

## Informazioni: dalle riviste

### Epatosteatosi non alcolica: alterazioni metaboliche e diagnosi

La condizione patologica che nella letteratura medica internazionale è indicata con l'acronimo NAFLD ("non alcoholic fatty liver disease"), letteralmente malattia non alcolica da fegato grasso, e che è caratterizzata da infiltrazione grassa del fegato, comprende un ampio spettro di patologie epatiche che vanno dalla semplice epatosteatosi alla steatoepatite non alcolica (NASH; "non alcoholic steatohepatitis"), alla fibrosi epatica, alla cirrosi e al carcinoma epatocellulare.

Recentemente sono stati ripresi in esame i problemi legati all'aspetto clinico e fisiopatologico della NAFLD e sono state discusse le attuali conoscenze sui rapporti tra NAFLD e insulinoresistenza (Parekh S, Anania FA, **Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implication for nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2007; 132: 2191**).

Gli autori sottolineano la difficoltà di definire con precisione la prevalenza della NAFLD e ne elencano i motivi: assenza di segni e sintomi specifici caratteristici, scarsa sensibilità della misura degli enzimi epatici (anche se la NAFLD è causa di aumento asintomatico delle aminotransferasi nel 42-90% dei casi, qualora si escludano altre epatopatie), necessità – peraltro molto discussa – di basare la diagnosi sul risultato della biopsia epatica (vedi in seguito). Pertanto nelle diverse casistiche, in rapporto ai diversi criteri di diagnosi seguiti, la prevalenza della NAFLD si colloca tra il 10 e il 24% della popolazione generale (anche in quella infantile), con notevoli differenze nelle diverse etnie.

Un aspetto importante del quadro clinico e fisiopatologico della NAFLD è quello della sua correlazione con la sindrome metabolica (SM). Nella definizione di questa sindrome gli autori fanno riferimento a quella proposta del National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, ATP III) (Grundey S, Becker D, Clark LT, et al. **National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation 2002; 106: 3143**) e successive modificazioni (vedi questa Rivista, vol. 95, pag. 454, settembre 2004 e vol. 98, pag. 192, marzo 2007): obesità addominale, dislipidemia aterogena, ipertensione, insulinoresistenza ± intolleranza glicidica, stato protrombotico, stato proinfiammatorio.

Gli autori rimarcano che l'insulinoresistenza è il denominatore patogenetico comune a tutte queste caratteristiche dell'SM e rappresenta il più importante fattore di rischio per lo sviluppo della NAFLD. A questo proposito essi ricordano che la steatosi epatica, da sola, può rappresentare la manifestazione epatica dell'SM, come sarebbe dimostrato dal fatto che i pazienti con questa

sindrome presentano un rischio da 4 a 11 volte superiore di andare incontro a NAFLD.

Gli autori ricordano inoltre che l'obesità mostra una prevalenza dal 30 al 100% nei pazienti con NAFLD e che anche la distribuzione del grasso corporeo esplica un ruolo rilevante nello sviluppo di NAFLD, perché questa può essere presente in soggetti con indice di massa corporea normale, ma con aumento della circonferenza addominale.

In questa rassegna vengono quindi esaminate le varie altre componenti della SM che possono essere presenti nella NAFLD.

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) si associa a NAFLD in una percentuale estremamente variabile dal 10 al 70% dei casi. È da tenere presente che recenti studi hanno segnalato che la NAFLD può essere presente fino al 27% dei soggetti con glicemia a digiuno normale. Inoltre il DM2 può rappresentare un fattore importante di sviluppo di fibrosi epatica.

La prevalenza dell'iperlipidemia nella NAFLD varia dal 20 al 92%; in questa condizione è soprattutto l'ipertrigliceridemia piuttosto che l'ipercolesterolemia che rappresenta un fattore di rischio di steatosi epatica. Inoltre è frequente osservare pazienti con NAFLD che hanno un ridotto livello di colesterolo HDL.

