



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



La gestione clinica del paziente con epatite cronica C

Linee Guida EASL 2011
Gruppo interdisciplinare epatiti virali

Anastasio Grilli

UO Universitaria Malattie Infettive
Dipartimento Medico

-15 Marzo 2012-

Diagnosi di epatite C (I)

- È essenziale una raccolta dettagliata dei **dati anamnestici ed obiettivi** (A2) e i pazienti devono essere interrogati sul **consumo di alcolici** (A1).
- La diagnosi di infezione da HCV si basa sul riscontro degli anticorpi **anti - HCV** con test immuno-enzimatico e di **HCV-RNA** con test molecolare ad alta sensibilità (A1). Per la diagnosi di epatite C acuta, occorre utilizzare il test per HCV-RNA, poiché HCV-RNA appare prima che siano rilevabili gli anticorpi anti-HCV (A2).
- I pazienti con epatite acuta che risultino anti-HCV positivi e HCV-RNA negativi devono ripetere i test dopo qualche settimana (B2).

Diagnosi di epatite C (II)

- La positività per anti - HCV e per HCV RNA non è in grado di distinguere un'epatite C acuta da una epatite C cronica riacutizzata o da un'epatite acuta da altre cause in un soggetto con epatite C cronica (B2).
- L'epatite cronica C deve essere dimostrata dalla presenza sia di anticorpi anti - HCV che di HCV - RNA. (A1)
- Nei pazienti immunosoppressi, ove sia presente epatite e non siano rilevabili gli anticorpi anti-HCV, può essere necessario ricercare HCV - RNA (B2).

Counselling (I)

- In caso di infortunio con ago contaminato da HCV, il paziente deve essere testato per HCV RNA entro 4 settimane. La ricerca degli anticorpi anti-HCV e il dosaggio delle ALT devono essere effettuati dopo 12 e 24 settimane (B2).
- I pazienti con epatite C non devono condividere con altri oggetti che possono veicolare il sangue come rasoi, forbici, spazzolini da denti o aghi (A1).
- Il personale sanitario deve essere testato per anti-HCV. Il personale HCV RNA positivo deve evitare l'attività con aumentato rischio di punture accidentali o di abrasione della pelle o delle mucose (C2).
- I familiari dei pazienti HCV positivi devono essere testati almeno una volta con ricerca di anti-HCV (C1).

Counselling (II)

- L'uso del preservativo nei rapporti sessuali è raccomandato solo per le persone con comportamenti sessuali promiscui e per i maschi omosessuali (A1).
- Chi utilizza droghe deve essere educato sulle vie di trasmissione di HCV e testato regolarmente per anti-HCV. Devono essere messi a disposizione aghi sterili (B2).
- Il parto cesareo non è raccomandato per prevenire la trasmissione verticale da madri HCV-positive. I bambini nati da madri HCV-positive devono essere testati per HCV RNA a 1 mese dalla nascita, poiché gli anti-HCV sono trasmessi passivamente dalla madre e possono persistere nel sangue del neonato per diversi mesi. Alle madri con epatite cronica C può essere consentito l'allattamento al seno, purché siano negative per HIV e non usino droghe e.v. (B2).
- I pazienti con epatite cronica C devono essere vaccinati per HBV e HAV (B2).

Obiettivi della terapia

- Lo scopo della terapia (*interferone alfa pegilato + ribavirina*) è **l'eradicazione del virus HCV** (A1).
- L'obiettivo della terapia è il raggiungimento della **risposta virologica sostenuta (SVR)** (A1). Una volta ottenuta, la SVR equivale alla **guarigione** dall'infezione in più del 99% dei pazienti (A1).
- Per valutare le probabilità di ottenere la SVR, è necessario il controllo dei livelli di HCV RNA a 4, 12 e 24 settimane di terapia (B2).

Assetto pre – terapeutico (I)

- La rilevazione e la **quantificazione dell'HCV RNA** devono essere effettuate tramite un test sensibile (con limite inferiore di sensibilità pari o inferiore a 50 IU/ml), possibilmente con un test real – time PCR, e i livelli di HCV RNA devono essere espressi in UI/ml (C1).
- La relazione causale tra infezione da HCV e malattia epatica deve essere dimostrata (B1).

Assetto pre – terapeutico (II)

- La gravità della malattia epatica deve essere stabilita prima dell'inizio della terapia (B1). Di particolare importanza l'identificazione dei pazienti con cirrosi, essendo differente la prognosi e la probabilità di risposta alla terapia, ed essendo richiesta sorveglianza per HCC (A1).
- Potendo la malattia progredire pur essendo i livelli di ALT persistentemente normali, la valutazione della gravità di malattia deve essere eseguita a prescindere dei valori di ALT (B2).

