

Editoriale

Cari Soci,
iniziamo il 2014 con una diversa e più fluida impaginazione che ridurrà le spese del nostro Copev News. Strumento peraltro indispensabile di comunicazione con soci ed amici.

Vi invitiamo ancora una volta ad inviarci la Vostra mail per una trasmissione telematica. Il bilancio 2012 ha evidenziato un ricavo di euro 133.000, che trova prevalente fonte nelle Vostre elargizioni, e spese per euro 174.000. Destinate in prevalenza alla ricerca, tra cui il contributo annuale di 40.000 euro al Policlinico per l'ambulatorio del Centro Trapianti del Padiglione Zonda, pienamente operativo. Le spese di gestione invece sono state di euro 15.000.

Nel 2013 è continuata la campagna antialcol nelle scuole medie superiori della Provincia di Milano, per merito del Prof. Fassati che dedica a quest'opera una giornata la settimana. Il Prof. Fassati ha pubblicato sul tema un romanzo dal titolo "Mal d'alcol", editrice Salani. Avvincente libro che Vi invitiamo ad acquistare.

Continua la gestione della Casa di Accoglienza "Beatrice Vitiello" in Milano, c.so di P.ta Romana 51, con entrata diretta al Policlinico. Nel corso dell'anno abbiamo prorogato la durata della locazione alla fine del 2017 e siamo in trattative con il Policlinico per trovare una location nell'ambito dell'Ospedale. Abbiamo aderito al network di iniziativa comunale denominato "A casa lontano da casa".

La Copev è entrata a fare parte del gruppo "Casa delle Associazioni" istituito dal Comune di Milano.

È sempre operativo l'ambulatorio in Milano, via Palermo 6, presso la ASL, gestito dal Prof. Fassati.

Continua l'assistenza legale ai soci per l'indennizzo della L. 210 del 1992 e per gli eventuali risarcimenti per trasfusioni o malpratici.

Vi invitiamo a rinnovare l'iscrizione e ad un eventuale contributo di cui abbiamo bisogno per continuare la nostra attività.

Buon anno a tutti e ... siate generosi!

*Il Presidente
Avv. Ernesto Vitiello*

ATTUALITÀ SU PRESENTE E FUTURO DELLA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA C

Maria Francesca Donato

Dipartimento multispecialistico e dei trapianti
U.O. Gastroenterologia ed Epatologia
Fondazione IRCCS

Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Premessa

Il trattamento dell'epatite C ha mostrato nell'ultimo ventennio un progressivo e significativo miglioramento dell'efficacia dei regimi antivirali disponibili. Si è passato infatti da un tasso di guarigione inferiore al 10% utilizzando il solo interferone standard in monoterapia all'inizio degli anni '90 a risposte virologiche sicuramente superiori utilizzando la combinazione di IFN e Ribavirina (RBV) e poi di interferone peghilato (PegIFN) e Rbv 10 anni dopo, allorché in circa la metà dei pazienti con epatite C (genotipi 1, 2, 3 e 4) si è ottenuta una risposta alla terapia. Ma solo l'introduzione degli inibitori delle proteasi di prima generazione Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC), resi disponibili in Europa/USA dal 2011 ed in Italia dal 2013, ha permesso un incremento dei tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) fino al 70-80% in pazienti con genotipo virale 1 e cioè quello più difficile da guarire e con prospettive ancora migliori in corso d'opera (Figura 1). Esistono oggi però, numerose categorie di farmaci antivirali diretti, già ampiamente sperimentati, contro il virus C. Questo virus infatti, si presta per le caratteristiche del suo ciclo vitale ad offrire numerosi potenziali "target" su cui i farmaci possano agire in maniera diversa e complementare (Figura 2). Questo meccanismo favorisce l'efficacia dei farmaci stessi e scoraggia lo sviluppo di mutazioni virali che creano la cosiddetta "resistenza farmacologica" rendendo i farmaci somministrati incapaci di sopprimere il virus C "mutato" e che inizia a replicarsi di nuovo. Molti farmaci delle varie categorie sono stati già ampiamente studiati su migliaia di casi in USA ed in Europa altri sono in corso di studio, ma sono altrettanto promettenti in termini di efficacia e sicurezza (Tabella 1).

