



AO Ospedali Riuniti Bergamo  
AO Bolognini Seriate  
AO Treviglio-Caravaggio  
Humanitas Gavazzeni  
Policlinico S. Marco  
Policlinico S. Pietro  
Casa di Cura Castelli

Casa di Cura S. Francesco  
Casa di Cura B. Palazzolo  
Casa di Cura Quarenghi  
Habilita  
Ferb Onlus  
Fondazione Orizzonte

## **PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER L'INFEZIONE CRONICA DA HCV**

Redatto da:

dr. A. Cattaneo  
dr. S. Faggioli  
dr. D. Fossà  
dr. S. Lazzaroni  
dr. F. Sutter  
dr. C. D'Affronto  
dott.ssa R. Piccinelli  
Servizio Farmaceutico  
Servizio Farmaceutico

AO Bolognini Seriate  
AO OORR Bg  
AO Bolognini Seriate  
AO Bolognini Seriate  
AO OORR Bg  
ASL Bergamo  
ASL Bergamo  
AO Bolognini Seriate  
AO OORR Bg

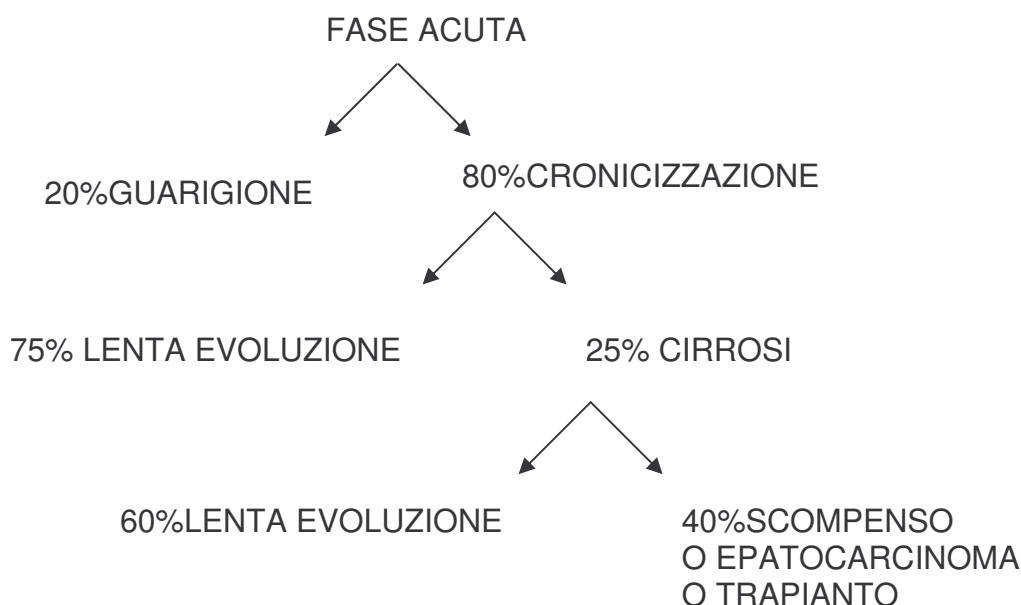
## ***Diagnosi e Terapia dell'infezione cronica da HCV***

### **PREMESSA**

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è oggi la causa principale di malattia cronica del fegato, di cirrosi e di epatocarcinoma.

Il peso economico della malattia è ulteriormente incrementato dal fatto che l'infezione da HCV è responsabile del 40% delle epatopatie terminali sottoposte a trapianto di fegato.<sup>(18)</sup>

### **EVOLUZIONE DELL'EPATITE C**



Il profilo clinico e l'evoluzione dell'infezione acuta in cronica sono condizionati da vari cofattori e variabili, quali la carica virale, lo stato immunitario e l'assetto genetico dell'ospite. I fattori associati a guarigione spontanea sono: la giovane età, il sesso femminile, il genotipo 3, la clearance dell'HCV-RNA entro le prime 4 settimane dalla comparsa dei sintomi clinici ed un particolare aplotipo HLA. Ad ogni modo nessuno di questi parametri può predire con accuratezza la risoluzione spontanea dell'epatite acuta.