Per quanto concerne la prevalenza dell'ipertensione nella NAFLD vengono citati i recenti studi che hanno indicato che questa si colloca intorno al 30% e che tale associazione appare collegata all'insulinoresistenza.

Gli autori si soffermano in particolare sul modo sull'associazione della NAFLD con l'insulinoresistenza, sia a livello epatico che di tessuto adiposo, con conseguente riduzione della sensibilità all'insulina in tutto l'organismo, documentata da una riduzione del 50% dell'utilizzazione del glucosio e da una diminuita capacità dell'insulina di sopprimere la produzione endogena di glucosio. Inoltre in questi pazienti è presente un difetto della soppressione dell'utilizzazione degli acidi grassi liberi ("free fatty acids": FFA) determinata dall'insulina a livello di tessuto epatico. Anche l'ossidazione degli FFA è ridotta nei pazienti con NAFLD, in rapporto alla ridotta captazione e utilizzazione di glucosio. Gli autori ritengono che queste caratteristiche fisiopatologiche dimostrino che l'insulinoresistenza rappresenta un difetto intrinseco della NAFLD e che la diminuita risposta all'insulina a livello di adipociti contribuisca allo sviluppo della steatosi epatica a causa dell'eccesso di flusso di FFA al fegato. Si sottolinea che le conseguenze dell'insulinoresistenza sono la ridotta capacità dell'insulina a stimolare l'utilizzazione del glucosio e la ridotta inibizione della produzione di glucosio e che nei pazienti con NAFLD si viene a creare una condizione di relativo deficit di insulina per l'impossibilità delle cellule beta insulari di compensare l'insulinoresistenza mediante adeguato aumento della secrezione di insulina.

Gli autori ricordano che l'accumulo in eccesso di FFA si può verificare: 1) per eccessivo consumo alimentare di FFA e, in genere, per eccessivo apporto calorico totale, 2) per ridotta ossidazione epatica di FFA, 3) per aumento della produzione di nuovo FFA e di trigliceridi, 4) per aumentato afflusso di FFA al fegato e 5) per ridotto efflusso di FFA dal fegato per ridotta sintesi di apolipoproteina B (Apo B) e per ridotto trasporto di lipoproteine VLDL. Inoltre l'insulinoresistenza epatica rappresenta un importante fattore della gliconeogenesi



e dell'alterata produzione di VLDL, come dimostrato da ricerche sperimentali su animali che hanno rivelato il legame tra insulinoresistenza e alterata transduzione di segnali biologici a livello epatico con conseguente alterazione del metabolismo lipidico e glicidico. Gli autori richiamano inoltre l'attenzione sull'insulinoresistenza nella muscolatura scheletrica, che esplica il suo effetto sul metabolismo glicidico dell'intero organismo e sulla glicemia a digiuno; pertanto, a motivo delle analogie tra metabolismo glicidico nell'adipocita e nella muscolatura scheletrica, anche l'insulinoresistenza periferica può condurre alla steatosi epatica. D'altra parte l'insulinoresistenza epatica rappresenta una causa importante di sviluppo di DM2, potendo costituire un'importante caratteristica della sindrome metabolica. Nell'insulinoresistenza l'eccessivo afflusso di insulina al fegato attraverso il sangue portale determina un'alterazione dell'omeostasi glicidica e lipidica, rappresentata dalla stimolazione della sintesi di glicogeno, di lipidi e di lipoproteine e dalla soppressione della gliconeogenesi, della glicogenolisi e della secrezione di VLDL; la conseguenza di queste alterazioni metaboliche è rappresentata da accumulo di lipidi e da alterato equilibrio glicidico, sia nel muscolo scheletrico che nel tessuto adiposo e nel fegato. Infine il prolungato accumulo di trigliceridi nel fegato promuove lo sviluppo di danno ossidativo, apoptosi degli epatociti e inoltre di infiammazione e di disfunzione mitocondriale.