La triplice terapia con inibitori della proteasi NS3/4A di prima e seconda generazione.

La triplice terapia basata sull'aggiunta di TVR/BOC a PegIFN + Rbv pur essendo molto efficace è gravata da scarsa tollerabilità e sicurezza nei pazienti cosiddetti fragili ed intolleranti all'interferone. Il principale effetto collaterale è risultato essere l'anemia che deve essere prevenuta e trattata utilizzando i fattori di crescita eritrocitaria come Eritropoietina e talvolta anche le trasfusioni di sangue. Un altro effetto spiacevole per l'utilizzo di TVR e Rbv è rappresentato dalla comparsa di eritema cutaneo e talvolta un vero rash cutaneo che può portare alla sospensione del farmaco e per evitare tale effetto è severamente vietata l'esposizione ai raggi solari.

La cura con TVR/BOC mostra massima efficacia in coloro "naïve" al trattamento (mai trattati prima) ed in coloro che, trattati con PegIFN+Rbv, rispondono completamente durante la cura e recidivano

Anno 18 - Numero 1 - Febbraio 2014 - Euro 5,00

Periodico dell'Associazione Italiana per la Prevenzione e la Cura dell'Epatite Virale "Beatrice Vitiello"
Autorizzazione Tribunale Milano n. 138 del 15.03.1997 - Spedizione in abbonamento postale, D.L. 353/2003, art. 1, comma 2, Deb. Milano

Sede e Amministrazione: Corso di Porta Romana, 51 - 20122 Milano • Direttore responsabile: Francesco Esposito
Progetto grafico e stampa: Verga arti grafiche - Macherio (MB)

alla sospensione (relapsers); al contrario, è molto meno efficace in coloro che sono risultati totalmente non-responsivi all'interferone durante il trattamento combinato con Rbv. Per questi ultimi, e per coloro con malattia più severa o intolleranti all'interferone, l'arrivo dei nuovi farmaci antivirali detti di "seconda generazione", utilizzati per via orale in combinazione tra loro ed insieme alla ribavirina, che rimane ad oggi un caposaldo dei nuovi schemi terapeutici, è previsto nel giro di 1-2 anni. Nel frattempo, s'impone un'ottimizzazione della terapia ad oggi prescrivibile in Italia, allo scopo di poter trattare al meglio i pazienti che necessitano di una cura non differibile nel tempo perché affetti da una epatite a rapida evoluzione. Si tratta di pazienti cirrotici (Fibrosi=F4) ben compensati o in stadio pre-cirrotico (Fibrosi=F3). In questa categoria di pazienti, uno studio recente effettuato sul territorio nazionale, che ha arruolato 1600 pazienti con HCV genotipo 1

e fibrosi avanzata/cirrosi (Fibrosi F3-F4), ha mostrato un tasso di risposta sostenuta virologica del 71% in pazienti "naive", 75% nei pazienti relapsers, 58% nei pazienti che mostravano una risposta parziale e 36% nei pazienti che erano del tutto non responsivi alla duplice terapia. Inoltre, lo studio ha mostrato un dato molto positivo e cioè che i pazienti cirrotici e i non-cirrotici avevano tassi di SVR sovrapponibili, rafforzando la convinzione che in selezionati gruppi di pazienti (mai trattati e relapsers) la triplice terapia con TVR ottiene tassi di SVR elevati anche in presenza di fibrosi avanzata.

Da escludere dal trattamento triplice in questo momento sono le seguenti categorie di pazienti: i pazienti con cirrosi epatica scompensata (Child B-C) e i pazienti con valori di albumina inferiori ai 3.5 g/dL e/o conta piastrinica <100.000/mm³ nei quali l'utilizzo di IFN può essere poco efficace e dannoso per effetti collaterali molto gravi; i pazienti trapiantati di fegato con recidiva C e fibrosi severa/cirrosi, nei quali bisogna tener conto dell'interferenza del TVR/BOC con i farmaci immunosoppressori somministrati per prevenire il rigetto d'organo. In queste ultime categorie di pazienti una "vigile attesa" dei nuovi regimi, privi di Interferone (detti appunto "IFN-free") appare l'opzione più ragionevole e sicura.

