

EPATITE C E INNOVAZIONI TERAPEUTICHE

Al 65° Congresso annuale dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), svoltosi a Boston, sono stati presentati i dati di una nuova, potente, multi-genotipica combinazione di antivirali ad azione diretta di seconda generazione per il trattamento dell'epatite C: grazoprevir, inibitore della proteasi, ed elbasvir, inibitore dell'NS5A. Utilizzati insieme in monosomministrazione quotidiana hanno evidenziato altissimi tassi di risposta virologica a 12 settimane, su una popolazione che comprendeva pazienti 'difficili' come quelli con cirrosi, co-infetti con HIV o con precedente fallimento alla terapia.

In questo dossier, un inquadramento generale sulle caratteristiche e l'epidemiologia dell'epatite C seguito da un approfondimento, attraverso la voce di esperti, sulle novità terapeutiche.

Epatite C: cosa c'è da sapere

L'epatite C è un'inflammatione del fegato causata da un virus denominato *Hepacavirus* (HCV) che, attraverso l'attivazione del sistema immunitario, provoca la morte delle cellule epatiche (necrosi epatica). Le cellule epatiche distrutte dal virus sono sostituite da un tessuto di cicatrizzazione, con la comparsa di noduli e di cicatrici che determinano la perdita progressiva della funzionalità del fegato. Come la B, infatti, anche l'epatite C può cronicizzare, trasformandosi in una patologia di lunga durata¹. A seguito del contagio, circa il 60-70% degli individui diventa portatore cronico del virus². Ciò significa che anche un'incidenza relativamente modesta dell'infezione contribuisce ad alimentare efficientemente il pool dei portatori cronici del virus.

Altri cofattori, come sovraccarico di ferro, steatosi epatica (accumulo intracellulare di trigliceridi), obesità e diabete possono contribuire a una progressione più rapida della fibrosi. Una volta che tale tessuto sostituisce gran parte

della componente sana del fegato, l'epatite si evolve in cirrosi epatica, con grave compromissione delle sue attività.

Le caratteristiche del virus

L'*Hepacavirus* responsabile dell'epatite C è stato identificato nel 1989, attraverso tecniche di biologia molecolare che hanno isolato un singolo clone di DNA complementare, ma la sua esistenza era stata già stata scoperta negli anni Settanta, poiché determinava una forma di epatite chiamata, infatti, non-A, non-B. Successivamente sono state identificate sette varianti virali dell'HCV, con diverso genotipo, numerate da 1 a 7, e oltre 90 subtipi, nominati con lettere.

Il genotipo 1, responsabile di circa il 60% delle infezioni globali e diffuso prevalentemente nel Nord America (1a) e in Europa (1b)², ha dimostrato di essere il più difficile da trattare con successo.

Le sette varianti sono diversamente distribuite nel mondo e rispondono in modo differente alle terapie antivirali: la definizione del genotipo è, infatti, fondamentale per determinare correttamente il tipo e la durata del regime terapeutico.

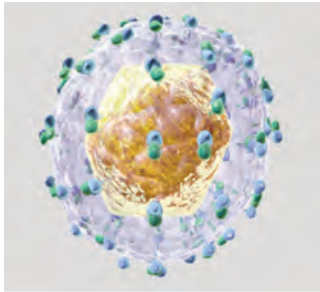
Il virus può persistere anche in sistemi extracellulari extraepatici, grazie alla sua abilità di mutare l'assetto antigenico e sfuggire all'attacco del sistema immunitario dell'ospite infettato.

La sua diffusione in Italia e nel mondo

L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone positive al virus dell'epatite C.

Circa il 3% della popolazione italiana è entrato in contatto con l'HCV e il 55% dei soggetti con HCV è infettato dal genotipo 1³.

Nel nostro Paese i portatori cronici del virus sono circa 1,6 milioni, di cui 330.000 con cirrosi epatica: oltre 20.000 persone muoiono ogni anno per malattie croniche del fegato (due persone ogni ora) e, nel 65% dei casi, l'epatite C risulta causa unica o concausa dei danni epatici. A livello regionale il Sud è il più colpito: in



Epatite C: molecola del virus.



Epatite C: replicazione virale.

Campania, Puglia e Calabria, per esempio, nella popolazione ultrasettantenne la prevalenza dell'HCV supera il 20%⁴.

Nel mondo si stima che siano circa 180 milioni le persone che soffrono di epatite C cronica⁵, di cui intorno ai 4 milioni in Europa² e altrettanti negli Stati Uniti: più del 3% della popolazione globale. I decessi causati nel mondo da complicanze epatiche correlate all'HCV sono più di 350.000 ogni anno¹.

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.

Negli ultimi 20 anni l'incidenza è notevolmente diminuita nei Paesi occidentali, per una maggior sicurezza nelle trasfusioni di sangue e per il miglioramento delle condizioni sanitarie; tuttavia, in Europa l'uso di droghe per via endovenosa è diventato il principale fattore di rischio per la trasmissione di HCV.

Le vie di trasmissione

La condivisione di aghi o siringhe è a tutt'oggi il maggior fattore di rischio di contrarre la malattia. Ma non è il solo. Altri fattori includono il tatuaggio e il *body piercing* eseguiti in ambienti non igienicamente protetti o con strumenti non sterilizzati; la trasmissione dell'infezione per via perinatale al proprio figlio; la trasfusione di sangue non sottoposto a screening; tagli/punture con aghi/strumenti infetti in contesti ospedalieri; ma anche la condivisione dei dispositivi per l'assunzione di droghe inalabili e di spazzolini dentali o spazzole da bagno contaminati, se utilizzati in presenza di minime lesioni della cute o delle mucose.

