare importanti processi di programmazione e presa di decisioni all'interno del contesto dell'HCV, delineando gli elementi di forza e di debolezza, avendo come finalità ultima la migliore gestione del paziente e la sua guarigione.

### Obiettivo del contributo

Come i *decision maker* dovrebbero approcciare, dunque, questa ampia tematica nell'impossibilità di autogenerare le informazioni in merito alla stima della popolazione affetta da HCV e nella difficoltà di trattare tutti i pazienti con farmaci innovativi, a causa della stringente regolamentazione di

### Identificazione degli approcci metodologici a supporto dei decision maker

All'interno dello specifico contesto dell'HCV, si sono identificati fondamentalmente tre principali approcci metodologici di potenziale interesse: i) la sfera delle valutazioni economico-sanitarie, intese come applicazione di analisi comparative

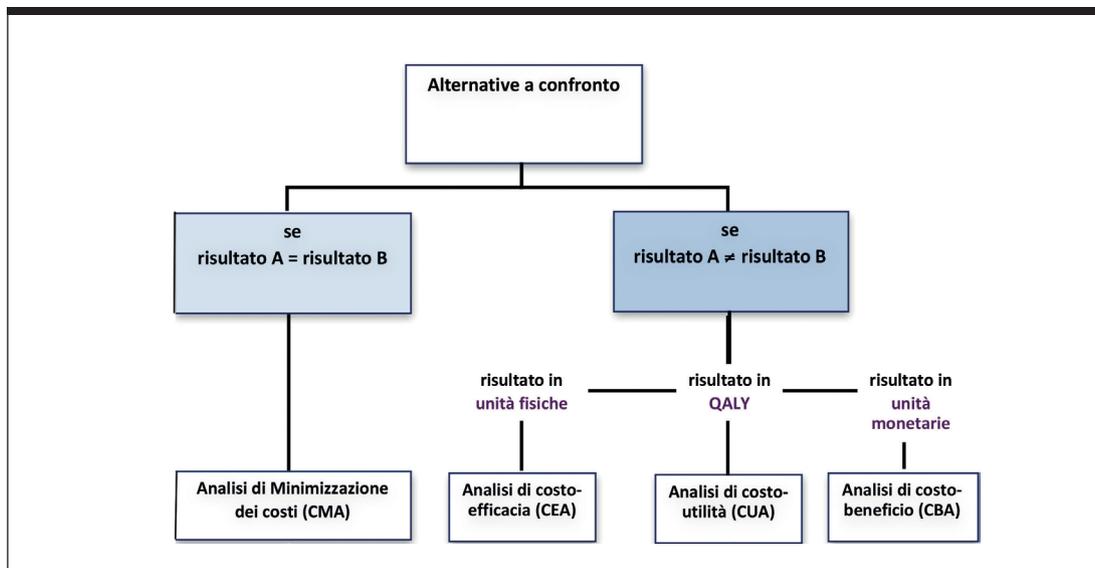


Figura 1. Metodiche di Valutazione Economica a confronto

delle alternative tecnologiche in termini di costi e di conseguenze degli interventi sanitari (14); *ii*) i modelli di budget impact intesi come la stima delle conseguenze finanziarie dell'adozione e della diffusione di nuove tecnologie sanitarie all'interno di uno specifico *setting* o sistema (15,16); *iii*) infine i modelli multidimensionali quali l'*Health Technology Assessment*, ovvero strumenti multidisciplinari in grado di studiare le implicazioni cliniche, sociali, etiche ed economiche dello sviluppo, diffusione e utilizzo di una tecnologia sanitaria (17).

Il primo approccio, ovvero quello delle Valutazioni Economico-Sanitarie (VES), è in grado di coniugare e correlare, all'interno dei processi sanitari, l'utilizzo di risorse e gli output prodotti, con gli outcome generati dal consumo di quelle specifiche risorse, garantendo una specifica prestazione, in modo tale da fornire un supporto alla razionale allocazione delle risorse. Caratteristica di una VES è quella di confrontare almeno due alternative differenti, e procedere con una modalità di approccio comparativa (18). Sotto il cappello delle VES vengono incluse cinque tecniche da utilizzare diversamente a seconda della misura di efficacia dei *comparator* (Figura 1) Se le alternative tecnologiche che si stanno studiando presentano la medesima efficacia, significa che è possibile garantire la stessa risposta in termini di salute, a prescindere dall'alternativa scelta: in questi casi si utilizza come unico criterio di discernimento quello economico, preferendo, a parità di efficacia, la alternativa con il minore costo (conducendo quindi una Analisi di Minimizzazione dei costi - CMA). Se invece i *comparator* analizzati presentano una efficacia differenziale, sarà necessario prendere in considerazione non solo le risorse utilizzate, quindi i costi, ma anche le conseguenze degli interventi sanitari (Analisi di costo-efficacia (CEA) (19), Analisi di costo-utilità (CUA), Analisi di costo-beneficio (CBA) (20)).

Il secondo approccio a supporto dei decision maker è rappresentato dai modelli di budget impact: questa tecnica permette di predire quale impatto potrà avere sulla spesa l'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria o una modifica nel mix di utilizzo di tecnologie sanitarie sia a livello regolatorio (nazionale o regionale), per la gestione e pianificazione dei budget sanitari, sia a livello locale, per valutare la sostenibilità di investimenti tecnologici (15,16). Tale strumento compara, in termini di costi diretti sanitari, lo scenario attuale e quello innova-

tivo, tipicamente su un orizzonte temporale di breve-medio periodo, 3 o 5 anni (poiché la prospettiva è quella del budget holder, che non presenta mai un orizzonte di azione e di mandato più ampio).

Un'analisi di impatto sul budget (Budget Impact Analysis BIA) prevede una attenta disamina e valutazione degli estremi, normalmente definiti come proiezione di minimo o di massimo, oppure ancora categorizzati come best case e worst case, per comprendere all'interno di quale range si collocherà il risultato finale.

Tale strumento può fornire all'intero sistema importanti indicazioni, andando a strutturare e costruire delle analisi di scenario, modificando le variabili e le determinanti all'interno del mix di trattamenti presi in considerazione, oppure le condizioni di popolazione trattata, o sulla scorta della volontà di testare differenti ipotesi che potrebbero ugualmente occorrere, al fine di fornire un potenziale quadro di chiarezza, a fronte di una incertezza degli elementi di base che vanno a popolare il modello (15,16), esattamente come può avvenire nel caso dell'HCV.

Il terzo approccio metodologico a cui i decision maker possono fare riferimento è quello dei modelli multidimensionali, quali l'*Health Technology Assessment* (HTA), che permettono di valutare, sotto diverse prospettive, l'impiego delle tecnologie in ambito sanitario (21), avendo sempre a riferimento almeno un'alternativa esistente.