Fatte queste premesse di ordine generale, da un punto di vista operativo i Centri autorizzati alla prescrizione degli inibitori delle proteasi oggi in Italia devono seguire le indicazioni dell' Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA sia per i pazienti mai trattati prima che per quelli già trattati ma non responsivi alla duplice terapia. Per entrambi i gruppi, in caso di epatite C lieve-moderata (F0-F2) AIFA richiede un test di sensibilità con terapia duplice x 4 settimane detta lead-in (pegIFN+Rbv) al fine di valutare se vi è una risposta virologica. Si configurano quindi 2 scenari: per coloro mai trattati, una possibile negativizzazione del virus dopo 4 settimane per i quali si continua con solo IFN+Rbv per altri 11 mesi oppure per coloro mai trattati o non responsivi è richiesto almeno un calo della viremia superiore ad 1 logaritmo (log) rispetto al basale, prima di intraprendere la terapia triplice con TVR/BOC. I pazienti che non mostrano un calo significativo di viremia durante il test non sono considerati idonei a continuare la terapia antivirale. Per pazienti con cirrosi e pre-cirrosi (F3-F4) non è richiesto il test con duplice terapia. È importante sottolineare che la risposta virologica a 4 settimane dall'inizio è un importante predittore di efficacia (tassi di SVR nei pazienti negativi a 4 settimane =74% contro il solo 44% in coloro ancora positivi in quell'epoca).

Gli inibitori delle proteasi di seconda generazione come il Simeprevir (già approvato da FDA a Dicembre 2013) o il Faldaprevir (sottoposto a FDA), sempre associati ad PegIFN e Rbv, hanno dato risultati ottimi nei pazienti affetti da HCV genotipo 1, in termini di efficacia (SVR 80% nei pazienti naive e nei relapsers), in termine di sicurezza (riduzione degli effetti collaterali e scarsa interazione con altri farmaci) e maneggevolezza da parte del paziente perché i tratta di assumere una pillola di 150 mg una volta al giorno

(6/12 pillole con TVR/BOC). Inoltre questi nuovi inibitori delle proteasi hanno permesso di accorciare il periodo di trattamento a 24 settimane (invece di 48). Come unico limite del farmaco sono stati riportati minori tassi di SVR in pazienti con genotipo 1a. Tale fenomeno è spiegato dallo sviluppo di resistenza del virus C al Simeprevir e pertanto i soggetti con la mutazione Q80K non devono essere trattati con questo farmaco.

Alla Casa di Accoglienza Beatrice Vitiello

Sono una signora nata a Tripoli e arrivata a Roma nel 1967 all'età di 15 anni come profuga di guerra.

Vi racconto brevemente una esperienza che mi ha riscaldato il cuore talmente tanto che scrivendo queste righe sto bagnando il foglio con le mie lacrime.

Sono capitata in questa Casa di Accoglienza per volere del Signore che ha guidato i miei passi.

Dopo quattro mesi di Ospedale a Roma, disperata, il professore mi manda per un consulto a Milano dal prof. Colombo. Il 7 gennaio alle ore 15 il prof. Colombo mi ha ricevuto in studio e dopo una visita accurata prendendo il mio caso con molta attenzione senza che mi accorgessi di nulla mi ha trovato un posto letto in reparto all'indomani alle 14 per il ricovero.

Mi disse per pernottare stasera non si preoccupi che c'è una casa di accoglienza all'interno dell'Ospedale per ospitare parenti di ricoverati. Telefona e mi fissa una camera per una notte.

La mia commozione, la pace che ho trovato anche se stavo tanto male entrando in questa Casa che quasi mi sentivo un'ubriaca. Non so, il posto mi emanava qualcosa che non ho mai avvertito. L'indomani con pace e molto serena ho salutato il posto e le persone e mi sono diretta al reparto anche se ero in condizioni pietose con forza psicologica che non avevo più da 4 mesi.