Anche se l'epatite C non è facilmente trasmissibile attraverso i rapporti sessuali, rapporti non protetti, anche con più partner, sono associati a un rischio maggiore di contrarre l'HCV¹.

La manifestazione della patologia

La fase acuta dell'infezione del virus dell'epatite C decorre quasi sempre in modo asintomati-

co⁶, tanto che la patologia è definita un silent killer; appena contratta l'infezione, il paziente può soffrire febbre, senso di stanchezza, inappetenza, dolore di stomaco, urine scure, ittero, nausea e vomito, dolori ai muscoli e alle giunture, mancanza di concentrazione, ansia e depressione. Generalmente questi sintomi passano e per molti anni la malattia non dà segni.

La cronicizzazione dell'epatite, che si verifica in più del 70% dei pazienti, si manifesta con transaminasi elevate o fluttuanti e con l'insorgenza della fibrosi.

Le complicanze

L'epatite C è la causa principale delle cirrosi, dei tumori al fegato, dei trapianti di fegato e dei decessi di malati di AIDS. Infatti, soprattutto nelle persone tossicodipendenti, l'infezione dell'HCV è spesso associata a quella dell'HIV: il 20% delle persone positive all'HCV è coinfecta con l'HIV. Entrambi i virus usano RNA per veicolare il loro codice genetico, anche se appartengono a due famiglie differenti e hanno strategie di replicazione e sopravvivenza diverse.

La cronicizzazione dell'epatite C può comportare la formazione di varici nell'esofago e nello stomaco, che rompendosi causano emorragie; l'ingrossamento della milza, con conseguente anemia, calo dei globuli bianchi e delle piastrine; l'ittero, per l'accumulo nel sangue del pigmento bilirubina; l'accumulo di liquido nell'addome (ascite) con eventuale infezione; la riduzione nella funzione urinaria, con concomitante aumento della creatinina e dell'azotemia. Inoltre, le sostanze tossiche che il fegato non riesce più a smaltire possono riversarsi nel sangue e arrivare al cervello, determinandone un cattivo funzionamento, che può iniziare con uno stato confusionale e arrivare fino al coma (encefalopatia epatica).

La diagnosi

Non sempre le analisi del sangue di routine sono in grado di identificare l'infezione da HCV: se si ritiene di essere esposti al rischio del virus è bene consultare il proprio medico curante.

Sono quattro i test diagnostici utilizzati:

Prevalenza dell'infezione da HCV in Europa, dati 2010 (fonte EpaC).



NOTE

1. World Hepatitis Alliance (WHA): Hepatitis B and C: risk, prevention and treatment. http://www.worldhepatitisalliance.org/Libraries/Documents/Hepatitis_B_C_Risks_Prevention_and_Treatment_Patient_Leaflet.sflb.ashx (05.04.12).
2. World Health Organization (WHO): Hepatitis C guide. <http://www.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf> (02.04.12).
3. Dati EpaC Associazione Onlus: http://www.epac.it/Notizie/default.asp?id=890&id_n=5379 (05.04.12).
4. Dati EpaC Associazione Onlus. <http://www.epatitec.info/default.asp?id=743> (05.04.12).
5. Ghany M et al: AASLD practice guidelines: diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009; 49, 4: 1335-1374.
6. Institute of Medicine of the National Accademies: Hepatitis C and liver cancer: a national strategy for prevention and control of hepatitis B and C, January 11, 2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Hepatitis-and-Liver-Cancer-A-National-Strategy-for-Prevention-and-Control-of-Hepatitis-B-and-C.aspx> (02.04.12).

1. test dell'alanina aminotransferasi (Alt) e dell'aspartatotransaminasi (Ast): l'aumento di questi due specifici enzimi, conosciuti anche come GPT (transaminasi glutammico-piruvica) e il GOT (transaminasi glutammico-ossalacetica) segnala la presenza del virus nel sangue;
2. test Elisa e Risa: misurano i livelli degli anticorpi specifici prodotti dall'organismo in risposta all'attacco del virus;
3. test PCR: individua il materiale genetico del virus in campioni biologici, una volta determinata la presenza di anticorpi nel sangue;
4. test RFLP: determina i genotipi del virus, analizzando direttamente la sequenza genomica o tramite una tecnica detta dell'ibridazione inversa.

Una volta diagnosticata, può essere eseguita una biopsia sul tessuto epatico, per determinare il grado d'infiammazione del fegato, l'eventuale presenza di fibrosi e lo stadio della malattia.

La terapia

Gli obiettivi terapeutici primari sono: inattivare il virus, bloccare la progressione della malattia,

combattere i sintomi e prevenire il tumore al fegato. Il corrente *Standard of Care* (SOC) si fonda sulla cosiddetta "terapia duplice", una combinazione tra interferone (standard o pegilato) associato all'analogo nucleosidico ribavirina.

Le dosi e la durata del trattamento dipendono dal genotipo virale. Attualmente è stata resa disponibile per i pazienti con epatite C genotipo 1 una "terapia triplice", ovvero la combinazione di SOC più un inibitore della proteasi, come boceprevir, che consente l'eradicazione del virus mediante un innovativo meccanismo d'azione.

Il vaccino

A tutt'oggi non esiste un vaccino per l'epatite C, soprattutto perché il virus è veloce e aggressivo, e quando si replica cambia in continuazione, riuscendo ad eludere il sistema immunitario dell'organismo. Ai pazienti affetti da epatite C viene però consigliata la vaccinazione contro le epatiti di tipo A e di tipo B, per scongiurare il sovrapporsi di infezioni che accelererebbero la compromissione del fegato, fino a renderla irreversibile. ■ ML