È proprio l'approccio multidimensionale e multidisciplinare la caratteristica peculiare della metodica dell'HTA, il cui obiettivo primario è quello di salvaguardare e migliorare la salute della popolazione nonché l'appropriatezza nell'utilizzo di tecnologie sanitarie, analizzando, con metodo scientifico, le implicazioni cliniche, sociali, etiche, organizzative ed economiche dello sviluppo, introduzione e diffusione di una determinata tecnologia o intervento sanitario, definendo così strategie che aiutino l'implementazione delle politiche sanitarie (22). Se infatti l'applicazione di valutazioni economico-sanitarie prende in considerazione due sole dimensioni (economica e di efficacia) e la BIA addirittura esclusivamente quella economico-finanziaria (pur fornendo una importante informazione di popolazione e di scenario), l'HTA esprime la capacità di approcciare al tema della valutazione della tecnologia, prendendo in considerazione, nella peggiore delle ipotesi, quattro dimensioni di osservazione,

quella economica, di efficacia, del paziente e organizzativa (23), nei modelli di HTA più semplificati. Ulteriore stimolo all'utilizzo di questo strumento deriva dal fatto che l'approccio dell'Health Technology Assessment è ormai consolidato nelle prassi regionali italiane, ma soprattutto è investito di un livello di istituzionalizzazione anche nazionale, che le altre metodiche non hanno. Non da ultimo, fattore di assoluto rilievo è legato al fatto che l'HTA ingloba, nella sua applicazione, all'interno della dimensione economica, l'effettuazione sia di una valutazione economico-sanitaria completa, sia la conduzione di un'analisi di budget impact. Il Patto di Stabilità 2016 affronta pesantemente questo argomento, andando a suggerire l'utilizzo di un sistema di HTA che sia assimilabile a quello europeo, attraverso un modello a 9 dimensioni di indagine chiamato Modello EUnetHTA (2015), che ha la finalità di analizzare: *i*) la rilevanza della tecnologia, *ii*) la rilevanza della patologia, *iii*) la sicurezza della tecnologia oggetto di indagine e del comparator o dei comparatori di riferimento, *iv*) l'effectiveness e/o l'efficacy, *v*) l'impatto economico finanziario (comprendendo sia la conduzione di una VES sia della BIA), *vi*) impatto sociale ed etico (assumendo il punto di vista del paziente), *vii*) impatto di equità, *viii*) impatto organizzativo qualitativo e quantitativo (ossia che vada a indagare sia la percezione degli utenti interni, sia anche che quantifichi l'eventuale necessità di investimenti specificatamente correlati a formazione, adeguamento strutturale o altro elemento che possa impattare sul budget), *ix*) impatto legale (24).

## Conclusioni

In questa sede pare opportuno riflettere sui punti di forza e di debolezza degli approcci metodologici identificati, alla luce soprattutto della loro sperimentazione, nel contesto dell'infezione da HCV.

Le VES, nello specifico l'analisi di costo-efficacia, e la BIA hanno caratteristiche diverse, come evidenziato e sintetizzato nella Tabella 1, giacché partono da presupposti differenti. Una valutazione economico-sanitaria tende a fornire una visione statica, di un quadro di popolazione che normalmente è dinamico, andando a considerare normalmente un dato medio a paziente. Non è quindi in grado di fornire un'indicazione esaustiva e univoca per un decision maker, in merito alla sostenibilità dell'implementazione della tecnologia sanitaria oggetto

	Analisi di impatto sul budget	Analisi di costo efficacia
<b>Prospettiva dello studio</b>	Budget holder	Variabile (società, servizio sanitario, paziente)
<b>Alternative</b>	Attuale mix di trattamenti	Una o più tecnologie
<b>Orizzonte temporale</b>	Breve - medio termine (1-5 anni)	Variabile (breve, medio, lungo)
<b>Discounting</b>	Non necessario	Da applicare a studi con orizzonte temporale medio/lungo
<b>Costi</b>	Costi sanitari diretti	Costi diretti (sanitari e non sanitari) e costi indiretti, in base alla prospettiva assunta
<b>Efficacia</b>	Costi e risparmi di breve termine	Unità fisiche naturali e qualità della vita
<b>Risultati</b>	Costi sanitari incrementali	Rapporto di costo-efficacia incrementale
<b>Analisi di sensibilità</b>	Analisi degli estremi e analisi di scenario	Differenti tipologie di analisi (univariata, multivariata, analisi di scenario, probabilistica, etc...)

**Tabella 1.** Confronto tra analisi di impatto sul budget e analisi di costo-efficacia. Fonte: adattata da Garattini et al. (25).

di indagine, poiché restituisce solamente un dato medio di confronto diretto tra alternative, non riuscendo da sola a considerare il mix di alternative a disposizione. A fronte di ciò, per essere veramente utilizzata all'interno del processo decisionale, necessita di essere accompagnata da un'analisi complementare, come può essere quella di impatto sul budget.

La BIA è in grado di affrontare la valutazione tecnologica secondo un orizzonte temporale coerente rispetto al processo di presa di decisioni, cogliendo certe dinamiche che un'analisi di costo-efficacia non fornisce sempre puntualmente: in alcuni casi ciò avviene perché la VES fruisce di dati reperiti di breve periodo (anche solo semestrali), mentre può accadere anche che una valutazione economico-sanitaria sia proiettata in un orizzonte temporale life-time, ossia che prenda in considerazione tutta la vita del paziente, con notevoli problematiche di comprensione dei benefici generati in orizzonti temporali-decisionali accettabili e standard, come possono essere i 12-24-36 mesi.

Le due metodiche possono però essere assolutamente complementari tra loro. Si potrebbe agire nella logica di comprendere in un primo momento,

attraverso la VES, quali alternative dovrebbero essere a maggiore valore aggiunto, in modo tale da inserire le medesime all'interno di una più ampia analisi di budget impact per indagare l'impatto complessivo finale del cambio di mix così delineato.

Ulteriore possibilità potrebbe essere quella di valutare il migliore indicatore di costo-efficacia, rispetto alla stratificazione della popolazione, e andare a comprendere i benefici economici correlati al trattamento di una maggiore fetta di popolazione a maggiore vantaggio per il sistema. Purtroppo però, se il primo approccio può essere facilmente e tecnicamente implementabile, nonché comunicabile senza problematiche di sistema, il secondo approccio nasconde maggiori insidie, per una paura di generare iniquità all'interno del sistema, anche se sarebbe l'approccio in grado di generare maggiore vantaggio per i pazienti, ma soprattutto per la società complessivamente.

La BIA di per sé non fornisce un dato agevolmente leggibile da parte del paziente, ma al tempo stesso è una preziosa fonte di informazioni per i decision maker, in merito all'entità dell'investimento che il Sistema Sanitario Regionale dovrebbe intraprendere per il trattamento dei pazienti HCV e alle relative questioni di liquidità nel breve periodo. All'interno di un modello di budget impact come quello proposto, se si provasse ad ampliare il campione dei pazienti trattati con delle analisi di scenario sia regionali sia soprattutto nazionali, i decision maker potrebbero effettivamente valutare quali soggetti eleggere al trattamento, dopo aver compreso le ricadute economiche: è noto, infatti, come, all'aumentare della popolazione trattata, si potrebbero ottenere delle importanti scontistiche di prezzo dei trattamenti a fronte di volumi più ingenti, uti-

lizzando favorevolmente per il sistema gli accordi prezzo-volume in essere tra sistema e produttori, centralizzando quindi le scelte a vantaggio di tutti i pazienti.

È solo quindi, con l'unione di più approcci metodologici che si ha la possibilità di meglio governare i dati e le proiezioni del sistema, con la finalità ultima di poter garantire l'applicazione di quelle strategie che possano guarire il numero più grande di persone possibile e al tempo stesso porre una pietra miliare per l'eradicazione del virus.

Ulteriori elementi potrebbero essere ancora integrati agli approcci metodologici delle VES e dalla BIA per fornire un quadro completo della tecnologia sanitaria da implementare: in questo caso si vuole fare riferimento alla possibilità di implementazione di una valutazione di HTA completa, che prenda in considerazione tutte le dimensioni richieste dal Patto di Stabilità.

