



A.I.S.F.

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

TRATTAMENTO DELLA EPATITE DA HCV

A cura della Commissione
“Terapia Antivirale”
dell’Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)

Finito di stampare Febbraio 2004

INDICE

<i>Premessa</i>	5
<i>Il virus dell'epatite C e i test diagnostici</i>	8
<i>I genotipi di HCV</i>	8
<i>I test per HCV-RNA</i>	9
<i>Definizioni dei profili di risposta alla terapia</i>	10
<i>I farmaci disponibili e gli effetti collaterali</i>	10
<i>Controindicazioni assolute al trattamento con alfa-IFN</i>	11
<i>Controindicazioni relative all'IFN</i>	11
<i>Controindicazioni assolute alla Ribavirina</i>	12
<i>Controindicazioni relative alla Ribavirina</i>	12
<i>Obiettivi della terapia, selezione dei pazienti</i>	13
<i>Valutazione dello stadio di malattia e del rischio evolutivo a breve-medio termine</i>	15
<i>1. Portatori asintomatici di HCV con transaminasi persistentemente normali</i>	15
<i>2. Epatite cronica da HCV con ipertransaminasemia</i>	16
<i>La cirrosi da HCV (compensata)</i>	17
<i>Schemi di trattamento per l'epatite cronica e la cirrosi compensata da HCV</i>	18
<i>Terapia di combinazione con IFN e Ribavirina</i>	18
<i>Dosi e durata della terapia di combinazione (tabella 4)</i>	19
<i>Monoterapia con IFN o PEG-IFN</i>	19
<i>I ritrattamenti</i>	20
<i>Ritrattamento di pazienti con recidiva dopo terapia (relapsers)</i>	20
<i>Ritrattamento in pazienti con recidiva dopo monoterapia con Interferone (tabella 6)</i>	20
<i>Ritrattamento in pazienti con recidiva dopo terapia di combinazione</i>	21
<i>Ritrattamento in pazienti con recidiva dopo monoterapia e controindicazione alla Ribavirina</i>	21
<i>Ritrattamento di pazienti "non-responsivi" dopo un primo ciclo di terapia</i>	21
<i>Ritrattamento di pazienti non responsivi a monoterapia con solo Interferone</i>	22
<i>Altre combinazioni</i>	22
<i>Terapia soppressiva con Interferone</i>	23
<i>Epatite acuta da HCV</i>	23
<i>Terapia dell'epatite cronica da HCV in età pediatrica</i>	24
<i>Bibliografia</i>	26

Premessa

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è oggi la causa o concausa più frequente di malattia cronica del fegato, di cirrosi e di epatocarcinoma in tutto il mondo occidentale. L'epidemiologia dell'infezione da HCV si è significativamente modificata nell'ultimo decennio, in particolar modo a seguito della scoperta del virus C nel 1989 (1), del conseguente sviluppo delle metodologie diagnostiche per rilevare l'infezione, ed anche della progressiva adozione di misure di protezione e profilassi aspecifica nei gruppi e nelle procedure a maggior rischio. L'incidenza di nuovi casi d'infezione si è progressivamente ridotta nei paesi occidentali, mentre la prevalenza dei portatori cronici nella popolazione generale resta in molte aree ancora elevata per la presenza di coorti di soggetti infettati in era pre-sierologica, ai quali si aggiungono i nuovi casi d'infezione più recente. Pur considerando il fatto che l'infezione cronica da HCV esita in complicanze epatiche gravi solo in un limitato sottogruppo di infetti, le attuali stime di 150-180 milioni di portatori cronici di HCV nel mondo (1.5 milioni in Italia, 5-10 milioni in Europa) portano ad una previsione di incremento significativo delle patologie epatiche complicate (cirrosi scompensata, epatocarcinoma, etc) nei prossimi 10-20 anni, in assenza di interventi terapeutici efficaci (2,3).

Studi multicentrici hanno dimostrato che in Italia il virus C da solo o in combinazione con altri fattori (alcol, HBV) è oggi presente nel 60-75% delle cirrosi e degli epatocarcinomi (4-5). Per quanto concerne la popolazione generale, diversi studi sieroepidemiologici sono stati condotti per valutare la prevalenza di infezione da HCV in Italia, studiata in differenti gruppi di età ed in diverse aree geografiche. Nei bambini e negli adolescenti la prevalenza di anti-HCV è risultata essere molto bassa (0.4%), mentre, nei donatori di sangue è stato rilevato un tasso del 1.7% (6-7). In uno studio condotto in campioni casuali di popolazione generale è stata trovata una prevalenza del 1.8-3.2% in alcune località del Nord Italia, dell'8.4% in altre località del Centro, e del 16.2% e 12.6% in due differenti località dell'Italia meridionale (8-11). Oltre il 50% dei soggetti anti-HCV positivi risultano essere positivi per HCV-RNA, e vanno pertanto considerati portatori cronici della infezione. Dato comune a questi studi è che la prevalenza di infezione HCV in Italia si correla fortemente con l'età, raggiungendo punte particolarmente elevate nella popolazione anziana del sud Italia (oltre il 30 per 100) (10-11). Questi dati confermano come l'incidenza e la diffusione dell'infezione siano drasticamente diminuite nell'ultimo decennio anche nel nostro paese.

E' molto difficile ottenere delle stime reali dell'incidenza delle nuove infezioni da HCV, considerando che la fase acuta decorre quasi sempre in modo del tutto asintomatico. In Italia, il tasso di incidenza stimato dal SEIEVA, sulla base dei casi notificati è attualmente di circa 1 per 100.000. I limiti di questi dati risiedono nel fatto che i casi notificati sono per la maggior parte individui con epatite clinicamente evidente, mentre è noto che i casi asintomatici costituiscono la maggior parte delle infezioni acute da virus C. Inoltre, non disponendo di un marcatore di infezione acuta è possibile classificare erroneamente una riacutizzazione di forme croniche come epatite acuta da HCV. Uno studio multicentrico condotto tra i donatori periodici tra il 1994 ed il 1999 ha stimato che in tale popolazione le nuove infezioni sono 2.4 per 100.000 anni/persona (95% CI 0.29-8.70) (12). Uno studio prospettico precedente, condotto tra metà degli anni 80 e metà degli anni 90 su un campione random della popolazione della provincia di Latina, aveva rilevato un'incidenza di 14 casi per 100.000 anni/persona (95% CI 2-5 per 100.000). Lo stesso studio riporta una completa negativizzazione del test anti-HCV nel 19.4% degli individui anti-HCV positivi, nel corso di un periodo di osservazione di 7 anni (13).

Attualmente le principali modalità di trasmissione dell'epatite C sono quella nosocomiale, la tossi-

codipendenza, i trattamenti estetici, il piercing incluso e quella della promiscuità sessuale. In molti casi, tuttavia, la via di infezione resta indeterminabile.

In sintesi, sulla base dei dati disponibili si può affermare che, sebbene non esista una stima precisa della prevalenza di infezione cronica da HCV, è verosimile che almeno il 3% della popolazione italiana sia oggi portatrice del virus. Le nuove infezioni sono senz'altro diminuite drasticamente anche in Italia durante l'ultimo decennio ma anche nell'ipotesi più ottimistica ogni anno si verificano almeno 1000 nuovi casi di epatite da virus C.

Poco è noto sulla reale prevalenza della malattia epatica e sulla sua gravità ed evolutività nei portatori cronici di HCV. Un'alterazione delle transaminasi è dimostrabile in una percentuale di casi variabile tra il 4 ed il 50%. Studi recenti sembrano indicare che circa un terzo dei portatori cronici di HCV del tutto asintomatici nella popolazione generale presenta segni istologici di epatite cronica potenzialmente evolutiva, con significativa attività necroinfiammatoria e/o fibrosi epatica (14). La storia naturale dell'epatite C è conosciuta solo in parte ed è a tutt'oggi oggetto di discussione e controversie (15). Il profilo clinico e l'evoluzione della infezione acuta e cronica sono quanto mai eterogenei, e condizionati da vari cofattori e variabili. L'infezione acuta è del tutto asintomatica nel 60-70% dei casi, presenta sintomi aspecifici nel 10-20 % ed ittero franco solo in 1-2 casi su 10. L'infezione acuta cronicizza nel 40-80% dei casi (16-20), in rapporto al tipo di inoculo, alla carica virale, allo stato immunitario ed all'assetto genetico dell'ospite. Nel 30-40% dei casi l'evoluzione cronica è caratterizzata da persistenza del virus con transaminasi normali, mentre nel 60-70% dei casi si sviluppa un'epatite cronica più o meno attiva, con transaminasi elevate o fluttuanti.

L'infezione cronica da HCV resta a lungo asintomatica, ma può associarsi ad un ampio spettro di patologia epatica ed extraepatica. Nella maggior parte dei portatori vi sono segni d'infiammazione cronica nel fegato ma solo nel 20-30% la malattia epatica è evolutiva e determina un rischio significativo per lo sviluppo di complicanze. La grande eterogeneità dei dati di storia naturale riportati nella letteratura sulla evolutività dell'epatite C trova ragione soprattutto nella esistenza di molti cofattori e variabili che influenzano in modo significativo il decorso della malattia (20,21). Tra questi, i fattori più noti sono l'età al momento dell'infezione (22), il tipo di inoculo e la carica virale infettante, la coesistenza di concause epatoleesive quali alcool (23), farmaci, dismetabolismo con steatosi epatica (24), coinfezioni con altri virus epatitici, alterazioni dello stato immunitario o coinfezione da HIV, fattori genetici e razziali (25,26). Il decorso dell'epatite cronica da HCV è inoltre condizionato dall'attività biumorale ed istologica della malattia, alquanto variabile da caso a caso. Nella fase precirrotica, le transaminasi sieriche e la biopsia epatica rappresentano strumenti utili per classificare i pazienti in categorie a diverso rischio di evoluzione cirrogena. Questi parametri sono stati sufficientemente validati per definire una prognosi almeno a breve-medio termine nel portatore cronico di HCV (27,28). Più complessa risulta la definizione del rischio individuale a lungo termine, considerando le scarse conoscenze oggi disponibili sulla storia naturale della malattia oltre i 10-20 anni dalla presentazione clinica, soprattutto per le forme inizialmente asintomatiche ed istologicamente poco progredite. Proprio queste ultime forme rappresentano oggi la parte preponderante delle nuove diagnosi.

La terapia dell'epatite C ha subito un'evoluzione estremamente significativa negli ultimi anni. La monoterapia con Interferone alfa, che fu alla base delle linee guida dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) del 1996, è stata definitivamente sostituita dalla più efficace terapia di combinazione con Interferone alfa e Ribavirina, divenuta il "gold standard" grazie alle linee guida

proposte nel 1999 dalla Consensus Conference di Parigi, organizzata dall'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) (27). Queste linee guida furono rapidamente recepite e condivise da tutti gli organismi regolatori della sanità pubblica in Europa, in Italia mediante aggiornamento delle note CUF ed attuazione del progetto IMPROVE.

Più recentemente sono poi divenuti disponibili i risultati di ampi trial clinici internazionali (29-33) che hanno valutato l'impiego dei nuovi tipi di Interferone alfa peghilati, a lunga emivita (PEG-IFN), sviluppati dall'industria farmaceutica come nuove formulazioni dell'Interferone α 2b (PEG-IFN α 2b o PEG-INTRON) e dell'Interferone α 2a (PEG-IFN α 2a o PEGASYS). I risultati di questi studi dimostrano in modo convincente la maggiore efficacia dei PEG-IFN rispetto agli interferoni non peghilati nel trattamento dell'epatite cronica e della cirrosi compensata da HCV, quando utilizzati sia in monoterapia che in combinazione con Ribavirina. La combinazione di PEG-IFN (PEG- α 2b o PEG- α 2a) e Ribavirina è stata pertanto adottata come nuovo standard di terapia per l'epatite C nelle raccomandazioni della 2° Consensus Conference NIH su epatite C, tenutasi a Bethesda nel 2002 (34). Le conclusioni di tale conferenza hanno opportunamente sottolineato come l'impiego dei PEG-IFN in combinazione con Ribavirina offra un profilo di efficacia decisamente maggiore rispetto agli interferoni tradizionali nei soggetti infettati da HCV di genotipo 1, mentre il guadagno in termini di efficacia è più limitato per i casi con HCV-2 o 3 già ottimamente responsivi alla combinazione di IFN tradizionale (sommministrato tre volte/settimana) e Ribavirina.

Questi scenari evidenziano chiaramente come la terapia dell'epatite C sia attualmente in fase di rapida evoluzione. In un passato non molto lontano era disponibile un solo farmaco per l'epatite C, l'Interferone alfa, con limitata efficacia e dubbio rapporto costo/beneficio in molte situazioni cliniche. Conseguentemente, la discussione verteva allora sostanzialmente su un ristretto ambito di indicazioni alla terapia e sui dosaggi e la durata di trattamento più opportuni. Oggi ci troviamo di fronte a maggiori conoscenze sulla storia naturale e post terapeutica dell'epatite C, sono disponibili nuovi strumenti per la diagnosi virologica e soprattutto sono stati introdotti nuovi farmaci e nuove combinazioni di innegabile maggiore efficacia, ma anche di maggior costo e talvolta associati a maggiori effetti collaterali. Questa evoluzione rende oggi più articolato e spesso più complesso il processo decisionale per il clinico che osserva pazienti nelle diverse fasi di malattia, non trattati in precedenza ma spesso già trattati senza successo con vari schemi di terapia, e deve decidere se trattare e come trattare.

