

EPATITE CRONICA DA VIRUS C
(a cura di V. Guadagnino, UOC Malattie Infettive AO G. Rummo)
[vedi anche appendice A](#)

Introduzione

L'epatite da virus C (HCV) è attualmente uno dei più importanti problemi di salute pubblica. La prevalenza media mondiale è stimata attorno al 3% con valori oscillanti dallo 0,1 al 5% nei vari paesi. I portatori di virus C sarebbero oltre 170 milioni. La prevalenza media italiana supera il 3% con valori nettamente superiori nelle fasce di età più avanzata ed una distribuzione piuttosto disomogenea con aree di vera endemia.

Attualmente si ritiene che nei paesi industrializzati l'HCV sia la causa del 20% delle epatiti acute, del 70% delle epatiti croniche, del 40% delle cirrosi in fase avanzata, del 60-85% degli epatocarcinomi e del 30% dei trapianti di fegato.

Il counselling

Certamente il "counselling" dei pazienti con epatite virale cronica è spesso il momento più impegnativo del trattamento del paziente; infatti i pazienti spesso mostrano di avere preconcetti sul proprio stato di malattia (variamente indotti), per cui il livello di ansietà indebolisce o addirittura preclude la capacità di capire le dimensioni del problema e dispone negativamente alla compliance terapeutica. Avendo stabilita la diagnosi, la prima cosa da evidenziare al paziente è che egli non è il solo!!!: Come lui ci sono tante altre persone affette dalla sua stessa patologia. Questa sottolineatura aiuta a rassicurarlo sul fatto che altre persone hanno a che fare con lo stesso problema e sicuramente si stanno compiendo molte ricerche e che esiste già

adesso un trattamento curativo efficace. La preoccupazione principale di molti pazienti è se la malattia influirà negativamente sulle attività quotidiane, compresa l'attività lavorativa; perciò è importante stabilire fin dall'inizio che le epatiti virali croniche, se adeguatamente trattate, molto raramente interferiscono con lo stile di vita o con l'occupazione lavorativa dell'individuo. Bisognerebbe raccomandare che né il riposo prolungato a letto né programmi di esercizio intensi avranno conseguenze sull'evoluzione naturale della malattia e perciò i pazienti dovrebbero essere attivamente incoraggiati a continuare a mantenere il loro normale livello di attività. Un messaggio simile dovrebbe essere fornito riguardo alla dieta: nessun cibo peggiora o migliora le epatiti e quindi tutto quello che deve essere raccomandato sono dei pasti ben bilanciati sul piano della distribuzione calorica e nutrizionale.

L'unico cambiamento necessario è quello collegato all'assunzione di alcool che va abrogata o nettamente ridimensionata.

Per quanto riguarda la trasmissione della malattia, si dovranno istruire i pazienti affetti da epatite virale cronica HBV o HCV correlata, a manipolare ed eliminare personalmente qualsiasi materiale che sia stato contaminato dal proprio sangue mentre non è necessario mettere da parte posate, tazze e stoviglie in genere. Bisogna rassicurare i pazienti portatori di HBV che i rapporti sessuali con il proprio partner possono essere ripresi una volta che questi si sia vaccinato se non già immune. Per il portatore di HCV bisogna sottolineare che attualmente non esiste una immunoprofilassi né un vaccino, tuttavia il rischio di trasmissione della malattia per contatto sessuale risulta essere sufficientemente basso, tanto da far ritenere non necessari rapporti protetti, evitandoli soltanto durante il periodo mestruale o in presenza di manifestazioni infiammatorie delle vie genitali (recenti stime suggeriscono che una coppia che abbia una frequenza di rapporti sessuali media dovrebbe

convivere più di 600 anni prima che il partner suscettibile acquisisca l'infezione da HCV).