Assetto pre – terapeutico (III)

- La valutazione della **fibrosi epatica** è importante nella pianificazione diagnostico-terapeutica dei pazienti con epatite cronica C (A1).
- La **biopsia epatica** resta il test di scelta per valutare il grado di infiammazione e lo stadio di fibrosi (A2).
- L'elastografia epatica (**Fibroscan**) può essere utilizzata per valutare la fibrosi nei pazienti con epatite cronica C (A2). I test non invasivi sui marker sierici possono essere indicati per identificare i pazienti con fibrosi significativa (punteggio METAVIR F2–F4) (A2).L'uso combinato di diversi test sierici o di elastografia epatica e un test sierico aumenta l'accuratezza diagnostica e diminuisce la necessità di ricorrere alla biopsia (C2).

Assetto pre – terapeutico (IV)

- **Il genotipo virale** deve essere determinato prima dell'inizio della terapia antivirale ed è determinante sul dosaggio della ribavirina e sulle decisioni terapeutiche (A1).
- La determinazione del **polimorfismo genetico per IL28** può essere di aiuto nel valutare le probabilità di risposta di un paziente al trattamento con interferone pegilato e ribavirina (B2).

Controindicazioni alla terapia (I)

- I pazienti con **controindicazioni assolute** allo *standard of care* non devono ricevere il trattamento (A1):
- Depressione non controllata
- Psicosi
- Epilessia
- Malattie autoimmuni non controllate
- Cirrosi scompensata
- Donne in gravidanza o coppie che non vogliono adottare una contraccezione efficace
- Gravi patologie concomitanti, come ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca, diabete mal controllato, BPCO

Controindicazioni alla terapia (II)

- Le **controindicazioni relative** al trattamento sono:
- Valori ematologici anormali (emoglobina < 13 g/dl per gli uomini e < 12 g/dl per le donne, neutrofili < 1.500/mm³, piastrine < 90.000/mm³, creatininemia > 1,5 mg/dl)
- Malattia coronarica significativa
- Malattia tiroidea non trattata
- I pazienti con cirrosi scompensata di norma non devono essere trattati; tuttavia, il trattamento può essere preso in considerazione, in centri specializzati e sotto stretto monitoraggio, per i pazienti con malattia epatica avanzata (cirrosi Child B), i cui parametri laboratoristici si mantengano al di sopra dei valori raccomandati.

Indicazioni al trattamento: chi trattare?

- Il trattamento deve essere preso in considerazione in **tutti i pazienti naïve con malattia compensata (A2)**.
- Il trattamento deve essere iniziato a breve nei **pazienti con fibrosi avanzata (METAVIR F3-F4)** e fortemente preso in considerazione nei pazienti con fibrosi moderata (METAVIR F2) (B2).

Trattamento di prima linea dell'epatite cronica C: quali raccomandazioni? (I)

- Lo **standard of care** per l'epatite cronica C è la combinazione di **interferone alfa pegilato** e **ribavirina** (A1).
- Le molecole che possono essere usate in combinazione con la ribavirina sono 2: *IFN pegilato alfa 2a* (180 µg/sett) *IFN pegilato alfa 2b* (1,5 µg/kg/sett).
- Sebbene l'efficacia delle due molecole sia ancora dibattuta, attualmente non ci sono prove definitive che una delle due debba essere preferita all'altra come terapia di prima linea.

Trattamento di prima linea dell'epatite cronica C: quali raccomandazioni? (II)

- La *ribavirina* deve essere prescritta a una dose di 15 mg/kg/die per i genotipi 1, 4 e 6 e alla dose fissa di 800 mg/die per i genotipi 2 e 3 (A2).
- I pazienti con genotipo 2 o 3 e con fattori che al *baseline* suggeriscano una diminuzione delle probabilità di risposta, devono ricevere la *ribavirina* secondo il peso corporeo, alla dose di 15 mg/kg/die (C2).

Monitoraggio della terapia (I)

- I pazienti trattati con *IFN pegilato e ribavirina* devono essere valutati almeno a **4 e 12 settimane dall'inizio della terapia**, e successivamente almeno **ogni 12 settimane fino al termine della terapia** per verificare l'efficacia del trattamento e la presenza di effetti collaterali;
- I test real-time PCR per dosaggio HCV-RNA, con un limite inferiore di sensibilità più basso di 10 – 20 UI/ml, sono i migliori strumenti per il monitoraggio della terapia (B1).

Monitoraggio della terapia (II)

- Il livello basale alto o basso di viremia è utile nell'indirizzare le decisioni terapeutiche (B2). Il miglior cut – off di tale valore è compreso tra 400,000 e 800,000 UI/ml (C2).
- Durante la terapia, la misurazione dell' HCV-RNA deve essere seguita a 4, 12 e 24 settimane per guidare le decisioni terapeutiche (A2). È necessario valutare la risposta virologica alla fine della terapia e la SVR 24 settimane dopo il termine (A1).
- L'eventuale tossicità della terapia deve essere valutata 2 e 4 settimane dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, ogni 4-8 settimane (C2).