## IL VIRUS DELL'EPATITE C

Il virus HCV appartiene alla Famiglia Flaviviridae, presenta un involucro lipoproteico (envelope) che contiene un singolo filamento di RNA.<sup>(13)</sup>

Una delle caratteristiche più importanti del virus è la grande variabilità della sequenza genomica in base alla quale si distinguono 6 genotipi e più di 50 sottotipi del virus.<sup>(17)</sup>

Nei pazienti infettati il virus circola sottoforma di quasispecie virale, in altre parole una miscela di genomi la cui sequenza è strettamente correlata, ma distinta.

La composizione della quasispecie è il risultato di:

- ❑ mutazioni che insorgono nel tempo
- ❑ mutazioni che insorgono durante il trattamento

La selezione di una sequenza HCV dominante, in grado di replicare o di evadere la risposta immune dell'ospite più efficacemente, può essere il risultato dell'accumulo di mutazioni successive nel tempo o della selezione di una variante preesistente.

La distribuzione geografica dei genotipi è ampiamente variabile nel mondo; in Italia predominano i sottotipi 1a,1b,2a,2c e 3.<sup>(13)</sup>

La determinazione del genotipo virale consente di definire il quadro clinico, essenziale per il successo della terapia.<sup>(17)(18)</sup> Infatti, la determinazione del genotipo è utilizzata nel singolo individuo per determinare la probabilità di risposta, la durata e lo schema terapeutico. In particolare, i genotipi 1 e 4 sono tra i più difficili da eradicare,<sup>(5)</sup> mentre i pazienti infettati dal genotipo 2 o 3 hanno una probabilità 2-3 volte maggiore di rispondere alla terapia standard di associazione.<sup>(14)(19)</sup>

All'infezione cronica da virus C, dato l'esteso coinvolgimento del sistema immunitario, sono anche associate varie manifestazioni autoimmuni quali la tiroidite, la crioglobulinemia, la trombocitopenia, la glomerulonefrite.

## DIAGNOSI

L'Epatite C è spesso asintomatica e la diagnosi si fonda sulla ricerca di alcuni parametri:

- ✓ Determinazione degli anticorpi sierici verso gli antigeni HCV.

La sieroconversione consegue ad infezione, ma non necessariamente è indicativa di malattia cronica, infatti il test può risultare positivo anche in pazienti guariti spontaneamente.

- ✓ Presenza e replica virale:

La determinazione della viremia ha un importante significato clinico.<sup>(18)</sup> Infatti RNA virale scompare rapidamente dal siero dei pazienti con malattia autolimitante, mentre permane in quello dei pazienti in cui la malattia cronicizza, pertanto la positività è diagnostica di infezione da HCV.

Di recente, l'identificazione della viremia avviene tramite un unico Test HCV RNA con una soglia di sensibilità di 15 U.I./ml.

- ✓ Transaminasemia (ALT, AST)

L'innalzamento dell'alanina-aminotransferasi, esprime un'aumentata citolisi epatica e quando associato a positività viremica è un utile parametro di conferma di infezione.

Un'infezione acuta o una riacutizzazione sono caratterizzate da valori superiori fino a 10 volte rispetto ai valori normali delle transaminasi.<sup>(26)</sup>

Tuttavia anche quando i livelli rientrano nella norma non si può escludere la presenza di un'infezione da virus C.

- ✓ Istologia epatica

Raramente la biopsia epatica è necessaria alla diagnosi di epatite C. Essa è comunque un importante criterio prognostico per valutare la severità della malattia, la sua progressione e l'indicazione ad un trattamento antivirale.

Come per la carica virale non vi è correlazione tra genotipo e gravità istologica.<sup>(26)</sup>

## TERAPIA

I pazienti con epatite cronica devono essere valutati per eventuale terapia antivirale.

Potenziali controindicazioni alla terapia antivirale sono rappresentate da:

- Malattia epatica scompensata (sanguinamento da varici o altro segno di scompenso)
- Sindromi convulsive
- Disturbi psichiatrici non controllati o severi
- Retinopatia
- Malattie autoimmuni (tranne malattie tiroidee)
- Comorbidità (significative patologie peggiorate dall'anemia)
- Abuso di alcol/droghe
- Gravidanza/rifiuto contraccettivi

Gli obiettivi della terapia sono:

- Eradicare il virus;
- Evitare la progressione istologica della malattia;
- Prevenire la cirrosi e le sue complicanze;
- Migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza.

