



REGIONE BASILICATA



ORDINE PROVINCIALE  
DEI MEDICI CHIRURGHI  
E DEGLI ODONTOIATRI

P O T E N Z A

*Corso di Formazione Specifica in*  
***MEDICINA GENERALE***

*Triennio Formativo 2015/2018*

***TESI FINALE***

**Virus dell'Epatite C:**

**Modello di gestione integrata territorio-ospedale**

**Matr. 1005**

**Dott.ssa Daniela Ferrante**

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>2</b>
<b>1. VIRUS DELL' EPATITE C</b>	<b>4</b>
1.1 Epidemiologia	4
1.2 Modalità di trasmissione	7
1.3 Coinfezione HIV-HCV	9
1.4 Struttura del virione e organizzazione genomica	10
1.5 Ciclo replicativo del virus	12
1.6 Risposta dell'ospite	16
1.7 Storia naturale della malattia	16
1.7.1 Epatite C acuta	18
1.7.2 Epatite C cronica	19
1.7.3 Cirrosi ed epatocarcinoma	20
1.8 Manifestazioni extra-epatiche	21
1.8.1 Manifestazioni extra-epatiche immuno-relate	22
1.8.1.1 Vasculite crioglobulinemica	22
1.8.1.2 Malattie linfoproliferative a cellule B	23
1.8.1.3 Artralgia/mialgia	24
1.8.1.4 Sindrome secca	24
1.8.1.5 Auto-anticorpi	24
1.8.2 Altre manifestazioni extra-epatiche	24
1.9 Trattamento dell' infezione	26
1.9.1 Farmaci disponibili in Europa nel 2018	26
1.9.2 I criteri di utilizzo dei DAA (Direct Acting Antiviral)	29
1.9.2.1 Trattamento dell'epatite C cronica nei pazienti non cirrotici o con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	31
1.9.2.2 Trattamento dell'epatite C cronica nei pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B o C)	32
<b>2. MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA TERRITORIO-OSPEDALE</b>	<b>34</b>

<b>2.1</b>	<b>Diagnosi precoce: “case finding”</b>	<b>34</b>
<b>2.2</b>	<b>Inquadramento virologico di I livello e definizione dei pazienti da inviare al medico specialista</b>	<b>35</b>
<b>2.3</b>	<b>“Counselling”</b>	<b>36</b>
<b>2.4</b>	<b>Gestione condivisa con lo specialista epatologo</b>	<b>39</b>
<b>2.4.1</b>	<b>Ruolo dello specialista epatologo</b>	<b>40</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG)</b>	<b>42</b>
<b>2.5</b>	<b>Sorveglianza per epatocarcinoma nel paziente con epatopatia cronica da HCV</b>	<b>43</b>
<b>2.6</b>	<b>Follow- up della terapia</b>	<b>43</b>
<b>3.</b>	<b>PARTE SPERIMENTALE</b>	<b>45</b>
<b>3.1</b>	<b>Obiettivi</b>	<b>45</b>
<b>3.2</b>	<b>Casistica</b>	<b>45</b>
<b>3.3</b>	<b>Metodi</b>	<b>46</b>
<b>3.4</b>	<b>Risultati</b>	<b>46</b>
<b>3.5</b>	<b>Discussione</b>	<b>50</b>
<b>4.</b>	<b>CONCLUSIONI</b>	<b>52</b>
<b>5.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>53</b>

## ***Itaca***

*Quando ti metterai in viaggio per Itaca  
devi augurarti che la strada sia lunga,  
fertile in avventure e in esperienze.*

*I Lestrigoni e i Ciclopi  
o la furia di Nettuno non temere,  
non sarà questo il genere di incontri  
se il pensiero resta alto e un sentimento  
fermo guida il tuo spirito e il tuo corpo.*

*In Ciclopi e Lestrigoni, no certo,  
né nell'irato Nettuno incapperai  
se non li porti dentro*

*se l'anima non te li mette contro.*

*Devi augurarti che la strada sia lunga.*

*Che i mattini d'estate siano tanti  
quando nei porti - finalmente e con che gioia -  
toccherai terra tu per la prima volta:*

*negli empori fenici indugia e acquista  
madreperle coralli ebano e ambre*

*tutta merce fina, anche profumi  
penetranti d'ogni sorta;*

*più profumi inebrianti che puoi,  
va in molte città egizie*

*impara una quantità di cose dai dotti*

*Sempre devi avere in mente Itaca -  
raggiungerla sia il pensiero costante.*

*Soprattutto, non affrettare il viaggio;  
fa che duri a lungo, per anni, e che da vecchio*

*metta piede sull'isola, tu, ricco  
dei tesori accumulati per strada  
senza aspettarti ricchezze da Itaca.*

*Itaca ti ha dato il bel viaggio,  
senza di lei mai ti saresti messo  
in viaggio: che cos'altro ti aspetti?*

*E se la trovi povera, non per questo Itaca ti avrà deluso.*

*Fatto ormai savio, con tutta la tua esperienza addosso  
già tu avrai capito ciò che Itaca vuole significare.*

***(Constantino Kavafis)***

## INTRODUZIONE

L'infezione da virus dell'epatite C ha una prevalenza nel mondo di circa 150 milioni di casi ed è causa di circa 400.000 morti all'anno. In Italia si stima che i pazienti affetti da epatite cronica HCV-correlata siano oltre un milione ed oltre 20.000 i decessi per malattie croniche del fegato di cui l'HCV rappresenta causa unica o concausa dei danni epatici in circa il 60% dei casi. I tassi di morbilità e mortalità da virus C potrebbero tuttavia risultare sottostimati, in quanto l'infezione spesso decorre in maniera asintomatica oppure è responsabile di complicanze extra-epatiche (patologie cardiovascolari, renali, neoplastiche) che non vengono prese in considerazione.

Il rilevante impatto sociale dell'infezione a causa degli innegabili danni psicologici e alla vita di relazione cui molti pazienti vanno incontro e, non da ultimo il significativo peso economico della malattia, hanno fatto sì che l'epatite C venisse considerata un rilevante problema di Sanità Pubblica.

Per tale motivo nel 2016, la 69° Assemblea Mondiale della Sanità ha approvato il Piano Strategico di Salute Globale che ha fissato come obiettivo l'eradicazione del virus dell'epatite C entro il 2030.

In particolare l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha fissato come target:

- una riduzione del 90% di nuovi casi di epatite cronica C;
- una riduzione del 65% dei decessi da epatite C;
- la diagnosi del 90% di infezioni croniche da virus C (<5% di epatiti croniche diagnosticate nel 2015)
- il trattamento dell'80% dei pazienti eleggibili.

Il Ministero della Salute si è attivato con un gruppo di esperti nel settore, per l'implementazione strategica anche in Italia, tramite il Piano Nazionale per la prevenzione delle Epatiti Virali, recepito poi a livello regionale con la definizione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA).

Oggi, grazie alle nuove terapie antivirali IFN-free (DAA), è possibile raggiungere la clearance virale e dunque la guarigione nel 99% dei casi trattati. Obiettivo del lavoro è quello di far emergere nella popolazione afferente alla città di Brienza e ad altri comuni limitrofi della provincia di Potenza (regione Basilicata) i casi di infezione da virus C sommersi e avviarli ad un adeguato

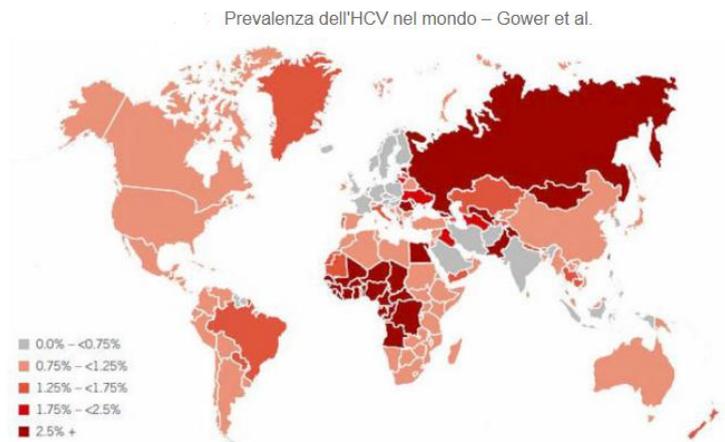
percorso diagnostico- terapeutico, attraverso un modello gestionale che integri la rete territoriale (il MMG) con la rete ospedaliera (specialisti epatologi).

# 1. VIRUS DELL' EPATITE C

Il virus dell'epatite C (HCV) fu identificato per la prima volta nel 1989, dai biologi molecolari americani della Chiron Corporation. Prima di allora, negli anni Settanta, si parlava di virus non-A, non-B per indicare l'agente eziologico di tutte le epatiti virali post-trasfusionali, non causate dal virus dell'epatite A o dal virus dell'epatite B.

## 1.1 Epidemiologia

Secondo i dati OMS, nel mondo sono tra i 130 e i 150 milioni gli individui affetti da epatite virale cronica C e circa 400.000 i decessi legati alle complicanze dell'infezione. Sebbene l'infezione HCV sia endemica, la sua distribuzione geografica varia considerevolmente: l'Africa e l'Asia sono le aree di maggiore prevalenza, mentre in America, Europa occidentale e settentrionale e Australia la malattia è meno presente (Figura 1.1.1).



(Figura 1.1.1)

Il quadro epidemiologico delle epatiti da virus C (HCV) è notevolmente cambiato negli ultimi tre decenni in Italia, con una diminuzione sia delle nuove infezioni che della prevalenza del virus.

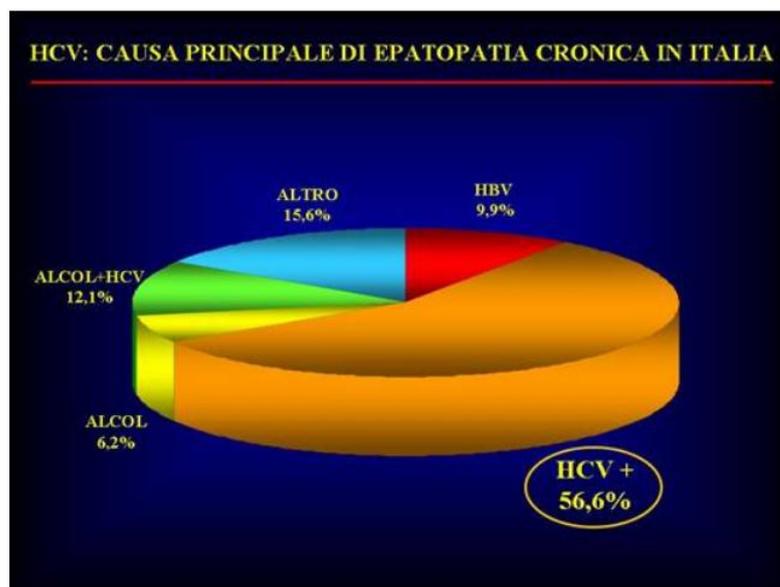
In particolare:

- le migliorate condizioni igieniche e socio-economiche;

- la riduzione della dimensione dei nuclei familiari e quindi della circolazione intra-familiare dei virus;
- una maggiore conoscenza e consapevolezza del rischio di trasmissione, anche grazie alle campagne informative sull' HIV (le cui modalità di trasmissione sono comuni ai virus HBV e HCV);
- l'introduzione di importanti misure di prevenzione quali lo screening dei donatori di sangue e durante la gravidanza;
- l'adozione di precauzioni universali in ambito sanitario.

Attualmente la prevalenza dell'infezione in Italia è di circa il 2%, con un gradiente che aumenta da Nord a Sud e con l'età (il 60% dei pazienti con epatite C verosimilmente è ultrasessantacinquenne). L'età dei nuovi casi è in aumento, e già da tre anni la fascia di età maggiormente colpita è stata quella 35-54 anni. Inoltre, negli ultimi anni il rapporto maschi/femmine è andato diminuendo anche se nel 2015 gli uomini risultano ancora i più colpiti (il 57% dei casi è di sesso maschile).

L'Italia ha il triste primato in Europa per numero di soggetti HCV positivi e mortalità per tumore primitivo del fegato. Oltre 20.000 persone muoiono ogni anno per malattie croniche del fegato (due persone ogni ora) e in circa il 60% dei casi, l'Epatite C risulta causa unica o concausa dei danni epatici (Figura 1.1.2).