Per quanto riguarda la diagnosi di NAFLD gli autori rimarcano che questa consiste in un procedimento di esclusione basato sull'anamnesi e su ripetuti esami di laboratorio, di tecniche per immagine e di esami istologici. Un problema importante, e iniziale, è quello di distinguere la NAFLD dal danno epatico da etanolo, escludendo un significativo consumo di alcolici; a questo fine gli autori fanno riferimento, come valore limite, a un consumo non superiore a 140 g alla settimana per gli uomini e a 70 g alla settimana per le donne.

Nella maggioranza dei pazienti la NAFLD è asintomatica nella fase iniziale; negli altri casi possono essere presenti astenia, malessere generale e fastidio al quadrante superiore destro dell'addome; in assenza di cirrosi l'epatomegalia è l'unico segno obiettivo nel 75% dei casi. Gli esami di laboratorio possono rivelare una condizione di danno epatico con aumento inferiore al 5% dei valori massimi delle aminotransferasi. Gli autori sottolineano che in questi pazienti il rapporto tra aspartato-aminotransferasi (AST) e alanino-aminotransferasi (ALT) è in genere inferiore a 1, a differenza di quanto si vede nel danno epatico da etanolo; con la comparsa e la progressione della cirrosi e lo sviluppo della fibrosi epatica questi dati di laboratorio vengono a perdere il loro valore diagnostico.

Nella diagnosi di NAFLD hanno grande importanza le tecniche per immagine. L'ecografia mostra un aumento diffuso di ecogenicità del fegato. La specificità di questa tecnica varia dall'88 al 95%; la sensibilità varia in rapporto all'intensità dell'infiltrazione grassa; quando questa è superiore al 30% la sensibilità è dell'80%, mentre, quando si colloca tra il 10 e il 19% non supera il 55%. Gli autori rilevano che sensibilità e specificità dell'ecografia epatica sono influenzate anche dalla costituzione del paziente, scendendo rispettivamente al 49 e 79% negli obesi.

La tomografia computerizzata (TC) è utile nella diagnosi di NAFLD, poiché ha una sensibilità fino al 93% con valore predittivo positivo del 76% e consente di confrontare la densità del fegato con quella della milza e del pancreas e con la densità dell'area paraspinale.

Anche la risonanza magnetica nucleare (RMN) è molto utile nella diagnosi di NAFLD, perché consente

una valutazione quantitativa dell'infiltrazione grassa del fegato; il suo uso è peraltro limitato dal costo. Gli autori fanno rilevare che queste tecniche per immagini hanno in comune alcuni limiti, che consistono nel non consentire di distinguere un'epatosteatosi benigna da una steatoepatite e di valutare la gravità del processo infiammatorio e l'intensità della fibrosi. L'unico mezzo attualmente disponibile per stabilire con precisione la gravità di una NAFLD è la biopsia epatica, che consente di identificare gli aspetti istologici caratteristici della NAFLD: steatosi, infiltrati infiammatori, degenerazione balloniforme, necrosi, nuclei di glicogeno, corpi ialini di Mallory e fibrosi. Tuttavia il valore della biopsia epatica nella diagnosi della NAFLD nella pratica clinica è attualmente controverso. Infatti è stato rilevato che, sebbene la prevalenza della NAFLD nella popolazione generale sia relativamente elevata, soltanto una piccola percentuale di pazienti ha una steatoepatite non alcolica; ciò significa che nella maggioranza dei pazienti con NAFLD è presente soltanto una steatosi, che comporta un prognosi favorevole. Inoltre, nonostante che l'esame istologico possa fornire informazioni diagnostiche e prognostiche, alcuni studi, basandosi sulla variabilità dei reperti biopistici dovuta all'eterogeneità della distribuzione delle lesioni nel fegato, hanno posto in dubbio il concetto che il piccolo frammento biopistico possa fornire ragguagli sulle condizioni istologiche dell'intero parenchima (Skelly MM, James PD, Ryder SD, Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195).