In conclusione, il counselling nei pazienti con epatite cronica HBV o HCV correlata per le ragioni indicate è un momento impegnativo ed imbarazzante della gestione medica; per tale motivo è necessaria una esposizione chiara e concisa delle problematiche coinvolte, da fornire in modo corretto e partecipativo. Ciò permette di guadagnare la fiducia e la confidenza del paziente (spesso la cosa più difficile da ottenere). Esso dovrà pertanto essere fornito da personale medico specializzato (così come già avviene nella Struttura AIDS e Malattie Sessualmente Trasmesse della Unità di Malattie Infettive) che abbinati alle conoscenze specifiche infettivologiche esperienza adeguata di tipo relazionale.

Storia naturale

L'80% dei soggetti che si infettano con l'HCV diventano portatori cronici dell'infezione. Circa i 2/3 di essi hanno evidenze biochimiche di epatite cronica; si stima inoltre che circa il 20% dei pazienti con epatite cronica sviluppi la cirrosi in un arco di tempo che va dai 10 ai 30 anni. L'incidenza dell'epatocarcinoma è dell'1-4% per anno in pazienti già in cirrosi. La storia naturale dell'epatite cronica C può essere condizionata ed accelerata nella sua progressione verso la cirrosi da alcuni fattori quali: età all'epoca dell'infezione (progressione più lenta nei soggetti giovani), alcool, coinfezione con altri virus epatitici e/o con HIV.

La diagnosi di Epatite C

I test per la diagnosi di epatiti C si possono dividere in 2 categorie generali:

1. test sierologici che determinano l'anticorpo verso l'HCV (anti-HCV);
2. test molecolari che determinano e/o quantificano l'HCV-RNA e caratterizzano il genotipo dell'HCV in un paziente infetto.

I test sierologici si distinguono in test immunoenzimatici (ELISA) di screening ed in test supplementari (RIBA) impiegati per risolvere eventuali falsi positivi all'ELISA test e nei gruppi di pazienti a basso rischio di infezione da HCV.

La determinazione dell'HCV-RNA mediante reazione polimerasica a catena (PCR) fornisce l'evidenza di una attiva replicazione virale ed è potenzialmente utile per confermare la diagnosi e monitorare la risposta alla terapia antivirale (livello ottimale di sensibilità di questo test è di >100 copie di HCV-RNA per millilitro di plasma o siero).

L'impiego nella comune pratica clinica, fuori dall'ambito terapeutico, di test quantitativi per l'HCV-RNA e per la determinazione del genotipo virale rimane ancora oggetto di discussione e quindi non trova attualmente giustificazione.

I test ELISA devono essere impiegati come screening iniziale perché sono facili da eseguire e poco costosi. Una positività del test ELISA e del test RIBA in soggetti a basso rischio ed una positività del test ELISA soltanto in soggetti ad alto rischio o con sospetto clinico di epatite C dovrebbe essere confermata dal test qualitativo per l'HCV RNA.

La determinazione dell'HCV-RNA qualitativo è oggi indicata in :

A) Pazienti anti-HCV negativi :

immunocompromessi con transaminasi elevate ed esclusione di altre cause note di epatopatia;

con crioglobulinemia mista essenziale (gli anticorpi possono essere concentrati nel crioprecipitato e pertanto non essere rilevabili) ;

con epatite acuta ad eziologia sconosciuta.

B) Pazienti anti-HCV positivi :

con transaminasi persistentemente normali;

neonati di madre con infezione da HCV;

monitoraggio della terapia antivirale.

C) Soggetti con profilo sierologico dubbio :

positività di tipo indeterminato con il test RIBA;

risultati discordanti al test ELISA.

Genotipizzazione e quantizzazione dell'HCV-RNA sono raccomandati solo nella prospettiva di un trattamento antivirale.

Al momento attuale uno screening di massa per l'HCV non trova indicazione.

Dovrebbero essere testati solo i soggetti appartenenti a gruppi a rischio quali:

persone che hanno ricevuto trasfusioni di sangue od emoderivati prima del 1991;

pazienti emodializzati;

neonati da madri anti-HCV positive;

utilizzo presente o passato di sostanze stupefacenti per via venosa;

donatori di tessuti od organi (sono attualmente in sviluppo le nuove metodiche NAT di amplificazione nucleare).