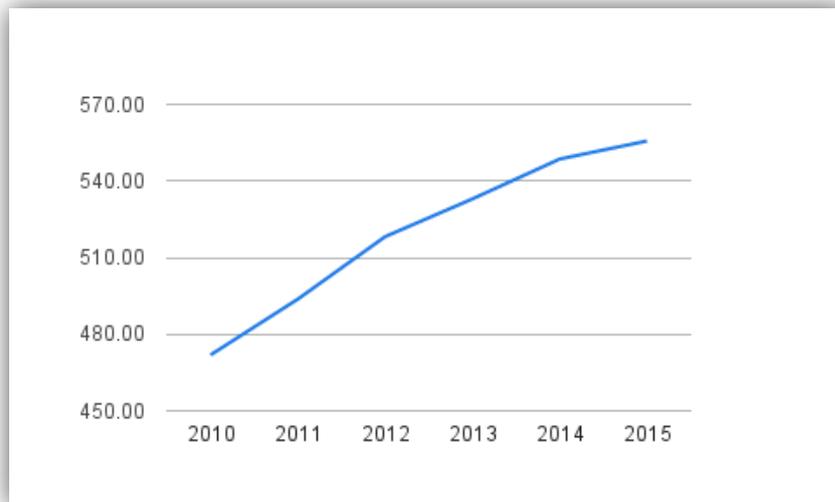


(Figura 1.1.2)

In Basilicata, i casi di ospedalizzazione nelle due Aziende Ospedaliere Regionali di riferimento al 2015 sono stati 3.204 con un trend in aumento dal 2010 (Tabella 1.1.1 - Figura 1.1.3).

ASL	2010			2011			2012			2013			2014			2015		
	F	M	TOT															
ASM	508	716	1.224	538	740	1.278	555	774	1.329	574	817	1.391	590	841	1.431	590	847	1.437
ASP	648	907	1.555	681	942	1.623	707	957	1.664	706	974	1.680	738	1.004	1.742	750	1.017	1.767
REGIONE	1.156	1.623	2.779	1.219	1.682	2.901	1.262	1.731	2.993	1.280	1.791	3.071	1.328	1.845	3.173	1.340	1.864	3.204
TASSI *			471,91			493,77			518,21			532,98			548,59			555,65

(Tabella 1.1.1- Epatiti virali croniche - numero casi per anno, sesso e tasso di prevalenza regionale (Regione Basilicata - periodo 2010-2015) (fonti dati: esenzione ticket per epatite e ricoveri ospedalieri ASM e ASP)



*(Figura 1.1.3 - Epatiti virali croniche - numero casi per anno (Regione Basilicata -periodo 2010-2015) (fonti dati: esenzione ticket per epatite e ricoveri ospedalieri- ASM e ASP)*

## **1.2 Modalità di trasmissione**

L' infezione da virus dell'epatite C (HCV) si trasmette molto efficacemente attraverso la via parenterale. Nei paesi industrializzati la diffusione di questo virus è stata favorita da due grandi focolai epidemici sviluppatasi nella seconda metà del ventesimo secolo. Il primo focolaio ha coinciso con l'uso estensivo di terapie parenterali e trasfusioni di sangue (90% delle infezioni), mentre il secondo è stato determinato dal crescente diffuso impiego di iniezione di sostanze stupefacenti da parte della popolazione tossicodipendente.

Oggi, nei paesi occidentali, l'epidemia di HCV da causa iatrogena (trasmessa cioè attraverso pratiche mediche o chirurgiche) è da considerarsi in fase di conclusione, grazie a due fattori chiave: il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie (abolizione dell'uso delle siringhe in vetro, impiego di materiale sanitario monouso) e, soprattutto, la disponibilità di test di laboratorio efficaci per la selezione di donatori di sangue.

Attualmente, grazie all' utilizzo dei test per la ricerca degli anticorpi anti-HCV oltre che dell'HCV RNA il rischio di epatite C post trasfusionale è minimo e pari a circa 1 ogni 100000.

La diffusione tra tossicodipendenti rappresenta ad oggi la principale via di trasmissione del virus, almeno nei paesi sviluppati a causa dell'uso di aghi o siringhe contaminati (circa il 60% dei casi di infezione).

Il rischio di trasmissione dell'infezione a seguito di puntura con ago contaminato è del 2%.

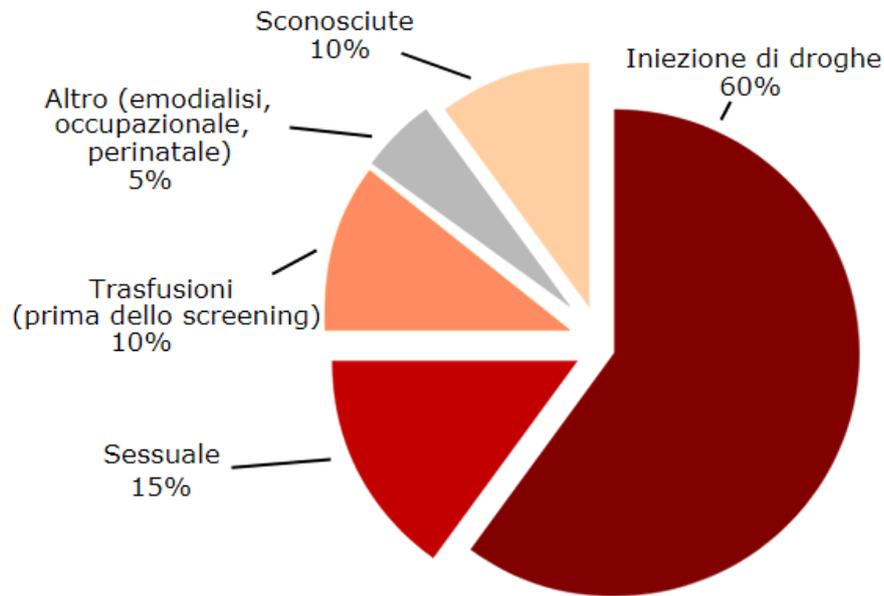
La trasmissione sessuale si verifica in circa il 15% dei casi, soprattutto in rapporti omosessuali a rischio. Nel contesto di relazioni sessuali stabili nelle quali uno dei partner sia portatore di HCV, l'uso del profilattico allo scopo di prevenire la trasmissione dell'infezione non è raccomandato.

Il contagio perinatale si verifica in circa il 5% dei bambini nati da madri HCV-RNA positive. Il rischio è aumentato in presenza di coinfezione HIV, probabilmente per i livelli maggiori di HCV-RNA nella gravida, derivanti dall'immunodepressione HIV correlata.

Non vi è ad oggi alcuna evidenza che le modalità del parto (per vie naturali o attraverso parto cesareo) e il tipo di allattamento (naturale o artificiale) influenzino il rischio di trasmissione. Non sono pertanto raccomandate la prescrizione di taglio cesareo e di allattamento artificiale per tutte le madri portatrici dell'infezione, a meno che non sia presente una coinfezione da HIV.

Nonostante non vi sia alcuna evidenza di trasmissione di HCV in ambito familiare o di convivenza in assenza di esposizione parenterale, alcuni studi hanno evidenziato un incremento della frequenza di positività anti-HCV tra i familiari dei soggetti con infezione. Questa associazione, che si ritiene per lo più imputabile alla condizione di fattori di rischio, è alla base della raccomandazione di sottoporre al test anti-HCV i conviventi dei parenti con epatite C. Meno comunemente il virus si trasmette a seguito di trattamenti estetici, come piercing e tatuaggi eseguiti con strumenti non adeguatamente sterilizzati. Fra le altre possibili modalità di trasmissione del virus per via parenterale ricordiamo la morsicatura da soggetto infetto, l'agopuntura, le

pratiche di manicure o pedicure con strumenti non sterilizzati, la rasature dal barbiere (Figura 1.2.1).



(Figura 1.2.1) *Trasmissione dell'epatite C secondo i dati del Centers for Disease Control and Prevention statunitense (2012)*

### 1.3 Coinfezione HIV-HCV

A causa della comune via di trasmissione parenterale, la prevalenza globale di infezione da HCV tra i soggetti HIV positivi, è approssimativamente del 30-50%, con punte massime tra i tossicodipendenti (90%) e i pazienti emofiliaci (100%).

Vi sono molte evidenze che le microtrascfusioni che avvengono durante l'iniezione con una siringa contaminata possano trasmettere patogeni per via parenterale. HCV e HIV-1 sono i due patogeni più comunemente trasmessi tra i tossicodipendenti.

Attualmente, l'introduzione della HAART (highly active antiretroviral therapy) per la cura dell'infezione da HIV-1 ha drasticamente diminuito l'incidenza di morbilità e mortalità in molti soggetti HIV positivi. Come risultato

dell'aumentata aspettativa di sopravvivenza, HCV risulta essere un patogeno di notevole peso nella gestione clinica dei soggetti co-infetti, e l'infezione cronica da HCV è diventata la principale causa di morbidità e mortalità tra i soggetti HIV positivi.

Attualmente più del 60% dei soggetti HIV positivi si sottopongono a trapianto di fegato a causa dell'infezione da HCV.

L'infezione da HIV modifica notevolmente il decorso dell'infezione da HCV. È stato dimostrato che la co-infezione aumenta la severità del danno epatico, anche se altri cofattori come l'abuso di alcool, l'infezione cronica da HBV e la somministrazione di farmaci epatotossici possono contribuire alla progressione e al peggioramento della malattia epatica cronica.

Inoltre, i soggetti sieronegativi ma considerati a rischio per HCV, dovrebbero comunque sottoporsi alla ricerca dell'RNA virale di HCV. Infatti, in caso di co-infezione, si osservano variazioni di tipo sierologico con una diminuzione della reattività verso antigeni di HCV.

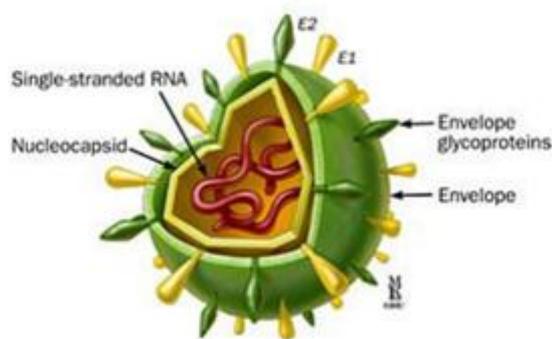
La perdita di anticorpi per HCV è stata ampiamente descritta nei soggetti HIV positivi.

#### **1.4 Struttura del virione e organizzazione genomica**

L'HCV appartiene alla famiglia Flaviviridae, i cui membri sono classificati in tre generi: Flavivirus, Pestivirus ed Hepacivirus. Sulla base di analisi di sequenza, l'HCV è classificato nel genere Hepacivirus.

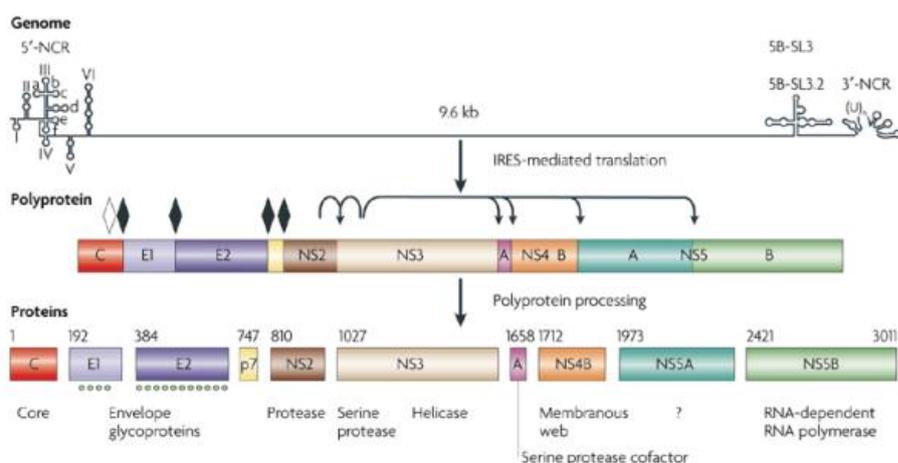
Il virione presenta una morfologia sferoidale con diametro di 50-80 nm. È composto da:

- un core, costituito dal genoma virale, associato alla proteina core;
- un capsido, ovvero il rivestimento proteico del core, a simmetria icosaedrica;
- un involucro pericapsidico (envelope), che consiste in un doppio strato fosfolipidico di origine cellulare, in cui sono inserite le glicoproteine virali E1 ed E2 (Figura 1.4.1).



(Figura 1.4.1)

HCV è un virus a RNA a polarità positiva (con circa 9600 nucleotidi). Quasi l'intero genoma virale è occupato da una lunga sequenza codificante, open reading frame (ORF), da cui viene sintetizzata un'unica poliproteina di circa 3000 aminoacidi che verrà poi processata da proteasi cellulari e virali in 10 diversi prodotti proteici. La porzione N-terminale codifica per tre proteine a funzione strutturale (core-C, envelope-E1 e E2/NS1), mentre la porzione C-terminale per quattro proteine non strutturali (NS2, NS3, NS4, NS5). In 5' e 3' sono presenti regioni altamente conservate non tradotte (5' UTR e 3' UTR, rispettivamente) (Figura 1.4.2). In tabella si riporta per ciascuna proteina la localizzazione cellulare e la funzione specifica (Tabella 1.4.1).