### Ricerca di sangue occulto nelle feci con metodo immunologico

Vi è comune consenso nel ritenere che una prova di screening per il carcinoma colon-rettale (CCR) dovrebbe identificare un carcinoma in fase iniziale e un adenoma avanzato. È noto, a questo riguardo, che la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT: "fecal occult blood test"), con il metodo del guaiaco, comunemente usato, ha una bassa specificità per l'identificazione dell'emoglobina umana e una sensibilità relativamente bassa per l'identificazione clinicamente significativa di una neoplasia colon-rettale (Smith RA, Cokkinides V, Eyse HJ: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 11). Per contro i metodi qualitativi immunochimici sono specifici per l'emoglobina umana, pur comportando una sensibilità per l'emoglobina umana simile a quella di un FOBT basato sul metodo del guaiaco.

È stato recentemente valutato un metodo quantitativo immunologico automatizzato per la misura dell'emoglobina umana presente nelle feci, che elimina la necessità di restrizioni dietetiche e che è specifico per l'emoglobina umana, consentendo altresì un controllo di qualità (Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 245). Gli autori hanno misurato la sensibilità e la specificità di questo metodo al fine di ottenere l'identificazione di un carcinoma e di un adenoma avanzato in pazienti sotto-



posti a colonscopia e di stabilire il valore soglia di emoglobina fecale che fornisce la più alta probabilità della presenza di una neoplasia, determinando inoltre il numero di esami necessari. Gli autori hanno valutato sensibilità, specificità, valore predittivo, percentuali di verosimiglianza e 95% CI dei valori di emoglobina fecale ottenuti e, infine, il rapporto tra quantità di emoglobina fecale e numero di prove eseguite. Lo studio è stato completato da 1000 pazienti, dei quali alcuni asintomatici, ma a rischio di CCR e alcuni sintomatici, tutti esaminati mediante colonscopia.

È stato osservato che, definendo il valore soglia di emoglobina fecale di 75 ng/mL o più come valore patologico, la sensibilità del metodo è stata del 94,1% per l'identificazione di CCR e del 67,0% per quella di una neoplasia clinicamente significativa

I corrispondenti valori di specificità sono stati di 87,5% e di 91,4%, rispettivamente. La concentrazione di emoglobina nelle feci della maggior parte dei pazienti con adenoma è stata inferiore a 75 ng/mL. Secondo gli autori ciò rappresenta un vantaggio, perché lo screening mediante colonscopia è stato criticato in quanto, identificando molti soggetti con adenoma, li avviano a un lungo e laborioso iter diagnostico. Per quanto riguarda il valore soglia di 75 ng/mL dell'emoglobina fecale, gli autori ritengono che, per lo screening di popolazioni a rischio medio di CCR, il valore soglia possa essere differente da quello utile per lo screening di popolazioni a rischio elevato.

Gli autori riconoscono che rappresenta ancora un problema stabilire se il metodo immunochimico sia più sensibile e più specifico in una popolazione ad alto rischio, come quella studiata, che in una popolazione a basso rischio di CCR.

Gli autori hanno anche confrontato, facendo riferimento al valore soglia di 100 ng/mL, i loro risultati con quelli ottenuti nella stessa popolazione con un sensibile FOBT al guaiaco. È stato osservato che i due metodi hanno mostrato uguale sensibilità per l'identificazione di una neoplasia clinicamente significativa, mentre la specificità del metodo immunochimico è risultata "molto più elevata"; secondo gli autori ciò comporterebbe una riduzione dei successivi esami coloscopici.