In base a queste considerazioni l'AISF ha ritenuto opportuno aggiornare le proprie linee guida sul trattamento dell'infezione cronica da HCV, con particolare riferimento a :

- a) i profili d'indicazione alla terapia;
- b) gli schemi di terapia più razionali nella pratica clinica;
- c) il monitoraggio della risposta e la valutazione degli esiti;
- d) i profili di tollerabilità.

Queste indicazioni, derivate dalla disamina delle evidenze disponibili e da un confronto di opinioni tra esperti, non vanno peraltro recepite come assolute e definitive. In alcuni casi infatti i dati finora disponibili non hanno consistenza, completezza o qualità scientifica tali da indicare una linea di condotta univoca. In altri casi le conoscenze sono in fase di acquisizione o evoluzione molto dinamica e ciò renderà necessarie verifiche, modifiche ed aggiornamenti successivi delle raccomandazioni qui proposte.

E' importante ricordare che in Italia la prescrizione degli interferoni e della Ribavirina per i pazienti con epatite C è regolata dalle normative della CUF esplicitate nella nota 32.

Le più recenti acquisizioni scientifiche sulla terapia dell'epatite C hanno condotto la commissione AISF a formulare alcune proposte per un possibile ampliamento della terapia anche a situazioni che non sono contemplate nelle indicazioni attualmente vigenti nella registrazione Europea degli Interferoni e di Ribavirina per l'epatite C. Ciò riguarda in particolare il trattamento dell'epatite acuta da HCV e di alcuni dei portatori di HCV con transaminasi normali e il ritrattamento con terapia di combinazione di pazienti non responsivi ad un primo ciclo di trattamento con solo Interferone. Sono infatti ormai consistenti i dati della letteratura in queste categorie di soggetti con infezione HCV.

La commissione AISF sottolinea comunque che fino a quando queste indicazioni non saranno riconosciute a livello delle Autorità Regolatorie Europee e quindi recepite nelle note CUF in Italia, sono queste ultime a rappresentare lo "standard of care", e che qualunque scostamento dalle stesse rappresenta una personale responsabilità del medico prescrittore.

Il virus dell'epatite C e i test diagnostici

Il virus dell'epatite C è un virus a RNA classificato nella famiglia Flaviviridae (35). Si tratta di un piccolo virus con un genoma a RNA a singola elica di 9.6 kb che codifica per una poliproteina di 3010-3033 aminoacidi. La poliproteina viene processata da reazioni catalitiche nel citoplasma delle cellule infettate dando origine ad almeno 10 proteine strutturali e non strutturali. I meccanismi di replicazione di HCV ed il ruolo delle diverse proteine virali sono stati solo in parte definiti. HCV presenta una discreta eterogeneità genomica che ha permesso di classificare il virus in diversi genotipi e sottotipi.

I genotipi di HCV

Si riconoscono almeno 6 genotipi principali di HCV (HCV 1-6) e vari sottotipi degli stessi (a,b,c) (36). Sono oggi disponibili vari test commerciali per la determinazione dei principali tipi e sottotipi di HCV (vedi a questo proposito documento commissione AISF "Biologia molecolare e diagnostica"). La determinazione del genotipo di HCV ha rilevanti implicazioni cliniche per quanto concerne la possibilità di stabilire a priori, seppur con ampio margine di variabilità, la probabilità di risposta alla terapia. Infatti, indipendentemente dal tipo di terapia utilizzata (monoterapia con IFN non peghilati, con interferoni peghilati o terapia di combinazione con IFN o PEG-IFN e Ribavirina), la probabilità di risposta iniziale e a lungo termine è significativamente influenzata dal genotipo virale, con minor probabilità di risposta nei soggetti infettati da HCV-1 (indipendentemente dal sottotipo) o da HCV-4 rispetto ai pazienti con HCV-2 o HCV-3 (indipendentemente dal sottotipo). Poco è noto, per la rarità dei casi trattati, circa la sensibilità alla terapia dei genotipi HCV-5 e HCV-6. Negli ultimi anni, la determinazione del genotipo virale pre terapia si è dimostrata utile anche per stabilire il regime terapeutico più opportuno. Un esempio paradigmatico lo si ritrova nelle linee guida EASL (27) che stabiliscono la durata del trattamento di combinazione con Interferone e Ribavirina sulla base del genotipo virale (6 mesi per HCV-2 e 3, 12 mesi per HCV-1 con viremia elevata). Questi concetti sono stati ribaditi anche per l'impiego degli interferoni peghilati, nelle raccomandazioni della più recente Consensus Conference NIH su epatite C (34).

Nella pratica clinica, la determinazione del genotipo di HCV non va considerata di particolare utilità nella valutazione prognostica della malattia in assenza di trattamento, dato che vi è debole correlazione tra genotipo virale ed evoluzione clinica, indipendentemente dallo stadio dell'epatopatia da HCV (37,38). La conoscenza del genotipo non deve poi essere utilizzata di per sé per dare o negare

l'indicazione alla terapia. Il dato va utilizzato in un contesto più generale per stimare la probabilità a priori di ottenere una risposta, e poter quindi meglio pesare i pro e contro alla terapia, informarne il paziente e soprattutto per stabilire lo schema di trattamento più razionale.

I test per HCV-RNA

L'HCV-RNA viene determinato nel siero con metodiche di rilevamento qualitativo o quantitativo (vedi anche documento della commissione AISF "biologia molecolare e diagnostica").

I test per HCV-RNA qualitativo trovano applicazione nella diagnosi di infezione attiva e nel monitoraggio della terapia. I test quantitativi sono potenzialmente di grande utilità clinica nel paziente con epatite C nell'ambito del trattamento antivirale, mentre hanno scarsa rilevanza in assenza di trattamento dato che i livelli e le eventuali variazioni della viremia ben poco correlano con l'evoluzione clinica. Vi è consenso sul fatto che i livelli di viremia pre-terapia (39,40), la riduzione della stessa nella fase iniziale del trattamento (41-47) ed il monitoraggio di HCV-RNA durante la terapia e dopo sospensione sono tutti parametri che possono contribuire enormemente alla gestione della terapia, migliorarne l'efficacia e razionalizzarne l'uso. L'impiego di questi test nella pratica clinica è stato però spesso vanificato dalla scarsa standardizzazione dei metodi, soprattutto di quelli quantitativi, basati su tecniche diverse e pertanto caratterizzati da una sensibilità (soglia di rilevamento) ed un range dinamico (range di linearità del test entro il quale il dato quantitativo è attendibile) molto differenti. Anche i più sensibili test qualitativi, peraltro meglio standardizzati, hanno dimostrato spesso variabilità di soglia e ancora limitata riproducibilità e comparabilità.

Allo scopo di permettere una miglior standardizzazione dei test per HCV-RNA, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ultimamente costituito uno standard internazionale di riferimento che viene utilizzato per calibrare la concentrazione di HCV-RNA in Unità Internazionali (IU/mL) (48). E' stato così possibile ridefinire la sensibilità dei vari test qualitativi ed esprime i risultati dei test quantitativi secondo questo parametro universale (49). La sensibilità ed il range dinamico dei vari test in commercio sono descritti nella tabella 1.

Nonostante questa maggior standardizzazione e comparabilità reciproca, non è ancora possibile proporre con convinzione protocolli di terapia calibrati sui livelli basali di viremia, in quanto non ancora sufficientemente validati in studi prospettici. D'altra parte, studi recenti hanno ripetutamente confermato l'importanza della caduta logaritmica della viremia nelle prime settimane di trattamento come parametro utile per predire la risposta a lungo termine, osservata quasi esclusivamente nei pazienti con riduzione della viremia >2 log nelle prime 12 settimane di terapia.

Senza altro più validato è l'uso dei test qualitativi per HCV-RNA nel monitoraggio della risposta alla terapia e nella valutazione dell'esito a lungo termine. I test attualmente disponibili hanno sensibilità fino a 10 - 50 UI/mL quando correttamente eseguiti e rappresentano il parametro di riferimento per definire la risposta virologica durante, a fine e dopo terapia. Il test qualitativo per HCV-RNA va eseguito al 3° mese in caso di monoterapia con IFN ed al 6° mese in corso di terapia di combinazione (IFN + Ribavirina), per definire la sensibilità alla terapia (34). I pazienti che restano positivi per HCV-RNA dovrebbero essere considerati non-responsivi allo schema terapeutico utilizzato.

La ridefinizione di questi "end-points" nei pazienti trattati con PEG-IFN ha portato ad indicare l'utilità della determinazione qualitativa e quantitativa di HCV-RNA al 3° mese di terapia, indipendentemente dal trattamento in monoterapia o in combinazione con Ribavirina (34-50,51). Indipendentemente dal tipo di terapia, in tutti i pazienti responsivi (HCV-RNA negativi) al 3° o 6° mese il test qualitativo dovrebbe essere ripetuto a fine terapia per stabilire la ETR ("end-of-therapy-response"). Questa valutazione permette infatti, in caso di positività **dopo** terapia, di distinguere i

veri “relapsers” (pazienti negativi a fine terapia con ripositivizzazione dopo la sospensione) dai casi che hanno sviluppato resistenza già in terapia (casi con “breakthrough”, ovvero ripositivizzati già **durante** la terapia dopo una fase iniziale di negatività). La distinzione di questi diversi profili di risposta può risultare utile al momento di stabilire se e come ritrattare il paziente.

Il test qualitativo per HCV-RNA deve essere infine ripetuto dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia per definire la risposta virologica sostenuta. Il paziente potrà essere considerato guarito dall’epatite C al 95-98% se il test per HCV-RNA, negativo a 6 mesi dalla sospensione della terapia, si conferma negativo dopo altri 6 mesi (12 mesi dalla sospensione) (52-55). La negatività del test qualitativo per HCV-RNA a 6-12 mesi dalla sospensione della terapia, è predittiva del mantenimento della risposta a lungo termine non solo nei pazienti trattati con Interferone in monoterapia, ma anche dopo terapia di combinazione con IFN e Ribavirina (56) e dopo trattamento con PEG-IFN (57).

Definizioni dei profili di risposta alla terapia

- Si definisce risposta virologica sostenuta la negativizzazione di HCV-RNA (metodo qualitativo) in terapia, mantenuta a fine terapia e nei 6-12 mesi dopo la sospensione della terapia.
- Si definisce risposta transitoria con riattivazione dopo la terapia (relapsers) la negativizzazione di HCV-RNA (metodo qualitativo) in terapia e a fine terapia, con ripositivizzazione dopo la sospensione della terapia.
- Si definisce risposta transitoria con breakthrough la negativizzazione di HCV-RNA in terapia (con metodo qualitativo) con ripositivizzazione prima della fine della terapia
- Si definisce non risposta alla terapia la persistenza di positività per HCV-RNA (con metodo qualitativo) al 3 mese con riduzione quantitativa $< 2 \log$ o persistenza di positività con metodo qualitativo al 6 mese.

I farmaci disponibili e gli effetti collaterali.

I farmaci oggi approvati per la terapia dell’epatite cronica da HCV comprendono vari tipi di Interferone alfa, non peghilati (Interferone $\alpha 2a$ ed $\alpha 2b$ ricombinanti, utilizzabili in combinazione con Ribavirina o in monoterapia; Interferone n-1 linfoblastoide ed Interferone alfacon-1 ricombinante, utilizzabili in monoterapia; Interferone alfa naturale alfa-n3, utilizzabile in combinazione con Ribavirina o in monoterapia solo in soggetti che abbiano presentato fenomeni di documentata intolleranza ad altri interferoni) due interferoni peghilati (PEG-IFN $\alpha 2b$ e PEG-IFN $\alpha 2a$ utilizzabili in combinazione con Ribavirina o in monoterapia) e la Ribavirina, utilizzabile solo in terapia di combinazione con Interferone alfa. Gli interferoni alfa sono una famiglia di citochine che comprende 20-25 specie diverse per sequenza aminoacidica e glicosilazione. Gli IFN alfa influenzano la crescita e la differenziazione cellulare, modulano la risposta immune e inibiscono direttamente la replicazione di vari virus, compreso l’HCV.

Considerando la breve emivita degli IFN alfa dopo somministrazione parenterale e la necessità di mantenere costantemente elevata l’attività antivirale a livello cellulare nell’infezione da HCV per meglio contrastare la rapida cinetica della replicazione virale, sono state di recente sviluppate nuove formulazioni di IFN alfa, a più lunga emivita. Queste formulazioni si basano sulla coniugazione dell’IFN con glicole polietilenico (PEG) mediante legame covalente, ottenendo composti che presentano più lento assorbimento ma soprattutto minor degradazione enzimatica e rallentata clearance. Sono stati sino ad oggi sviluppati due diversi tipi di PEG-IFN, che differiscono per il sottotipo di IFN alfa utilizzato ma soprattutto per caratteristiche di peghilaione: il PEG-IFN $\alpha 2b$ è IFN $\alpha 2b$ legato ad una molecola lineare di PEG di 12 kD mentre il PEG-IFN $\alpha 2a$ è IFN $\alpha 2a$ legato ad una mole-

cola ramificata di PEG di 40 kD. Le diverse caratteristiche di peghilazione determinano alcune differenze di farmacocinetica e farmacodinamica tra i due farmaci. Quanto maggiore è la molecola di PEG, tanto più lenta è la eliminazione del farmaco, con conseguente più lunga emivita. Il PEG IFN alfa 2b è eliminato prevalentemente per via renale, mentre il PEG IFN alfa 2° viene eliminato essenzialmente dal fegato e dalle cellule macrofagiche (58,59).