Nature Reviews | Microbiology

(Figura 1.4.2)

PROTEINA	LOCALIZZAZIONE	FUNZIONE
E1 e E2	Envelope	Ingresso nel citoplasma dell'ospite
P7	Reticolo endoplasmatico, mitocondri, membrana cellulare	Canale ionico
NS2/NS3	Citoplasma	Assemblaggio del virus/attività proteasica
NS3/N4A proteasi	Reticolo endoplasmatico	Clivaggio di proteine strutturali/blocco della risposta immunitaria epatocitaria
NS4B	Reticolo endoplasmatico	Formazione del complesso di replicazione
NS5A	Reticolo endoplasmatico	Replicazione del genoma virale
Polimerasi NS5B	Reticolo endoplasmatico	Replicazione del genoma virale

(Tabella 1.4.1.)

## 1.5 Ciclo replicativo del virus

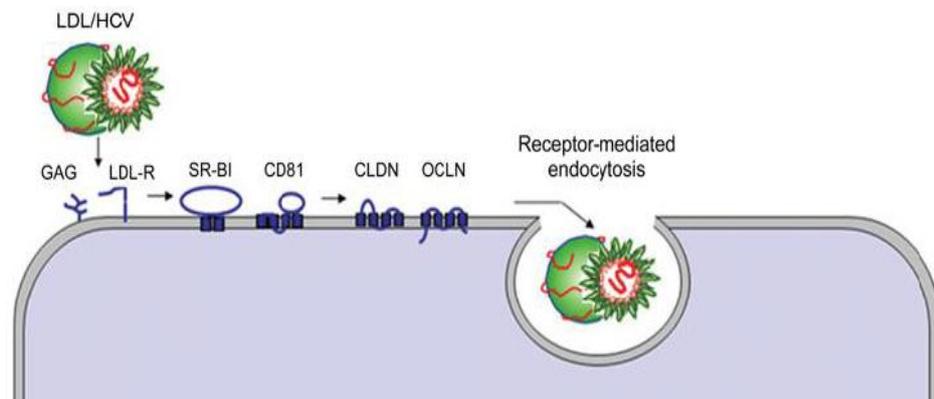
Il virus circola nel sangue dei pazienti infetti sotto forma di: virioni associati a LDL/VLDL (low density lipoproteins/very low density lipoproteins), virioni associati a immunoglobuline e virioni liberi.

Le principali cellule bersaglio del virus sono rappresentate dagli epatociti seppure sia possibile anche l' infezione di altri tipi cellulari quali ad esempio cellule mononucleate di sangue periferico (PBMC) e del midollo osseo (linfotropismo).

Il primo evento necessario perché si realizzi l'infezione è il contatto tra virus e cellula; successivamente, un legame specifico tra le glicoproteine di superficie

e i recettori cellulari consente l'ingresso del virus mediante endocitosi mediata da recettore.

Secondo il modello attualmente più accreditato l'ingresso di HCV nell'epatocita richiederebbe una prima debole interazione con glicosamminoglicani e/o LDLR (low density lipoproteins receptor) e, in una fase successiva, il legame specifico con un recettore ad alta affinità come CD81 ed il recettore scavenger SR-B1. Il complesso virus-recettore traslocherebbe quindi alle giunzioni strette, dove co-recettori identificati nelle proteine delle tight junction Claudina ed Occludina1 indurrebbero l'endocitosi mediata da recettore (Figura 1.5.1).

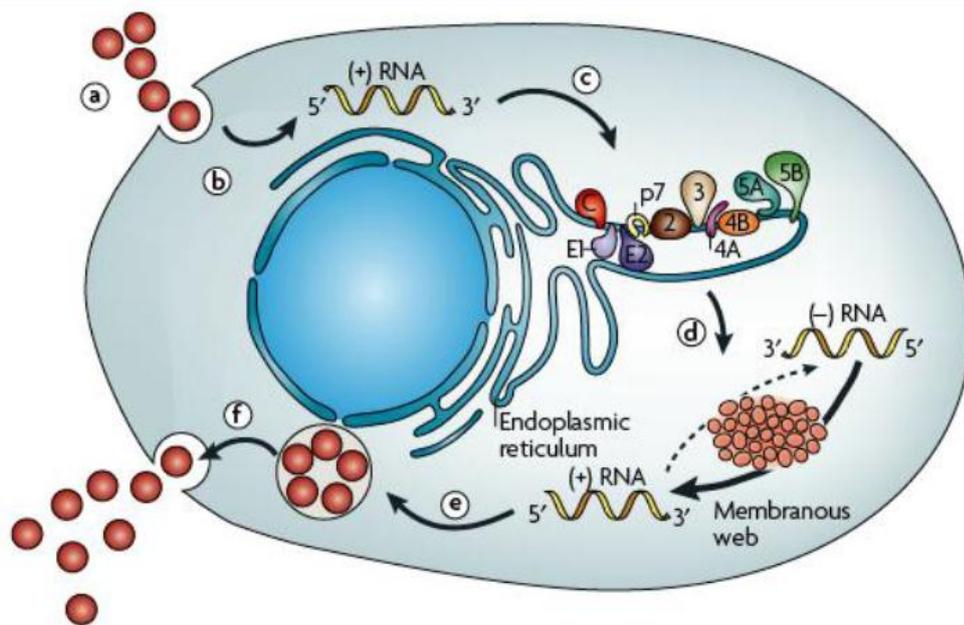


(Figura 1.5.1) Ingresso di HCV nell'epatocita. HCV si attacca alla superficie cellulare mediante interazioni deboli con glicosamminoglicani (GAG) e/o LDLR; successivamente stabilisce un legame ad alta affinità con un recettore specifico come CD81 ed SR-B1; infine il complesso virus-recettore trasloca alle giunzioni strette, dove Claudina ed Occludina1 inducono l'endocitosi mediata da recettore. (Adapted from Tang et al, 2009)

Dopo il legame ai recettori, HCV entra nella cellula mediante un processo di endocitosi mediata da recettore e transita in un comparto endosomico a basso pH. L'abbassamento di pH all'interno delle vescicole promuove un cambiamento conformazionale delle glicoproteine E1 e E2, con conseguente esposizione di una regione idrofobica di E2, che rappresenta il peptide di

fusione; questo peptide, entrando nella membrana della vescicola endocitica, promuove la fusione delle membrane cellulare e virale e l' uscita del nucleocapside nel citoplasma. In seguito alla scapsidazione, che è ancora una delle fasi meno comprese del ciclo replicativo di HCV, ha inizio la traduzione del genoma virale. L' RNA (+) genomico (HCV RNA) viene direttamente tradotto in una poliproteina che viene processata da proteasi cellulari e virali, con conseguente produzione di proteine strutturali e non strutturali. Le fasi successive della replicazione avvengono in prossimità di particolari alterazioni di membrana, originate probabilmente dal reticolo endoplasmatico, note come membranous web, la cui formazione sembra essere indotta dalla proteina virale NS4B. La replicazione è largamente mediata dalla proteina non strutturale 5 B (NS5B), una RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp), coadiuvata dalla proteina non strutturale 5 A (NS5A).

L' RNA-polimerasi-RNA dipendente virus-specifica avvia la sintesi di un filamento di RNA antigenomico (minus strand), utilizzando come stampo il genoma virale, e in un secondo tempo sintetizza sull' intermedio replicativo un filamento di RNA genomico (plus strand). Le particelle virali di nuova sintesi acquisiscono l' involucro esterno dal reticolo endoplasmatico della cellula ospite, dove vengono inserite le glicoproteine E1 ed E2; il passaggio nell' apparato di Golgi consente la maturazione finale della particella virale con la glicosilazione di E1 e E2. Il virione esce poi dalla cellula per esocitosi (Figura 1.5.2).



(Figura 1.5.2)

La produzione giornaliera di virioni in un portatore cronico di HCV sembrerebbe piuttosto elevata, compresa tra  $10^{10}$  e  $10^{12}$ ; i virioni vanno incontro a rapido turnover nel torrente circolatorio, con un' emivita di circa 2-3 ore.

La rapidità della replicazione virale unitamente all' incapacità, comune a tutti i virus a RNA, di riparare gli errori di incorporazione nucleotidica, rendono conto del fatto che il genoma di HCV sia molto frequentemente soggetto a mutazioni. In conseguenza di ciò possiamo dire che HCV circoli nel singolo individuo non come singola specie ma sotto forma di "quasispecie", ovvero come popolazione eterogenea di virioni che differiscono tra loro per l'1-5% della sequenza nucleotidica.

L' eterogeneità genetica di HCV e la sua capacità di mutazione genotipica sono probabilmente coinvolti nella frequente cronicizzazione dell'infezione, nell' evasione da parte del virus alla risposta immunitaria, nella limitata efficacia della terapia e nella difficoltà di preparare un vaccino.

Questa variabilità genomica ha portato alla distinzione di sei diversi genotipi, caratterizzati da un' omologia di sequenza all'interno di ogni singolo gruppo del 65%, entro i quali si identificano diversi sottogruppi, dove l' omologia è

superiore al 90%. Questi sottogruppi vengono identificati rispettivamente con i numeri arabi e con le lettere minuscole.

I genotipi 1, 2 e, in misura minore 3, sono quelli maggiormente diffusi in Europa e negli Stati Uniti. In Italia l'infezione da parte dei genotipi 1, 2 e 3 copre oltre il 90% dei casi di infezione da HCV.

## **1.6 Risposta dell'ospite**

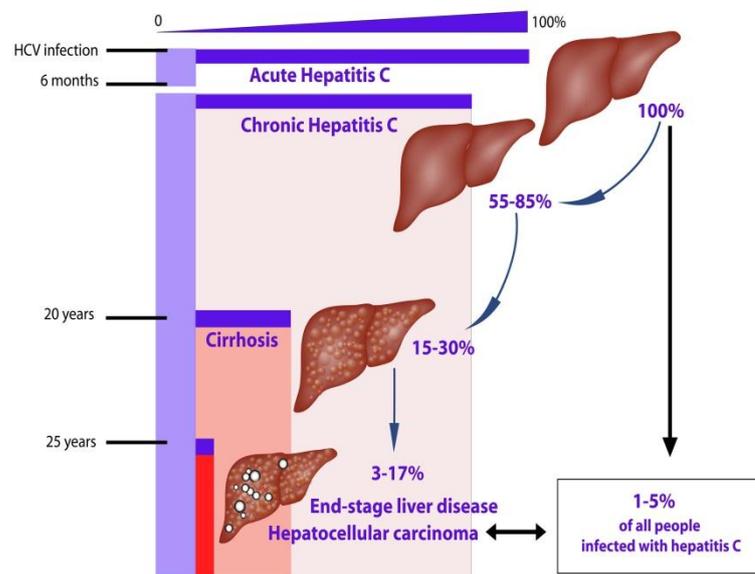
Il riconoscimento citosolico di specifiche sequenze nei prodotti virali induce la produzione di IFN e citochine pro-infiammatorie, determinando il reclutamento di un complesso di segnali di attivazione di fattori di trascrizione. La conseguente espressione dei geni dell'IFN- $\beta$ , interferon regulatory factor 3 (IRF-3) e probabilmente interferon lambda (type III) induce programmi di risposta immunitaria innata e conduce alla maturazione dell'immunità adattativa per il controllo dell'infezione. L'attività coordinata dei linfociti T CD4+ e dei linfociti T CD8+ è di cruciale importanza per il controllo dell'infezione acuta. Mutazioni negli epitopi virali che costituiscono il bersaglio dei linfociti T CD-8+ possono consentire al virus di eludere la clearance immuno-mediata. L'over-espressione di recettori inibitori sulle cellule T è un altro meccanismo di disfunzione T-cellulare durante l'infezione cronica.

## **1.7 Storia naturale della malattia**

Negli studi disponibili, si è frequentemente constatato che il 15-40% degli individui infetti elimina il virus spontaneamente. Diversi sono i co-fattori che possono modificarne il decorso, la gravità e la progressione di malattia : l'età al momento dell' infezione, il sesso, la modalità di infezione e la carica virale infettante, la comparsa di ittero, le co-infezioni con altri virus epatici o con HIV, le alterazioni dello stato immunitario, i fattori genetici e razziali, e soprattutto la coesistenza di altre cause epatolesive come alcool, farmaci e cause metaboliche, alle quali negli ultimi anni è stata riconosciuta crescente importanza nel processo di aggravamento del decorso della malattia (accumulo

di ferro, obesità, diabete di tipo 2, insulino-resistenza). Questo significa che è difficile stabilire con certezza il decorso della malattia. Nei diversi studi di storia naturale, le percentuali di progressione sono spesso molto diverse, proprio per l'eterogeneità dei pazienti studiati.

L' infezione primaria è del tutto asintomatica nel 60-70% dei casi, nel 20-30% dei pazienti in cui risulta clinicamente evidente, causa un quadro di epatite acuta sovrapponibile a quello ascrivibile agli altri virus epatotropi e cronicizza nel 50-85% dei casi, in rapporto a variabili come il tipo di inoculo, l'età e lo stato immunitario dell'ospite. Nel 30-40% dei casi l'evoluzione cronica è caratterizzata da persistenza del virus con aminotrasferasi normali, mentre nel 50-70% dei casi si osservano aminotrasferasi elevate o fluttuanti. In una quota variabile di soggetti portatori del virus, l'epatite cronica C può poi evolvere verso la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma (Figura 1.7.1).