Con questo approccio non solo si fornirebbero tutte le informazioni di sistema ai decision maker, ma si potrebbe avere l'opportunità di rilevare anche il punto di vista del paziente, comprendendo il reale vantaggio percepito dallo stesso e rendendolo protagonista attivo del processo di valutazione e non solamente protagonista "passivo", attraverso i suoi dati e le informazioni rilevate dai flussi. Questo potrebbe consentire di valutare la dimensione della qualità di vita percepita o degli aspetti soggettivi che comunque devono essere elementi da comprendere al fine di creare commitment all'interno del sistema e una comunicazione maggiormente efficace, elementi che, con la medesima dignità degli argomenti economici, regolatori e di efficacia, generano sicurezza e migliorano il percorso di presa in carico del paziente, rendendolo più lineare e, quindi, più appropriato. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lavanchy D. *The global burden of hepatitis C*. Liver Int 2009; 29 (Suppl 1): 74–81.
2. European Association of the Study of the Liver. *European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines*, Liver Int 2012; 32: 2-8.
3. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. *Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression*. Gastroenterol 2010; 138: 513-21.
4. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, et al., *Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance*. BMC Infect Dis 2012; 12 (Suppl 2): S2.

5. AISF-FIRE. *Libro bianco dell'epatologia italiana, 2011*. ([www.webaisf.org/media/13891/libro-bianco-aisf-2011.pdf](http://www.webaisf.org/media/13891/libro-bianco-aisf-2011.pdf))
6. Mariano A, Scalia Tomba G, et al. *Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy*. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 689–99.
7. Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, et al. *Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy*. *J Med Virol* 2005; 76: 327–32.
8. Alberti A, Noventa F, Benvegnù L, et al. *Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection*. *Ann Intern Med* 2002; 137: 961–4.
9. Mennini FS, Marcellusi A, Andreoni M, et al. *Health policy model: long-term predictive results associated with the management of hepatitis C virus-induced diseases in Italy*. *ClinicoEcon Outcomes Res* 2014; 6: 303–10.
10. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, et al. *Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States*. *Hepatology*, 2013; 57: 2164–70.
11. Murri R, Fantoni M, Del Borgo C, et al. *Determinants of health-related quality of life in HIV-infected patients*. *AIDS Care* 2003; 15: 581–90.
12. Alter HJ, Seeff LB. *Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome*. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 17–35.
13. Lauer GM, Walker BD. *Hepatitis C virus infection*. *N Engl J Med* 2001; 345: 41–52.
14. Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, et al. *Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions*. *Int J Technol Assess Health Care*, 2008; 24: 244–58.
15. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. *Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis*. *Value Health*. 2007; 10: 336–47.
16. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force*. *Value Health* 2014; 17: 5–14.
17. International Network Of Agencies For Health Technology Assessment (INAHTA). *Health Technology Assessment (HTA) Glossary*. Stockholm; 2006. ([www.sbu.se/filer/content11/dokument/Edu\\_INHTA\\_glossary\\_2006\\_final](http://www.sbu.se/filer/content11/dokument/Edu_INHTA_glossary_2006_final)).
18. Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). *Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari*. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles*, 2009; 11: 83–93.
19. Detsky AS, Naglie IG. *A Clinician's Guide to Cost-effectiveness Analysis*. *Ann Int Med* 1990; 113: 147–54.
20. Johannesson M, Aberg H, Agreus H, et al. *Cost-benefit analysis of non-pharmacological treatment of hypertension*. *J Int Med* 1991; 230: 307–12.
21. Sacchini D, Refolo P. *L'Health Tecnology Assessment e i suoi aspetti etici*. *Medicina e Morale*, 2007/I; 101–139.
22. Ricciardi W, Cicchetti A, Marchetti M. *Health Technology Assessment's Italian Network: Origins, aims and advancement*. *It J Public Health*, 2005; 2: 29–33. ([www.ijphjournal.it/article/view/5981/5726](http://www.ijphjournal.it/article/view/5981/5726))
23. Kidholm K, Ehlers L, Korsbek L, et al. *Assessment of the quality of mini-HTA*. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 42–48.
24. EUNetHTA, *The HTA Core Model, Version 2.1, Aprile 2015*. ([www.meka.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel2.1.pdf](http://www.meka.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel2.1.pdf)).
25. Garattini L, van de Vooren K. *Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition*. *Eur J Health Econ*. 2011; 12:499–502. doi: 10.1007/s10198-011-0348-5.

# Infezione da HCV nel paziente dializzato: le nuove cure nei pazienti “difficili”

## HCV infection and severe renal impairment or end-stage renal disease: new treatments for “difficult” patients

Barbara Menzaghi<sup>1</sup>, Angelo Lucatello<sup>2</sup>, Tiziana Quirino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa Malattie Infettive, ASST Valle Olona; <sup>2</sup> Unità Operativa Nefrologia, ASST Valle Olona

### Autore per la corrispondenza:

**Barbara Menzaghi**  
Barbara Menzaghi  
Ospedale di Circolo  
piazzale Solaro, 1  
21052 Busto Arsizio, (Va)  
barbaramenzaghi@libero.it

### Keywords:

Hepatitis C virus,  
end-stage renal disease,  
kidney, DAAs.

JHA 2016; 1(2): 33-37

DOI: 10.19198/JHA31408

### Riassunto

La prevalenza dell'infezione da HCV nei centri nefrologici e dialitici è variabile fra il 7% ed il 40%, ma l'epatopatia cronica HCV resta la causa più comune di danno epatico in pazienti con malattia renale cronica.

La mortalità generale nei pazienti dializzati HCV positivi risulta essere il 34% più elevata rispetto agli altri pazienti dializzati ed il paziente trapiantato renale con infezione da HCV, probabilmente a causa dell'immunosoppressione, tende ad evolvere più rapidamente verso cirrosi ed HCC. Finora la terapia di combinazione con PegIFN e ribavirina, con le necessarie riduzioni di dosaggio e gli stretti monitoraggi del paziente, dava un margine di guarigione da HCV di circa il 50%. La disponibilità di farmaci innovativi ad azione antivirale diretta, che hanno maggiore efficacia terapeutica e minori effetti collaterali, potrebbe rappresentare una svolta anche per il trattamento dei pazienti con avanzata patologia renale.

### Abstract

*The prevalence of HCV infection in nephrology and dialysis centers varies between 7% and 40%, but HCV chronic liver disease remains the most common cause of liver injury in patients with chronic kidney disease.*

*The overall mortality in dialysis patients infected with HCV appears to be 34% higher than other patients on dialysis; renal transplant patients with HCV infection, probably because of immunosuppression, tend to evolve more rapidly to cirrhosis and HCC. So far, the combination therapy with PegIFN and ribavirin, with the necessary dose reductions and the close patient monitoring, gave a healing HCV margin of about 50%.*

*The availability of innovative medicines with direct antiviral action, which have higher therapeutic efficacy and fewer side effects, could represent a turning point for the treatment of patients with advanced renal disease.*

### Introduzione

La prevalenza dell'infezione da HCV nelle unità dialitiche varia da paese a paese, ma anche nei centri dialisi di una stessa area geografica. Se in passato la relativamente scarsa sensibilità dei test utilizzati per la diagnosi e la minima evidenza clinica di malattia possono aver contribuito ad una sottostima dei nuovi casi, tanto da far aumentare il tasso di infezione da HCV nei pazienti sottoposti a dialisi, attualmente il maggiore fattore di rischio è rappresentato dalla trasmissione nosocomiale.

Tale via di contagio sarebbe favorita dal più lungo periodo finestra, dovuto allo stato di immuno-soppressione proprio del paziente uremico (1), che

espone più a lungo al rischio di trasmissione interpersonale. L'incidenza di infezione da HCV è più bassa nei pazienti in dialisi peritoneale (PD) che in emodialisi (0.54%/anno versus 0.86%/anno) (2).