La Ribavirina è un analogo nucleosidico usato nell'uomo da oltre 20 anni (60). La Ribavirina ha scarsa attività antivirale su HCV quanto utilizzata in monoterapia. In combinazione con IFN alfa determina un incremento significativo della risposta a lungo termine rispetto alla monoterapia con solo Interferone attraverso meccanismi di sinergismo non ancora del tutto definiti ma che potrebbero consistere prevalentemente in effetti di immunomodulazione piuttosto che antivirali diretti. La Ribavirina va impiegata nell'epatite C solo in combinazione con IFN alfa. La monoterapia con sola Ribavirina non è giustificata dai dati della letteratura (61,62,63).

Gli interferoni e la Ribavirina presentano diversa tossicità e diversi effetti collaterali che determinano due distinti profili di esclusione a priori dal trattamento.

In corso di terapia di combinazione, va anche considerato il possibile sinergismo dei due farmaci non solo in termini di efficacia, ma anche di tossicità.

Controindicazioni assolute al trattamento con alfa-IFN

1. Cirrosi avanzata o scompensata (albumina <3 g/dL, ipoprotrombinemia <50%, varici esofagogastriche a rischio emorragico; presenza attuale o anamnesi pregressa di ascite, di emorragie da ipertensione portale, di encefalopatia epatica).
2. Leucopenia (WBC <2.000/mm³, PMN <1.500/mm³) e/o trombocitopenia (<50.000/mm³).
3. Paziente con bassa compliance ai trattamenti ed al follow-up.
4. Tossicodipendenza o alcoolismo attivi.
5. Ipersensibilità all'Interferone.
6. Depressione severa o anamnesi di malattie psichiatriche maggiori.
7. Gravidanza in atto; incapacità ad una contraccezione efficace (donne).
8. Malattie autoimmuni, malattie tiroidee non controllate con la terapia o qualsiasi grave patologia concomitante di altri organi ed apparati.
9. Epilessia/convulsioni non controllate

Controindicazioni relative all'IFN

Diabete poco controllato, cardiopatie, tireopatie (in particolare se con ipertiroidismo), Positività per autoanticorpi organo o non-organo specifici (ANA o SMA > 1:80; AMA, anche senza segni clinici di malattia autoimmune attiva, retinopatie, psoriasi. Per quanto riguarda le scelte terapeutiche in pazienti con epatite C e manifestazioni o fenomeni autoimmuni e/o patologia extraepatica si rimanda al documento "Ad hoc" della commissione "AISF" sulle manifestazioni extraepatiche dell'epatite C.

I principali effetti collaterali osservati in corso di terapia con IFN sono riassunti in tabella 2.

Controindicazioni assolute alla Ribavirina

- Anemia con Hb <10-11 g/L
- Malattie cardiovascolari severe
- Gravidanza
- Incapacità ad una contraccezione efficace (sia per l'uomo che per la donna, da attuare per tutta la terapia e per altri 6 mesi dopo la sospensione di Ribavirina).
- Insufficienza renale

Va sottolineata la potenziale teratogenicità del farmaco e le sue caratteristiche di accumulo che richiedono di evitare la procreazione per tutto il periodo della terapia e per almeno 6 mesi dopo la sospensione del trattamento, sia nell'uomo che nella donna.

Controindicazioni relative alla Ribavirina

Emoglobinopatie, ipertensione arteriosa non ben controllata, età > 65 anni.

I principali effetti collaterali osservati in corso di terapia con Ribavirina sono riassunti nella tabella 2.

In Italia, lo studio IMPROVE ha sostanzialmente confermato nella pratica clinica un profilo di tollerabilità e di effetti collaterali/avversi conforme all'atteso per tipologia e frequenza, in base a quanto riportato negli studi clinici randomizzati (da Rapporti ISTISAN- 01/28 ISSN 1123-3117, Istituto Superiore di Sanità).

Per gli interferoni peghilati vanno considerate le stesse controindicazioni degli interferoni non peghilati. Va peraltro sottolineato come questi interferoni, somministrati alle dosi indicate come "ottimali" (1.5 µg/Kg/settimana PEG-α2b e 180 µg/settimana PEG α2a) determinano, soprattutto nelle prime 4 settimane di terapia, tossicità midollare maggiore rispetto agli interferoni non peghilati utilizzati alle dosi standard (3-6 MU per tre volte/settimana). Negli studi di monoterapia una riduzione della dose per neutropenia o piastrinopenia significative si è resa necessaria rispettivamente nel 5% dei pazienti trattati con PEG-IFN α2b vs 2% di casi trattati con IFN α2b non peghilato (29) e nel 11% dei pazienti trattati con PEG-IFN alfa 2a vs il 7% di quelli trattati con IFN alfa 2b non peghilato (30,31). Negli studi di combinazione con IFN e Ribavirina, le percentuali di riduzione della dose di Interferone rese necessarie per neutropenia sono state del 18% con PEG-IFN α2b vs 8% con IFN α2b (32) e del 20 % con PEG-IFN α2a vs. 5% con IFN α2b (33).

Queste differenze, seppur limitate, dovrebbero essere sempre considerate quando vengono trattati pazienti con valori ai limiti inferiori di sicurezza di neutrofili, piastrine ed emoglobina, o quando ci si accinge ad iniziare una terapia in pazienti anziani, con storia di malattie ematologiche o trattati con terapie (chemioterapia, terapia radiante, etc.) che possono aver ridotto la capacità rigenerativa del midollo emopoietico. In questi casi appare razionale iniziare la terapia con IFN non peghilato per valutare la "tollerabilità" midollare della terapia, in condizioni di maggiore sicurezza, dato che il ricupero midollare è senz'altro più pronto dopo riduzione di dose o sospensione di questi tipi di IFN rispetto a quanto si osserva utilizzando i PEG-IFN.

Obiettivi della terapia, selezione dei pazienti

Gli obiettivi del trattamento con antivirali dell'epatite da HCV sono modulati in relazione al quadro clinico e possono essere così riassunti:

- Epatite acuta da HCV: eliminare il virus evitando la cronicizzazione dell'infezione
- Epatite cronica da HCV:
 - eliminare il virus
 - prevenire la progressione istologica della malattia
 - prevenire l'evoluzione in cirrosi e le sue complicanze
 - migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza
- Cirrosi da HCV (compensata):
 - eliminare il virus
 - prevenire le complicanze e l'epatocarcinoma
 - migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza

Diversamente da quanto osservato per il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C si dimostra eliminabile con terapia antivirale in una percentuale elevata di pazienti, non solo in fase acuta di malattia, ma anche in fase cronica. Anche se la durata di infezione presenta correlazione inversa con la probabilità di eliminare il virus con la terapia, una risposta virologica sostenuta è ottenibile anche in pazienti con infezione cronica documentata da decenni. L'avvenuta eliminazione dell'infezione con la terapia è dimostrata dalla definitiva scomparsa dal siero e dal fegato di HCV-RNA, ricercato con tecnica PCR molto sensibile (54). Vi è sostanziale accordo sul fatto che i pazienti che restano HCV-RNA negativi nel siero per almeno 6-12 mesi dopo la sospensione della terapia, presentino un rischio di ritornare positivi a lungo termine non superiore al 2-5%. Questo dato è ben consolidato per i pazienti trattati con solo Interferone (52-54) ed in misura minore anche per i pazienti responsivi alla combinazione Interferone e Ribavirina (56) in rapporto alla minor durata di osservazione post-terapia per ora disponibile.

In ogni caso, considerando il fatto che i test per la dimostrazione di HCV-RNA nel siero sono diventati sempre più specifici e sensibili, è possibile ritenere che i pazienti negativi 6-12 mesi dopo la sospensione della terapia abbiano un'elevatissima probabilità di aver risolto definitivamente l'infezione, indipendentemente dal fatto che il risultato sia stato ottenuto con monoterapia o con combinazione o con l'uso di IFN tradizionale o PEG-IFN.

L'obiettivo della terapia nell'epatite C deve essere quindi prioritariamente quello di eliminare definitivamente il virus. E' stato dimostrato che nei pazienti con risposta virologica sostenuta la malattia epatica può essere considerata guarita, senza conseguenze cliniche a medio-lungo termine: l'incidenza di cirrosi, di complicanze della cirrosi, di epatocarcinoma sono nettamente ridotte nel follow-up dei pazienti con risposta sostenuta alla terapia rispetto ai pazienti non responsivi o non trattati. In un recente studio retrospettivo condotto in pazienti Giapponesi (64) con epatite cronica o cirrosi con lungo periodo di osservazione è stato dimostrato come il trattamento con Interferone riduca la progressione della malattia, lo sviluppo di complicanze e di epatocarcinoma e la mortalità per cause epatiche nei pazienti con risposta virologica sostenuta (rischio relativo di morte per cause epatiche rispetto ai pazienti non trattati 0.02 95% CI: 0.003-0.17) ed anche, seppur in misura minore, nei soggetti con risposta transitoria (RR: 0.13 95% CI . 0.05-0.34) ma non nei pazienti non responsivi (RR: 0.78 95% CI 0.51-1.21). Lo stesso studio ha evidenziato una riduzione del rischio di morte per malattia epatica del 87% nei pazienti trattati in stadio di fibrosi F1 (p=0.03), del 63% in quelli con F2 o F3 (p= 0.0002) e del 62% nei pazienti trattati in fase di cirrosi iniziale (F4) (p= 0.02). Questo studio, seppur basato su analisi retrospettive, conferma il dato più volte segnalato in letteratura (64-

69) di una storia post-terapeutica nettamente più favorevole nei pazienti con risposta virologica sostenuta, ed in parte anche nei casi con risposta solo transitoria o solo biochimica (normalizzazione persistente delle transaminasi con HCV-RNA positivo) (70) rispetto ai pazienti non responsivi o non trattati. Tali osservazioni ribadiscono inoltre che in assenza di risposta almeno biochimica, la terapia non determina alcun beneficio clinico a medio-lungo termine. Questi studi, d'altra parte, non permettono di escludere con certezza che proprio i pazienti che meglio rispondono alla terapia possano avere una malattia epatica meno evolutiva anche in assenza di terapia.

Il problema oggi centrale nella decisione al trattamento dell'epatite C è quello di determinare non solo l'efficacia della terapia (in termini di eliminazione di HCV e di miglioramento a breve medio termine dell'istologia epatica), ma anche e soprattutto il rischio di progressione nel singolo paziente, al fine di stabilire la reale necessità del trattamento, considerandone anche effetti collaterali attesi, rischi potenziali e costi.

Il medico che decide se iniziare o meno un trattamento antivirale in un paziente HCV positivo deve prioritariamente valutare la "necessità" ed "urgenza" della terapia sulla base dello stadio e della prognosi della malattia, dando pertanto priorità a chi ha più bisogno di cura, per poi eventualmente considerare anche, in seconda istanza, il trattamento dei casi con malattia più lieve ma con profilo virologico e clinico che predispone ad ottima efficacia e sicurezza della terapia.

Sulla base di queste considerazioni, la selezione del paziente per la terapia deve considerare:

- 1) Stadio della malattia e, per quanto possibile, rischio di progressione, almeno a breve-medio termine.
- 2) Età del paziente, comorbidità ed attesa di vita in assenza di complicanze dovute all'epatite C.
- 3) Probabilità di successo della terapia.
- 4) Controindicazioni e rischi potenziali della terapia.
- 5) Motivazione del paziente dopo adeguata informazione sulla terapia proposta.

La valutazione iniziale del paziente con infezione cronica da HCV candidabile al trattamento antivirale deve includere:

- 1) Anamnesi: fattori di rischio, volti anche per quanto possibile a definire la durata della infezione (in base alla esposizione) e/o della malattia (in base al primo rilievo della patologia), uso di alcool, farmaci, droga e/o esposizione ad altre sostanze epatolese, familiarità per epatopatie virali e non virali.
- 2) Esame fisico, valutazione delle eventuali comorbidità con particolare riferimento a patologie cardiovascolari, diabete o altra patologia metabolica, patologie ematologiche in atto o pregresse, patologie a genesi autoimmune, tireopatie ed endocrinopatie, patologia renale, patologie neurologiche o psichiatriche. Valutazione di eventuali manifestazioni extraepatiche associabili ad HCV.
- 3) Test ematochimici (AST/ALT, GGT, ALP, bilirubina, protidogramma elettroforetico, attività protrombinica, emocromo completo, fT3, fT4, TSH, glicemia, creatinina, urea, uricemia, alfafetoproteina).
- 4) Test sierologici (autoanticorpi non-organo specifici ANA, SMA, LKM, AMA; reuma test; anticorpi antitiroide).
- 5) Test virologici (anti-HCV ELISA, HCV-RNA, HBsAg, anti-HIV).
- 6) Ecografia epatosplenica.
- 7) Biopsia epatica
- 8) EGDS (nel paziente con cirrosi compensata).