(Figura 1.7.1)

Nonostante la progressione iniziale asintomatica, l'infezione da virus dell'epatite C causa non solo uno spettro di patologie epatiche con diverso andamento e severità, ma anche un numero di manifestazioni extraepatiche

principalmente correlate alla stimolazione cronica del sistema immunitario e ad una risposta autoimmunitaria virus indotta.

### **1.7.1 Epatite C acuta**

Il periodo di incubazione e la gravità della fase acuta possono dipendere dall'importanza dell'inoculo. Il periodo medio di incubazione è di 7-8 settimane, ma può variare ampiamente (2-26 settimane). Sintomi prodromici sono rari. L'epatite acuta è itterica solo in una piccola parte dei casi (20%) e non itterica con pochi o nessun sintomo nella maggior parte delle infezioni (80%). I sintomi sono generalmente aspecifici: malessere, nausea, dolore al addominale, urine ipercromiche ed ittero. La diagnosi clinica di epatite acuta risulta quindi difficile e può essere effettuata solo con la ricerca di marker virali. La forma severa dell'epatite acuta è rara e l'esistenza di epatite C fulminante controversa. Quando è visibile clinicamente, la malattia dura generalmente 2-12 settimane.

Il primo marker dell'infezione sono livelli di HCV-RNA rilevabili nel siero mediante PCR, subito dopo la prima settimana dall'esposizione e il successivo aumento a  $10^6$ - $10^8$  genomi/mL. Gli anticorpi diventano rilevabili in fase acuta nella maggior parte dei casi, ma in alcuni casi la siero conversione è ritardata di alcune settimane. Le alanino aminotrasferasi sieriche (ALT) iniziano ad aumentare poco prima che appaiano i sintomi clinici. Possono essere raggiunti picchi 10 volte più alti della norma, anche se in genere invece si riscontrano aumenti lievi o moderati.

In pazienti che risolvono l'infezione, le ALT ritornano normali e l'HCV-RNA non è più rilevabile a livello plasmatico; gli anticorpi diminuiscono progressivamente anche se rimangono evidenziabili per molti anni. Non è chiaro se negli epatociti e nelle altre cellule l'infezione venga eradicata o rimanga a livelli molto bassi.

Se l'infezione diventa cronica, le ALT possono o normalizzare o rimanere moderatamente elevate. Normalmente l'HCV-RNA rimane rilevabile, nonostante alcuni casi di negativizzazione.

Alla terapia specifica bisogna senz'altro aggiungere la terapia di supporto, costituita dal riposo a letto, dalla dieta, l'idratazione e la terapia lassativa.

### **1.7.2 Epatite C cronica**

L' infezione cronica da virus C è la causa principale di insufficienza epatica, epatocarcinoma (HCC) e morte fegato-correlata nel mondo occidentale.

L'epatite cronica può essere definita come una malattia lentamente progressiva caratterizzata da una persistente infiammazione epatica che conduce allo sviluppo di cirrosi in circa il 10-20% dei pazienti con oltre 20-30 anni di malattia. Non è infrequente che al paziente non venga diagnosticata l'infezione finchè non si manifestino le complicanze della malattia epatica in fase avanzata. Una volta instauratasi la cirrosi, la progressione della malattia è imprevedibile: in alcuni pazienti può rimanere indolente per molti anni, mentre in altri può evolvere verso lo scompenso epatico, l'epatocarcinoma e la morte.

La diagnosi viene normalmente condotta attraverso parametri biochimici (transaminasi elevate per oltre sei mesi), virologici (presenza di HCV-RNA nel siero) ed istologici.

E' definita dalla persistenza dell'HCV-RNA a livello sierico per una durata superiore ai sei mesi dopo l'infezione acuta. Come si è già detto, la probabilità di cronicizzazione del virus dopo infezione acuta varia dal 50 all'85% dei casi e tale percentuale si modifica in funzione dell'età, del sesso, della razza e dello stato immunitario del paziente.

La giovane età, contrariamente a quanto accade a proposito dell'epatite B, correla con una più bassa probabilità di cronicizzazione. Anche il sesso femminile sembra essere legato ad un minor rischio di epatite cronica, e in particolare questo accade nelle donne giovani. A proposito invece della razza, la cronicizzazione è più frequente negli africani che nei caucasici o negli ispanici ed è inoltre favorita da uno stato di immunodepressione congenita o acquisita.

Sembra infine che chi sviluppa un'epatite acuta sintomatica sia meno predisposto alla cronicizzazione rispetto a coloro che contraggono l'infezione

in maniera asintomatica. Questo può essere parzialmente spiegato interpretando la manifestazione clinica come un evento legato ad una più vigorosa risposta da parte del sistema immunitario.

Esistono due diversi pattern di Epatite C cronica: uno con ALT normali e l'altro con elevate ALT.

**ALT normali:** circa il 25% (range 10-40%) dei soggetti con Epatite C ha ALT normali anche se l'HCV-RNA è presente nel siero a livelli evidenziabili. Questi pazienti sono per lo più asintomatici e le loro caratteristiche non sono diverse da quelli con ALT elevate. Diversi studi indicano che il 25% di questi soggetti ha una istologia epatica normale, il 54% ha una lieve epatite cronica e il 21% un'epatite moderata. Normalmente la fibrosi è assente o minima e la cirrosi è presente in meno dell'1% di questi pazienti.

**ALT elevate:** sono inclusi in questo gruppo il 75% dei pazienti con epatite C cronica. La gravità della malattia epatica può variare considerevolmente. A seconda delle lesioni istologiche epatiche, si può distinguere l'epatite cronica lieve e quella moderata-severa.

L'epatite cronica lieve viene diagnosticata in seguito ad identificazione di lesioni epatiche minori durante la biopsia epatica; è definita da valori di fibrosi 0-1. Questo gruppo include circa il 50% delle epatiti croniche con ALT elevate. L'epatite cronica moderata-severa è definita così per la presenza di lesioni necro-infiammatorie e/o fibrosi estesa, all'atto della biopsia epatica. Lo score della fibrosi è in questo caso 3-4. Questi pazienti rappresentano circa il 50% dei soggetti con epatite C cronica ed ALT elevate e sono difficili da distinguere da quelli con epatite cronica lieve.

### **1.7.3 Cirrosi ed epatocarcinoma**

La cirrosi è la complicanza più grave dell'epatite cronica C. L'infezione di solito progredisce molto lentamente e quindi la cirrosi si sviluppa generalmente in tempi lunghi, 2-3 decenni. Il 20-30% dei soggetti con Epatite C cronica sviluppa cirrosi dopo 10-20 anni. La rapidità della progressione della fibrosi è influenzata dall'età (infezione in tarda età), sesso (maschile), immunodepressione e abuso di alcool. Fattori virologici come il titolo virale e

il genotipo non sembrano incidere in modo significativo sulla prognosi dell'infezione. Altri studi ipotizzano invece il ruolo della variabilità genetica di HCV nella progressione dell'infezione anche se l'associazione non è ben definita.

In molti casi la cirrosi HCV-correlata rimane silente e i sintomi clinici della malattia appaiono solo durante lo stadio terminale e includono un notevole affaticamento, debolezza muscolare, edemi, bruciori e prurito. Spesso le cirrosi asintomatiche vengono scoperte solo alla biopsia epatica. In altri casi la cirrosi viene diagnosticata in conseguenza a complicanze (ascite ed ittero) e in molti casi la diagnosi viene fatta allo stadio ultimo di carcinoma epatico. Gli esami clinici e biochimici possono avere valore predittivo di cirrosi, ma non sono completamente attendibili. Anche in questo caso la diagnosi più attendibile di cirrosi viene fatta con la biopsia epatica, anche se a volte la cirrosi non viene evidenziata, magari per l'insufficienza del campione di tessuto prelevato.

Pazienti con cirrosi da HCV hanno un rischio annuale di HCC dell'1-5% ed un rischio annuale di scompenso epatico del 3-6%. In seguito ad un episodio di scompenso, il rischio di morte nell'anno successivo è tra il 15-20%.

La cirrosi in fase terminale è una delle maggiori indicazioni per il trapianto di fegato: il 30% dei trapianti è dovuto a tale causa. È frequente dopo l'intervento che l'infezione ricorra anche se nella maggior parte dei casi è più lieve.

## **1.8 Manifestazioni extra-epatiche**

Fino al 74% dei pazienti ha riportato numerose manifestazioni extra-epatiche. Alcune di esse sono ben documentate e più frequenti, mentre altre meno comuni o la cui associazione con l'HCV non è ancora stata dimostrata. La maggior parte dei dati disponibili riguardano le patologie autoimmuni e/o i disordini linfoproliferativi HCV-correlati, che concordano con il linfotropismo del virus. Più recentemente sono stati riportati altri disordini HCV-associati, che includono patologie cardiovascolari, renali, metaboliche e del sistema nervoso centrale (Figura 1.8).

## Manifestazioni extraepatiche associate a infezione da HCV

### A: Associazione definita sulla base di

#### 1. Alta prevalenza

#### 2. Patogenesi

- Crioglobulinemia mista
- Glomerulonefrite membranoproliferativa
- Neuropatia periferica

### B: Associazione definita sulla base di maggiore prevalenza rispetto ai controlli

- Linfoma non-Hodgkin a cellule B
- Gammopatie monoclonali
- Porfiria cutanea tarda
- Lichen planus

### C: Associazione in attesa di conferma/caratterizzazione

- Tiroidite autoimmune
- Carcinoma della tiroide
- Sindrome secca
- Alveolite-fibrosi polmonare
- Diabete mellito
- Nefropatie non-crioglobulinemiche

### D: Osservazioni aneddotiche

- Psoriasi
- Neuropatie non-crioglobulinemiche
- Poliartrite cronica
- Artrite reumatoide
- Poliartrite nodosa
- M. di Bechet
- Poli/dermatomiosite
- Fibromialgia
- Orticaria cronica
- Prurito cronico
- Pseudo-sarcoma di Kaposi
- Eritema necrotico migrante
- Vitiligo
- Cardiopatie e miocarditi
- Ulcere corneali di Mooren
- Disfunzioni erettili

A.I.S.F. (2003) *Manifestazioni extraepatiche dell'HCV*

(Figura 1.8.1)

## 1.8.1 Manifestazioni extra-epatiche immuno-relate

### 1.8.1.1 Vasculite crioglobulinemica

L'infezione da HCV rappresenta la causa della vasculite crioglobulinemica in circa l'80% dei casi.

La crioglobulinemia mista (CM) è una vasculite dei piccoli vasi, che colpisce principalmente la cute, le articolazioni, il sistema nervoso periferico e i reni. L'espressività della malattia varia da sintomi moderati (porpora, artralgia), progressivi (coinvolgimento renale) fino a complicanze fulminanti letali (emorragia polmonare, ischemia intestinale, coinvolgimento cardiaco e del SNC). Il tasso di mortalità di queste manifestazioni varia dal 20% all'80%.

Il sintomo principale è la porpora palpabile, ma possono verificarsi ulcere cutanee croniche.

Le manifestazioni neurologiche variano dalla neuropatia sensoriale pura alla polineuropatia sensoriale-motoria, che si manifesta con dolore, parestesia, dapprima asimmetrica e successivamente simmetrica.

Il coinvolgimento renale si manifesta come glomerulonefrite membranoproliferativa acuta o cronica, con proteinuria, macroematuria e gradi variabili di insufficienza renale.

La diagnosi viene effettuata mediante il riscontro di precipitati proteici nel siero del paziente, mantenuto a 4° C per almeno 7 giorni, che si dissolvono quando riscaldati a 37°C. La crioglobulinemia mista può essere classificata tipo II o III, a seconda della presenza di IgG policlonali associate rispettivamente ad IgM monoclonali (II) o policlonali (III) con attività tipo fattore reumatoide (FR).

Ci sono molti fattori che predispongono i pazienti affetti da HCV allo sviluppo della vasculite crioglobulinemica. L' interazione tra il virus e i linfociti modula direttamente la funzione delle cellule T e B, con conseguente attivazione policlonale ed espansione di cellule B secernenti IgM con attività FR. Anche il polimorfismo del complesso maggiore di istocompatibilità HLA-II, può predisporre all' HCV-CM. HLA-DR11 è associata a vasculite crioglobulinemica, mentre HLA-DR7 sembra essere protettivo.

Le manifestazioni vascolitiche HCV-indotte e la stessa crioglobulinemia mista rispondono alla clearance del virus. Nei pazienti che hanno una recidiva di infezione HCV, di solito ricompare la CM.

### **1.8.1.2 Malattie linfoproliferative a cellule B**

Durante le ultime due decadi, l'associazione tra HCV e numerose malattie ematologiche, soprattutto Linfomi non- Hodgking-B è stata confermata. Meta-analisi hanno confermato un aumentato rischio di linfoma in soggetti HCV. Una minore incidenza di sviluppo di linfoma in pazienti che hanno eradicato il virus conferma questa associazione e suggerisce che il trattamento del virus potrebbe essere una misura preventiva. Le malattie linfoproliferative HCV-relate sono il risultato di più fattori. Un ruolo centrale sembra essere svolto da un'attivazione sostenuta di cellule B, un'inibizione dell'apoptosi delle cellule B, fattori genetici/epigenetici e ambientali. Il linfotropismo concorda con una più alta prevalenza dell'infezione nelle cellule mononucleate del sangue periferico e nel midollo osseo ed è stato confermato da studi in vivo e in vitro.