Un'indagine condotta negli Stati Uniti su oltre 260000 pazienti di varie unità di dialisi ha riportato una prevalenza del 7.8% (3). Uno studio multicentrico europeo ha evidenziato una riduzione della prevalenza dell'infezione da HCV in emodialisi nella maggior parte dei paesi dal 1991 al 2001 (4). Dai dati italiani si evidenziava una prevalenza del 25% nel 1991 e del 15% nel 2001 (4).

Un altro aspetto epidemiologico importante è l'incidenza dell'infezione HCV de novo. Uno studio

francese su 1323 pazienti provenienti da 25 unità emodialitiche e riferito agli anni 1997-2000 ha riportato un'incidenza dello 0.4%/anno (5), mentre uno studio multicentrico italiano su 6412 pazienti sottoposti ad emodialisi periodica in Italia ha mostrato un'incidenza di sieroconversione pari al 2%/anno (6).

Dall'analisi dei fattori di rischio associati all'infezione da HCV nei pazienti in trattamento dialitico si evince come i soggetti a più elevato rischio di contrarre l'HCV abbiano:

- anamnesi trasfusionale positiva (soprattutto se prima del 1990) (7)
- trattamento dialitico protratto nel tempo (6,8)
- frequenti cambiamenti dei centri dialisi (9,10)
- anamnesi positiva per precedente trapianto renale (7)

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta raccomandano di applicare precauzioni universali contro l'HCV e precauzioni specifiche della dialisi (11).

Con tali procedure è stato possibile azzerare la possibilità di trasmissione di HCV all'interno dei centri dialisi (12,13); è stato segnalato che il grado di istruzione e/o di esperienza dello staff infermieristico delle unità di dialisi ha impatto sull'incidenza dell'infezione (14).

## La storia naturale dell'infezione da HCV

### *Paziente in trattamento emodialitico*

La storia naturale dell'infezione HCV nel paziente in terapia renale sostitutiva è difficile da descrivere per una serie di motivi: la lenta evoluzione, la quasi proibitiva possibilità di risalire all'epoca del contagio, la lunga asintomaticità nel tempo e le eventuali comorbidità che ne possono condizionare il percorso patologico.

Ciò che alcuni autori hanno però osservato in meta-analisi è che la mortalità generale nei pazienti dializzati HCV positivi risulta essere il 34% più elevata rispetto agli altri. A questo dato va aggiunto il fatto che la progressione della malattia epatica HCV correlata nel dializzato procede più lentamente, forse perché con il trattamento renale extracorporeo vengono rimosse citochine favorevoli al processo patologico (15-17).

### *Paziente dopo trapianto renale*

Nonostante il miglioramento dei tassi di sopravvivenza, le malattie di fegato e rene rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità dopo trapianto renale; l'impatto sfavorevole dell'HCV sul-

la sopravvivenza del paziente trapiantato di rene è da attribuirsi ai seguenti fattori:

- Aumento della cirrosi e del carcinoma epatico (HCC) nei pazienti HCV positivi rispetto agli HCV negativi (18-24)
- Maggiore incidenza di diabete post trapianto nei trapiantati HCV positivi (25-27)
- Maggiore frequenza di infezione negli HCV positivi (24)

La terapia con immunosoppressori favorisce la replicazione virale dell'HCV, giustificando il decorso più aggressivo dell'epatopatia HCV correlata nei trapiantati di rene rispetto ai pazienti in dialisi ed alla popolazione con funzione renale normale.

Un'evenienza rara, ma non eccezionale, nei trapiantati renali HCV positivi, è l'epatite fibrosante colestatica (FCH), che comporta una prognosi infausta nella prima decade dopo il trapianto.

Inoltre nei pazienti HCV positivi la sopravvivenza del rene trapiantato risulta significativamente ridotta rispetto ai pazienti HCV negativi (59.8% vs 34.5%): è più frequente infatti l'insorgenza di glomerulonefriti membranose proliferative (45.5%), glomerulonefrite membranosa (18.2%) e di glomerulopatie croniche (11.5%).

La maggior parte dei farmaci immunosoppressori aumenta il rischio di neoplasia de novo dopo trapianto d'organo. I pazienti HCV positivi sottoposti a trapianto di rene sviluppano HCC in media dopo 17 anni dal trapianto prima dei pazienti HCV positivi di età uguale non trapiantati di rene (28). L'incidenza di HCC dopo trapianto di rene è più elevata che nella popolazione generale (1-4% vs 0.005-0.015%).

## La terapia antivirale

### *Interferone e ribavirina*

La necessità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti HCV positivi con malattia renale in stadio avanzato (ESRD), e di ridurre il numero delle complicanze renali dopo il trapianto, richiede di valutare l'opportunità del trattamento antivirale dei pazienti in trattamento dialitico (29-30).

Fino al 2014 la terapia antivirale combinata interferone (IFN) peghilato e ribavirina è stata la terapia di scelta nella popolazione con funzione renale normale.

Inizialmente (2008) le linee guida KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcome) raccomandavano per il paziente dializzato la terapia in monosomministrazione con solo IFN; tale terapia portava ad una percentuale di risposta virologica sostenuta del 30-40%, ma con percentuale di drop

out elevata (20%), a causa dell'accumulo dell'IFN, delle comorbidity quali cardiopatie, anemia, malnutrizione e dell'età spesso avanzata dei pazienti uremici rispetto ai non uremici.

Successivamente, vi è stata l'apertura alla ribavirina che rendeva il trattamento più efficace. Tuttavia quest'ultima doveva essere impiegata solo a basse dosi, con monitoraggio stretto dei livelli di emoglobina e la raccomandazione a potenziare i livelli di eritropoietina. I margini di guarigione da HCV con la terapia combinata risultavano circa del 50%.

Dopo trapianto di rene l'uso dell'interferone non risulta essere terapia sicura ed efficace in quanto comporta rischio di rigetto acuto e/o cronico (15-60%); l'associazione con la ribavirina comporta rischio di severa anemia e potrebbe favorire la progressione della fibrosi. La percentuale di sospensione per eventi avversi (EA) è molto elevata.

L'infezione da HCV dovrebbe pertanto essere trattata prima del trapianto.

#### *Antivirali ad azione diretta (DAA) di prima generazione*

I DAAs di prima generazione (boceprevir e telaprevir) non hanno sostanzialmente modificato la possibilità di trattare i pazienti con grave malattia renale, non tanto per nefrotossicità (eliminazione prevalentemente per via fecale e nessun aggiustamento richiesto in caso di insufficienza renale) o scarsa efficacia, ma per gli EA correlati alla terapia triplice (alta percentuale di drop out per EA).

#### *DAAs di seconda generazione*

Sofosbuvir è stato il primo farmaco ad azione antivirale diretta che abbiamo avuto a disposizione; tale farmaco è eliminato prevalentemente per via renale, tanto da rendere necessari degli studi che ne provassero la sicurezza, sia da solo che in associazione, nei pazienti con malattia renale o trapiantati di rene. Sofosbuvir 200 mg associato a ribavirina in pazienti genotipo 1 o 3, con clearance della creatinina <30 ml/min, trattati per 24 settimane, ha dimostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, senza evidenziare un peggioramento della funzionalità renale, ma solo una percentuale superiore di rischio di anemia (31).

Nello studio TARGET (32), 19 pazienti presentavano una eGFR al baseline <30 ml/min e sono stati trattati con regimi contenenti sofosbuvir+ribavirina o sofosbuvir+simeprevir con o senza ribavirina. Tali pazienti durante il trattamento hanno mostrato una frequen-

za maggiore di anemia e di eventi avversi, ma hanno avuto una percentuale di abbandono della terapia e di efficacia paragonabile a quella dei pazienti senza compromissione renale.

Anche l'associazione di sofosbuvir con ledipasvir nei pazienti con eGFR<30ml/min si è dimostrata ben tollerata ed efficace (31,33).