Valutazione dello stadio di malattia e del rischio evolutivo a breve-medio termine

L'infezione cronica da HCV è caratterizzata da grande variabilità di presentazione ed evoluzione clinica. In assenza di evidenti segni clinici di cirrosi e/o di malattia scompensata, è opportuno distinguere i portatori cronici di HCV in due categorie: i portatori di HCV con transaminasi persistentemente normali e i pazienti con infezione cronica ed ipertransaminasemia.

1. Portatori asintomatici di HCV con transaminasi persistentemente normali

Rientrano in questo gruppo i portatori cronici di HCV (HCV-RNA positivi) con transaminasi (ALT) persistentemente normali in controlli successivi. Pur essendo stato ripetutamente confermato che questi soggetti non possano essere considerati portatori "sani" di HCV in quanto presentano spesso a livello istologico segni di infiammazione cronica (71,72), di solito per altro di modesta entità, è anche dimostrato che la malattia epatica resta sostanzialmente stabile nel tempo nella maggior parte dei casi, senza significativa evoluzione istologica, almeno fintanto che le ALT restano normali (73-75). D'altra parte, in alcuni casi vi sono segni di malattia evolutiva alla biopsia epatica (circa il 10-20%) ed in un ulteriore 20-25% può avvenire nel tempo una riattivazione biochimica ed istologica della malattia, con accelerazione della progressione della fibrosi epatica.

Sino ai giorni più recenti, la maggior parte degli esperti e dei comitati nazionali ed internazionali "ad hoc" chiamati a definire delle raccomandazioni per la gestione clinica della infezione cronica da HCV hanno suggerito una strategia non interventistica, con monitoraggio periodico, per i portatori di HCV con transaminasi normali. Il documento conclusivo della Consensus Conference NIH su epatite C del 2002 è stato di fatto il primo a introdurre l'opzione di utilizzare la terapia antivirale anche in questi casi, in presenza di una forte motivazione del paziente, soprattutto se associata a giovane età, genotipo virale favorevole, segni clinici e/o istologici di epatopatia evolutiva. Di recente sono poi divenuti disponibili i dati definitivi di un ampio studio clinico controllato di terapia con PEG-IFN alfa2a e ribavirina condotto specificamente in portatori cronici di HCV con ALT normali. Questo studio ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità della terapia sostanzialmente simile a quello osservato nei casi di epatite cronica HCV con ALT elevate. In considerazione di questi nuovi dati e del fatto che in alcuni portatori cronici di HCV con transaminasi normali la malattia epatica può essere ciò nonostante attiva ed evolutiva, appare logico ed opportuno che nel prossimo futuro vengano definiti parametri utili a selezionare anche tra i portatori di HCV con ALT normali quelli che possono essere candidati alla terapia, piuttosto che escluderli a priori solo sulla base della normalità delle transaminasi. In prima istanza appaiono candidabili alla terapia antivirale i soggetti giovani con genotipo favorevole, assenza di controindicazioni, forte motivazione alla terapia, e segni istologici di epatopatia cronica con segni di attività e/o fibrosi anche periportale e settale, nonché gli operatori sanitari che eseguono procedure invasive che comportino un rischio di trasmissione dell'infezione. In ogni caso è importante qui sottolineare il fatto che la nota 32 attualmente vigente sull'uso della terapia antivirale nella epatite C prevede la presenza di ipertransaminasemia tra i criteri di eleggibilità, di fatto escludendo per ora i soggetti HCV positivi con transaminasi normali. Nei soggetti non trattati è opportuno continuare il monitoraggio clinico e delle transaminasi per cogliere eventuali riattivazioni della malattia, che possono manifestarsi con o senza sintomi anche dopo molti anni di completa remissione bioumorale (77). Un più dettagliato compendio delle linee guida per la gestione clinica del portatore di HCV con transaminasi normali è fornito dal documento A.I.S.F. redatto dalla Commissione dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.) (76).

2. Epatite cronica da HCV con ipertransaminasemia

Anche in questi casi, in assenza di un quadro clinico, laboratoristico o strumentale indicativo di cirrosi conclamata, la biopsia epatica costituisce elemento di grande rilevanza per la valutazione della indicazione alla terapia. Essa permette infatti di definire il grado di attività necroinfiammatoria, ma anche e soprattutto lo stadio della fibrosi. Entrambi questi parametri hanno notevole utilità prognostica quando la refertazione è espressa con sistemi validati semiquantitativi (78-80). Sulla base del reperto istologico e considerando la evolutività a breve-medio termine, le epatiti croniche da HCV, senza cirrosi, possono essere classificate in:

- 1) forme a minimo rischio di progressione caratterizzate da fibrosi assente o minima, solo portale o con brevi setti periportali (stadio 0-1 nelle classificazioni Ishak, o Knodell o METAVIR), con minima attività portale o lobulare, senza epatite di interfaccie;
- 2) forme a rischio intermedio con fibrosi portale e periportale, con pochi setti (stadio 2-3 Ishak o 2 Knodell e METAVIR) con modesta attività infiammatoria, senza o con modesta epatite di interfaccie
- 3) forme ad elevato rischio di progressione in cirrosi con importante fibrosi periportale e numerosi setti e ponti porto-portali e porto-centrali (stadio 4-5 Ishak e Knodell o 3 METAVIR) e/o con spiccata attività di interfaccie e/o necrosi a ponte. Secondo il metodo più usato (Knodell, modificato) in genere si definisce lieve l'epatite con score necroinfiammatorio ≤ 7 e fibrosi 0-1.

Sulla base dei dati disponibili in letteratura e pur nella notevole variabilità delle casistiche studiate e dei metodi utilizzati, è possibile configurare un rischio di progressione in cirrosi nell'arco di 7-10 anni inferiore al 2-5% nel gruppo 1, del 20-30% nel gruppo 2 e >50-60% nel gruppo 3, in assenza di terapia (20,21,81-86).

L'accertamento del grado di fibrosi epatica può dare informazioni molto utili sulla velocità di progressione della malattia nei soggetti nei quali è nota la durata della infezione o è disponibile una biopsia precedente. Tutte le linee guida sul trattamento della epatite cronica da HCV sviluppate in anni recenti attribuiscono alla valutazione del grado istologico di attività e di fibrosi epatica un importante ruolo nel definire l'indicazione al trattamento (27, 34, 87). Esistono peraltro alcune categorie di pazienti nei quali la biopsia epatica pre-terapia potrebbe non essere sempre indispensabile e altre nelle quali esistono ovvie controindicazioni :

- A. Pazienti giovani, con genotipo virale HCV-2 o 3, segni di malattia epatica attiva (ALT elevate), assenza di controindicazioni e molto motivati alla terapia.
- B. Pazienti con cirrosi compensata nei quali lo stadio della malattia è già deducibile da parametri non invasivi.
- C. Pazienti giovani con infezione HCV certamente acquisita di recente (<6-12 mesi), transaminasi elevate, senza controindicazioni alla terapia o cofattori che complicano la diagnosi.
- D. Pazienti con alterazioni dell'emostasi o della coagulazione o con controindicazioni alla biopsia e nei quali dati bioumorali e strumentali facciano propendere per la presenza di epatopatia evolutiva.

Al di fuori di queste categorie, la biopsia epatica resta elemento di grande utilità nella valutazione pre-terapia per definire lo stadio di malattia ed il rischio di progressione con una accuratezza che, seppur non assoluta, è senz'altro superiore a quella attendibile basandosi solo su parametri non invasivi.

Considerando che il rischio di progressione a lungo termine è ovviamente maggiore quanto più giovane è il soggetto, a parità di stadio istologico iniziale, sembra ovvio proporre il trattamento considerando soprattutto lo stadio, l'attività della malattia e l'età del paziente, valutando sempre attentamente la probabilità di successo e le eventuali controindicazioni.

Le raccomandazioni di massima possono essere così sintetizzate (utilizzando i diversi metodi di stadiazione della fibrosi proposti in letteratura :

STADI 0-1 di fibrosi: non trattare ma seguire il paziente nel tempo con eventuale ripetizione della biopsia epatica dopo 4-5 anni ed inizio della terapia in presenza di segni istologici di progressione; eventualmente trattare i soggetti più giovani (<45 anni) in assenza di controindicazioni, con precedenza per i casi con genotipo favorevole (HCV-2, 3) o con bassa viremia considerando elementi a favore della terapia i livelli più elevati di transaminasi e la presenza di attività periportale nella biopsia e a sfavore i livelli più bassi di transaminasi e soprattutto una lunga durata di infezione/malattia (>15-20 anni).

STADI 2-3 Ishak o 2 Knodell e METAVIR: trattamento nei pazienti <55 anni, in assenza di controindicazioni; a favore della terapia: transaminasi più elevate e presenza di attività periportale, genotipo virale favorevole, bassa viremia. A sfavore: lunga durata di infezione/malattia, controindicazioni relative alla terapia.

STADI 4-5 Ishak e Knodell o 3 METAVIR: trattamento nei pazienti < 65-70 anni, in assenza di controindicazioni assolute alla terapia.

La biopsia epatica può anche consentire occasionalmente di escludere altre cause o concause di patologia epatica, non evidenziate precedentemente e che possono ridurre l'efficacia della terapia antivirale o richiedere terapie specifiche. La biopsia epatica pre-terapia può risultare utile anche per una più razionale gestione della terapia nel caso si manifestassero durante il trattamento effetti collaterali di entità tale da richiedere una decisione sull'opportunità di proseguire il trattamento.

I pazienti con alterazioni dell'emostasi e della coagulazione o con controindicazioni alla biopsia o che rifiutano la procedura possono essere avviati al trattamento sulla base di un'accurata valutazione clinica, strumentale e di laboratorio che cerchi possibilmente di stabilire lo stadio e l'attività della malattia.

Gli studi clinici disponibili non forniscono indicazioni sull'efficacia del trattamento antivirale in soggetti oltre 70 anni di età. Anche per i pazienti tra 65 e 70 anni di età i dati disponibili sono limitati. Va ricordato che sia l'IFN che la Ribavirina sono mal tollerate nel paziente anziano, con sensibile aumento del rischio di effetti collaterali o avversi anche gravi. Oltre a ciò, va ricordato che l'epatite cronica da HCV può aver un decorso benigno nel paziente anziano. Gli anziani con infezione cronica a bassa attività bioumorale e senza evidenti segni clinici di epatopatia evolutiva possono avere una malattia epatica lieve, di lunga durata e con rischio basso di progressione. Singoli pazienti con evidenza clinica/istologica di epatopatia rapidamente evolutiva possono essere trattati in assenza di controindicazioni, se la loro attesa di vita supera i 5 anni.

La cirrosi da HCV (compensata)

La presenza di cirrosi epatica, anche se ancora ben compensata, comporta una riduzione della probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta con la terapia antivirale. Questo svantaggio per il paziente cirrotico è particolarmente evidente con la monoterapia con solo Interferone non peghilato, che determina risposta sostenuta nel 5-8% dei casi trattati anche per 1 anno (88). Sulla base di questi dati, l'uso di IFN nel paziente cirrotico è stato a lungo oggetto di controversie e non fu raccomandato nelle linee guida della Consensus Conference NIH del 1997 (87). Con l'avvento più recente della terapia di combinazione, la possibilità di ottenere risposte complete e mantenute nel

tempo è aumentata in modo sensibile anche per il paziente con cirrosi compensata (89), condizione che è stata pertanto inclusa come possibile indicazione al trattamento nelle raccomandazioni EASL del 1999 (27). Risultati ancora più incoraggianti sono stati ottenuti di recente nel trattamento della cirrosi iniziale ben compensata con PEG-IFN. In particolare, PEG-IFN α 2a 40Kd ha mostrato tassi di risposta virologica sostenuta del 30% con monoterapia (180 microg/settimana per 48 settimane) e del 43% con combinazione di PEG-IFN α 2a (180 ug/settimana) e Ribavirina (1000-1200 mg/di) per 48 settimane (31). I risultati con terapia di combinazione standard (IFN non peghilato 3 MU per 3 volte settimana e Ribavirina 1000-1200 mg/di) per 48 settimane, con PEG-IFN in monoterapia o in combinazione con Ribavirina sono particolarmente buoni nei pazienti cirrotici con genotipo favorevole (HCV-2, 3), con tassi di eliminazione definitiva del virus superiori al 50%. Anche PEG-IFN α 2b, seppur in studio con numerosità di campione più limitato, si è dimostrato efficace nel paziente cirrotico. La cirrosi epatica compensata è stata quindi considerata senz'altro una condizione con chiara indicazione alla terapia di combinazione con PEG-IFN e Ribavirina nelle raccomandazioni della più recente Consensus Conference NIH su epatite C (34).

Sulla base di questi dati è oggi possibile raccomandare il trattamento della cirrosi epatica da HCV, almeno per quanto concerne le forme in fase iniziale, senza segni di scompenso funzionale o di ipertensione portale significativa (varici F2/F3) e con profilo ematologico adeguato. In questi pazienti lo schema di terapia può essere identico a quello proposto per le epatiti croniche senza cirrosi. La terapia antivirale è controindicata nei pazienti con cirrosi scompensata, con importanti segni di ipertensione portale e/o grave riduzione della conta piastrinica e/o dei neutrofili. Nei casi "borderline", la decisione dovrà essere attentamente ponderata e un'eventuale terapia dovrà essere condotta sotto stretto controllo clinico, con monitoraggio ematologico intensificato.