Sono parecchie le variabili legate al virus e all'ospite che influenzano la percentuale di SVR:

Lo standard of care per il trattamento dell'epatite C è costituito dall'associazione di interferone  $\alpha$  pegilato con ribavirina.<sup>(26)(18) (19)</sup>

La terapia di combinazione è indicata in tutti i pazienti con epatite cronica mai trattati (naive) o nei pazienti che sono ritornati positivi alla conclusione di un precedente trattamento. Le linee guida raccomandano una terapia della durata di 48 settimane quando il paziente è infettato dal genotipo 1 o 4, mentre il trattamento è ridotto a 24 settimane in presenza di genotipo 2 o 3.

La monoterapia con interferone  $\alpha$  pegilato è indicata solo in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina (insufficienza renale cronica), mentre la monoterapia con ribavirina nei pazienti con epatite C intolleranti agli interferoni non è raccomandata.<sup>(22)</sup>

**L'interferone** è una glicoproteina prodotta da vari tipi di cellule nel corso di infezioni virali come risposta fisiologica dell'organismo. <sup>(1)</sup>

In natura ne esistono diversi tipi, ma la terapia attuale dell'epatite C si avvale dell'impiego dell'interferone alfa.

Il farmaco, dopo essersi legato ad uno specifico recettore situato sulla superficie cellulare è

in grado di promuovere:

- ✓ La modificazione delle proprietà della membrana cellulare, che risulta più resistente alla penetrazione dei virus <sup>(3)</sup>
- ✓ L'attività antireplicativa, attraverso la sintesi di alcuni enzimi specifici in cellule non ancora infettate:
  - una oligoadenilato-sintetasi che a sua volta attiva una endoribonucleasi che demolisce RNA virale e ne blocca la replicazione;
  - una protein-chinasi che, attraverso una fosforilazione, inattiva il peptide IF-2, considerato l'iniziatore della sintesi proteica virale;
  - una fosfodiesterasi capace di inibire l'inserimento ribosomiale degli aminoacidi e quindi la sintesi di nuove proteine virali.
- ✓ L'azione immunomodulatrice che si esprime in modo piuttosto complesso, coinvolgendo vari settori del sistema immunitario, come l'attività macrofagica e l'attività delle cellule "Natural Killer". <sup>(3)</sup>
- ✓ L'attività antiproliferativa dovuta a meccanismi diretti quali:
  - Le modificazioni del citoscheletro e delle membrane cellulari
  - la regolazione della differenziazione e le azioni sul metabolismo cellulare che nel loro insieme contribuiscono a rallentare la proliferazione delle cellule in generale e dei tumori, in particolare modulando l'espressione dei prodotti di alcuni oncogeni (myc, sys, ras). <sup>(3)</sup>

Gli *interferoni pegilati* impiegati in terapia sono PEG $\alpha$ 2a e PEG $\alpha$ 2b.

Il peginterferone si ottiene dalla coniugazione (pegilazione) dell'interferone con grosse molecole inerti di polietilenglicole (PEG), il che consente di ridurre la clearance aumentandone le concentrazioni plasmatiche e di conseguenza la durata dell'attività terapeutica. <sup>(1)</sup>

La pegilazione può anche aumentare l'antigenicità della proteina alla quale è legato.

Il peginterferone  $\alpha$ -2b ha una catena lineare legata all'interferone di circa 12000 dalton, mentre il peginterferone  $\alpha$ -2a consiste in un derivato esterificato con una catena ramificata di un PEG di 40000 dalton. <sup>(11) (1) (16)</sup>

Contrariamente a PEG $\alpha$ -2b, che presenta essenzialmente una clearance renale, PEG $\alpha$ 2a risente maggiormente di un metabolismo epatico e perciò la sua cinetica non è influenzata dalla funzionalità renale. <sup>(23)</sup>

Alla luce di queste considerazioni, PEG $\alpha$ 2a trova applicazione anche nei pazienti con insufficienza renale cronica, di cui è stato ampiamente dimostrato come l'assorbimento, la concentrazione massima e la distribuzione in questi soggetti, rispetto a soggetti sani non sono significativi. <sup>(25) (23)</sup>

Inoltre nei pazienti dializzati il peginterferone  $\alpha$ -2a risulta vantaggioso in quanto, essendo una molecola di maggior ingombro sterico non riesce ad attraversare i pori della membrana filtrante della dialisi. <sup>(11) (12)</sup>

La somministrazione sottocutanea si effettua una volta la settimana nell'addome, nella coscia o nel deltoide.