Anche gli studi condotti sui pazienti in dialisi hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza di sofosbuvir ed una buona tollerabilità, nonostante le maggiori concentrazioni ematiche rilevate sia nei pazienti trattati con dose ridotta (3 volte alla settimana) sia in quelli trattati con la dose standard (34).

Lo studio Ruby-1 (35) è andato a valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir con o senza ribavirina nei pazienti con epatopatia cronica genotipo 1, non cirrotici, naive e con severa malattia renale (stadio 4-5 CKD), inclusi i pazienti in dialisi.

Tale terapia si è dimostrata sicura ed efficace nei pazienti nefropatici (eccetto una maggiore incidenza di anemia in coloro che assumevano ribavirina); lo studio Ruby-II andrà ad indagare la tollerabilità e l'efficacia di tale associazione nei pazienti con severa malattia renale e cirrotici.

La combinazione grazoprevir/elbasvir possiede un profilo farmacocinetico favorevole in quanto meno dell'1% dei due farmaci viene escreto per via renale e la loro farmacocinetica non è modificata in maniera sostanziale in soggetti con patologia renale avanzata per la quale è richiesta la dialisi, rispetto a quanto si osserva nei soggetti con normale funzione renale. Lo studio C-SURFER (36), che ha arruolato 235 pazienti con infezione da genotipo 1 ed insufficienza renale grave, di cui il 76% in dialisi ed oltre il 90% cirrotici, ha mostrato una percentuale di efficacia nel 93.4% dei casi. Il tasso di interruzione della terapia è risultato molto basso, con anemizzazione solo nel 5% dei pazienti.

## **Conclusioni**

I pazienti con insufficienza renale cronica ed epatopatia cronica HCV relata rappresentano una categoria molto peculiare in quanto, da una parte, l'infezione da HCV può contribuire in modo più o meno esclusivo al danno renale, dall'altra un'insufficienza renale avanzata limita la possibilità di curare l'infezione stessa.

Inoltre, per i pazienti in lista d'attesa per trapianto

di rene, la presenza di infezione attiva da HCV può costituire un limite all'accesso al trapianto, in quanto le modalità di selezione per questo intervento non sono uniformi ed in alcuni centri trapiantologici l'eradiazione virale costituisce un pre-requisito indispensabile per la collocazione in lista.

Si tratta dunque di una popolazione caratterizzata da una gestione del trattamento antivirale molto delicata, nella quale la farmacocinetica e la sicurezza del regime terapeutico impiegato sono fondamentali. I nuovi antivirali diretti in questo contesto clinico

presentano un ottimo rapporto costo/beneficio sia in considerazione degli scarsi effetti collaterali che dell'ottima efficacia clinica e potrebbero essere considerati come il punto di svolta per il trattamento di questa categoria di pazienti, che per molti anni è stata penalizzata ed esclusa dalla possibilità di cura. Sulla base di queste considerazioni diventa indispensabile una stretta collaborazione tra nefrologi ed infettivologi/epatologi per l'individuazione ed il trattamento dei pazienti nefropatici con infezione da HCV. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A et al. *Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients*. *AM J Kidney Dis* 2005; 45: 334-43.
2. Lombardi M, Cerrai T, Geatti S, et al. *Results of a national epidemiological investigation on HCV infection among dialysis patients (Survey by the Italian Branch of EDTNA/ERCA)*. *J Nephrol* 1999; 12: 322-7.
3. Finelli L, Miller JT, Tokars JL, et al. *National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002*. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61.
4. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, et al. *Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis*. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1004-10.
5. Izopet J, Sandres-Saune K, Kamar N, et al. *Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study*. *J Med Virol* 2005; 77: 70-6.
6. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, et al; The Lazio Dialysis Registry. *Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9-year study in an Italian Region*. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 629-37.
7. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. *Hepatitis C Infection and the Patient with end-stage renal disease*. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
8. Batty DS, Swanson SWJ, Kirk AD, et al. *Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival*. *Am J Transplant* 2001; 1: 179-84.
9. Ghamdi SMG, Al-Harbi AS. *Hepatitis C virus sero-status in hemodialysis patients returning from holidays: another risk factor for HCV transmission*. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2001; 12: 14-20.
10. Kashem A, Nusairat I, Mohamad M. *Hepatitis C virus among HD patients in Najran: prevalence is more among multicenters visitors*. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003; 14: 206-11.
11. CDC. *Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients*. *MMWR* 2001; 50 RR-5: 1-41.
12. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strohou C. *Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study*. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1022-5.
13. Gilli P, Soffritti S, De Paoli Vitali E, et al. *Prevention of hepatitis C virus in dialysis units*. *Nephron* 1995; 70: 301-6.
14. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. *Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS*. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-42.
15. Nakayama E, Akiba E, Marumo F, et al. *Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy*. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 1896-1902.
16. Stehman-Breen C, Emerson S, Gretch D, et al. *Risk of death among chronic dialysis patients infected with HCV*. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 629-34.
17. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, et al. *Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV positive long-term haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1669-74.
18. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. *Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome*. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
19. Hanfusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, et al. *Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years*. *Transplantation* 1998; 66: 471-6.
20. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. *Harmful long term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipient*. *Transplantation* 1998; 65: 667-70.

21. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinde CG. *Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation*. *Transplantation* 2004; 78: 745-50.
22. Pedrosa S, Martins L, Fonseca I, et al. *Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival*. *Transplant Proc* 2006, 38: 1890-4.
23. Mejer-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, et al. *Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients*. *Transplantation* 2001; 72: 241-4.
24. Pereira BJG, Natov SN, Bouthot BA, et al. *The New England organ bank hepatitis C Study Group. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease*. *Kidney Int* 1998; 53: 1374-81.
25. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, et al. *Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus*. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3166-74.
26. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. *Mange. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus*. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1370-80.
27. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, et al. *Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience*. *Am J Transplant* 2004; 4: 1876-82.
28. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, et al. *Natural History of hepatitis C virus infection in adult renal graft recipients*. *Transplant Proc* 2005; 37: 940-1.
29. Poordad FF, Fabrizi F, Martin P. *Hepatitis C infection associated with renal disease and chronic renal failure*. *Sem Liver Diseases* 2004; 24: 69-77.
30. Martin P, Fabrizi F. *Treatment of chronic hepatitis C infection in patients with renal failure*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S113-S117.
31. Gane EJ, Robson RA, Bonacini M, et al.: *Safety, Anti-Viral Efficacy and Pharmacokinetics (PK) of Sofosbuvir (SOF) in Patients with Severe Renal Impairment*. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 966
32. Jensen DM, O'Leary J, Pockros P, et al.: *Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort HCV-TARGET*. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 45
33. Alkhoury N, Guirguis J, Anthony S, et al. *Sofosbuvir-Based treatment is safe and effective in patients With chronic Hepatitis c infection and end-stage Renal Disease*. ACG's 2015 Annual Scientific Meeting.
34. Desnoyer A, Pospar D, Le MP, et al. *Sofosbuvir in haemodialysis: 400 mg daily or only the day of haemodialysis?* *Rev in Antiv Therapy Inf Dis* 2015; Abstract Book 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy, abstract 19: 21.
35. Pockros PJ, Reddy R, Mantry PS, et al. *Safety of ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RIBY-1 study*. EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna. Oral 51
36. Roth D, Nelson D, Bruchfeld A, et al. *C-SURFER: grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease*. EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna. Oral 10

# Uno sguardo ai fatti. Rischio di epatocarcinoma in pazienti HCV dopo terapia con DAA

## Facts at a glance. Risk of hepatocarcinoma in HCV patients following DAA based treatment

**Laura Ambra Nicolini, Antonio Di Biagio**

Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova, IRCCS San Martino-IST, Genova

### Riassunto

Nonostante il trattamento dell'infezione da HCV con antivirali ad azione diretta (DAA) abbia un'altissima probabilità di successo, esistono pochi dati sull'outcome della malattia epatica secondaria ad epatite virale cronica HCV correlata, dopo terapie senza interferone. Recentemente, Reig et al. hanno riscontrato un'alta incidenza di epatocarcinoma (HCC) nei primi mesi successivi al trattamento con DAA, in pazienti con infezione da HCV, destando preoccupazione sul rapporto rischio-beneficio di tali terapie in pazienti in fase avanzata di malattia o con epatocarcinoma. Scopo di questo articolo è rivedere le evidenze scientifiche attualmente disponibili sul rischio di insorgenza o ricorrenza di HCC dopo terapia con DAA.