Gli autori osservano che la quantità di feci presente nel campione da esaminare può variare in rapporto alla consistenza delle feci. Inoltre l'intensità di un sanguinamento fecale dovuto a una neoplasia non è uniforme, come gli autori hanno osservato dalla non grande correlazione di contenuto di emoglobina nei tre campioni prelevati. Secondo gli autori questi rilievi, comuni anche ad altri metodi, consigliano di prelevare parecchi campioni di feci. Va inoltre sottolineato che le piccole lesioni maligne prossimali e gli adenomi avanzati di piccole dimensioni presentano bassi livelli di emoglobina fecale. Secondo gli autori ciò può spiegarsi con il fatto che il FOBT immunochimico richiede la presenza di globina antigeneticamente integra.

## Terapia della malattia di Crohn

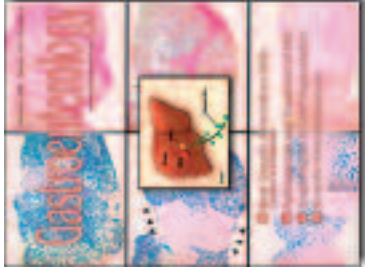
Nella patogenesi della malattia di Crohn (MC) ha grande rilevanza l'accumulo di leucociti nel tessuto intestinale, associato ad alterata attivazione della funzione delle cellule immunitarie. In questo processo hanno un ruolo importante le  $\alpha$ 4-integrine, che sono glicoproteine eterodimeriche implicate nell'adesione dei leucociti all'endotelio vascolare e alla loro successiva migrazione nei tessuti circostanti.

Recentemente è stata studiata la possibilità di inibire l'interazione tra  $\alpha$ 4-integrine, che si trovano sulle cellule immunitarie, e i loro recettori sulle cellule endo-

telieli vascolari, ottenendo per conseguenza una riduzione del processo infiammatorio caratteristico della MC. A questo scopo è stato studiato l'effetto di natalizumab, un anticorpo immunoglobulina G4 monoclonale umanizzato diretto contro le  $\alpha$ 4-integrine, nella MC da moderata a grave (Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672).

Sono stati studiati 509 pazienti con MC da moderatamente a gravemente attiva e con un processo infiammatorio attivo, caratterizzata da aumento del livello sierico della proteina C-reattiva (CPR). Questi pazienti sono stati assegnati con criterio random (1:1) a ricevere natalizumab endovena alla dose di 300 mg oppure placebo alle settimane 0 (inizio), 4<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup>. Come punto di riferimento ("end point") primario è stata considerata la riduzione di 70 o più punti dell'indice di attività della MC, rispetto al punteggio di partenza, alla settimana 8<sup>a</sup> e fino alla settimana 12<sup>a</sup>. Come punto di riferimento secondario è stato considerato la percentuale di pazienti che hanno presentato una prolungata remissione oppure una risposta terapeutica o una remissione oppure una risposta terapeutica o una remissione a lungo termine.

Gli autori hanno osservato che il trattamento con tre infusioni endovenose di 300 mg di natalizumab nel corso di otto settimane è risultato efficace nell'indurre una risposta terapeutica e una remissione in pazienti con MC da moderatamente a gravemente attiva e con obiettiva evidenza di processo infiammatorio. La risposta terapeutica è stata ottenuta alla settimana 8<sup>a</sup> e



si è prolungata fino alla settimana 12<sup>a</sup> in circa il 50% dei soggetti trattati, nei quali l'effetto del trattamento si è manifestato già alla quarta settimana di terapia. Le percentuali di risposte positive a natalizumab sono andate aumentando col tempo e sono rimaste significativamente più alte che nel gruppo placebo a tutti i successivi controlli (P <0,001). Alla settimana 12<sup>a</sup> circa il 60% dei pazienti trattati presentava una risposta positiva. Gli autori sottolineano che, nonostante che il tempo impiegato per conseguire la remissione è stato più lungo di quello necessario a ottenere una risposta terapeutica, i pazienti del gruppo natalizumab hanno presentato percentuali di remissioni più elevate rispetto al gruppo placebo ai controlli eseguiti alle settimane 4<sup>a</sup>, 8<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> (P  $\leq$ 0,009); inoltre il 26% di questi pazienti era già in remissione alle settimane 8<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup>. È stato anche rilevato che le percentuali di remissione sono andate aumentando in questi soggetti ad ogni successivo controllo; secondo gli autori ciò potrebbe significare che alcuni pazienti continuano a migliorare proseguendo il trattamento.