I principali effetti collaterali riportati in corso di terapia comprendono:

sindrome similinfluenzale, cefalea, mialgia, alopecia, alterazioni dell'umore, epatotossicità, trombocitopenia, leucopenia a cui fanno seguito sovrainfezioni batteriche, cardiotossicità, reazioni autoimmuni in particolare tiroiditi, ... <sup>(1) (3) (4) (14) (21) (2) (8)</sup>

La sindrome similinfluenzale è la sintomatologia più frequente, specie nei primi mesi di terapia, risulta facilmente controllabile con la somministrazione di paracetamolo.

**La ribavirina** è un analogo nucleosidico delle purine che, modificando il pool dei nucleotidi cellulari, inibisce la sintesi RNA messaggero e di conseguenza la replicazione virale.

Il derivato principale è il trifosfato che si forma per opera di enzimi della cellula ospite, sia nelle cellule infette che non.

Il metabolismo epatico del derivato attivo consiste in una reazione di deribosilazione e di idrolisi. <sup>(1)</sup>

La principale via di eliminazione della ribavirina e dei suoi metaboliti è l'escrezione renale, pertanto deve essere somministrata con estrema cautela e con definiti riaggiustamenti posologici (come da indicazioni su foglietto illustrativo) nei pazienti con insufficienza renale avanzata, in cui l'eliminazione diminuisce di circa tre volte.<sup>(1)</sup>

I principali effetti collaterali riportati in corso di terapia comprendono:

anemia emolitica, rash cutaneo, fotosensibilizzazione, disturbi gastrointestinali, alopecia.

## SCHEMA TERAPEUTICO<sup>(26)</sup>

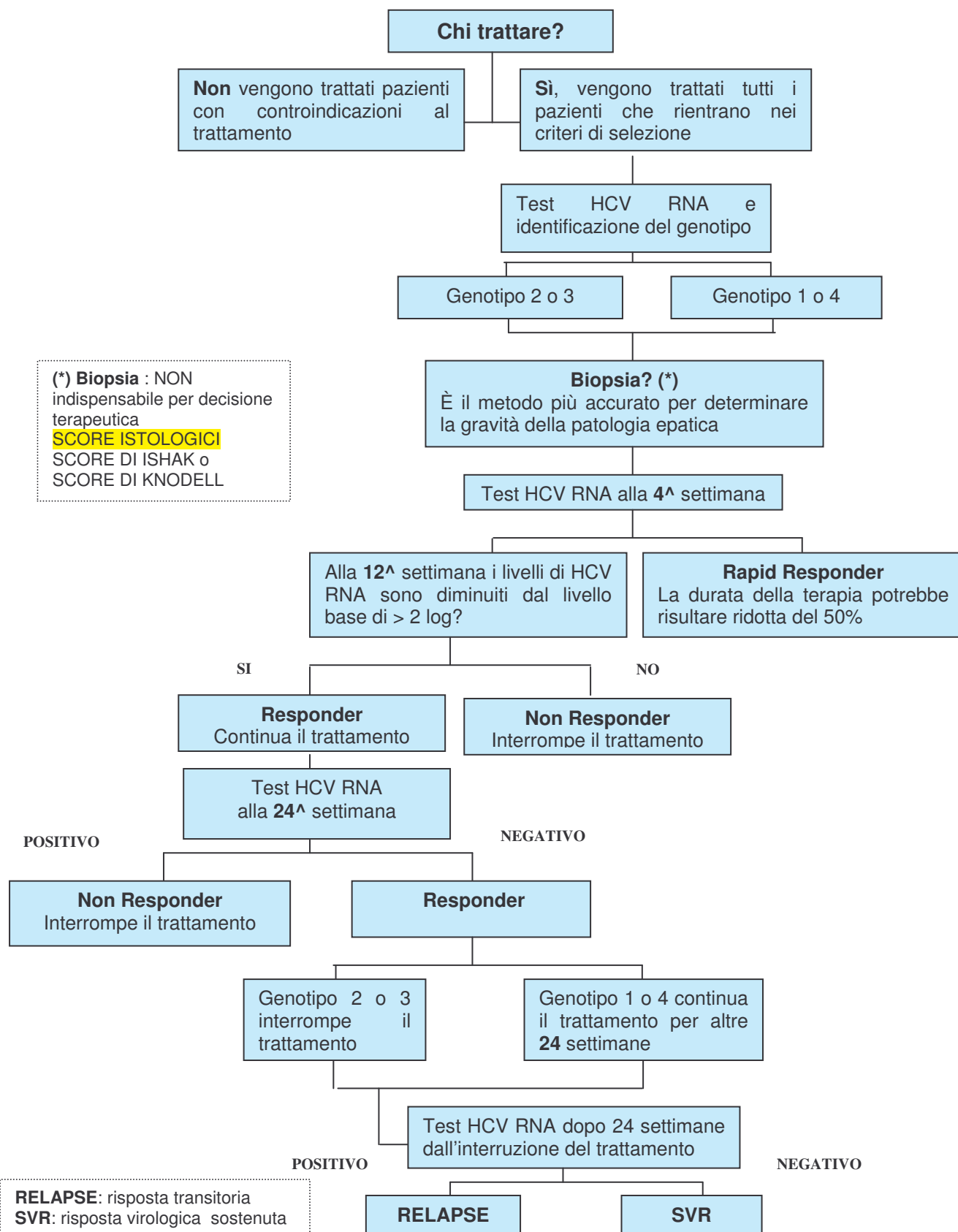
L'anemia, effetto collaterale più frequente, è secondaria ad emolisi extravascolare dovuta al fatto che i globuli rossi hanno pochi enzimi in grado di idrolizzare la ribavirina trifosfato e sono carenti di ATP; ciò compromette le difese antiossidanti contribuendo al danneggiamento della membrana cellulare. A seguito dell'iperemolisi si verificano un aumento dei reticolociti e della bilirubina indiretta. <sup>(10) (1) (14)</sup> In associazione al peginterferone, la ribavirina potenzia la soppressione della funzionalità del midollo osseo.