Per l'impiego di terapia antivirale nel paziente con cirrosi epatica scompensata e dopo trapianto di fegato si rimanda al documento della commissione AISF "Ad hoc" di prossima pubblicazione.

Schemi di trattamento per l'epatite cronica e la cirrosi compensata da HCV

La terapia più efficace oggi disponibile è senz'altro la duplice combinazione con Interferone alfa e Ribavirina. Questo trattamento si è dimostrato superiore alla monoterapia con solo Interferone, indipendentemente dal tipo di IFN impiegato, dai dosaggi e schedula di somministrazione (IFN, PEG-IFN settimanale o trisettimanale) e durata del trattamento. La terapia di combinazione è più efficace della monoterapia in tutti i diversi sottogruppi virologici e clinici della epatite C e dovrebbe pertanto essere sempre utilizzata in assenza di controindicazioni o di documentata intolleranza grave alla Ribavirina.

Terapia di combinazione con IFN e Ribavirina

La terapia di combinazione può essere attuata con PEG-IFN o con IFN non peghilato. La combinazione di PEG-IFN e Ribavirina è superiore alla combinazione di IFN non peghilato e Ribavirina (+7-11% di risposta virologica sostenuta). La maggior efficacia della terapia di combinazione con PEG-IFN è più evidente in alcuni sottogruppi di pazienti e meno in altri. In base a questi risultati e tenendo conto anche dei vantaggi per il paziente della somministrazione settimanale, la terapia con PEG-IFN e Ribavirina va considerata oggi il trattamento ottimale per l'epatite cronica da HCV, compatibilmente con il profilo di tollerabilità dei due farmaci.

Dosi e durata della terapia di combinazione (tabella 4)

Sulla base dei risultati dei trial clinici più significativi la terapia di combinazione va attuata utilizzando schemi differenziati per i pazienti con HCV-1 o 4 rispetto a soggetti con HCV-2 o 3. Se si impiega PEG-IFN, il dosaggio, in unica somministrazione settimanale è identico per i diversi genotipi con dose calcolata sul peso corporeo per PEG-IFN $\alpha 2b$ (1.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{settimana}$) e fissa per PEG-IFN $\alpha 2a$ (180 mg/settimana). Questa dose iniziale può essere ridotta se insorgono effetti collaterali o eventi avversi che lo richiedano. Va considerato il fatto che una riduzione del dosaggio iniziale $>20\text{-}25\%$ può determinare una significativa perdita di efficacia.

La dose iniziale di Ribavirina consigliata è di 1.000-1.200 mg al dì per i pazienti con HCV-1 o 4 e di 800-1.000 mg per quelli con HCV-2 o 3.

La durata della terapia è di 12 mesi per l'infezione da HCV-1 (e HCV-4) e di 6 mesi per l'infezione da HCV-2 o HCV-3.

Se si opta per IFN non peghilato, si possono utilizzare 3MU di IFN per tre volte alla settimana nei pazienti con HCV-2 ed HCV-3, aumentati a 5-6 MU nei pazienti con HCV-1 o/e elevata viremia, in associazione a 1000-1200 mg al dì di Ribavirina (90). La somministrazione giornaliera di IFN in combinazione con Ribavirina non è risultata particolarmente vantaggiosa rispetto alla dose trisettimanale (91,92) e non è pertanto raccomandata, considerandone anche gli elevati costi ed effetti collaterali e i maggiori disagi per il paziente.

L'iniezione di IFN e di PEG-IFN va eseguita alla sera (ore 18.00-20.00), per via sottocutanea.

La Ribavirina va assunta ai pasti principali, a stomaco pieno. La dose di Ribavirina deve essere ridotta in presenza di anemia o di altri effetti collaterali gravi, ricordando in ogni caso che ~ 10.6 mg/Kg sono stati proposti come dose sotto la quale vi è significativa perdita di risposta. Questo dato è peraltro controverso ed è basato su analisi retrospettive. Sono in corso studi di valutazione prospettica della dose ottimale e della dose minima efficace di Ribavirina.

In presenza di fibrosi avanzata ed in relazione alla tolleranza soggettiva, può essere consigliabile un trattamento di 12 mesi, indipendentemente dal genotipo e dalla viremia basale (93). Nella pratica clinica e considerando anche la notevole variabilità e scarsa standardizzazione dei test quantitativi per HCV-RNA, il genotipo virale e lo stadio della malattia dovrebbero essere gli elementi fondamentali sulla base dei quali viene stabilita la durata della terapia. Va ricordato che schemi di terapia <6 mesi o >12 mesi non sono stati validati da studi clinici controllati.

Nella pratica clinica, non dovrebbero essere utilizzate dosi di PEG-IFN $\alpha 2b$ superiori a 1.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{settimana}$ o di PEG-IFN $\alpha 2a$ a superiori a 180 $\mu\text{g}/\text{settimana}$. La tabella 5 riassume i risultati attesi, in termini di risposta virologica sostenuta, nei diversi sottogruppi con le diverse schedule di trattamento di combinazione. Tali dati derivano dagli studi clinici più significativi degli ultimi anni.

Monoterapia con IFN o PEG-IFN

Nei pazienti con controindicazione assoluta o intolleranza grave alla Ribavirina, è possibile attuare un trattamento con IFN in monoterapia. L'uso di PEG-IFN settimanale è in questi casi senz'altro raccomandato considerandone la maggiore efficacia documentata in studi comparativi rispetto ai trattamenti "standard" con IFN non peghilato e il vantaggio per il paziente della somministrazione ogni 7 giorni rispetto alla somministrazione trisettimanale, a dì alterni o giornaliera utilizzate per gli IFN non peghilati. Va ricordato che il guadagno in termini di risposta sostenuta ottenibile con i PEG-IFN rispetto agli IFN non peghilati è nettamente maggiore in monoterapia (+13-28%) (24-26) rispetto a quanto osservato nella terapia di combinazione (+7-11%) (27,37). Le dosi raccomandate in monoterapia sono di 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{settimana}$ di PEG-IFN $\alpha 2b$ e di 180 $\mu\text{g}/\text{settimana}$ per PEG $\alpha 2a$ per un anno. I

risultati della monoterapia con queste dosi di PEG-IFN confrontati con IFN convenzionali sono riportati in tabella 5.

I ritrattamenti

Gli schemi di terapia sopra indicati sono stati valutati negli studi clinici randomizzati prevalentemente, in pazienti non trattati in precedenza con IFN (pazienti naive). Sono disponibili in letteratura alcuni studi di ritrattamento di pazienti trattati in prima istanza con solo Interferone senza ottenere una risposta virologica sostenuta ed è pertanto possibile derivare raccomandazioni basate sulle evidenze per il ritrattamento di questi pazienti. Al momento attuale non sono invece disponibili dati sufficienti sul ritrattamento di pazienti che hanno precedentemente ricevuto la combinazione di Interferone e Ribavirina. In attesa dei risultati degli studi in corso, per queste categorie è oggi solo possibile proporre delle raccomandazioni di massima che rappresentano una estrapolazione dei dati ottenuti nei pazienti naive o una proiezione dei dati di vari studi attualmente in corso. Lo stesso vale per l'impiego dei PEG-IFN nei ritrattamenti, in quanto queste nuove formulazioni sono state sino ad oggi valutate prevalentemente in pazienti naive.

Ritrattamento di pazienti con recidiva dopo terapia (relapsers)

La definizione di "relapser" prevede una risposta completa biochimica (ALT normali) e virologica (HCV-RNA negativo con PCR qualitativa) in corso e a fine terapia, con recidiva biochimica e virologica dopo la sospensione del trattamento. Un corretto inquadramento di questi pazienti nell'ottica di un eventuale ritrattamento deve considerare i farmaci utilizzati nel primo ciclo, nonché le posologie e la durata della terapia. È stato infatti dimostrato come questi parametri influenzino in modo importante l'efficacia del ritrattamento (94-95). Vanno soprattutto distinti i pazienti con recidiva dopo solo Interferone e i casi con recidiva dopo terapia di combinazione. Per i primi esistono solide evidenze che favoriscono l'indicazione ad un ritrattamento con terapia di combinazione (96-97) mentre sono al momento disponibili pochi dati sul ritrattamento dei pazienti con recidiva dopo terapia di combinazione.

Ritrattamento in pazienti con recidiva dopo monoterapia con Interferone (tabella 6)

In questi pazienti sono stati riportati tassi di risposta sostenuta del 49% dopo ritrattamento con terapia di combinazione standard (IFN 3MU tre volte/settimana e Ribavirina 1000-1200 mg al dì) per 6 mesi (96) e del 72% dopo ritrattamento con 5MU di IFN 3 volte/settimana e Ribavirina (1000-1200 mg al dì) per 12 mesi (97). I parametri associati a risposta sostenuta dopo ritrattamento con combinazione sono risultati i seguenti: viremia $< 2 \times 10^6$ copie/ml o < 450.000 genomi/ml, genotipo non-1, giovane età. Una meta-analisi degli studi pubblicati ha evidenziato un aumento della probabilità di risposta con terapia di combinazione del 33% rispetto ad un ritrattamento con solo Interferone, identificando nel gruppo dei "relapsers" la categoria che trae maggior beneficio dalla terapia di combinazione rispetto alla monoterapia, in confronto ai pazienti non trattati in precedenza (26%) ed ai pazienti non responsivi all'IFN (11%) (98). Il beneficio del ritrattamento con combinazione era più evidente nel genotipo 1 e con terapia per 12 mesi.

In uno studio italiano, 50 pazienti con recidiva dopo uno o più trattamenti con solo Interferone sono stati ritrattati con IFN $\alpha 2b$ alla dose di 6 MU per 3 volte/settimana e Ribavirina (1000-1200 mg al dì) per 6 o 12 mesi, ottenendo un tasso di risposta virologica sostenuta del 72% con 12 mesi di terapia e del 36% con 6 mesi di terapia. Scomponendo i pazienti per genotipo e viremia basale, il prolungamento della terapia a 12 mesi risultava statisticamente superiore in termini di risposta virolo-

gica sostenuta solo nel sottogruppo con HCV-1 ed elevata viremia (>450.000 copie/mL) (97). Per quanto riguarda il ritrattamento con PEG-IFN e Ribavirina, pochi sono i dati disponibili ma è deduttivo dai dati di trattamento dei pazienti “naive” che questo tipo di associazione debba ritenersi ottimale anche per i ritrattamenti dei pazienti “relapsers” dopo monoterapia, utilizzando schemi ed algoritmi identici a quelli proposti per i pazienti mai trattati in precedenza.

Ritrattamento in pazienti con recidiva dopo terapia di combinazione

La terapia di combinazione è gravata da tassi di recidiva nettamente inferiori rispetto alla monoterapia con solo Interferone. Ciò nonostante, si osservano casi di recidiva anche dopo sospensione della terapia di combinazione. Dato che da almeno tre anni la maggior parte dei pazienti con epatite C sono trattati con terapia di combinazione, è oggi sempre più frequente l’osservazione di casi di recidiva dopo combinazione. Per questi pazienti non esistono dati in letteratura che permettano di definire con precisione le possibilità di ritrattamento. E’ verosimile che pazienti con recidiva dopo un ciclo di 6 mesi possano giovare di un ritrattamento per 12 mesi.

Sono disponibili dati preliminari sul ritrattamento con PEG-IFN e Ribavirina. Utilizzando PEG-IFN a2a per 1 anno in pazienti relapsers dopo combinazione standard è stata osservata una risposta virologica sostenuta nel 37.6% dei casi ritrattati (99).

Sulla base dei dati ottenuti nei pazienti naive, che dimostrano un aumentato tasso di risposta sostenuta con la combinazione PEG-IFN e Ribavirina rispetto alla combinazione di IFN non peghilato a dosi standard (3MU per tre volte/settimana) e Ribavirina, sembra logico proporre un ritrattamento con PEG-IFN più Ribavirina per 12 mesi nei pazienti relapsers dopo IFN e Ribavirina, soprattutto se trattati per <12 mesi nel primo ciclo.

I criteri di selezione dei candidati alla terapia dovrebbero essere più restrittivi rispetto al trattamento dei pazienti naive, proponendo un ritrattamento in presenza di evidenti segni di malattia avanzata o rapidamente progressiva ed in assenza di importanti effetti collaterali all’Interferone o alla Ribavirina durante il precedente ciclo di terapia.

Ritrattamento in pazienti con recidiva dopo monoterapia e controindicazione alla Ribavirina

In questi pazienti è possibile un ritrattamento con solo Interferone, utilizzando dosi maggiori rispetto al primo ciclo e un periodo di ritrattamento di almeno 12 mesi.

Non sono al momento disponibili dati di ritrattamento di questi pazienti con PEG-IFN che sul piano teorico e considerando i risultati ottenuti nei pazienti naive, sembra rappresentare la scelta più ovvia per un ritrattamento con monoterapia.