### Abstract

*Although treatment with directly active antivirals (DAA) is highly effective and leads to sustained virological response in more than 90% of patients, few data are available on the outcome of liver disease following HCV eradication. Recently, Reig et al. reported a high risk of hepatocarcinoma (HCC) in the first months following Interferon-free HCV treatment, raising concerns on risks and benefits of these drugs in patients with advanced liver disease or hepatocarcinoma. The aim of this paper is to report on the latest scientific evidences on the risk of new or recurrent HCC after treatment with DAA.*

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Laura Ambra Nicolini**  
IRCCS San Martino IST  
Largo R. Benzi 10  
16100 Genova  
T. +390105554663  
[nicolini.la@gmail.com](mailto:nicolini.la@gmail.com)

**Keywords:**  
HCV, epatocarcinoma,  
antivirali ad azione diretta  
(DAA)

JHA 2016; 1(2): 38-40

DOI: 10.19198/JHA31409

L'obiettivo finale dell'eradicazione dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è prolungare la sopravvivenza del paziente, prevenendo il rischio di morte da tutte le cause e da malattia epatica. L'introduzione nella pratica clinica degli antivirali ad azione diretta (DAA) ha migliorato le possibilità di eradicazione dell'infezione da HCV, con tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) superiori al 90%, ma solo tra alcuni anni si conoscerà il reale outcome della malattia epatica limitatidopo trattamento senza Interferone peghilato (pegIFN-free).

Recentemente, Reig et al. (1) hanno pubblicato i risultati del primo studio sulla ricorrenza di epatocarcinoma (HCC) in pazienti che hanno ricevuto terapia con DAA dopo raggiungimento di risposta completa a terapia per HCC in 4 centri spagnoli. In totale 58 pa-

zienti con tumore stadio 0 o A secondo il Barcelona Clinic Liver Cancer staging system (BCLC- rispettivamente singolo nodulo <2 cm e fino a 3 noduli minori di 3 cm) sono stati valutati; di questi, 16 (27.6%) hanno presentato recidiva di HCC (1). In particolare i pazienti inclusi hanno iniziato terapia con DAA 11.2 mesi (mediana, IQR 3.6-23.2) dopo il trattamento dell'HCC e la recidiva è stata registrata a 3.5 mesi (mediana, range 1.1-8.0) dall'inizio dei DAA. Considerando il sottogruppo di 17 pazienti che hanno iniziato trattamento con DAA entro 4 mesi dal trattamento di HCC, il tasso di ricorrenza di HCC è stato pari al 41.2%, decisamente superiore rispetto allo studio STORM, trial clinico che ha testato l'efficacia di sorafenib nel prevenire la ricorrenza di HCC dopo resezione chirurgica o ablazione (2). In seguito alla

pubblicazione di questi dati, la European Medicines Agency (EMA) ha iniziato una revisione del rischio di sviluppo HCC in seguito a trattamento con DAA (3), attualmente in corso.

Gli studi effettuati sul rischio di complicanze dell'infezione da HCV riportavano una riduzione dell'incidenza di scompenso epatico e HCC dopo SVR ottenuta con pegIFN e ribavirina (RBV), ma i pazienti con HCC erano esclusi dal trattamento antivirale. Ad esempio, Van der Meer et al. (4) segnalavano una riduzione della mortalità (hazard ratio [HR], 0.26; 95% CI, 0.14-0.49;  $p < 0.001$ ) e, inoltre, una riduzione del rischio di HCC e di scompenso epatico rispetto a pazienti senza SVR (incidenza cumulativa a 10 anni 5.1%, 95% CI, 1.3%-8.9%; vs 21.8%; 95% CI, 16.6%-27.0%;  $p < 0.001$  per lo sviluppo di HCC e 2.1%; 95% CI, 0.0%-4.5%; vs 29.9%; 95% CI, 24.3%-35.5%;  $p < 0.001$  per scompenso epatico). Similmente, Berenguer et al. (5) identificavano una ridotta incidenza di HCC e di scompenso epatico in pazienti con coinfezione HIV/HCV responders a pegIFN e RBV rispetto ai pazienti non responsivi (0.10, 95%CI 0.00-0.21 vs 0.57, 95%CI 0.36-0.78,  $p = 0.001$  e 0.19, 95%CI 0.04-0.35 vs 2.39, 95%CI 1.95-2.83,  $p < 0.001$ ).

Dati analoghi sono stati recentemente presentati alla Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI): Salmon et al. (6) hanno valutato la progressione di malattia epatica nei pazienti HIV/HCV della corte nazionale francese ANRS-CO13-HEPAVIH. Lo studio ha considerato complessivamente 235 pazienti che hanno raggiunto SVR dopo trattamento con pegIFN e RBV, triplice terapia con boceprevir o telaprevir o DAA. Complessivamente, il 41% dei pazienti considerati aveva fibrosi epatica avanzata (Metavir F3-F4) prima del trattamento dell'infezione da HCV. L'incidenza di scompenso epatico dopo SVR è stata di 3.9/1000 persons-year-follow-up (PYFU) (95%CI 0.5-9.3), mentre la mortalità da tutte le cause è stata pari a 7.7/1000 PYFU (95%CI 0.2-15.3); non sono stati descritti casi di epatocarcinoma (HCC). Gli autori hanno evidenziato che nei primi 6 mesi successivi all'eradicazione dell'infezione di HCV sia gli eventi epatici sia i decessi sono stati rari. Sebbene questo studio sia di particolare interesse in quanto valuta l'outcome della malattia epatica in pazienti con coinfezione HIV/HCV trattati con DAA, la maggior parte dei pazienti inclusi nello studio aveva raggiunto SVR in seguito a trattamento con pegIFN e RBV, per cui non può essere tratta nessuna conclusione sull'outcome dopo terapie IFN-free.

Ulteriori dati in merito all'argomento in oggetto sono stati presentati all'International Liver Congress della European Association for the Study of the Liver (EASL).

Lo studio Hepater (7) ha evidenziato una riduzione della mortalità da tutte le cause e da patologia epatica, così come di HCC e di scompenso epatico, in una coorte di 2156 pazienti senza HCC o scompenso epatico al baseline trattati con DAA, con tasso di SVR >90%. L'incidenza di HCC in pazienti con SVR è stata pari a 2.75% dopo 18 mesi dalla risposta virologica.

Kozbial et al. (8) hanno valutato l'outcome a 48 settimane di 176 pazienti con cirrosi o fibrosi epatica severa trattati con DAA senza pegIFN. Sebbene il 30% e il 63% dei pazienti con Child-Pugh A e B abbia migliorato il proprio Child-Pugh score durante il follow-up e il 23% dei pazienti in lista per trapianto di fegato siano migliorati al punto da essere rimossi dalla lista d'attesa, durante il follow-up 12 pazienti con SVR (6.8%) e 3 senza SVR hanno sviluppato HCC ex novo, nessuno di questi con evidenza di HCC prima del trattamento.