NAIVE	
Genotipo 1 o 4	Genotipo 2 o 3
PEG $\alpha$ 2b (1,5/ug/Kg /settimana) o PEG $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g/settimana) + Ribavirina (1000-1200 mg/die in base al peso se > o < di 75Kg) per <b>48 settimane</b>	PEG $\alpha$ 2b (1,5/ug/Kg /settimana) O PEG $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g /settimana) + Ribavirina (800-1000 mg/die in base al peso se > o < di 75Kg) per <b>24 settimane</b>
<i>Il trattamento viene completato quando i pazienti mostrano una risposta virologica o una riduzione &gt;2 log alla settimana 12.</i> <i>Di recente alcuni studi hanno evidenziato la possibilità per i "rapid responder", di ridurre il trattamento a 24 settimane, solo in caso di bassa carica virale alla baseline e assenza di fibrosi avanzata all'istologia.</i>	<i>Di recente alcuni studi hanno evidenziato la possibilità per i rapid responder, di ridurre il trattamento a 12 settimane. (18) Questo attualmente appare concreto ed evidence-based per il genotipo 2 e per il genotipo 3 solo in caso di bassa carica virale alla baseline e assenza di fibrosi avanzata all'istologia.</i>

Nei pazienti con insufficienza renale la Ribavirina è controindicata, (26) per cui si consiglia il trattamento con PEG $\alpha$ 2a (135 $\mu$ g/settimana) in monoterapia.