### **1.8.1.3 Artralgia/mialgia**

L'artralgia è riportata nel 40-80% dei pazienti affetti da HCV con crioglobulinemia mista. I dolori articolari sono bilaterali, simmetrici, non deformanti e colpiscono prevalentemente le ginocchia e le mani, più raramente i gomiti e le anche. L'artrite da HCV, non correlata al crioglobulinemia, è meno comune (meno del 10% dei pazienti).

### **1.8.1.4 Sindrome secca**

Il 20-30% dei pazienti HCV infetti manifestano secchezza oculare o del cavo orale, mentre meno del 5% dei pazienti affetti da sindrome di Sjögren sono HCV positivi.

### **1.8.1.5 Auto-anticorpi**

La prevalenza di autoanticorpi circolanti è alta nei pazienti con infezione cronica da HCV. Le più frequenti anomalie immunologiche comprendono: crioglobuline miste (60-90%), attività fattore reumatoide (70%), anticorpi antinucleo (20-40%), anticardiolipina (15%), anti-tiroide (12%), anticorpi anti-muscololiscio (7%), fino al 53% dei pazienti HCV presenta almeno un'anomalia immunologica. Questi autoanticorpi non sono associati con manifestazioni di connettivopatia eccetto che per le crioglobuline miste. Una possibile ragione per la produzione anticorpale è l'iperattivazione e la proliferazione di linfociti B indotta dal virus.

## **1.8.2 Altre manifestazioni extra-epatiche**

È stato suggerito che molti tipi di infezioni croniche incluse HCV possono scatenare malattie cardiovascolari ed essere definite come fattore di rischio per queste. Dal momento che le infezioni croniche possono essere curate, la loro identificazione come agenti casuali potrebbe offrire nuove prospettive nella prevenzione della malattia cardiovascolare. L'osservazione che il virus dell'epatite C induce la produzione di citochine pro-aterogene e la connessione tra l'infezione cronica HCV e l'instabilità di placca, è a sostegno

di un ruolo del virus nell'incremento del rischio di malattie cerebrovascolari. Più recenti studi hanno confermato la connessione tra l'infezione HCV e l'aterosclerosi carotidea.

Inoltre il virus C ha mostrato giocare un ruolo nella malattia delle arterie coronarie.

Molti autori hanno dimostrato l'associazione tra HCV e malattie glomerulari sia nei reni nativi che in quelli trapiantati. Pertanto in tutti i pazienti con malattia renale cronica è raccomandato il test per HCV.

Molti studi hanno valutato l'associazione tra l'infezione cronica HCV, l'insulino-resistenza e il diabete mellito. La correlazione tra HCV e diabete mellito di tipo 2 può derivare dalla complessa interazione tra insulino-resistenza, steatosi e processi infiammatori. Studi epidemiologici che supportano tale associazione sono stati pubblicati nei primi anni '90.

La morbilità neuro-cognitiva è stata riportata in individui con infezione cronica HCV, e non correla completamente con la severità della patologia epatica. Il deterioramento cognitivo si esprime in un'ampia varietà di condizioni mediche e psichiatriche, come la fatica, la depressione e l'abuso di sostanze. Il rilevamento di sequenze genetiche del virus in tessuto cerebrale post mortem solleva la possibilità che la presenza dell'infezione HCV nel sistema nervoso centrale può essere correlata ai sintomi neuropsicologici e al disturbo cognitivo. L'eradicazione del virus correla positivamente con un miglioramento della qualità di vita (HRQoL, Health Related Quality of Life). L'HCV è stato associato con una ridotta capacità funzionale sia a lavoro che a casa con ovvie implicazioni economiche. Una ridotta HRQoL può anche condurre a difficoltà nelle relazioni interpersonali, ridotti sentimenti e depressione, che è stata documentata nel 28% dei casi.

## **1.9 Trattamento dell'infezione**

L'obiettivo primario della terapia dell'HCV è quello di raggiungere una risposta virologica sostenuta (sustained virological response =SVR), definita come HCV RNA indosabile per 12 settimane (SVR12) o 24 settimane (SVR24) dalla conclusione del trattamento. Una SVR corrisponde ad una guarigione dell'infezione da HCV, con una possibilità di recidiva molto bassa. Una SVR è generalmente associata ad una normalizzazione degli enzimi epatici ed al miglioramento o alla scomparsa della necro-infiammazione e della fibrosi in pazienti senza cirrosi. pazienti con fibrosi avanzata (METAVIR score F3) o cirrosi (F4) sono comunque a rischio di sviluppo di complicanze mortali. Tuttavia, la fibrosi epatica può regredire e il rischio di complicanze come scompenso epatico ed ipertensione portale è ridotto dopo una SVR. Dati recenti suggeriscono che il rischio di HCC e di mortalità fegato-correlata è significativamente ridotto, ma non eliminato, in pazienti con cirrosi che eliminano il virus, rispetto a pazienti non trattati e trattati ma con una risposta virologica non sostenuta, soprattutto in presenza di cofattori di morbilità epatica, come la sindrome metabolica, l'assunzione eccessiva di alcool e/o una concomitante infezione da virus B. L'eliminazione del virus induce anche una regressione della maggior parte delle manifestazioni extra-epatiche, con riduzione della mortalità per tutte le cause.

### **1.9.1 Farmaci disponibili in Europa nel 2018**

Negli ultimi anni si è assistito a un radicale cambiamento delle prospettive terapeutiche per i malati di epatite C. Fino a pochi anni fa lo standard di cura era costituito dalla associazione di interferone peghilato e ribavirina, che, pur consentendo la guarigione in una discreta percentuale di casi, provocava effetti collaterali in una quota non trascurabile di pazienti, di grado tale da comportare la sospensione prematura del trattamento nel 10-20% dei soggetti trattati. Nel 2011 sono stati commercializzati i primi antivirali ad azione diretta (DAA) appartenenti alla classe degli inibitori delle proteasi: bo-ceprevir e telaprevir che inibiscono la proteasi che determina il clivaggio fra i frammenti NS3 e NS4A della poliproteina virale. Il loro utilizzo prevedeva l'associazione con

interferone e ribavirina nei pazienti con epatite C di genotipo 1 (con l'esclusione dei pazienti con cirrosi scompensata). La loro efficacia, associata però ad effetti collaterali importanti che si aggiungevano a quelli dell'interferone e della ribavirina, e la commercializzazione dei nuovi antivirali ad azione diretta (DAA, direct acting antiviral) ne ha limitato l'utilizzo clinico; boceprevir non è più commercializzato a partire da agosto 2016; telaprevir è stato classificato in classe C SSN da marzo 2015.

Da gennaio 2014 sono stati commercializzati in Europa una lunga serie di DAA:

- **sofosbuvir**, inibitore nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B e prodotto dalla ditta americana Gilead Sciences (Sovaldi®);

- **simeprevir** (Janssen-Cilag-Olysio®) che appartiene alla stessa classe di boceprevir e telaprevir;

- **daclatasvir** (BMS-Daklinza®) inibitore della proteina NS 5A;

- l'associazione precostituita di **sofosbuvir** + **ledipasvir** (inibitore della proteina NS 5A (Gilead Sciences-Harvoni®).

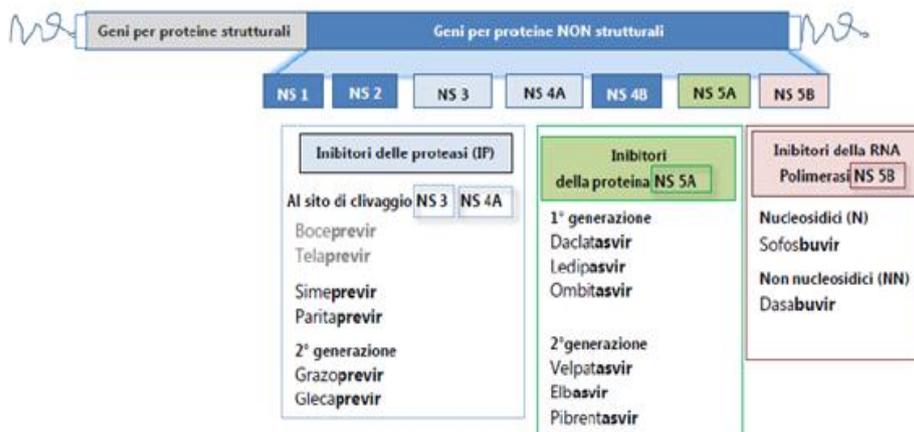
- l'associazione precostituita di **paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®)** da associare quando necessario a dasabuvir (AbbVie- Viekira Pak). Paritaprevir condivide il meccanismo d'azione con simeprevir ed è boosterato con ritonavir; ombi-tasvir appartiene alla stessa classe di daclatasvir e ledipasvir. **Dasabuvir** è un inibitore non nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B.

- a luglio 2016 è stata commercializzata l'associazione precostituita di **elbasvir** (inibitore della proteina NS5A) + **grazoprevir** (inibitore delle proteasi) della Merck-Sharp- Dome (Zepatier®);

- a maggio 2017 è stata commercializzata l'associazione precostituita di **sofosbuvir** + **velpatasvir** (inibitore della proteina NS5A della Gilead Sciences (Epclusa®). Si tratta del primo farmaco pangenotipico disponibile.

- ad ottobre 2017 è stata commercializzata l'associazione precostituita **glecaprevir** + **pibrentasvir** (inibitore delle proteasi + inibitore della proteina NS5A) della AbbVie (Maviret®). Si tratta di un'ulteriore associazione di farmaci pangenotipica.

La figura 1.9.1.1 schematizza la classificazione dei DAA sulla base del loro meccanismo d'azione.



(Figura 1.9.1.1)

In base ai risultati degli studi clinici attualmente disponibili i regimi terapeutici a base di questi farmaci sembrano consentire la guarigione (definita come risposta virale sostenuta, o SVR) in un'alta percentuale di casi (fino ad oltre il 90%), variabile a seconda del genotipo, del grado di fibrosi e della progressione della epatopatia. Inoltre, tali regimi sembrano essere al tempo stesso più tollerabili e sicuri rispetto a quelli contenenti gli inibitori delle proteasi della precedente generazione (boceprebvir e telaprevir). La possibilità di utilizzare combinazioni di DAA senza l'aggiunta di interferone e in alcuni casi anche di ribavirina, aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione, riduce la tossicità della terapia e ne aumenta la compliance. Ciò consente di trattare efficacemente anche i genotipi più difficili ed i pazienti maggiormente compromessi compresi quelli che non hanno risposto a regimi a base di interferone o che non lo tollerano o non possono assumerlo per la presenza di controindicazioni (AISF 2014). I nuovi regimi permettono, inoltre, in alcune categorie di pazienti, trattamenti di durata minore.

### **1.9.2 I criteri di utilizzo dei DAA (Direct Acting Antiviral)**

Prima di iniziare il trattamento è necessario stadiare la malattia epatica determinando il grado di fibrosi. I pazienti cirrotici devono essere identificati poiché il loro regime terapeutico deve essere adeguato.

Hanno indicazione al trattamento tutti i neo-diagnosticati e i pazienti già trattati che hanno l'infezione.

Le Agenzie europee hanno definito i criteri di utilizzo di questi farmaci e negoziato il prezzo in rapporto alle modalità tipiche di ognuno dei sistemi sanitari nazionali.

Nel nostro paese AIFA ha deliberato che la prescrizione dei nuovi DAA a carico del SSN deve essere effettuata da parte di centri specificamente individuati dalle Regioni, attraverso il Registro web based.

Nella GU 75 del 30 marzo 2017 AIFA ha pubblicato i nuovi criteri di eleggibilità, allargando di fatto il trattamento a carico SSN a tutti i portatori di epatite cronica HCV positivi, a prescindere dal grado di fibrosi. Ad oggi non sono stati definiti a livello nazionale criteri di priorità per l'accesso ai trattamenti.

**Criterio 1:** Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.

**Criterio 2:** Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immuno-soppressione.

**Criterio 3:** Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).

**Criterio 4:** Epatite cronica con fibrosi META-VIR F3 (o corrispondente Ishack).

**Criterio 5:** In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.

**Criterio 6:** Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

**Criterio 7:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishack) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

**Criterio 8:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishack) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

**Criterio 9:** Operatori sanitari infetti.

**Criterio 10:** Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.

**Criterio 11:** Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

Il trattamento deve essere considerato senza ritardo nei seguenti casi:

- pazienti con fibrosi significativa (METAVIR score F2 o F3) o cirrosi (METAVIR score F4), inclusa la cirrosi scompensata;
- pazienti con manifestazioni extra-epatiche clinicamente significative (per esempio vasculite sintomatica associata a crioglobulinemia mista HCV-correlata, nefropatia da immunocomplessi HCV-relati e linfoma non-Hodgkin a cellule B);
- pazienti con infezione recidivante dopo trapianto epatico;
- pazienti a rapido rischio di evoluzione della malattia epatica a causa di comorbilità (co-infezione HBV, diabete)
- individui ad alto rischio di trasmettere il virus: tossicodipendenti per via iniettiva, omosessuali con pratiche sessuali ad alto rischio, donne in età fertile che desiderano avere un bambino, pazienti emodialitici, carcerati.