Ritrattamento di pazienti “non-responsivi” dopo un primo ciclo di terapia

La definizione di “non-responsivi” alla terapia prevede una positività di HCV-RNA al 3° (monoterapia) o al 6° (combinazione) mese di terapia e/o a fine terapia. Si tratta pertanto di un gruppo alquanto eterogeneo di pazienti che include casi di completa non-risposta, di risposta parziale e di risposta transitoria con ricomparsa di HCV-RNA nel siero già durante la terapia dopo un’iniziale transitoria negativizzazione (breakthrough). Come nel caso dei pazienti con recidiva, anche i pazienti non responsivi devono essere classificati nell’ottica di un eventuale ritrattamento in base allo schema utilizzato nel primo ciclo, distinguendo in particolare i pazienti non responsivi a monoterapia con solo Interferone da quelli, oggi sempre più frequentemente osservati, dimostratisi non responsivi a terapia di combinazione con Interferone e Ribavirina.

Ritrattamento di pazienti non responsivi a monoterapia con solo Interferone

In questi pazienti, un ritrattamento con solo Interferone è di minima efficacia indipendentemente dalle dosi di IFN utilizzate e dalla durata del ritrattamento. La probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta è risultata nella maggior parte degli studi inferiore al 2-3% (94) e solo eccezionalmente attorno al 10%. Sulla base di questi risultati non vi è indicazione ad un ritrattamento con solo Interferone, se non in casi limite con controindicazione assoluta all'uso di Ribavirina e malattia in stadio avanzato o in fase di rapida progressione. In questi casi potrebbe essere ipotizzato l'impiego di PEG-IFN, che ha dimostrato efficacia maggiore degli IFN non peghilati in monoterapia nei pazienti "naives" o il Consensus IFN (15-18 microgrammo/3 volte alla settimana per 12 mesi), che è l'unico IFN non peghilato che ha dimostrato efficacia >10% in pazienti non responsivi alla monoterapia (100). Questo approccio non è attualmente contemplato nell'ambito delle indicazioni CUF. Negli ultimi anni sono stati condotti e pubblicati vari studi che hanno valutato il ritrattamento con terapie di combinazione (IFN e Ribavirina) e triplice terapia (IFN, Ribavirina ed Amantadina) di pazienti non responsivi alla monoterapia con solo IFN.

Per quanto concerne il ritrattamento con Interferone e Ribavirina, due distinte meta-analisi (101, 102) degli studi pubblicati hanno riportato un identico tasso di risposta sostenuta ("pooled rates") del 14% (95% CI 11%-17%). Nei pazienti trattati con 3MU di IFN per 3 volte/settimana e 1000-1200 mg al dì di Ribavirina il tasso di risposta virologica sostenuta era del 18%. Nei pazienti ritrattati per 48 settimane la percentuale saliva al 21.3% (95% CI 16.7%-26.9%). Il tasso di risposta virologica sostenuta risultava significativamente influenzato dalla dose di IFN, dalla dose di Ribavirina, dalla carica virale pre-terapia, dal genotipo virale, dalla durata del ritrattamento. In un recente studio italiano multicentrico (103) 594 pazienti non responsivi a monoterapia sono stati ritrattati con terapia di combinazione per 6 o 12 mesi, utilizzando 3 o 5 MU di IFN per tre volte/settimana, sempre in combinazione con 1000 mg di Ribavirina. Nei pazienti con genotipo 2 o 3 sono stati ottenuti tassi di risposta sostenuta del 30-35%, senza differenze significative tra i gruppi trattati per 6 o 12 mesi e con 3 o 5 MU. Al contrario, nei pazienti con HCV-1 o HCV-4 la risposta virologica a lungo termine è risultata significativamente migliore (18%) con il trattamento di 12 mesi ed il dosaggio di 5 MU di IFN. In un altro studio italiano (104) una coorte di 40 pazienti non responsivi ad un primo ciclo con solo Interferone è stato ritrattato con 6MU di IFN $\alpha 2b$ a di alterni in associazione a Ribavirina (1000-1200 mg al dì) per 12 mesi ottenendo tassi di risposta virologica sostenuta del 67% nei pazienti con HCV-2 o 3 e del 21% nei casi con HCV-1. In tutti i pazienti con risposta virologica sostenuta l'HCV-RNA era negativizzato già al 3° mese di terapia, indipendentemente dal genotipo virale.

Considerando la sostanziale concordanza di queste osservazioni, andrà senz'altro considerato in futuro l'ampliamento delle indicazioni al ritrattamento con IFN e Ribavirina e soprattutto con PEG-IFN e Ribavirina ai pazienti non responsivi ad un primo ciclo di monoterapia con solo Interferone. Non esistono al momento attuale dati convincenti su come ritrattare pazienti risultati non-responsivi alla combinazione IFN e Ribavirina.

In questi casi sono in corso studi di ritrattamento a lungo termine per sopprimere e/o ridurre la progressione di malattia (vedi oltre).

Va sottolineato che attualmente questa indicazione non è prevista nella nota 32 della CUF.

Altre combinazioni

La combinazione di Interferone ed Amantadina è stata valutata in pazienti con epatite cronica da HCV non trattati in precedenza con Interferone o altri farmaci antivirali, mentre una triplice combinazione di IFN, Ribavirina ed Amantadina è stata valutata in pazienti non responsivi all'Interferone.

Tre studi randomizzati (105-107) che includevano un totale di 442 casi di epatite cronica da HCV hanno confrontato un trattamento di 48 settimane con IFN (3-6 MU a di alterni o tre volte/settimana) da solo o in associazione con Amantadina (200 mg al di per via orale). Non è stato possibile dimostrare un aumento significativo della risposta virologica sostenuta con la combinazione (tassi osservati: 18%, 24%, 10%) rispetto alla monoterapia (tassi osservati: 15%, 17%, 22%), evidenziando nel gruppo trattato con Amantadina un transitorio miglioramento della risposta virologica precoce in uno studio ed un qualche miglioramento del profilo di tollerabilità in un altro trial. Sulla base di questi dati, non vi sono al momento attuali elementi per raccomandare l'uso della combinazione di IFN ed Amantadina nel trattamento della epatite cronica da HCV.

Per quanto concerne la triplice combinazione di IFN, Ribavirina ed Amantadina, Brillanti e collaboratori (108) hanno ritrattato 60 pazienti, precedentemente non responsivi alla monoterapia con solo Interferone, con 5 MU di IFN α 2b a di alterni, 1000-1200 mg di Ribavirina al di e 200 mg di Amantadina al di, ottenendo una risposta virologica sostenuta nel 48% dei casi, con differenza statisticamente significativa rispetto al risultato ottenuto con un ritrattamento con dosi identiche di IFN e di Ribavirina, senza Amantadina. In attesa di conferme di questo dato in studi più ampi, questo schema di terapia può essere considerato un'alternativa al trattamento di combinazione con Interferone e Ribavirina per pazienti non responsivi al solo Interferone, considerando anche i risultati di un altro studio randomizzato di più recente pubblicazione (109).

Terapia soppressiva con Interferone

Utilizzando metodi semiquantitativi di valutazione dell'attività necroinfiammatoria e della fibrosi epatica, è stato riportato un miglioramento istologico in corso di terapia con Interferone, con Interferone e Ribavirina e con PEG-IFN anche nei pazienti non responsivi a livello biochimico e/o virologico. Il miglioramento della biopsia epatica è risultato più evidente nei soggetti che normalizzano le transaminasi con la terapia, pur restando viremici ed è risultato sostanzialmente sovrapponibile in corso di monoterapia e di terapia di combinazione. Il miglioramento è dimostrabile a fine terapia ma scompare dopo la sospensione della stessa. Sulla base di queste osservazioni, confermate in molti studi indipendentemente dal dosaggio di IFN, è stata proposta una terapia soppressiva con IFN a lungo termine nei pazienti nei quali non è possibile ottenere eradicazione di HCV. Shiffman e collaboratori (110) hanno in effetti dimostrato un miglioramento istologico significativo (riduzione della fibrosi), nel 80% dei pazienti trattati con IFN per 30 mesi in assenza di risposta virologica. Anche se è in effetti possibile che un trattamento a lungo termine con IFN possa rallentare anche nei pazienti non responsivi la progressione della fibrosi (111), nonché lo sviluppo di cirrosi e di epatocarcinoma, come suggerito da alcuni studi retrospettivi non esenti da bias, le evidenze non sono ancora definitive né tali da consentire una raccomandazione in tal senso nella pratica clinica. Sono attualmente in corso studi clinici prospettici, condotti sia con IFN non peghilati che con i due diversi tipi di PEG-IFN, disegnati per meglio valutare l'efficacia di un trattamento soppressivo per l'epatite cronica e la cirrosi compensata da HCV.

Epatite acuta da HCV

L'epatite acuta da HCV è spesso asintomatica e sfugge alla diagnosi clinica. L'infezione acuta è spesso seguita da cronicizzazione (50-85% dei casi) in rapporto a fattori virali (carica virale, tipo di inoculo) e dell'ospite (età, stato immunitario, assetto genetico). Sono stati pubblicati vari studi di trattamento dell'epatite acuta da HCV con Interferone (102-116), nella maggior parte dei casi con casistiche alquanto limitate. Ciò nonostante e seppur con protocolli alquanto eterogenei riguardo al

momento di inizio della terapia durante la fase acuta e riguardo a tipo, dosaggio e durata del trattamento, in quasi tutti gli studi sono stati osservati tassi di risoluzione dell'epatite C, con eliminazione definitiva del virus significativamente superiori a quelli attesi o osservati senza terapia. L'efficacia della terapia con IFN nell'epatite acuta da HCV è stata confermata anche in una meta-analisi (117) degli studi condotti prima del 1996. Di recente sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico condotto in Germania, nel quale 44 pazienti con epatite acuta da HCV sono stati trattati con IFN α 2b alla dose di 5MU al dì per 4 settimane seguiti da 5MU per tre volte alla settimana per altre 20 settimane (118). L'epatite C è guarita, senza evoluzione cronica, nel 98% dei casi trattati. Pur considerando alcuni limiti nel disegno di questo studio (119) e in assenza di un gruppo di controllo parallelo, questi dati confermano definitivamente che un trattamento con solo IFN per 24 settimane è estremamente efficace nel prevenire la cronicizzazione dell'epatite acuta da HCV. Sulla base di queste osservazioni è possibile ipotizzare un prossimo ampliamento delle indicazioni anche al trattamento dell'epatite acuta da HCV qualora la diagnosi sia documentata da sieroconversione anti-HCV o evidenza di recente esposizione a rischio, con aumento significativo delle transaminasi. Il trattamento dovrebbe essere iniziato entro i primi 3 mesi dall'esordio clinico della malattia e consistere in 5-6MU IFN al dì per 4 settimane seguiti da 5-6 MU per 20 settimane, indipendentemente dal genotipo virale e dai livelli di viremia pre-terapia. Sono in corso di studio di trattamento dell'epatite acuta da HCV con la combinazione IFN e Ribavirina, peraltro probabilmente non indispensabile considerando gli ottimi risultati ottenuti con il solo IFN, e con i PEG-IFN (120).

Terapia dell'epatite cronica da HCV in età pediatrica.

Nel bambino e nell'adolescente l'epatite cronica da HCV è una malattia generalmente asintomatica, tanto nella forma post-trasfusionale che in quella, ormai preponderante, materno-neonatale. Le transaminasi presentano un ampio spettro di variabilità anche nella prima infanzia (non è contemplato infatti uno stato di "tolleranza" come per l'epatite B), tuttavia in quasi la metà dei casi rimangono a lungo normali o con fluttuazioni entro i limiti della norma. Il quadro istologico prevalente è quello di un'epatite lieve e sono aneddotici i riscontri di cirrosi nel bambino altrimenti sano. Sono eccezionali le manifestazioni extraepatiche. Tuttavia, studi longitudinali clinici ed istologici hanno dimostrato che, nella maggior parte dei casi, il danno epatico pur minimo, non tende alla remissione, e le probabilità di sviluppare fibrosi aumentano con la durata della malattia (121,122). Con queste premesse è lecito sospettare che, in una proporzione imprecisata di casi, la malattia possa progredire nell'età adulta e pertanto un'efficace terapia eradicante da effettuarsi in età pediatrica, indipendentemente dal danno epatico, sarebbe auspicabile.

La sperimentazione terapeutica nel bambino è tuttora molto limitata, soprattutto per l'assenza di RCS con adeguata numerosità del campione: la spiegazione sta probabilmente nella minore prevalenza di infezione rispetto all'adulto, unita al fatto che la malattia è spesso mite sotto il profilo bioumorale ed istologico e che il 2-3% dei bambini HCV infetti possiede anticorpi anti-LKM1 a titolo elevato. Ne consegue che nessun farmaco è stato approvato da agenzie internazionali o dalle competenti autorità italiane per la terapia dell'epatite C nel soggetto con meno di 18 anni.

IFN alfa è stato l'unico farmaco sperimentato nel decennio scorso, quasi esclusivamente in bambini sopra i 2 anni d'età con ALT aumentate. Le dosi impiegate variavano tra 3 e 5 MU/m² somministrate tre volte la settimana per 6-12 mesi. Jacobson et al. (123) hanno effettuato una meta-analisi di 19 trials di terapia con IFN, di cui 12 pubblicati in estenso e 4 con gruppo di controllo, condotti su pazienti con epatite C di età compresa tra 2 e 21 anni. Il campione totale era di 366 casi trattati e di 105 non trattati. La risposta virologica a fine trattamento era del 54% e quella a 6-12 mesi dalla cessazione della terapia era del 36%, contro una clearance spontanea di 2.7% negli studi controllati.