Infine, Waidmann et al. (9) hanno riportato i dati di una coorte di 52 pazienti affetti da HCC stadio BCLC A o B trattati con DAA per epatite C cronica, dopo terapia curativa per HCC, 12 dei quali sottoposti a trapianto di fegato. Nonostante l'alto tasso di SVR (78.8%), 8/52 (15.4%) sono deceduti durante il periodo di osservazione (373±162 giorni), di questi 6 pazienti senza SVR. Gli autori sostengono che i pazienti con SVR hanno un significativo minor rischio di morte (HR 0.046, 95%CI 0.0009-0.234,  $p < 0.001$ ). Tuttavia le cause di morte e il tasso di ricorrenza di HCC non sono riportate.

In conclusione, sebbene Reig et al. (1) evidenzino una frequente ricorrenza di HCC in pazienti già stati trattati per HCC prima di ricevere i DAA, questi dati, al momento, non trovano riscontro in altre coorti. Allo stesso modo le conoscenze attuali sul rischio di HCC in pazienti che hanno ricevuto DAA in fase avanzata di malattia epatica sono insufficienti. Nonostante il marcato miglioramento dell'efficacia virologica della terapia per HCV con l'introduzione dei DAA, è ancora necessario un attento monitoraggio del paziente dopo l'eradicazione dell'infezione. ■

**Potenziali conflitti di interesse:** Laura A. Nicolini negli ultimi 2 anni ha ricevuto grant da Abbvie, Gilead, BMS.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. *Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution*. J Hepatol. 2016; [Epub ahead of print]
2. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al.; STORM investigators. *Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol 2015; 16: 1344-54. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
3. European Medicine Agency. *EMA reviews direct-acting antivirals for hepatitis C*. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Direct-acting\\_antivirals\\_for\\_hepatitis\\_C\\_20/Procedure\\_started/WC500204893.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Direct-acting_antivirals_for_hepatitis_C_20/Procedure_started/WC500204893.pdf))
4. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis*. JAMA 2012; 308: 2584-93.
5. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. *Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2012; 55: 728-36.
6. Salmon-Céron D, Gilbert C, Sogni, P, et al. *Residual Risk of Disease Progression After Hepatitis C Cure in HIV-HCV Patients* | CROI Conference in Boston, MA; 2016 (<http://www.croiconference.org/sessions/residual-risk-disease-progression-after-hepatitis-c-cure-hiv-hcv-patients>).
7. Carrat F, on behalf of ANRS/AFEF Study Group. *Clinical outcomes in HCV-infected patients treated with direct acting antivirals. 18-months post-treatment follow-up in the French ANRS CO22 HEPATHER COHORT STUDY*. The International Liver Congress, Barcelona, Spain; 2016 ([http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416\\_sat/sat\\_ilc2016\\_no\\_embargo\\_lr.pdf](http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416_sat/sat_ilc2016_no_embargo_lr.pdf))
8. Kozbial K, Stern R, Freissmuth C, et al. *High risk for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with SVR following IFN-free DAA treatment within 1 year follow-up*. The International Liver Congress, Barcelona, Spain; 2016. ([http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416\\_sat/sat\\_ilc2016\\_no\\_embargo\\_lr.pdf](http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416_sat/sat_ilc2016_no_embargo_lr.pdf))
9. Waidmann O, Welker MW, Weiler N, et al. *Efficacy of treatment using direct acting antivirals drugs (DAAs) in hepatitis C virus-infected patients with hepatocellular carcinoma - real life data*. The International Liver Congress, Barcelona, Spain; 2016 ([http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416\\_sat/sat\\_ilc2016\\_no\\_embargo\\_lr.pdf](http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416_sat/sat_ilc2016_no_embargo_lr.pdf)).

# Viremia residua e SVR in due pazienti con coinfezione da HIV-HCV

## Residual viremia and SVR in two HIV-HCV coinfecting patients

Carlo Magni<sup>1</sup>, Matteo Bolis<sup>1</sup>, Guido Gubertini<sup>1</sup>, Simona Landonio<sup>1</sup>, Valeria Micheli<sup>2</sup>, Fosca Niero<sup>1</sup>, Monica Schiavini<sup>1</sup>, Giuliano Rizzardini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; <sup>2</sup> UO Microbiologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

### Autore per la corrispondenza:

**Magni Carlo**  
ASST Fatebenefratelli-Sacco  
1a Divisione Malattie Infettive  
via Giovambattista Grassi 74  
20157, Milano  
T. +390239042476  
magni.carlo@asst-fbf-sacco.it

**Keywords:**  
Hepatitis C; HCV-RNA; direct acting antiviral; residual viremia; SVR

JHA 2016; 1(1): 41-43

DOI: 10.19198/JHA31410

### Riassunto

Descriviamo i casi di due pazienti con coinfezione da HCV-HIV, trattati con DAA (Direct Acting Antivirals), che hanno ottenuto SVR (Sustained Virological Response) malgrado l'evidenza di viremia residua al termine del trattamento.

### Abstract

*We report two cases of HCV-HIV co-infected patients, treated with Direct Acting Antivirals (DAAs), who obtained sustained virological response (SVR) despite detectable HCV-RNA at the end of treatment.*

### Introduzione

L'introduzione dei nuovi farmaci antivirali (DAAs) nell'armamentario terapeutico ha rappresentato una svolta epocale nel campo dell'infezione da HCV, e ciò ha forse un significato ancora maggiore nei pazienti affetti da concomitante infezione da HIV, i quali presentano una più rapida progressione della malattia epatica e che, a fronte della stabilizzazione della malattia da HIV con le terapie antiretrovirali croniche (HAART), hanno visto la loro prognosi a lungo termine inficiata dalla concomitante infezione con HCV (1,2). L'efficacia dei DAAs si esprime non solo negli evidenti e altissimi tassi virologici di risposta (sustained virological response, SVR), ma anche nell'ottenimento della stessa persino in casi in cui HCV-RNA al termine del trattamento è ancora rilevabile, come nei due casi che qui descriviamo.

### Caso 1.

Paziente femmina di anni 49, sieropositiva per infezione da HIV dal 1994, seguita presso il nostro Centro dal 1998. In terapia antiretrovirale stabile con tenofovir, emtricitabina e rilpivirina, con livelli di CD4 pari a 909 cellule/mm<sup>3</sup> (45.3%) e viremia (HIV-RNA) stabilmente soppressa. Per il rifiuto della paziente di effettuare trattamento con interferone, non era mai stata considerata terapia per l'epatopatia cronica da HCV concomitante (genotipo 4). Al controllo della elastometria epatica mediante

Fibroscan del giugno 2015, si evidenziava stiffness di 10.1 Kpa, con conseguente indicazione a trattamento come da criteri AIFA. Per l'interazione tra terapia antiretrovirale e altri DAAs, si decideva l'inizio di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina, a dose aggiustata secondo il peso corporeo (1000 mg/die), proseguita per 12 settimane. L'andamento virologico è stato il seguente:

- baseline: 879188 UI/ml
- week 1: 1418 UI/ml
- week 2: 873 UI/ml
- week 4: 371 UI/ml
- week 8: 30 UI/ml
- week 12: <12 UI/ml rilevato

Nel dubbio di errata genotipizzazione antecedente, visto l'andamento virologico di lento decremento, è stata effettuata la ripetizione del test genotipico sul campione di siero del baseline, che ha confermato l'infezione da HCV-4.

HCV-RNA è risultato <12 UI/ml non rilevato sia a 4 che a 12 settimane dopo la fine del trattamento, potendo così deporre per SVR.