Dopo 2 settimane mi hanno dimesso e affidato al medico per essere seguita in futuro e dovevo tornare all'appuntamento da loro dopo 15 giorni. Io terrorizzata di ciò che mi era successo a Roma, dimessa dopo 3 giorni, ricoverata di nuovo, ho fatto a loro la proposta di stare in osservazione per una settimana e per il pernottamento mi organizzavo da sola.

Qui c'è la magia che sono ancora ospite della Casa di Accoglienza Vitiello; infatti il mio medico ed io abbiamo deciso che il viaggio a Roma era molto difficile perché il mio fegato ha bisogno di riposo e fino il 10 febbraio sono qui serena, con pace interiore e con il mio cuore pieno di speranza.

Grazie alla Casa di Accoglienza che mi ha saputo donare un qualcosa di unico e umano che ho deciso di continuare il mio percorso con i medici di Milano e con queste meravigliose persone: la signora Maria, il signor Franco, la signora Jolanda, il signor Piero e la signora Barbara.

Ruby Jerby

Il farmaco è stato approvato per una durata di 12 settimane associato a Peg-IFN e Rbv seguite da una coda di terapia con PegIFN+Rbv di 12 settimane nei naïve e relapsers e di 36 settimane in coloro che non hanno risposto ad un precedente ciclo di terapia duplice. Il Faldaprevir sempre in associazione a PegIFN + Rbv ha un profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza simile al Simeprevir con il vantaggio che è efficace anche nei pazienti con genotipo 1a.

Gli inibitori della polimerasi NS5B

Il Sofosbuvir è un analogo nucleotidico, che agisce inibendo la polimerasi NS5B e quindi bloccando la replicazione virale C e ciò vale per tutti i genotipi del virus C (pangenotipico).

Il Sofosbuvir è stato approvato negli Stati Uniti a fine 2013 dalla Food and Drugs Administration-FDA ed in Europa, la European Medicines Agency-EMA lo ha approvato a Gennaio 2014 con le seguenti indicazioni: 1) associazione di Sofosbuvir+PegIFN+Ribavirina x 12 settimane nei genotipi virali 1,4,5 o 6 (Studio Neutrina su pazienti mai trattati prima con tassi globali di SVR=90%) e l'associazione tra Sofosbuvir e Ribavirina per 24 settimane nei pazienti intolleranti o non idonei all'IFN;

2) associazione di Sofosbuvir + Ribavirina per 12 settimane per i pazienti con genotipo 2, (tassi di SVR ...); 3) associazione di Sofosbuvir+PegIFN+Ribavirina x 12 settimane per coloro infetti da genotipo 3 oppure Sofosbuvir + Ribavirina senza IFN x 24 settimane;

4) associazione di Sofosbuvir e Ribavirina nei pazienti in lista trapianto di fegato fino al momento del trapianto.

Il problema sarà valutare l'impatto di questi farmaci sulla possibile erogazione in Italia da parte SSN. Alcune categorie di pazienti potrebbero avere una prioritizzazione all'uso del farmaco mediante la legge 648. Tra questi potrebbero essere selezionati i cirrotici con grave scompenso epatico e quindi non trattabili con inibitori delle proteasi e coloro già candidati ed in lista trapianto a cui si potrebbero aggiungere i trapiantati con recidiva di epatite C severa che non rientrano in un programma di uso compassionevole attualmente in atto da parte di Gilead.

Esiste infatti oggi un programma di "uso compassionevole" previsto per i trapiantati che sviluppano una "epatite severa colestatica" che si manifesta con ittero, scompenso epatico e rapida evoluzione verso l'insufficienza epatica dell'organo trapiantato. La richiesta di "uso compassionevole" è un procedimento complesso che passa attraverso una richiesta indirizzata ad una commissione di esperti Gilead in USA e se approvata deve essere sottoposta in sequenza al Comitato Etico del proprio ospedale ed all'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA. Somministrato insieme alla Ribavirina (con o senza interferone) questo farmaco abbatte in poche settimane di trattamento la carica virale C e rigenera la funzione delle cellule epatiche precedentemente infettate con conseguente rapido miglioramento soprattutto clinico dei pazienti e dai dati preliminari presentati al Congresso Americano AASLD 2013 l'eliminazione del virus C è stata ottenuta in poco più del 50% dei casi trattati.