## PAZIENTI CON HCV



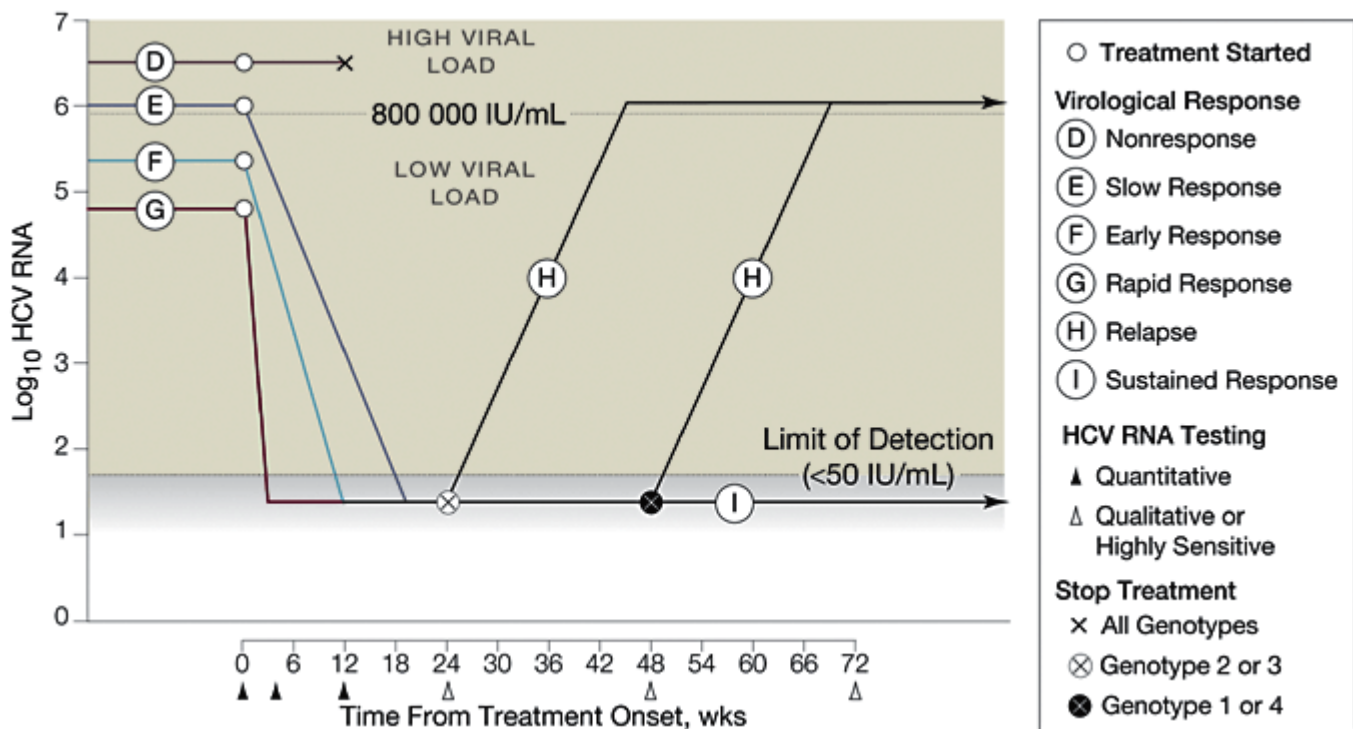
(\*) Biopsia : NON indispensabile per decisione terapeutica  
**SCORE ISTOLOGICI**  
SCORE DI ISHAK o  
SCORE DI KNOELL

**RELAPSE**: risposta transitoria  
**SVR**: risposta virologica sostenuta

## RISPOSTA TERAPEUTICA

Il grado di risposta virologica è un importante parametro di monitoraggio durante il trattamento dell'epatite cronica C.

La risposta virologica precoce EVR (early virological response) è la **negativizzazione** della viremia o la **riduzione** della viremia  $>2\log$  dopo 3 mesi di terapia e rappresenta un importante predittore dell'efficacia terapeutica.



Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of Hepatitis C virus infection: a systematic review JAMA 2007 Feb 21;297(7):724-32

- Si definisce *risposta virologica sostenuta* SVR (sustained virological response) la negativizzazione persistente di HCV-RNA dopo 6-12 mesi dalla sospensione.
- Si definisce *risposta transitoria* (relapsers) la riattivazione del virus dopo la sospensione della terapia. Tali pazienti se trattati per 6 mesi potrebbero beneficiare di un ritrattamento per 12 mesi.
- Si definisce *risposta transitoria con riattivazione* (breakthrough) quando in seguito a negativizzazione di HCV-RNA si assiste ad una ripositivizzazione prima della fine della terapia.

- Si definisce *non risposta* alla terapia la positività per HCV-RNA al 3 mese con riduzione  $< 2$  log o la positività al 6 mese.
- Si definisce *rapida risposta virologica* RVR (rapid virological response) la negativizzazione di HCV-RNA alla settimana 4 per il genotipo 2 e 3 (in particolare per il 2); la terapia potrebbe durare 12-16 settimane. <sup>(19) (20)</sup>

#### **Il monitoraggio consigliato (AISF) prevede:**

- HCV-RNA al 1° 3° 6° e 12° mese di trattamento.
- Monitoraggio di ALT (può essere di utilità per effetti collaterali), consigliata frequenza trimestrale
- Emocromo, con monitoraggio mensile
- Autoanticorpi, creatinina e funzione tiroidea ogni 3 mesi.