L'analisi del valore predittivo dei genotipi virali mostrava, come per l'adulto, un vantaggio significativo nei soggetti con infezione da HCV tipo non 1 (risposta sostenuta nel 70% dei casi) verso i casi infettati da HCV tipo 1 (27% risposta sostenuta). Gli effetti collaterali sono frequenti e numerosi, tuttavia raramente tali da richiedere la sospensione della terapia (incremento delle transaminasi, comparsa di anti-LKM, depressione ...). Sono stati recentemente condotti studi pilota con combinazione di IFN e Ribavirina: nello studio non controllato di Wirth et al. 12 mesi di terapia con IFN alfa ricombinante (alla dose di 3-5 MU/m² trisettimanali) e ribavirina (alla dose di 15 mg/kg/die di Ribavirina per os in due somministrazioni) hanno indotto la clearance di HCV RNA nel 61% dei 41 casi arruolati, a sei mesi dal termine della terapia (124). Analogo studio pilota con IFN peghilato alfa 2b (1 µg/kg/una volta la settimana) e ribavirina (15 µg/kg/die) è in fase avanzata e sembra offrire buone prospettive di risposta a fine terapia (125). Rimane da valutare se sia opportuno spostare oltre i 2 anni d'età l'inizio delle terapie con regimi di combinazione, mentre è confermata l'opportunità di far precedere ogni approccio terapeutico dalla biopsia epatica.

Dal punto di vista operativo è oggi possibile trattare un bambino con epatite C solo nell'ambito di trials terapeutici o singolarmente in modo compassionevole, non essendovi farmaci ufficialmente approvati per questa fascia d'età. E' ragionevole, tuttavia, che pazienti di età compresa tra 16 e 18 anni, altrimenti sani, possono essere trattati come giovani adulti. La terapia di combinazione appare destinata a soppiantare la monoterapia con IFN, e l'IFN peghilato sembra candidato a sostituire l'IFN standard. E' opportuno pertanto attendere i risultati definitivi degli studi in corso prima di proporre linee-guida di trattamento nella pratica clinica. Il trattamento compassionevole con combinazione di IFN e ribavirina dovrebbe essere in questo frattempo considerato nei casi, non frequenti, di malattia francamente evolutiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
2. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31(3):777-782.
3. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-1601.
4. De Bac C., Stroffolini T., Gaeta GB., Taliani G., Giusti G. Pathogenic Factors in Cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: A Multicenter Italian Study. *Hepatology* 1994;20(5):1225-30.
5. T Stroffolini, P Andreone, A Andriulli, A Ascione, A Craxi, M Chiaramonte, D Galante, OG Manghisi, R Mazzanti, C Medaglia, G Pilleri, GL Rapaccini, RG Simonetti, G Taliani, ME Tosti, E Villa, G Gasbarrini. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998;29(6):944-52.
6. Romanò L., Azara A., Chiaramonte M., De Mattia D., Giammanco A., Moschen M.E., Scarpa B., Stroffolini T., Zanetti A.R. Low prevalence of Anti-HCV antibody among Italian Children. *Infection* 1994;V.22 350-352.
7. Prati D., Capelli C., Zanella A., Mozzi F., Bosoni P., Pappalettera M., Zanuso F., et al. Influence of different hepatitis C virus genotypes on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1996;110:178-183.
8. Bellentani F., Tiribelli C., Saccoccio G. et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos study. *Hepatology* 1994;20:1442-1449.
9. Stroffolini T., Menichelli M., Taliani G., Dambrosio V., Poliandri G., Bozza A., Lecce R., Clementi C., Menniti Ippolito F., Compagnoni A., De Bac C. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure Ital. *J.Gastroenterol.* 1995;27:235-238.
10. Maio G., D'Argenio P., Stroffolini T., Bozza A., Sacco L., Tosti ME., Intorcia M., Fossi E., D'Alessio G., Anesti L.A., Rapicetta M., Mele A. and collaborating group. Hepatitis C virus infection and Alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatology.* 2000;33:116-120.
11. Guadagnino V., Stroffolini T., Rapicetta M., Costantino A., Kondili L.A., Menniti-Ippolito F., Caroleo B., Costa C., Griffò G., Loiacono L., Pisani V., Foc... A., Piazza M. Prevalence, Risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population. A community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997;26(4):1006-1011.
12. Tosti ME, Solinas S, Prati D, Salvaneschi L, Manca M, Francesconi M, Ciuffreda M, Girelli G, Mele A. An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy. *Brit J Haematol* 2002;116:1-5.
13. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Villano U, Lo Noce C, Pannoizzo F, Mele A, Giampaoli S, Rapicetta M. Infection rate and spontaneous seroconversion of anti-HCV during the natural course of HCV infection in the general population. *GUT* 2002; 50(5): 693-696.
14. Alberti A, Noventa F, Benvegù L, Boccato S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic individuals with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*, 2002; 137:961-964.
15. Alberti A, Bortolotti F. Hepatitis C. In "Clinical Hepatology"; Eds. Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J. Oxford University Press, Oxford, pp 903-921, 1999.



16. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:321-327.
17. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999;340:1228-1233.
18. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al Long-term follow-up of NANB (type C) post transfusion hepatitis J *Hepatol* 1992;16:273-281
19. Santantonio T, Mazzola M, Gaustadisegni A, Casalino C, Pastore G. A cohort study of acute hepatitis C infection : natural course and outcome. *Hepatology* 1999;30(Suppl):205A
20. Pagliaro L, Peri V, Linea C, Camma C, Giunta M, Magrin S. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(1):28-44.
21. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31(1):17-24.
22. Wong V, Caronia S, Wight D, et al. Importance of age in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4:255-264.
23. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-809.
24. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-1364.
25. Kuzushita N, Hayashi n, Moribe T, et al. Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 1998;27:240-244.
26. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, et al. Host genetics factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-833.
27. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C – Paris – Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-961.
28. Poynard T, Patziu V, Benmanov Y, et al. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000;20:47-55.
29. Lindsay K, Treppe C, Heingtes T, et al. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
30. Zeuzem s, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.
31. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, et al. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
32. Manns PM, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
33. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeax D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.

34. Seef LB, Hoofnagle JH. Appendix: The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. *Clin Liver Dis.* 2003;7(1):261-287.
35. De Francesco R. Molecular virology of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(1):47-53.
36. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *Hepatol* 1999;31(1):54-60.
37. Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Hepatol* 1999;31(1):65-70.
38. Benvegnù L, Pontisso P, Cavalletto D, et al. Lack of correlation between hepatitis C virus genotype and clinical course of hepatitis C virus related cirrhosis. *Hepatology* 1997, 25: 211-215
39. Magrin S, Craxì A, Fabiano C, et al. HCV viraemia is more important than genotype as a predictor of response to interferon in Sicily (Southern Italy). *J Hepatol* 1996;25:583-590.
40. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, et al. Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 29:214-223.
41. Zeuzem S, Lee J-H, Franke A, et al. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1149-1156.
42. Zeuzem S, Herrmann E, Lee J-H, et al. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard of Peginterferon a-2b. *Gastroenterology* 2001;120:1438-1447.
43. Orito E, Mizokami M, Suzuki K, et al. Loss of serum HCV-RNA at week 4 of interferon-alpha therapy is associated with more favorable long-term response in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1995;46:109-115.
44. McHutchison JG, Shad JA, Gordon SC, et al. Predicting response to initial therapy with interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C using serum HCV-RNA results during therapy. *J Viral Hepat* 2001;8:414-420.
45. Bekkering F, Brouwer JT, Leroux-Roels G, et al. Ultrarapid hepatitis C virus clearance by daily high-dose interferon in non-responders to standard therapy. *J Hepatol* 1998;28:960-964.
46. Walsh KM, Good T, Cameron S. et al. Viral kinetics can predict early response to alpha-interferon in chronic hepatitis C. *Liver* 1998;18:191-195.
47. Gavier B, Martinez-Gonzalez M-A, Riezu-Boj J-I, et al. Viremia after one month of interferon therapy predicts treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997;113:1647-1653.
48. Saldanha J, Lelie N, Heath A. establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. *Vox Sang* 1999;76:149-158.
49. Pawlotsky J-M, Bouvier-Alias M, Hezode C, et al. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000;32:654-659.
50. Ferenci P, Shiffman ML, Fried MW, et al. Early prediction of response to 40 KDA Peginterferon α -2a (PEGASYS®) plus Ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2001; 34:351A.
51. Dvornik D, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(3):645-652.
52. Chemello L, Cavalletto L, Casarin C, et al. Persistent hepatitis C viremia predicts late relapse after sustained response to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996;124:1058-1066.



53. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, et al. 10-year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1121-1127.
54. Marcellin P, Poyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV-RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-881.
55. Craxì A, Cammà C, Giunta M. Definition of response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31(1):160-167.
56. McHutchison JG, Poynard T, Esteban-Mur R, Davis GL, et al. Hepatic HCV RNA before and after treatment with Interferon alone or combined with Ribavirin. *Hepatology* 2002; 35:688-693.
57. McHutchison JG, Davis GL, Esteban-Mur R, et al. Durability of sustained virologic Response in patients with chronic hepatitis C after treatment with Interferon a-2b alone or in combination with Ribavirin. *Hepatology* 2001; 34:244A.
58. Grace M, Youngster S, Gitlin G, et al. Structural and biologic characterization of Pegylated Recombinant IFN-alpha2b. *J Interferon Cytokine Res* 2001;21:1103-1115.
59. Perry CM, Jarvis B. Peginterferon- α -2a (40kD). A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *ADIS Drugs* 2001;61:2263-2288.
60. Glue P. The Clinical Pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999;19(1):17-24.
61. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123(12):897-903.
62. Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996;25(5):591-598.
63. Hoofnagle JH, Ghany MG, Kelliner DE, et al. Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alfa and ribavirin. *Hepatology*;38(1):66-74.
64. Hayashi N, Kasahara A. Interferon for decreasing the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Oncology* 2002;62(suppl.1):87-93
65. Cammà C, Di Marco V, Lo Iacono, et al. Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28(4):531-537.
66. Serfaty I, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-1440.
67. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon α -2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-1137.
68. Baffis V, Shrier I, Sherker AH, et al. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1999;131:696-701.
69. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M. et al. Interferon therapy reduces the risks for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181.

70. Kobayashi M, Ikeda K, Akuta N, et al. Relationship between five-year histological outcome and serial changes in serum alanine aminotransferase in patients with biochemical and virological relapse after interferon treatment for chronic hepatitis C. *Intervirology* 2000;43(3):174-179.
71. Alberti A, Morsica G, Chemello L, et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992;340:697-698.
72. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis* 2000;32(7):634-643.
73. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118(4):760-764.
74. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001;34(5):1000-1005.
75. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27:868-872.
76. Puoti C, Guido M, Mangia A, et al. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Dig Liver Dis* 2003;35(5):362-369.
77. Rumi MG, De Filippi F, Donato MF, et al. Progressive hepatic fibrosis in healthy carriers of hepatitis C virus with a transaminase breakthrough. *J Viral Hepatitis* 2002;9:71-74.
78. Bedossa P, Poynard T. The METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293.
79. Ishak KG. Chronic hepatitis: morphology and nomenclature. *Mod Pathol* 1994;7:690-713.
80. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
81. Yano, M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-1340.
82. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:240-243.
83. Alberti A, Ferrari A, Benvegnù L, et al. Outcome of initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001 (Abstract); 34:225A.
84. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-739.
85. Matsumura H, Moriyama M, Goto I, et al. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C: a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000;7:268-275.
86. Tong MJ, el-Tarra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *NEJM* 1995;332:1463-1466.
87. National Institute of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl.1):2S-10S.



88. Pagliaro L, Craxì A, Cammà C, et al. Interferon-alpha for chronic hepatitis C: an analysis of pretreatment clinical predictors of response. *Hepatology* 1994;19(4):820-828.
89. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 1999;117(2):408-413.
90. Pol S, Nalpas B, Bourliere M, et al. Combination of ribavirin and interferon-a surpasses high doses of interferon- α alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:1338-1344.
91. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, et al. Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:1006-1011.
92. Fontana RJ, Walsh J, Moyer CA, et al. High-dose interferon α -2b and ribavirin in patients previously treated with interferon: results of a prospective, randomized, controlled trial. *J clin Gastroenterol* 2002;34:177-182.
93. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z. Is an "A la carte" combination interferon α -2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C ? *Hepatology* 2000;31:211-218.
94. Alberti A, Chemello L, Noventa F, et al. Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha interferon. *Hepatology* 1997;26:137S-142S.
95. Chemello L, Cavalletto L, Donada C, et al. Efficacy of a second cycle of Interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997;113:1654-1659.
96. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon α -2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-1499.
97. Di Marco V, Almasio P, Vaccaro A, et al. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose α 2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *J Hepatol* 2000;33:456-462.
98. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001;323:1151-1155.
99. Herrine SK, Brown R, Esposito S, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (Pegasys) combination therapies in patients who relapsed on Rebetrone therapies. *Hepatology* 2002;36:359A.
100. Alberti A. Interferon alfacon-1. A novel interferon for the treatment of chronic hepatitis C. *BioDrugs* 1999;12(5):343-357.
101. Cummings KJ, Lee SM, West ES, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the retreatment of chronic hepatitis C previously non-responsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285(2):212-214.
102. Cheng SJ, Bonis PAL, Lau J, et al. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001;33:231-240.
103. Saracco G, Ciancio A, Oliviero A, et al. A randomized 4-arm multicenter study of interferon α -2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone. *Hepatology* 2001;34(1):133-138.