(Il Piano Nazionale Linee Guida ha pubblicato i risultati di una conferenza di consenso sullo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia, svoltasi a Roma nel maggio 2005.

La consultazione del documento è consigliata per una visione più approfondita del problema ed è disponibile all'indirizzo:
<http://www.pnlg.it/LG/013/>)

Raccomandazione sulla esecuzione dei test:

è assolutamente inutile ripetere il test ELISA o RIBA una volta che la diagnosi di epatite C sia stata formulata.

il test HCV-RNA qualitativo, una volta definita la diagnosi, non deve essere ripetuto se non nell'ambito di un eventuale approccio terapeutico.

l'esecuzione di test per l'HCV-RNA quantitativo e per il genotipo virale è indicata solo prima di un eventuale approccio terapeutico.

Terapia dell'epatite cronica: indicazione al trattamento.

La decisione di trattare un paziente è una problematica complessa che deve prendere in considerazione numerose variabili: età del paziente, condizioni generali di salute, rischio di sviluppare cirrosi, probabilità di risposta ed altre condizioni che potrebbero ridurre l'aspettativa di vita o controindicare i farmaci antivirali. È appropriato eseguire la biopsia epatica prima dell'inizio

della terapia per determinare il grado della necrosi e della infiammazione e lo stadio della fibrosi. Le informazioni ottenute devono essere poi integrate con il quadro clinico e biochimico. Il paziente con necrosi ed infiammazione moderata/severa e/o fibrosi dovrebbe essere trattato. La non eseguibilità o la non adesione del paziente alla esecuzione della biopsia epatica non preclude a priori l'approccio terapeutico una volta che siano state escluse altre possibili cause di epatite cronica: peraltro attualmente con le manovre ecoguidate e l'impiego dei più moderni aghi automatici l'esecuzione bioptica è gravata da bassissima morbilità e da pressoché nulla mortalità (nella nostra casistica di circa 1200 biopsie epatiche per epatopatia diffusa si stima una mortalità di 0% ed una morbilità dello 0,25% in pazienti emodializzati).

L'età biologica del paziente è più importante di quella cronologica, tuttavia nei pazienti in cui si prenda in considerazione il trattamento con Ribavirina dovrà essere eseguita una accurata valutazione cardio-vascolare per determinare il rischio potenziale della riduzione dell'emoglobina che ne potrebbe conseguire.

La terapia antivirale in categorie particolari quali bambini, pazienti con manifestazioni extra-epatiche, pazienti con coinfezioni con altri virus (HIV e/o HBV), trapiantati d'organo, può essere presa in considerazione anche se è necessario l'apporto di ulteriori studi per validarne le modalità e l'efficacia.

Sono esclusi dal trattamento con interferone pazienti con tossicodipendenza attiva, turbe psichiatriche, cirrosi scompensata e pazienti con transaminasi persistentemente normali (anche se per questa ultima categoria di pazienti, se infettati da genotipo 1-4, è in corso un processo di rivalutazione volto a consigliare comunque la terapia per ottenere, se possibile, la negativizzazione della viremia). Pazienti con cirrosi compensata possono essere trattati anche se i potenziali benefici (riduzione dell'incidenza dello sviluppo di scompenso o epatocarcinoma) devono ancora essere confermati con ulteriori studi controllati.

La valutazione del livello dell'HCV-RNA e del genotipo è indicata nel modulare lo schema terapeutico, e non può essere utilizzata come criterio per negare il trattamento.