Combinazione di farmaci IFN-free

Gli inibitori delle proteasi di seconda generazione (Asunaprevir, ABT-450, Ritonavir, MK-5172) sono stati studiati in pazienti con genotipo 1 associati agli inibitori del complesso di replicazione NS5A (Daclatasvir o il ABT-267, MK-8742) ed altri farmaci come inibitori di NS5B nonNuc (BMS 791325, ABT-333) con o senza la Ribavirina. Numerosi studi sono ancora in corso in particolare nei gruppi di

pazienti che non hanno risposto a precedenti cicli di terapia antivirali. Tuttavia, sorprendenti i primi dati presentati come comunicazione orale all'AASLD lo scorso Novembre 2013 in cui l'associazione di 3 farmaci a differente funzione antivirale (ABT -450, ABT-267 ed ABT-333) con la Ribavirina ha portato ad ottenere un tasso di SVR del 100%. In conclusione, oggi nel 2014 ci troviamo nel pieno sviluppo della battaglia contro l'epatite C che a medio-lungo termine porterà alla vittoria con completa eradicazione dell'infezione e conseguente abbattimento progressivo delle morti per insufficienza epatica ed epatocarcinoma causati da questa infezione virale cronica.

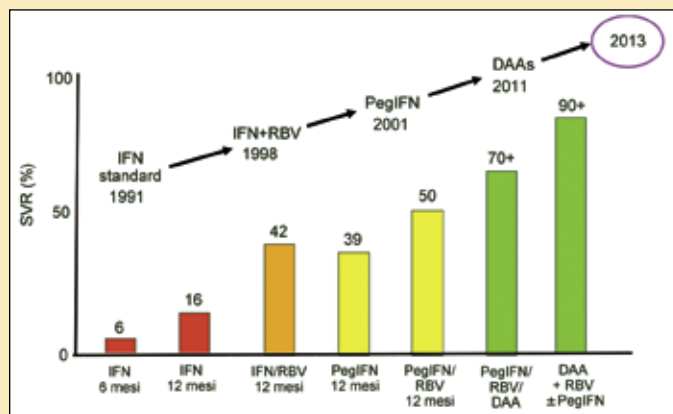


Figura 1 : Evoluzione dei tassi di risposta alla terapia antivirale nel corso dell'ultimo ventennio

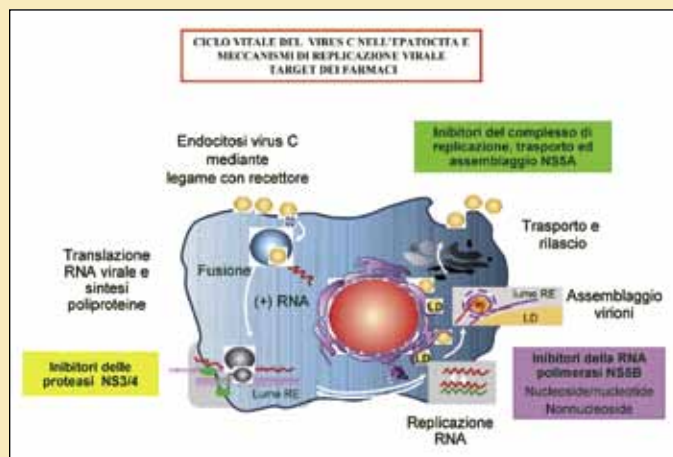


Figura 2. Classi di farmaci antivirali e rispettivi "target" al livello del ciclo vitale del virus C

FARMACI ANTIVIRALI DIRETTI

-Inibitori delle proteasi:

1° generazione

Telaprevir/Boceprevir (in uso)

2° generazione

Simeprevir (approvato da FDA, EMA)

Faldaprevir (sottoposto a FDA, EMA)

ABT-450, MK-5172 (in studio)

-Inibitori di NS5A

Daclatasvir (sottoposto a FDA, EMA)

Ledipasvir, ABT-267, MK-8742 (in studio)

-Inibitori di NS5B=Sofosbuvir (approvato da FDA Ed EMA)

ABT-333 (non nucleotidico)