Generalmente il trattamento non è raccomandato in pazienti con un'aspettativa di vita limitata, a cause di comorbidità non correlate al fegato.

Dal 2018 , grazie all' efficacia virologica, la maneggevolezza, la sicurezza e la tollerabilità, i regimi basati sui DAA, sono la migliore opzione nei pazienti non cirrotici (e in quelli con cirrosi compensata Child A) e scompensata (Child B e C), inclusi i pazienti neo-trattati e già precedentemente trattati con IFN-a peghilato e ribavirina e/o sofosbuvir. Le indicazioni dipendono dal genotipo/sottotipo, la severità della patologia epatica e/o la pregressa terapia.

Le combinazioni IFN-free rappresentano opzioni valutabili per ogni genotipo/sottotipo.

Per convenzione, i regimi terapeutici iniziano con combinazioni pangnotipiche a dosi fisse, seguite da combinazioni genotipo-specifiche.

#### ***1.9.2.1 Trattamento dell'epatite C cronica nei pazienti non cirrotici o con cirrosi compensata (Child-Pugh A)***

I pazienti neo-trattati e precedentemente trattati senza cirrosi o con cirrosi compensata (Child- Pugh A) possono essere trattati o con una combinazione a dose fissa di sofosbuvir e velpatasvir per 12 settimane, o una combinazione a dose fissa di glecaprevir e pibrentasvir per 12 settimane, senza testare il genotipo (grado di raccomandazione B1). Se la cirrosi può essere esclusa da mezzi diagnostici non invasivi in pazienti naïve, la combinazione glecaprevir-pibrentasvir può essere somministrata per sole 8 settimane (grado di raccomandazione A1).

**Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).**

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir.

(Tabella 1.9.2.1.1)

### 1.9.2.2 *Trattamento dell'epatite C cronica nei pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B o C)*

I pazienti con cirrosi scompensata dovrebbero essere trattati in centri con facile accesso al trapianto epatico e strettamente monitorati durante la terapia, con possibilità di interromperla qualora peggiorasse lo scompenso (grado di raccomandazione A1). I pazienti candidati al trapianto, dovrebbero essere trattati il prima possibile.

I regimi IFN-free sono l'unica opzione terapeutica in pazienti HCV o con coinfezione-HIV con cirrosi scompensata (Child-Pugh B o C), con o senza indicazione al trapianto epatico (grado di raccomandazione A1).

I regimi contenenti inibitori di proteasi, sono controindicati in pazienti con cirrosi scompensata (grado di raccomandazione A1). In tabella (Tabella 1.9.2.2.1) sono indicate le combinazioni farmacologiche somministrabili.

**Table 8. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).**

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk	12 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

*(Tabella 1.9.2.2.1)*

## **2. MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA TERRITORIO-OSPEDALE**

Il progetto gestionale deve avere alla base un PDTA (Percorso Diagnostico- Terapeutico- Assistenziale)

Il PDTA è un macroprocesso che comprende l'intera gestione del problema salute:

- si articola sia sulla componente Ospedaliera che su quella Territoriale;
- si tratta di piani in cui intervengono varie discipline e varie professionalità dedicati ad una specifica categoria di pazienti;
- l'attuazione è valutata mediante indicatori di processo e di esito.

Un PDTA parte dalle linee guida validate che descrivono un percorso ideale, il quale va contestualizzato nella realtà organizzativa.

### **2.1 Diagnosi precoce: “case finding”**

Uno dei compiti del medico di medicina generale nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico del virus dell'epatite C è la precoce identificazione e screening, attraverso la ricerca degli anticorpi anti-HCV, dei soggetti a rischio, ovvero i cosiddetti “case finding”. Bisogna ricordare che gli anticorpi possono risultare negativi nelle fase precoce della malattia o nei pazienti fortemente immunodepressi. Essendo la via di contagio parenterale, rientrano nelle categorie a rischio di infezione:

- Tossicodipendenti (attivi o che lo siano stati in passato)
- Consumatori di droghe per via inalatoria
- Emodializzati
- Persone sottoposte a procedure invasive mediche, odontoiatriche o estetiche (tatuaggi) in ambienti a basso standard di sterilizzazione dello strumentario
- Personale sanitario
- Persone emotrasfuse o sottoposte a trapianto d'organo prima degli anni '90

- Emofilici che abbiano ricevuto emoderivati prima degli anni '90
- Familiari e partner sessuali di soggetti con infezione da HBV/HCV
- Bambini nati da madri con infezione da HBV o HCV
- Carcerati
- Soggetti con infezione da HIV
- Soggetti con attività sessuale promiscua o con precedenti malattie sessualmente trasmesse
- Immigrati provenienti da aree ad alta endemia di infezione da HCV (Egitto, Pakistan, Afghanistan, Medio Oriente)

Accanto a queste categorie, **la ricerca dei virus dell'epatite C deve essere effettuata nei soggetti con:**

- Transaminasi alterate in almeno 2 occasioni
- Malattia epatica da altra causa (alcol, sindrome metabolica, malattie autoimmuni)
- Donne in gravidanza
- Prima di intraprendere trattamenti con farmaci immunosoppressivi.

## **2.2 Inquadramento virologico di I livello e definizione dei pazienti da inviare al medico specialista**

In caso di riscontro di positività degli anticorpi anti-HCV è indicato completare l'inquadramento diagnostico mediante la ricerca di HCV-RNA quantitativo al fine di dimostrare l'attività dell'infezione.

*In assenza di attiva replicazione virale (HCV-RNA negativo), la positività degli anticorpi anti-HCV è indicativa di pregresso contatto con il virus. E' da sottolineare che gli anticorpi anti-HCV non costituiscono una memoria immunologica protettiva e il soggetto è potenzialmente a rischio di re-infezione. La negatività dell'HCV-RNA deve essere confermata nel tempo (almeno due determinazioni a 12 e a 24 settimane\*).*

*In presenza di attiva replicazione virale (HCV-RNA positivo), il MMG ha il compito di inviare il paziente allo specialista Epatologo per completare l'inquadramento diagnostico per l'ulteriore caratterizzazione dell'infezione, la stadiazione della malattia e impostare il successivo iter di monitoraggio o terapeutico.*

E' utile inviare il soggetto allo specialista unitamente a:

- esami bioumorali di danno e funzionalità epatica (transaminasi, g-GT, fosfatasi alcalina, protidogramma, bilirubina totale e frazionata, INR, emocromo, la viremia quantitativa (HCV-RNA) e il genotipo);
- ecografia dell'addome superiore recente (<6 mesi). L'ecografia epatica potrebbe essere eseguita direttamente dallo specialista in occasione della 1° visita, in relazione alle differenti realtà locali.

### **2.3 “Counselling”**

Il riscontro di un'infezione da HCV ha spesso un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, legato alla “paura” di una patologia evolutiva ma asintomatica (dunque scarsamente controllabile) e alla percezione della condizione di “essere infetto e potenzialmente contagioso”.

Ruolo fondamentale del MMG è quello di guidare il paziente ad una consapevole gestione del proprio problema.

E' necessario a tal scopo:

- spiegare come l'infezione non è necessariamente causa di malattia epatica. Qualora questa sia presente, illustrare quali sono i rischi evolutivi, la necessità di monitoraggio periodico e le possibilità terapeutiche;

- informare sui fattori che possono favorire una più rapida progressione della malattia, motivando il paziente, ove necessario, a modificare le abitudini alimentari e lo stile di vita;
- educare al corretto uso di farmaci e altri prodotti da banco (preparati di erboristeria; integratori, ecc) a potenziale effetto epatotossico.
- educare alla gestione del rischio infettivo.

E' noto che la presenza di cofattori di danno epatico (alcol, obesità, diabete, insulino-resistenza, dislipidemia) sia in grado di accelerare la progressione del danno virus-indotto, riduca le possibilità di successo terapeutico, incrementi il rischio di epatocarcinoma e non ultimo possa condizionare l'eleggibilità al trapianto di fegato.

Prioritario è motivare il paziente *all'astensione da tutte le bevande alcoliche* (vino, birra, aperitivi, superalcolici) ed è sempre opportuno consigliare una *dieta varia ed equilibrata*.

*In caso di sovrappeso*, dislipidemia o accertata insulino-resistenza, motivare il paziente a ridurre l'introito di carboidrati a rapido assorbimento (dolci, pane, pasta, succhi di frutta o altre bevande zuccherate, frutta) e cibi grassi di origine animale.

*Qualora il calo ponderale da raggiungere sia importante*, è opportuno indirizzare il paziente ad un nutrizionista ed effettuare una valutazione cardiovascolare.

Contestualmente è necessario motivare il paziente alla pratica costante di *un'attività fisica aerobica compatibile* con le proprie condizioni cliniche generali (nuoto, bicicletta, corsa o anche passeggiate a passo veloce per 40-45 min 2-3 volte/settimana).

Il MMG ha il compito di aiutare paziente e conviventi ad affrontare razionalmente il rischio infettivo, evitando eccessivi allarmismi ma al contempo correggendo eventuali comportamenti a rischio.

Il HCV si trasmette per contatto diretto di sangue, che può essere però misconosciuto, come può avvenire attraverso oggetti da taglio personali.

Il rischio di infezione per il virus HCV nel caso di rapporti sessuali monogami è molto basso.

Pertanto, è opportuno:

- evitare l'uso promiscuo di oggetti potenzialmente infetti, quali forbicine, rasoi o altre oggetti personali da taglio;
- praticare tatuaggi e piercing in ambienti non controllati
- rapporti sessuali non protetti con partner multipli o potenzialmente ad elevato rischio di infezione, ecc..
- Inoltre, è importante consigliare le seguenti vaccinazioni:
- I pazienti con epatite da HCV non esposti a HBV devono effettuare la vaccinazione anti-epatite B.
- Tutti i soggetti con epatite da HCV devono effettuare lo screening per epatite A (HAV IgG) ed in caso di mancata esposizione devono effettuare la vaccinazione anti-epatite A.
- I pazienti con cirrosi epatica, se non presenti controindicazioni specifiche, devono essere sottoposti a vaccinazione stagionale contro l'influenza e vaccinazione anti-pneumococcica.

L'azione di counseling del MMG deve essere estesa anche a familiari e conviventi. I familiari/conviventi di soggetti con infezione da HCV devono essere sottoposti a screening sierologico.

## **2.4 Gestione condivisa con lo specialista epatologo**

La definizione della fase d'infezione, la stadiazione della malattia e l'impostazione del successivo iter di monitoraggio o terapeutico sono responsabilità dello specialista Epatologo, che deve condividere le scelte con il MMG.

*L'indicazione al trattamento antivirale e la definizione del programma terapeutico devono essere poste dallo specialista Epatologo, tenendo in considerazione il rischio individuale di progressione di malattia, le probabilità di successo terapeutico legate alla disponibilità attuale e futura di farmaci antivirali e, non ultimo, le condizioni generali del paziente e le comorbidità eventualmente presenti.*

*Il MMG deve informare lo specialista Epatologo riguardo lo stato di salute generale del paziente, con particolare riferimento a patologie extra-epatiche (cardiache, metaboliche, renali, psichiatriche), alle terapie in corso assunte ed alla presenza di condizioni personali o familiari che possano influire negativamente sull'aderenza al programma diagnostico-terapeutico.*

*Lo specialista Epatologo deve informare con regolarità ed in maniera esaustiva il MMG sulla situazione clinica del paziente utilizzando i sistemi disponibili nella realtà locale (referti scritti, sistemi informatici integrati, ecc). E' altresì importante che si stabilisca sin dall'inizio un canale di comunicazione diretto e rapido tra lo specialista Epatologo e il MMG (via mail o telefono).*

### 2.4.1 Ruolo dello specialista epatologo

Compito dell'epatologo sarà stadiare la patologia prima di iniziare il trattamento, attraverso la determinazione della "liver stiffness" (fibrosi epatica) mediante fibroscan.

Il Fibroscan è un apparecchio molto simile ad un ecografo, che attraverso una sonda, poggiata sulla parete toracica, tra gli spazi intercostali, invia al fegato delle onde elastiche. La velocità di propagazione di queste onde attraverso il tessuto epatico viene elaborata da un calcolatore, che fornisce in tempo reale una stima quantitativa dell'elasticità/rigidità del fegato. L'esame è indolore, dura circa 5-10 minuti (Figura 2.4.1.1).