La Unità di Malattie Infettive, unitamente al SERT della ASL BN1 con il quale ha una consolidata collaborazione, ha aderito al progetto Nocchiero 1, coordinato dalla cattedra di Malattie Infettive della Università di Catanzaro, che ha consentito di trattare tossicodipendenti affetti da epatite cronica attiva HCV correlata ed in terapia sostitutiva con metadone secondo un articolato protocollo di studio approvato dal Comitato Etico della Azienda Ospedaliera. I risultati dello studio multicentrico sono stati particolarmente interessanti non solo per la comprovata efficacia della terapia, ma anche in termini di compliance e di valutazione di tutti gli effetti collaterali e primo fra tutti della depressione. (cfr. Guadagnino V. et al., [Does depression symptomatology affect medication compliance during the first weeks of anti-HCV therapy in intravenous drug users?](#), Dig. Liver Dis. 2006 Feb;38(2):119-24. Clicca sul titolo per il link a PubMed)

La terapia antivirale non è indicata nei seguenti casi:

cirrosi scompensata

patologie concomitanti che riducano l' aspettativa di vita

alcolismo o tossicodipendenza attiva

turbe psichiatriche

pazienti con transaminasi normali con genotipo 2-3.

La terapia antivirale deve essere sospesa se al 3° mese non vi è una risposta biochimica e/o virologica .

Nei pazienti con iperferritinemia può essere utile la salasso terapia (da eseguire presso il Servizio Immunotrasfusionale) per diminuire le riserve di ferro ed aumentare la possibilità di risposta all'Interferone

Attuali opzioni terapeutiche

Pazienti "naive":

la combinazione di Peg-Interferone alfa-2b o alfa-2a (1 fiala a settimana) e Ribavirina (1-1,2 gr/die) dovrebbe essere offerta in assenza di controindicazioni.

La durata della terapia va modulata sul genotipo e sul livello di viremia:

Genotipo non 1, indipendentemente dai livelli viremici: 6 mesi.

Genotipo 1: 12 mesi.

Pazienti in cui la Ribavirina è controindicata o non disponibile:

Peg-Interferone alfa-2b o alfa-2a (1 fiala a settimana) per 12 mesi.

La terapia dovrebbe essere sospesa dopo tre mesi in caso di mancata risposta biochimica e/o virologica.

Pazienti con relapse dopo terapia con Interferone:

combinazione Peg-Interferone alfa-2b o alfa-2a e Ribavirina per 6 mesi.

La terapia dovrebbe essere sospesa dopo tre mesi in caso di mancata risposta.

Pazienti non responder dopo terapia con Interferone:

per i pazienti che non hanno risposto all'interferone in combinazione con Ribavirina non vi sono ad oggi protocolli terapeutici di comprovata efficacia.

Possibilità ulteriori di terapia sono legate alla immissione in commercio degli inibitori della proteasi di HCV.

Monitoraggio

Nei pazienti non in trattamento eseguire GOT/GPT, emocromo ed HCV-RNA qualitativo ogni 6 mesi. Se la terapia non è stata intrapresa per un quadro istologico lieve alla biopsia iniziale, si raccomanda di ripetere la biopsia ad intervalli di 4-5 anni. Durante il trattamento devono essere controllati in regime di Day Hospital: emocromo e transaminasi mensilmente e con cadenza quadrimestrale: azotemia, glicemia, transaminasi, colesterolo, trigliceridi, bilirubinemia totale e frazionata, gamma-gt, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, protidemia totale, Q.P.E., sideremia, HCV-RNA qualitativo, TSH, Ab-TPO; ogni anno ecografia epatobilio-splenica.

Nei pazienti in terapia con Ribavirina un controllo più assiduo dell'emocromo dovrebbe essere effettuato nel primo mese di terapia. La risposta alla terapia deve essere giudicata attraverso la valutazione delle transaminasi e dell'HCV-RNA qualitativo con cadenza quadrimestrale. La risposta sostenuta deve essere giudicata dopo sei e dodici mesi dalla fine della terapia con la valutazione delle transaminasi e dell'HCV-RNA qualitativo. Gli ulteriori accessi in regime di D.H. saranno successivamente programmati per quegli esami strumentali (es. EGDS, consulenze, ecocardiogramma, TC, eventuali FNAB ecoguidati ecc...) che dovranno essere compresi nei protocolli delle linee guida e che prevedono preventivo accordo con i responsabili delle singole Unità Operative.