## CONCLUSIONE

In conclusione, sono molte le variabili che influenzano l'effettiva guarigione dal virus dell'epatite C:

- caratteristiche del virus (viremia alla baseline e genotipo),
- caratteristiche dell'ospite, comorbidità o fattori di non risposta quali fibrosi avanzata, BMI, resistenza insulinica, ipersideremia, etc.
- aderenza al protocollo terapeutico (condizionata dalla compliance, ma anche dagli effetti collaterali).

Il trattamento del paziente con cirrosi può essere indicato:

- solo in caso di malattia istologica, senza pregressi episodi di scompenso clinico (Child A);
- i soggetti con malattia in classe B di Child dovrebbero essere trattati SOLO nel contesto di trial clinici controllati;
- il trattamento è sconsigliato in soggetti in classe C di Child (o con malattia scompensata).

## Bibliografia

- 1) Goodman decima edizione 1267-71
- 2) Testa A, Castaldi P, Fant V, Fiore GF, Greco V, De Rosa A, Pazardjiklian MG, De Rosa G; Prevalence of HCV antibodies in autoimmune thyroid disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2006 10(4):183-6
- 3) Refi Pegasys
- 4) Ridruejo, Ezequiel a; Christensen, Alejo Flor; Mando, Oscar G. Central hypothyroidism and hypophysitis during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha and ribavirin. Case Reports Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006 Vol 21,622-623
- 5) Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral Hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut. 2006; 55 (9):1350-9
- 6) Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations J. Autoimmun. 2001 May 16 (3):275-85
- 7) Cozzolongo R, Betterle C, Fabris P, Paola Albergoni M, Lanzilotta E, Manghisi OG. Onset of type 1 diabetes mellitus during peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. Eur. J of Gastroenterol & Hepatology. 2006;18(6):689-92
- 8) Eur. J of Gastroenterol & Hepatology. 2006;18(6):693-694
- 9) Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, Marcellin P, Diago M, Negro F, Prati D, Puoti C, Roberts SK, Shiffman ML. Review article: Management of patients with chronic hepatitis C virus infection and normal alanine aminotransferase activity. Aliment. Pharmacol Therapeutics 2006 ;24 (8), 1133-49
- 10) McHutchison, John G; Manns, Michael P; Brown, Robert S; Reddy, K. Rajender; Shiffman, Mitchell L.; Wong, John B. Strategies for Managing Anemia in Hepatitis C Patients Undergoing Antiviral Therapy. American Journal of Gastroenterology 2007;102:880-889
- 11) Zeuzem, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginteron; Semin Liver Dis 2003; 23: 023-028
- 12) Tornai I, Mátys J; Treatment of hepatitis C in patients on renal replacement therapy Orv Hetil. 2007 18;148 (11):489-94
- 13) [www.laboratoriogenoma.it](http://www.laboratoriogenoma.it)
- 14) The Medical Letter-Treatment Guidelines (Vol.3) N.8;2005
- 15) Il pensiero scientifico 12/12/2006
- 16) Studio COMPARE
- 17) Proc Natl Acad Sci USA 88:2451-55,1991
- 18) Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of Hepatitis C virus infection: a systematic review JAMA 2007 Feb 21;297(7):724-32
- 19) Dalgard O, Mangia A. Short-term therapy for patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Drugs. 2006;66(14):1807-15
- 20) Pearlman BL. Chronic hepatitis C therapy: changing the rules of duration. Clin. Gastroenterol Hepatol. 2006;4(8):963-71
- 21) Bohbot NL, Young J, Orgiazzi J, Buffet C, François M, Croiser C, Delemer B; Interferon alpha induced hyperthyroidism : a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. Eur. J of Endocrinology 2006;154(3):367-372
- 22) Brok J, Gluud LL, Gluud C; Ribavirin Monotherapy for Chronic hepatitis C; Cochrane Database syst. Rev. 2005 19;(4):CD005527
- 23) Barril G, Quiroga JA, Sanz P, Rodríguez-Salvanés F, Selgas R, Carreño V. Pegylated interferon-alpha2a kinetics during experimental haemodialysis: impact of permeability and pore size of dialysers. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Jul 1;20(1):37-44.
- 24) Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carrison T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients; Journal of Viral Hepatitis 2006;13:316-321
- 25) Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA, Isik IO; Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C; Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006 Vol 21,575-580
- 26) Linee guida AISF e NIH