### Caso 2.

Paziente femmina di anni 56, sieropositiva per infezione da HIV dal 1994, seguita presso il nostro Centro dal 2008. In terapia antiretrovirale con darunavir/ritonavir QD e raltegravir, con livelli di CD4 pari a 836 cellule/mm<sup>3</sup> (38.0%) e viremia soppressa stabilmente. Per concomitante coin-

fezione con HCV (genotipo 4), dall' ottobre 2011 al gennaio 2012 la paziente era stata trattata con PEG-IFN-alfa-2b e ribavirina, senza alcuna risposta virologica. Fibroscan eseguito a inizio 2015 ha mostrato stiffness di 11.8 Kpa, pari a F3. Vista l' indicazione AIFA a DAAs, si iniziava il trattamento con ombitasvir, paritaprevir\ritonavir e ribavirina, aggiustata secondo il peso corporeo (1000 mg\die), proseguito per 12 settimane.

L' andamento virologico è stato il seguente:

- baseline: 3855421 UI\ml
- week 1 : 11984 UI\ml
- week 2: 4506 UI\ml
- week 4: 782 UI\ml
- week 8: 59 UI\ml
- week 12: 25 UI\ml

Anche in questa paziente, visto l'andamento virologico apparentemente insoddisfacente del primo mese di trattamento, è stata ripetuta la genotipizzazione sul campione di siero del baseline, che ha confermato la presenza di HCV-4.

HCV-RNA a 4 e 12 settimane dopo la fine del trattamento è risultato < 12 UI\ml non rilevato: anche in questo caso si tratta di SVR.

## Conclusioni

Il raggiungimento di SVR malgrado l'evidenza di HCV-RNA rilevabile al termine del trattamento rappresenta uno degli aspetti più affascinanti e sorprendenti del trattamento dell' infezione da HCV con i DAAs. Nell' epoca del trattamento con interferon-alfa, anche in associazione con i primi inibitori di proteasi (boceprevir e telaprevir), il ruolo della determinazione di HCV-RNA era decisivo per programmare la continuazione o la sospensione del trattamento, mediante l'identificazione delle cosiddette stopping rules, momenti temporali ben definiti, nei quali la positività di HCV-RNA determinava ineluttabilmente l'interruzione della terapia, in quanto la probabilità di raggiungere SVR veniva considerata sostanzialmente nulla. Allo stesso modo, in tale epoca, la positività di HCV-RNA al termine del trattamento significava automaticamente la mancata risposta al trattamento, con successivo e franco relapse virologico in tutti i casi. Con i nuovi DAAs, lo scenario è radicalmente cambiato. In primo luogo non esistono più stopping rules: la terapia viene inevitabilmente portata a termine, fatto salvo il caso, peraltro rarissimo, di risalita dei livelli di HCV-RNA durante il trattamento, come da fallimento virologico. In secondo luogo, l'esito del trattamento non si basa più sulla

rilevabilità o meno di HCV-RNA a termine di terapia: anche con viremia rilevabile o quantificabile, un paziente può facilmente raggiungere SVR.

Il significato della viremia residua a fine trattamento è ancora oggetto di discussione (3). Nella nostra casistica (558 pazienti al 14 aprile 2016) tutti i pazienti che hanno terminato il trattamento con DAAs con HCV-RNA rilevabile, tranne uno (paziente cirrotico di genotipo 2, trattato con sofosbuvir e ribavirina, con interruzione della terapia a 12 settimane per severa anemia insensibile a EPO in cardiopatico noto, HCV-RNA NR alla settimana 8, <12 rilevato all'interruzione di trattamento, successiva evidenza di relapse), hanno poi ottenuto SVR, indipendentemente dal tipo di combinazione utilizzato. Sono state poste diverse ipotesi per tentare di spiegare tale fenomeno. Una di queste ipotizza che livelli di viremia così bassi permettano comunque al sistema immunitario del paziente di intervenire dopo il termine del trattamento antivirale e di debellare l'infezione da HCV; ciò troverebbe conferma nelle recenti evidenze scientifiche circa il potenziamento della risposta immunitaria nei soggetti che raggiungono SVR (4-6). Una seconda ipotesi è invece che la rilevabilità di HCV-RNA non corrisponda precisamente a virus vitale residuo, ma a particelle virali prive di ruolo infettivo (7).

Nei due casi riportati, l'ottenimento di SVR malgrado viremia residua a fine trattamento si verifica per di più in pazienti affetti da infezione da HIV. Malgrado entrambi presentassero discrete conte di linfociti CD4+, sono comunque pazienti affetti da immunodepressione, il che rende il risultato virologico finale ancor più inaspettato.

## Ringraziamenti

L'Autore desidera ringraziare il personale infermieristico dell' ambulatorio di Malattie Infettive, la cui collaborazione nella attuale gestione dei pazienti in trattamento con DAAs, sottoposti a plurimi controlli clinici e ematochimici, è di fondamentale utilità e importanza per il clinico.

Grazie dunque a: Lorena Confalonieri, Fausto Barzagli, Ornella Boccassini, Gabriella Boreggio, Laura Castagnoli, Grazia Giusti, Caterina Impagnatiello, Lara Molinari, Michela Pellegrini, Emanuela Simioni, Maria Tanzilli. Per gli stessi motivi, grazie anche al Dr. Davide Minisci. ■

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lo Re V, Kallan MJ, Tate JP, et al. *Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-moninfected patients: a cohort study.* Ann Intern Med 2014; 160: 369-79.
2. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. *HIV, age, and the severity of the hepatitis C virus-related liver diseases: a cohort study.* Ann Intern Med 2013; 158: 658-66.
3. Sidartan S, Kohli A, Sims Z, et al. *Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy.* CID 2015; 60: 1743-51.
4. Meissner EG, Wu D, Osinusi A, et al. *Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome.* J Clin Invest 2014; 124: 3352-63.
5. Odigie M, Osinusi A, Barrett L, et al. *Interleukin-23 promotes interferon-alpha responsiveness in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients.* AIDS Res Hum Retrovirus 2014; 30: 775-82.
6. Barrett L, Shivasabesan G, Wang C, et al. *Altered HCV specific T cell immunity very early in interferon free HCV DAA therapy.* In: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April, 2013.
7. McGivern DR, Masaki T, Williford S, et al. *Kinetic analyses reveal potent and early blockade of hepatitis C virus assembly by NSSA inhibitors.* Gastroenterology 2014; 147: 453-62e7.



# Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:

**redazione@jhamagazine.net**

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

**www.jhamagazine.net**

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** - Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

## Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (Riassunto) che in inglese (Abstract).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX** o **RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

## Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro  
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

## Lunghezza degli articoli

### Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

### Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

### Casi clinici

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

### Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

### Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

## Bibliografia

### Articoli standard:

- **fino a sei autori**, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- **titolo originale**. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- **nome della rivista**, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity**. AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor**. Clin Ther 2008; 30:1747–65.

### Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS**. Springer New York, 2014.

### Conference paper:

- come gli articoli standard

### Risorse online:

- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia**. [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).

# HIV

Per fermarlo non dobbiamo fermarci.



Non se ne parla più, ma il contagio da HIV è tuttora in corso.

Ogni anno in Italia 4 mila persone contraggono il virus. Per fermarlo, dobbiamo continuare a seguire le due fondamentali regole di prevenzione che conosciamo e non dobbiamo mai dimenticare: usare il profilattico nei rapporti sessuali a rischio e fare il test.

Il virus vive e si replica solo se noi glielo permettiamo.



HIV Non fermiamoci →

**HIV**  
**is:**

**GOING BEYOND  
UNDETECTABLE**

Is virological suppression the only  
measure of treatment success?

**Go beyond undetectable by taking to your  
patients about their long-term health.**