Gli autori fanno rilevare che il livello sierico della CRP è soltanto uno dei parametri obiettivi per valutare il processo infiammatorio negli studi clinici, perché, a questo fine, sono anche utili velocità di eritrosedimentazione, conta delle piastrine, albuminemia, reperto endoscopico, risposta a precedenti terapie, etc.

È stato osservato che natalizumab è stato ben tollerato e che gli effetti indesiderati sono scomparsi, in particolare, nei due gruppi di soggetti studiati. In particolare viene sottolineato che, analogamente a quanto

riferito in precedenti studi di altri autori, non si è verificato un aumento di frequenza di linfomi e di altre neoplasie, né di eventi cardiovascolari o immunitari, né di infezione da agenti opportunisti; inoltre, è risultata bassa (9,5%) la percentuale di pazienti che hanno presentato anticorpi verso natalizumab, senza peraltro influenzare significativamente la risposta terapeutica nel periodo di tempo studiato; è stata osservata associazione tra sviluppo di anticorpi verso natalizumab e reazione acuta all'infusione del farmaco.

### Terapia dell'epatite cronica C resistente

Attualmente la terapia dell'epatite cronica C si basa sull'associazione di interferone alfa-pegilato (PEG-INF $\alpha$ ) con ribavirina, ma è noto che questo trattamento consente di ottenere una risposta virologica prolungata soltanto nel 40-50% dei pazienti con infezione da virus dell'epatite C (HCV) del genotipo 1a/1b, che è il più frequente in Europa e in Nord America. Inoltre un nuovo ciclo terapeutico consente in questi pazienti una risposta virologica positiva soltanto nel 20% dei casi. Pertanto recenti ricerche sono state rivolte a considerare come bersaglio della terapia antivirale la serin-proteasi NS3, che ha un ruolo importante nella replica di HCV e che è anche implicata nei meccanismi che promuovono la mancata risposta dell'ospite al virus, dando luogo alla cronica e persistente infezione da HCV. Questi studi hanno portato all'identificazione di un inibitore peptidomimetico della proteasi NS3, contrassegnato con la sigla SCH503034, la cui parte chetoamidica forma *in vitro* un complesso specifico covalente, stabile e reversibile con NS3 ed esplica una potente attività sul sistema di replica ("replicon") di HCV; inoltre è stato osservato che l'associazione di SCH503034 con l'interferone- $\alpha$ -2b (INF- $\alpha$ -2b) nel sistema replica di HCV rivela un potenziamento additivo dell'effetto rispetto all'effetto dei singoli componenti.

In un recente studio in fase 1 sono state valutate l'innocuità, la tollerabilità e la risposta virologica dell'associazione di SCH503034 e INF- $\alpha$ -2b pegliato (PEG-INF- $\alpha$ -2b) con o senza ribavirina (Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. **SCH503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegilated interferon- $\alpha$ -2b for genotype 1 nonresponders. Gastroenterology 2007; 132: 1270**).

SCH503034 è stato somministrato a pazienti adulti alla dose di 200 mg (n=14) o di 400 mg (n=12) per via orale 3 volte al giorno; in questi soggetti è stato associato PEG-INF- $\alpha$ -2b alla dose di 15  $\mu$ g/kg per via sottocutanea, una volta alla settimana. I pazienti hanno ricevuto SCH503034 da solo per una settimana, PEG-INF- $\alpha$ -2b da solo per due settimane e l'associazione dei due farmaci per due settimane, con un intervallo ("washout") di almeno due settimane tra i diversi cicli di terapia.