Tabella 1. Classi di farmaci antivirali diretti contro HCV

Associazione Italiana COPEV

Sede legale e operativa: Corso di Porta Romana, 51 - 20122 Milano - Tel. 02.653044

Ambulatorio: Via Statuto, 5 - 20121 Milano - Tel. e Fax 02.29003327 - Cell. 3331567801 - e-mail: segreteria@copev.it

Visite mediche e vaccinazioni contro l'epatite A e B dalle ore 9 alle 18 - Direttore Sanitario: Prof. Luigi Rainiero Fassati

Centro per il trapianto di fegato "Beatrice Vitiello": Ambulatorio presso Padiglione Zonda, Ospedale Maggiore Policlinico - 3° piano, Via Lamarmora, 5 - 20122 Milano - Tel. 02.5503826 - Fax 02.50320554 - paolo.reggiani@policlinico.mi.it

Sezione di Pavia: Responsabile: Prof. Mario Mondelli - Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo - Viale Golgi, 19 - Pavia - Tel. 03825011

Sezione di Lecco: Responsabile: Dott. Daniele Prati presso Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologica - Ospedale Alessandro Manzoni - Via dell'Eremo, 9/11 - Lecco - Tel. 0341489872

COPEV Roma

Coordinatrice: Dr.ssa Giuseppina Carbone - Tel. e Fax 065405312 - Cell. 3356871577

Responsabile: Dott. Giuseppe Cerasari

Ambulatori: immunoepatologico, infettivologico, trapianto di fegato, intolleranza alimentare presso Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini - Unità Operativa Ematologia clinica, Circonvallazione Gianicolense, 87 - 00152 Roma

Tel. 0658704323 - Cell. 3473632486

Modalità di iscrizione

L'Associazione Italiana COPEV ha circa 10.000 soci distribuiti in tutta Italia, con prevalenza in Lombardia e Lazio.

L'iscrizione all'Associazione dà diritto al ricevimento della nostra rivista COPEV news e a usufruire di tutti i nostri servizi: ambulatori, colloqui con medici specialisti, servizi legali e assistenza sociale.

Le quote associative: **Quota annuale pazienti euro 30,00 - Quota annuale sostenitori euro 50,00 - Quota annuale società euro 250,00 - Quota annuale amico in base a una scelta personale.**

Si può contribuire al finanziamento dell'Associazione anche con donazioni, erogazioni varie e lasciti.

Ci si può iscrivere alla COPEV presso le sedi dell'Associazione, effettuando un versamento sul **conto corrente postale n. 24442204 intestato ad Associazione Italiana COPEV** oppure con **bonifico bancario presso Banca Popolare di Sondrio, agenzia 13, Milano: IBAN: IT51 D056 9601 6120 0000 3200 X56 intestato ad Associazione Italiana COPEV.**

www.copev.it

Casa di Accoglienza *Beatrice Vitiello*

Una struttura nata per rispondere alle necessità di soggiorno dei pazienti e dei loro accompagnatori, durante il periodo pre e post ricovero ospedaliero. Interamente realizzata con i fondi dell'Associazione COPEV, la Casa si propone come un luogo capace di accogliere gli ospiti per far fronte ai problemi di momento difficile della loro vita, sul piano organizzativo, sociale e umano. È situata nel cuore di Milano, a 50 metri dalla linea "gialla" della metropolitana (fermata Crocetta) e dispone di un ingresso diretto al Policlinico (Pad. Granelli). Le dodici camere completamente rinnovate, tutte con servizi privati, si affacciano su di un giardino con alberi secolari e sono estremamente confortevoli: dotate delle più moderne attrezzature, tra cui bagno e doccia, aria condizionata, frigo-bar, telefono direttamente collegato con l'esterno, televisione. Completano i servizi una lavanderia-stireria e un ampio soggiorno con cucina attrezzata.



Casa di Accoglienza Beatrice Vitiello

Corso di Porta Romana, 51 - 20122 Milano - Tel. 02.45474323/4 - Fax 02.45474327

e-mail: copevcasaaccoglienza@virgilio.it - www.copev.it

Chiamare dal lunedì al venerdì dalle 08.00 alle 18.00 - sabato dalle 09.00 alle 12.00

È sempre attiva una segreteria telefonica