(Figura 2.4.1.1)

Il fibroscan valuta la fibrosi del fegato misurandone la sua durezza che viene espressa in kPa. Il dispositivo misura la rigidità di una sezione cilindrica tessuto epatico di 4 cm di lunghezza e di 1 cm di diametro che si trova ad una profondità di 2.5 cm al di sotto della superficie cutanea. Queste dimensioni sono all'incirca 100 volte maggiori di un campione bioptico standard e dunque più rappresentative dell'intero parenchima, consentendo così di ridurre l'errore di campionamento.

La tabella (Tabella 2.4.1.1) mostra la correlazione fra i valori di "liver stiffness" espressi in KPa ottenuti mediante Fibroscan e gli stadi di fibrosi secondo il **Metavir** e l'**Ishak score** ottenuti attraverso una biopsia epatica standard.

<b>METAVIR<sup>1</sup></b> <b>(con biopsia)</b>	<b>ISHAK<sup>2</sup></b> <b>(con biopsia)</b>	<b>FIBROSCAN<sup>3,4</sup></b>
<b>F0</b>	<b>S0</b>	<b>Inferiore a 5 Kpa</b>
<b>F1</b>	<b>S1</b>	<b>Inferiore a 7 Kpa</b>
<b>F2</b>	<b>S2, S3</b>	<b>Inferiore a 10 Kpa</b>
<b>F3</b>	<b>S4, S5</b>	<b>Uguale o superiore a 10 Kpa</b>
<b>F4</b>	<b>S6</b>	<b>Uguale o superiore a 13 Kpa</b>

(Tabella 2.4.1.1)

I pazienti di pertinenza specialistica comprendono:

- Pazienti con infezione da HCV nel periodo di inquadramento diagnostico (definizione della fase dell'infezione e stadiazione dell'epatopatia);
- Pazienti con epatite da HCV in attesa di iniziare un trattamento antivirale;
- Pazienti con epatite da HCV coinfecti con HDV e/o HBV e/o HIV;
- Pazienti con epatite da HCV durante il trattamento antivirale e nei 6 mesi di follow-up post-terapia;
- Pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (ad esempio, crioglobulinemia sintomatica);
- Pazienti con cirrosi scompensata, ovvero che abbiano presentato almeno un episodio di ascite, encefalopatia epatica, ittero, sanguinamento digestivo;
- Pazienti con epatocarcinoma.

## 2.4.2 Ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG)

I pazienti che devono essere seguiti prevalentemente dal MMG sono:

- Paziente con epatite cronica HCV che abbia eradicato l'infezione dopo terapia antivirale;
- Pazienti con epatopatia cronica HCV che per età e presenza di comorbidità non hanno indicazione a trattamento antivirale;
- Pazienti con cirrosi compensata.

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze e della ricerca farmacologica, è auspicabile che, anche in assenza di modificazioni del profilo di malattia, *i pazienti con epatite virale con cadenza annuale e cirrosi epatica compensata con cadenza semestrale effettuino una visita specialistica*, al fine di rivalutare lo stadio e le caratteristiche della malattia e/o riconsiderare le eventuali indicazioni terapeutiche.

Al MMG è affidato inoltre il monitoraggio **del paziente con epatite da HCV che abbia ottenuto l'eradicazione del virus (HCV RNA negativo) dopo terapia antivirale, mediante esami di controllo annuali:**

- Controllo annuale di transaminasi, HCV-RNA;
- ecografia addome per i primi 2 anni dal termine della terapia antivirale, poi non vi è indicazione ad ulteriori controlli.

*In presenza di cause concomitanti di danno epatico e/o evoluzione fibro-cicatriziale della malattia (epatite cronica con setti fibrotici e cirrosi), il paziente dovrà continuare il monitoraggio epatologico sulla base del programma diagnostico-terapeutico impostato dallo specialista Epatologo e il programma di sorveglianza ecografica per epatocarcinoma.*

## **2.5 Sorveglianza per epatocarcinoma nel paziente con epatopatia cronica da HCV**

La sorveglianza per epatocarcinoma (HCC) deve essere effettuata in quanto costo-efficace nelle seguenti categorie di pazienti:

- Pazienti con cirrosi in classe A o B di Child-Pugh;
- Pazienti con cirrosi in classe C di Child-Pugh in attesa di trapianto di fegato;
- Pazienti non-cirrotici con epatite cronica da HCV e fibrosi epatica  $\geq$  F3 Metavir (o  $\geq$ 10 Kpa all'elastografia [Fibroscan]);
- Pazienti con epatite cronica HBV o HCV, trattati con successo (viremia negativa a 6 mesi dal termine del trattamento), ma appartenenti a una delle categorie sopra elencate prima dell'inizio del trattamento.

Condizione essenziale per tutte le categorie di pazienti sopra elencate e quella di non presentare controindicazioni al trattamento radicale o palliativo efficace dell'epatocarcinoma.

La sorveglianza deve basarsi sull'impiego dell'*ecografia epatica ripetuta ogni 6 mesi*.

## **2.6 Follow- up della terapia**

La recente immissione in commercio dei farmaci antivirali ad azione diretta contro il virus HCV (DAA) ha sostanzialmente modificato l'approccio terapeutico dell'epatite da HCV. La disponibilita di schedule terapeutiche senza Interferone, dotate di elevata efficacia e gravate da pochi effetti collaterali, pone oggi indicazione al trattamento di una gran parte dei soggetti con epatite cronica da HCV e consente il trattamento di pazienti in passato

esclusi alla terapia in ragione dell'età avanzata, dello stadio evoluto di malattia (cirrosi) o della presenza di comorbidità (prevalentemente di natura psichiatrica e cardiologica).

Dato l'alto tasso di risposta virologica sostenuta (SVR12) atteso con questi regimi, è indispensabile una verifica a 12 settimane (grado di raccomandazione B1). Pazienti con comportamenti ad alto rischio e a rischio di re-infezione, dovrebbero essere testati per la SVR12 e in seguito con scadenza annuale. (grado di raccomandazione B1).

I pazienti in trattamento con inibitori delle proteasi possono manifestare rash cutaneo o fotosensibilità, di entità generalmente lieve/moderata, e vanno pertanto istruiti circa la necessità di mantenere una buona idratazione della pelle, evitando l'esposizione diretta al sole specie nel periodo estivo e nelle ore più calde.

Tenuto conto dell'elevata potenza antivirale dei suddetti farmaci, ma anche della loro breve emivita, al fine di garantire la massima efficacia del trattamento e ridurre il rischio di selezione di virus mutanti resistenti è necessario supportare il paziente affinché rispetti le modalità e gli orari di assunzione della terapia.

### 3. PARTE SPERIMENTALE

#### 3.1 Obiettivi

1. Percorso clinico-diagnostico-terapeutico ed assistenziale per l'infezione da virus C.
2. Definizione del ruolo di medico di medicina generale e dello specialista-epatologo.
3. Valutazione della risposta virologica.

#### 3.2 Casistica

Tra Marzo e Novembre 2018, sono stati reclutati 90 soggetti HCV positivi (40 uomini e 50 donne) su oltre 4000 pazienti della provincia di Potenza (Brienza e paesi limitrofi) inclusi in un programma di valutazione per fattori di rischio ed afferenti agli ambulatori di medicina generale, di età compresa tra i 26 e gli 88 anni (età media 64 anni) (Tabella 3.2.1, Figura 3.4.1; Figura 3.4.2).

	<b>Numero pazienti</b>	<b>Età media (anni)</b>
<b>Maschi</b>	40	61
<b>Femmine</b>	50	66
<b>Totale</b>	90	64

(Tabella 3.2)

### 3.3 Metodi

Lo screening dei pazienti è stato effettuato mediante la ricerca sierologica degli anticorpi anti- HCV (metodica ELISA).

I pazienti HCV (+) hanno eseguito la determinazione della viremia (HCV-RNA - PCR Real Time) e del genotipo.

La determinazione del grado di fibrosi è stata realizzata con il Fibroscan (Kpa) presso il centro di epatologia dell'UOC di Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza attraverso la cooperazione del medico di medicina generale e dello specialista epatologo.

I pazienti eleggibili sono stati avviati al trattamento antivirale sulla base dei criteri del documento di programmazione dell'AIFA.

La scelta del trattamento è stata discussa e condivisa tra il medico di medicina generale e lo specialista epatologo.

Il trattamento antivirale pangenotipico è stato selezionato (glecaprevir+ pibrentasvir 100/40 mg) sulla base dei costi, dell'efficacia e della sicurezza. (Maviret® 4000 euro; Zepatier® 6000; Epclusa® euro 8500 ).

La durata del trattamento (8 settimane o 12 settimane) è condizionata dal grado della fibrosi (F3 -8 ww; F4-12 ww).

La valutazione della risposta virologica al trattamento è avvenuta a fine trattamento e dopo 12 settimane dall'interruzione della terapia.

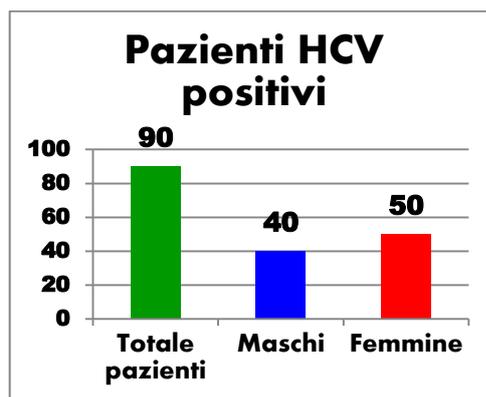
La valutazione della variazione del grado della fibrosi indotta dall'eradicazione del virus è programmata a 12 mesi dalla sospensione della terapia con il Fibroscan.

### 3.4 Risultati

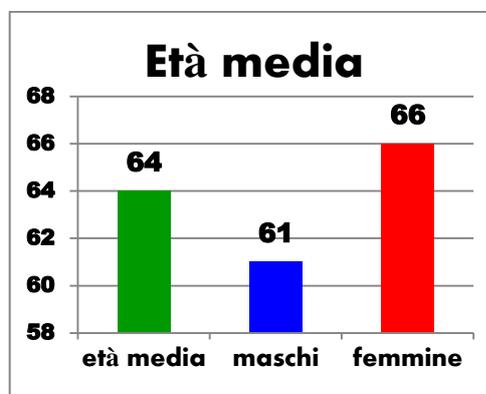
Il nostro studio dimostra che:

1. Nella nostra casistica il numero delle donne infette è più elevato rispetto agli uomini (50 vs 40) (Figura 3.4.1);
2. La prevalenza dell'infezione da virus C aumenta con l'età (dopo i 60 anni abbiamo riscontrato la % più elevata) (Figura 3.4.3);

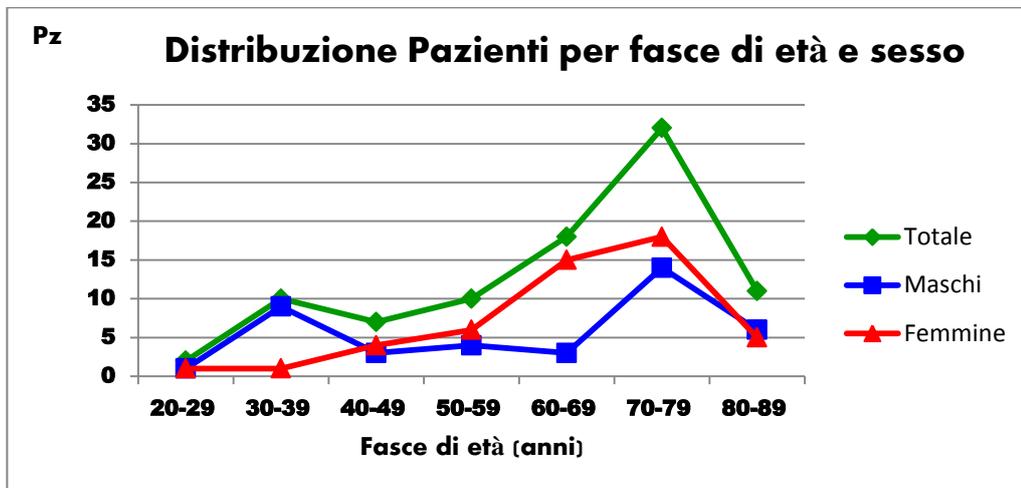
3. L' infezione da virus C nella fascia di età (20 - 40 aa) prevale nel sesso maschile, mentre nella fascia di età (50-80 aa) prevale nel sesso femminile (Figura 3.4.3);
4. Il genotipo 1 è il più rappresentato (Figura 3.4.4);
5. Il grado di fibrosi (F4) è prevalente (31%) (> nelle donne) (Figura 3.4.5) (Figura 3.4.6);
6. Il 69% dei pazienti esegue una short-therapy (8 ww) ed il 31% un long-therapy (12 ww) (Tabella 3.4.1.);
7. La risposta virologica sostenuta è del 100% in entrambi le schedule di trattamento (Figura 3.4.7) (Figura 3.4.8);
8. La safety dei farmaci antivirali è stata assoluta; le interazioni con altri medicinali sono state assenti.