Gli autori riferiscono che l'associazione di SCH503034 e PEG-INF- $\alpha$ -2b è stata in genere ben tollerata. I disturbi più frequentemente osservati sono stati cefalea, mialgie e febbre; non sono state rilevate alterazioni elettrocardiografiche clinicamente significative, né anomalie significative dei parametri di laboratorio, ove si eccettuino tre casi di anemia, leucopenia e neutropenia; la comparsa di convulsioni parziali in

un paziente è stata considerata dagli autori non correlata al trattamento. Gli autori ritengono importanti questi rilievi, poiché è noto che alcuni recenti studi sull'effetto degli inibitori della serin-proteasi NS3 sono stati interrotti per la comparsa di gravi effetti collaterali.

Gli autori ritengono che la valutazione della risposta virologica da loro effettuata, sia durante monoterapia che durante terapia associata, dimostri che l'associazione di SCH503034 e PEG-INF- $\alpha$ -2b ha dimostrato attività antivirale anti-HCV in pazienti in precedenza non rispondenti a PEG-INF- $\alpha$ -2b con o senza ribavirina; rilevano inoltre che il dosaggio di 400 mg tre volte al giorno di SCH503034 più PEG-INF- $\alpha$ -2b si è dimostrato più efficace di quello di 200 mg.

Nel corso di questo studio è stato osservato che le variazioni nel livello di RNA di HCV, che notoriamente si verificano durante terapia con PEG-INF- $\alpha$ -2b e che sono dovute alle caratteristiche farmacodinamiche del farmaco, sono state osservate anche durante il trattamento associato. Tuttavia gli autori hanno rilevato che in queste occasioni il livello di RNA di HCV si è ridotto maggiormente che nel trattamento con solo interferone; ciò potrebbe significare, secondo gli autori, che l'associazione con inibitore di NS3 consente di ridurre la resistenza virale, accentuando la diminuzione del livello di RNA di HCV. A questo proposito gli autori sottolineano che in alcuni pazienti l'RNA di HCV ha raggiunto livelli minimi non misurabili.

Gli autori concludono ritenendo che i risultati da loro ottenuti aprano la via a ulteriori studi intesi a ottenere una risposta virale positiva nei pazienti con infezione cronica da HCV del genotipo 1 resistenti al trattamento con interferone, con o senza ribavirina.

Nel commentare questi risultati Pawlotsky (**Pawlotsky JM, Treatment of hepatitis C: don't put your eggs in one basket! Gastroenterology 2007; 132: 1611**) ritiene che essi, unitamente ad altri risultati analoghi ottenuti con nuove terapie dirette specificamente contro vari aspetti dell'attività biologica di HCV, debbano essere interpretati da diversi punti di vista. In primo luogo l'autore rimarca che gli studi finora condotti su questi nuovi agenti antivirali hanno dimostrato che essi non possono essere usati da soli, ma in associazione con interferone con o senza ribavirina e che molto tempo dovrà ancora trascorrere prima di poter definire con precisione i meccanismi di interazione tra farmaci. Nel frattempo, secondo l'autore, dovranno essere sperimentate nuove strategie per ottimizzare l'effetto delle attuali terapie. L'autore cita, ad esempio, l'aumento della dose di ribavirina che, secondo recenti ricerche, ha consentito di accrescere la percentuale di guarigioni (**Darling JM, Fried MW. Optimizing treatment regimens in hepatitis C. Clin Liver Dis 2006; 10: 835**), provvedendo a limitare gli eventuali effetti collaterali con eritropoietina. Un altro approccio può consistere, secondo l'autore, nel decidere di stabilire la durata del trattamento in base all'entità della risposta antivirale iniziale, indicata dal declino di RNA di HCV alle settimane 2<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup>, al fine di abbreviare il ciclo terapeutico nei pazienti che rispondono e prolungarlo in quelli che non rispondono. In questo contesto, secondo l'autore, può essere utile l'associazione dei nuovi farmaci, soprattutto per prevenire la comparsa di resistenza alla terapia.