104. Di Marco V, Vaccaro A, Ferraro D, et al. High-dose prolonged combination therapy in non-responders to interferon monotherapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:953-958.
105. Caronia S, Bassendine MF, Barry R, et al. Interferon plus amantadine versus interferon alone in the treatment of naive patients with chronic hepatitis C: a UK multicentre study. *J Hepatol* 2001;35:512-516.
106. Tabone M, Laudi C, Delmastro B. Interferon and amantadine in combination as initial treatment for chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2001;35:517-521.
107. Zeuzem S, Teuber G, Naumann U, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α 2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:835-841.
108. Brillanti S, Levantesi f, masi L, et al. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:630-634.
109. Teuber G, Pascu M, Berg T, et al. Randomized, controlled trial with IFN-alpha combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;39(4):606-613.
110. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117:1164-1172.
111. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon α -2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;1131:1137.
112. Lampertico P, Rumi M, Romeo R, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon- α 2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994;19:19-22.
113. Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, et al. High-dose interferon- α 2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C. A pilot study. *Dig Dis Sci* 1996;41:81S-85S.
114. Vilademiou L, Genesca J, Esteban J, et al. Interferon- α in acute post transfusion-hepatitis C: a randomised controlled trial. *Hepatology* 1992;15:767-779.
115. Omata M, Yokosuka O, Takano S, et al. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 1991;338:914-915.
116. Alberti A. Interferon therapy of acute hepatitis C. *Viral Hepatitis Reviews* 1995;1:37-45.
117. Cammà C, Almasio R, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A Meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1248-1255.
118. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon α -2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-1457.
119. Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001;345:1495-1497.
120. Alberti A, Bocato S, Vario A, Benvegnù L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*. 36(suppl.1), S195-S200i
121. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis*. 2003;36: 275-80.
122. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol*. 2003;98:660-63



123. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34:52-8.
124. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36:1280-4.
125. Jara P, Hierro L, Camarena C, De La Vega A, Diaz M, Frauca E, et al. Peg-Interferon alfa plus ribavirin therapy in children with chronic hepatitis C. *Proceedings 36th ESPGHAN Meeting, Prague 2003:* p 204.

Tabella 1: Fattori di conversione, sensibilità e range dinamico dei metodi per la determinazione di HCV-RNA.

Fattori di conversione:

Roche Amplicor 2.0 =	1 UI/mL =	2.4 copie/mL
Bayer bDNA 3.0 =	1 UI/mL =	5.2 copie/mL
NGI SuperQuant =	1 UI/mL =	3.4 copie/mL

Sensibilità dei test qualitativi:

Roche Amplicor =	~ 50 UI/mL
Bayer TMA =	~ 5-10 UI/mL
NGI PCR =	~ 30-50 UI/mL

Range dinamico dei test quantitativi:

Roche Amplicor 2.0 =	500-1.000.000 UI/mL
Bayer bDNA 3.0 =	500-7.000.000 UI/mL
NGI SuperQuant. =	50-4.000.000 UI/mL

Tabella 2: principali effetti collaterali/avversi in corso di terapia

	Interferone alfa	Ribavirina
Frequenza		
> 30-50%	Sindrome influenzale Stanchezza Cefalea	Emolisi, lieve anemia Dispepsia
1-30%	Disfunzione tiroidea (50% ipo, 50% iper) Anoressia Alopecia Depressione Irritabilità Diarrea Neutropenia Trombocitopenia	Anemia (Hb<100 g/L) Prurito Rash Dispnea Tosse Stanchezza Secchezza degli occhi
< 1%	Depressione grave, ideazione suicida Infezioni batteriche/fungine gravi Retinopatia Neuropatia Diabete Perdita permanente della libido Malattie autoimmuni	Angina severa Infarto miocardico Gotta

Tabella 3: Trattamento di pazienti “naives” con epatite cronica (o cirrosi compensata) da HCV (schemi di trattamento raccomandati).

HCV – 2/3

PEG-IFNa2b 1.5 mg/Kg/settimana Ribavirina 800(<75Kg) –1000(>75Kg) mg/dì	} x 6 mesi*
PEG-IFNa2a 180 mg/settimana Ribavirina 800 mg/dì	} x 6 mesi
IFN alfa 3MU/3 volte settimana Ribavirina 1000(<75Kg)-1200(>75Kg) mg/dì	} x 6 mesi*

* valutare 12 mesi in caso di fibrosi avanzata o età >50 anni

HCV – 1/4

PEG-IFNa2b 1.5 mg/Kg/settimana Ribavirina 1000(<75Kg)-1200(>75Kg) mg/dì	} x 12 mesi
PEG-IFNa2a 180 mg/settimana Ribavirina 1000-1200 mg/dì	} x 12 mesi
IFN alfa 5-6MU/3 volte settimana Ribavirina 1000(<75Kg)-1200(>75Kg) mg/dì	} x 12 mesi

- Sospendere la terapia al 3° mese se HCV-RNA positivo con metodo qualitativo essendo ridotto <2 log 10 con metodo quantitativo

- Sospendere la terapia al 6° mese se HCV-RNA positivo con metodo qualitativo

N.B.: Le dosi di IFN, PEG-IFN e Ribavirina indicate vanno modificate in base al profilo di tollerabilità in corso di terapia.

IN PRESENZA DI CONTROINDICAZIONI O INTOLLERANZA ALLA RIBAVIRINA :

PEG-IFN a2a 180 mg/settimana per 48 settimane PEG-IFN a2b 1.0-1.5 mg /Kg/settimana per 48 settimane	} Indipendentemente dal genotipo virale e dallo stadio di malattia
--	--

Tabella 4: Tassi di risposta virologica sostenuta con le diverse schedule di terapia per l'epatite cronica da HCV (risultati ottenuti nei trial clinici Internazionali).

Autore	Schedula utilizzata	Risposta virologica sostenuta (intent-to-treat)		
		Tutti	HCV-1	HCV-non 1
McHutchinson NEJM 1998 (Studio sponsorizzato da Schering Plough)	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett x 24 settimane	6	2	16
	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett x 48 settimane	13	7	29
	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 24 settimane	31	16	69
	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 48 settimane	39	28	66
Poynard Lancet 1998 (Studio sponsorizzato da Schering-Plough)	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett x 48 settimane	19	11	33
	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 24 settimane	35	18	64
	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 48 settimane	43	31	64
Zeuzem NEJM 2000 (Studio sponsorizzato da Roche)	IFN α 2a 6MU x 3 v./sett. x 12 sett. → 3MU x 3 v./sett. x 36 settimane	19	7	32-50
	PEG-IFN α 2a 180 μ g/sett. x 48 settimane	39	28	54-64
Heatchote NEJM 2000 (Studio sponsorizzato da Roche)	IFN α 2a 3MU x 3 v./sett. x 48 settimane	8	2	15
	PEG-IFN α 2a 180 μ g/sett. x 48 settimane	30	13	53
	PEG-IFN α 2a 90 μ g/sett. x 48 settimane	15	5	28
Lindsay Hepatology 2001 (Studio sponsorizzato da Schering-Plough)	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett x 48 settimane	12	6	28(HCV-2/3) / 0(HCV-4/5/6)
	PEG-IFN α 2b 0.5 μ g/Kg/sett. x 48 settimane	18	10	35(HCV-2/3) / 20(HCV-4/5/6)
	PEG-IFN α 2b 1.0 μ g/Kg/sett. x 48 settimane	25	14	47(HCV-2/3) / 31(HCV-4/5/6)
	PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/Kg/sett. x 48 settimane	23	14	49(HCV-2/3) / 60(HCV-4/5/6)
Manns Lancet 2001 (Studio sponsorizzato da Schering-Plough)	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 48 settimane	47	33	79(HCV-2/3)
	PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/Kg/sett. + Ribavirina 800 mg x 48 settimane	54	42	82(HCV-2/3)
	PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/Kg/sett. x 4 sett. → 0.5 mg/Kg/sett. x 44 sett. + Ribavirina 1000-1200 mg/di	47	34	80(HCV-2/3)
Fried NEJM 2002 (Studio sponsorizzato da Roche)	IFN α 2b 3MU x 3 v./sett + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 48 settimane	44	36	61(HCV-2/3) / 36(HCV-4/5/6)
	PEG-IFN α 2a 180 μ g/sett. + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 48 settimane	56	46	76(HCV-2/3) / 77(HCV-4/5/6)
	PEG-IFN α 2a 180 μ g/sett. x 48 settimane	30	21	45(HCV-2/3) / 44(HCV-4/5/6)
Hadziyannis Ann. int. med. 2004 (Studio sponsorizzato da Roche)	PEG-IFN α 2a 180 μ g /settimana + Ribavirina 800 mg/di x 24 settimane	---	29	84(HCV-2/3)
	PEG-IFN α 2a 180 μ g /settimana + Ribavirina 800 mg/di x 48 settimane	---	41	79(HCV-2/3)
	PEG-IFN α 2a 180 μ g /settimana + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 24 settimane	---	42	81(HCV-2/3)
	PEG-IFN α 2a 180 μ g /settimana + Ribavirina 1000-1200 mg/di x 48 settimane	---	52	80(HCV-2/3)

Tabella 5: Ritrattamento di pazienti con recidiva (relapsers) dopo monoterapia con IFN (schemi di trattamento raccomandati).

PAZIENTI SENZA CONTROINDICAZIONI ALLA RIBAVIRINA

HCV - 2/3	{	<p>PEG-IFNα2b o α2a e Ribavirina secondo gli schemi proposti per pazienti naives</p> <p>IFN 3 MU/3 volte settimana</p> <p>Ribavirina 1000 (<75Kg)-1200(>75Kg) mg/dì</p>	}	x 6 mesi
------------------	---	---	---	----------

Ev. 12 mesi in pazienti con F3/F4 e/o >50 anni se HCV-RNA negativi a 6 mesi

HCV - 2/3	{	<p>PEG-IFNα2b o α2a e Ribavirina secondo gli schemi proposti per pazienti naives</p> <p>IFN 5-6 MU/3 volte settimana</p> <p>Ribavirina 1000(<75Kg)-1200(>75Kg) mg/dì</p>	}	x 12 mesi
------------------	---	--	---	-----------

Stop terapia se HCV-RNA positivo (test qualitativo) a 6 mesi

PAZIENTI CON CONTROINDICAZIONI ALLA RIBAVIRINA

PEG-IFN α 2a o α 2b x 12 mesi come per pazienti naives
 IFN alfa 5-6 MU o 18 μ g/3 volte settimana x 12 mesi

Stop terapia a 6 mesi se HCV-RNA positivo (test qualitativo)

N.B.: Le dosi di IFN, PEG-IFN e Ribavirina indicate sono intese come dosi iniziali, da modificare in base al profilo di tollerabilità in corso di terapia.



TRATTAMENTO DELLA EPATITE DA HCV:

Raccomandazioni della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Gruppo responsabile della stesura:

Alfredo Alberti (coordinatore), Padova
Ferruccio Bonino, Pisa/Milano
Flavia Bortolotti, Padova
Massimo Colombo, Milano
Antonio Craxì, Palermo
Alfonso Mele, Roma
Mario Rizzetto, Torino

Esperti, revisori del testo: Pietro Almasio (Palermo), Pietro Andreone (Bologna), Antonio Ascione (Napoli), Luisa Benvegnù (Padova), Stefano Brillanti (Bologna), Maurizia Brunetto (Pisa), Savino Bruno (Milano), Carlo Cammà (Palermo), Vito di Marco (Palermo), Giovanna Fattovich (Verona), Carlo Ferrari, (Parma), Gaetano Ideo (Milano), Massimo Levrero (Roma), Giuseppe Mazzella (Bologna), Luigi Pagliaro (Palermo), Giuseppe Pastore (Bari), Felice Piccinino (Napoli), Patrizia Pontisso (Padova), Claudio Puoti (Genzano), Massimo Puoti (Brescia), Giovanni Raimondo (Messina), Maria Grazia Rumi (Milano), Giorgio Saracco (Torino), Teresa Santantonio (Bari), Antonina Smedile (Torino), Linda Zignego (Firenze),

Comitato Coordinatore A.I.S.F.

Antonio Benedetti (Ancona), Vito Di Marco (Palermo), Alessandra Mangia (S. Giovanni Rotondo), Fabio Marra (Firenze), Alfredo Marzano (Torino), Mario Strazzabosco (Segretario A.I.S.F. - Bergamo)

Il documento è stato realizzato con il contributo del "Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie"

Bayer Diagnostics S.r.l. - Divisione Diagnostici, GiEnne Pharma S.p.A.,
Gilead Sciences S.r.l., GlaxoSmithKline S.p.A., Industria Farmaceutica Serono S.p.A.,
Ortho-Clinical Diagnostics S.p.A., Roche S.p.A., Schering-Plough S.p.A.