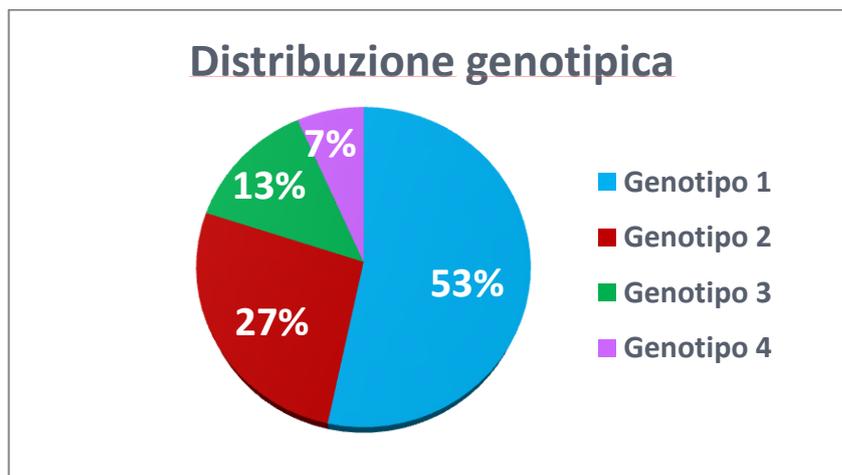
(Figura 3.4.1)



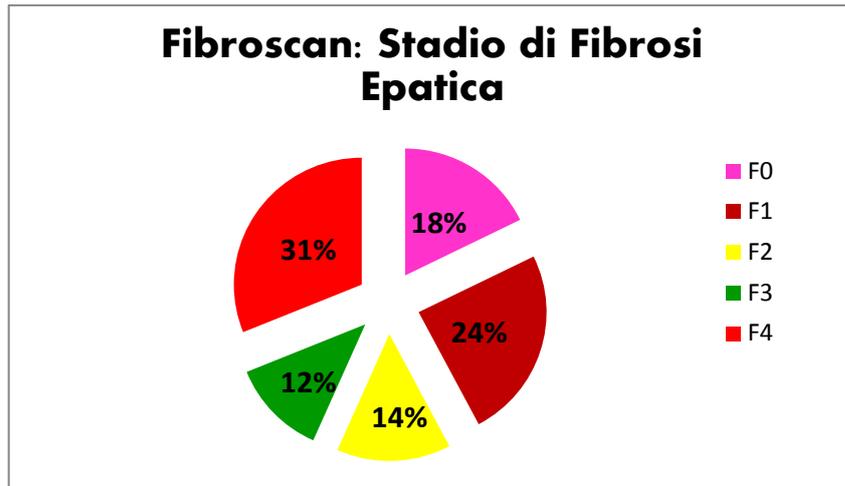
(Figura 3.4.2)



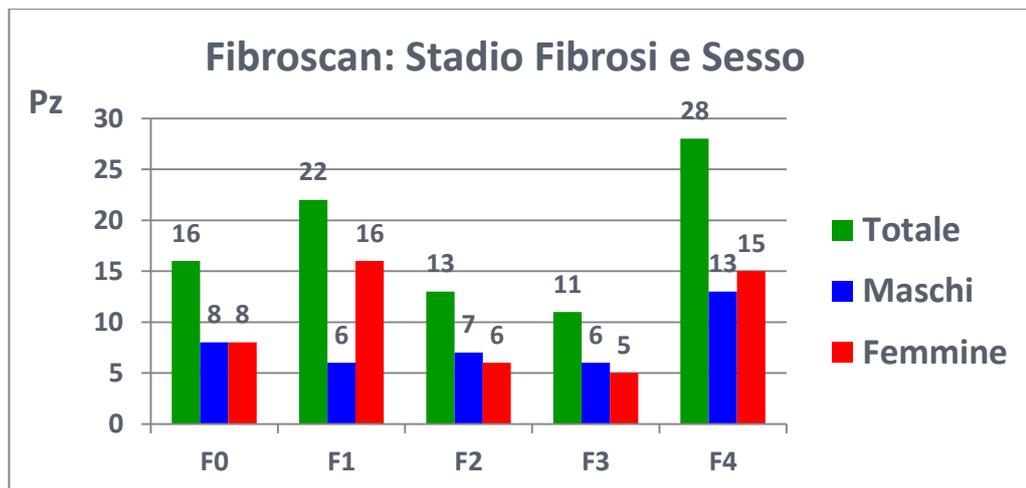
(Figura 3.4.3)



(Figura 3.4.4)



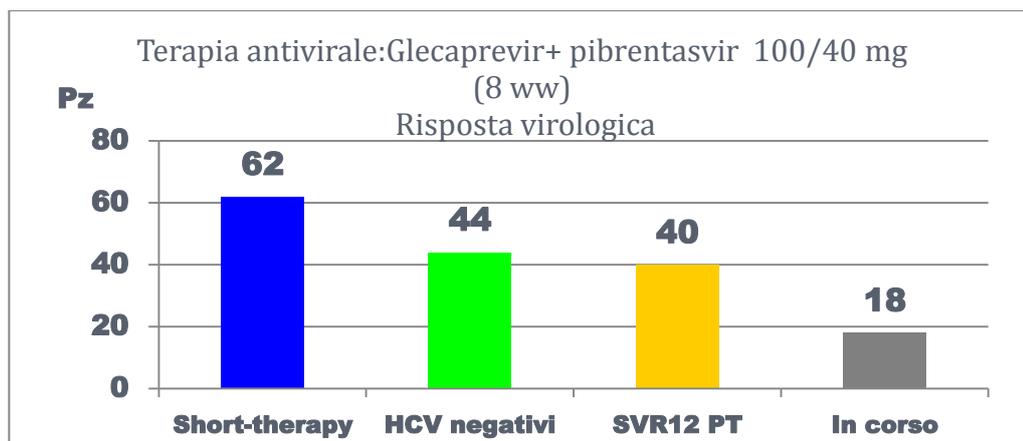
(Figura 3.4.5)



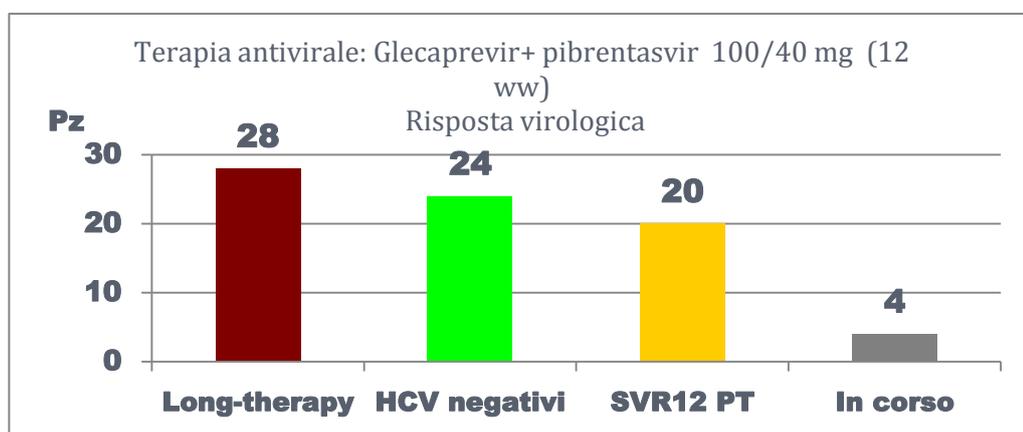
(Figura 3.4.6)

	Short-therapy	Long-therapy
<b>Durata (settimane)</b>	8	12
<b>Numero pz</b>	62	28

(Tabella 3.4.1)



(Figura 3.4.7)



(Figura 3.4.8)

### 3.5 Discussione

Il modello organizzativo utilizzato nello studio dimostra che ancora oggi esistono numerosi casi di infezione non diagnosticata.

La difficoltà principale è ancora oggi l'accesso al test sierologico per le persone a "rischio".

Il peso organizzativo e gestionale dell'infezione non può gravare esclusivamente sulle strutture ospedaliere soprattutto in regioni in cui esistono difficoltà di accesso per la tipologia del territorio. La medicina generale con un

ruolo proattivo è parte integrante di un modello organizzativo efficace, efficiente e sostenibile.

La prevalenza del virus C nelle fasce della popolazione di età più avanzata dimostra che in tale ambito è giustificato un intervento di sanità pubblica più articolato ed intensivo. E' verosimile che si tratti dell'epilogo di infezioni pregresse come dimostra la gravità della fibrosi.

La diagnosi precoce e l'intervento terapeutico con i nuovi farmaci ad attività antivirale diretta (DAA) hanno dimostrato che la storia naturale di un' infezione gravata da complicanze gravi ed esose per il sistema sanitario nazionale può essere cambiata.

Gli attuali farmaci ad attività pangenotipica ed interferon-free hanno abbattuto la barriera del genotipo e della carica virale e superato i gravi effetti collaterali delle terapie precedenti.

Il successo delle terapie virologiche di breve durata (8 e 12 ww) ed il contenimento dei costi hanno reso sostenibili le cure e ampliato la platea dei potenziali pazienti eleggibili come dimostrato dal recente documento dell'AIFA.

## 4. CONCLUSIONI

- Il modello proposto è in grado non solo di individuare i casi «sommersi» di infezione da virus C, ma di garantire un percorso diagnostico- terapeutico adeguato ed efficace;
- I nuovi farmaci antivirali (DAA) mostrano un'efficacia totale, anche negli stadi avanzati di fibrosi epatica (F4) ed un profilo di sicurezza elevato (non abbiamo registrato effetti avversi);
- I nostri dati, che rispecchiano quelli in letteratura, dimostrano che è possibile cambiare la storia naturale di una condizione morbosa gravata da elevata morbilità e mortalità;
- Si auspica che questo progetto pilota possa estendersi a tutta la Regione, aprendo la strada verso lo sviluppo delle Reti quali sistemi interconnessi per la salute, con l'obiettivo di «garantire ai cittadini la migliore qualità assistenziale assicurando equità di accesso e prestazioni efficaci sulla salute» come già previsto dalle politiche regionali. (DCR 317 del 24 luglio 2012-Piano regionale integrato della salute e dei servizi alla persona e alla comunità 2012 – 2015).

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis, 2016–2021
2. Piano Nazionale Per La Prevenzione Delle Epatiti Virali da virus B e C (PNEV)- 25 ottobre 2015
3. Definizione del percorso diagnostico-terapeutico (PDTA) per la gestione delle infezioni croniche da virus dell'epatite C (DGR 399/2013)
4. Revisione a cura del coordinamento epidemiologico Seieva (Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta)  
<http://www.epicentro.iss.it>
5. Vrieliak H, van der Poel CL et al - Look.back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components - Lancet 1995;345:95-96 (10)
6. George B, Schreiber DSc - The risk of transfusion-transmitted viral infections – The New England Journal of Medicine 1996;334(26):1685-90
7. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition
8. Ridzon R, Gallagher K et al - Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury - New England Journal of Medicine 1997;336:919-922

9. Puro V, Petrosillo N et al - Occupational hepatitis C virus infection in Italian health care workers - American Journal of Public Health 1995;85:1272-1275
10. Chiaramonte M, Stroffolini T et al - Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case control study in Italy - Journal of Hepatology 1996;24:129-34
11. Dodig M, Tavill AS. Hepatitis C and human immunodeficiency virus: clinical issues in coinfections. J Clin. Gastroenterol. 2001; 33: 367-374. [52] Hagan H, Des Jarlais DC. Hiv and HCV infection among injecting drug users. Mount Sinai J Med 2000; 67: 423-428.
12. Mario Rizzetto. L'epatite non A non B (tipo C). Caleidoscopio 1991.
13. Moradpour D, Penin F and Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol 2007; 5:453-463.
14. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L et al. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. J Virol 2006; 80:6964-6972.
15. Rachel H. Westbrook, Geoffrey Dusheiko. Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology 2014 vol. 61 j S58–S68;
16. Hugo R. Rosen, M.D. Chronic Hepatitis C Infection. The New England Journal of Medicine 2011;364:2429-38;
17. Jay H. Hoofnagle - Course and out come of Hepatits C - Hepatology 2002;36:S21-S29

18. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR et al - Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus - *The Journal of Experimental Medicine*, 2000;191:1499-1512.
19. Alberti A, Morsica G, Chemello L et al. Hepatitis C viremia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992; 340: 697-698.
20. Vaquer P, Canet R, Llompart A et al. Histological evolution of chronic hepatitis C. Factors related to progression. *Liver* 1994; 14:265-269.
21. Benvegnu' L, Pontisso P, Cavalletto D et al. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25:211-215.
22. Honda M, Kaneko S, Sakai A et al. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 1144-51.
23. Patrice Cacoub, Laura Gragnani, Cloe Comarmond, Anna Linda Zignego. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease* 46 (2014) S165–S173;
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 461–511;
25. Barbara Coco, Paolo Caraceni, Marco Marzioni ,Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi , Enzo Ubaldi. Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra Medico di Medicina

Generale e Specialista Epatologo del paziente con epatite cronica da virus dell'epatite B e virus dell'epatite C. Documento AISF-SIMG 12 maggio 2015.

26. Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica della Regione Emilia-Romagna. Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Aggiornamento maggio 2018