Terapia guidata dalla risposta virologica (I)

- La durata della terapia deve essere relazionata alla risposta virologica durante il trattamento alle settimane 4 e 12, ed eventualmente anche alla 24 settimana. La probabilità di ottenere la SVR è direttamente proporzionale al tempo necessario per la scomparsa di HCV RNA (B1).
- Il trattamento, per tutti i genotipi virali, deve essere sospeso a 12 settimane se HCV RNA mostra una riduzione inferiore a 2 log₁₀ UI/ml e a 24 settimane se HCV RNA è ancora rilevabile (50 UI/ml) (B1).

Terapia guidata dalla risposta virologica (II)

- Nei pazienti che raggiungono la RVR (HCV RNA non rilevabile a 4 settimane) e con una bassa carica virale pre-trattamento (< 400.000 – 800.000 UI/ml), può essere considerata la terapia per 24 settimane (genotipi 1 e 4) o 12 – 16 settimane (genotipi 2 e 3). Se tuttavia sono presenti fattori predittivi negativi di risposta (fibrosi avanzata/cirrosi, sindrome metabolica, insulino resistenza, steatosi epatica), le evidenze di un'uguale efficacia della terapia breve sono insufficienti (B2).
- I pazienti che ottengono una “early virological response” (**EVR**), ovvero quando HCV RNA è rilevabile a 4 settimane ma non rilevabile a 12, devono essere trattati per 48 settimane indipendentemente dal genotipo virale e dalla viremia basale (C2).

Provvedimenti per aumentare le probabilità di successo terapeutico (I)

- L'aderenza completa all'INF pegilato e alla ribavirina è essenziale per aumentare le probabilità di ottenere una SVR (A1).
- Il peso corporeo influenza negativamente la risposta all'INF pegilato e alla ribavirina (A2). La riduzione del peso corporeo nei pazienti sovrappeso prima dell'inizio della terapia può aumentare le probabilità di ottenere la SVR (C2). Vi è una associazione tra insulino – resistenza e fallimento terapeutico (B2). I farmaci sensibilizzatori dell'insulina non mostrano una provata efficacia nell'aumentare le probabilità di SVR nei pazienti con insulino resistenza (C2).

Provvedimenti per aumentare le probabilità di successo terapeutico (II)

- È necessario effettuare counselling con i pazienti affinché si astengano dall'uso di alcol durante la terapia antivirale (C1).
- *L'eritropoietina ricombinante (EPO)* può essere somministrata quando i livelli di emoglobina scendono al di sotto di 10 g/dl, per evitare una riduzione della dose di ribavirina o una interruzione (C2).

Provvedimenti per aumentare le probabilità di successo terapeutico (III)

- Non vi è evidenza che la neutropenia che si verifica durante la terapia con INF pegilato e ribavirina sia associata a frequenza maggiore di episodi infettivi (C1), o che l'uso del fattore stimolante le colonie granulocitiche (*G-CSF*) riduca il rischio di infezioni e/o aumenti le percentuali di SVR (B1).
- I pazienti con storia e/o segni di depressione devono essere visti da uno psichiatra prima dell'inizio della terapia (C2). I pazienti che sviluppano depressione durante la terapia devono essere trattati con *farmaci antidepressivi*. In pazienti selezionati, una terapia preventiva con farmaci antidepressivi riduce l'incidenza di depressione durante la terapia, senza avere alcuna influenza sul raggiungimento della SVR (B2).

Ritrattamento dei pazienti senza SVR a *INF pegilato e ribavirina* (I)

- I pazienti con infezione da HCV genotipo 1 che non hanno eradicato HCV nella terapia precedente con INF pegilato e ribavirina devono generalmente non essere ritrattati con lo stesso schema terapeutico (A2). È possibile considerare per il ritrattamento uno schema con *INF-a pegilato, ribavirina e un inibitore delle proteasi* appena sia disponibile.
- I pazienti senza SVR a una precedente terapia con INF-a pegilato e ribavirina possono essere ritrattati con INF-a pegilato e ribavirina se hanno una indicazione urgente alla terapia, e/o se vi è evidenza di una esposizione inadeguata a INF-a pegilato o ribavirina durante il primo ciclo di terapia per aggiustamenti dei dosaggi o per scarsa aderenza (C2).

Ritrattamento dei pazienti senza SVR a *INF pegilato e ribavirina* (II)

- I pazienti con infezione da HCV genotipo non 1, con fallimento della precedente terapia con INF-a senza o con ribavirina, possono essere ritrattati con INF-a pegilato e ribavirina, non essendo a breve disponibili altre opzioni (B2). La terapia di mantenimento con una bassa dose di INF-a pegilato non è raccomandata (A1).

Trattamento dei pazienti con malattia epatica severa

- I pazienti con cirrosi compensata possono essere trattati in assenza di controindicazioni, per prevenire complicanze a breve o medio termine (A1). È necessario un monitoraggio assiduo e la gestione degli effetti collaterali, specialmente di quelli correlati all'ipertensione portale e all'ipersplenismo. I fattori di crescita sono particolarmente utili in questo gruppo di pazienti (C2). I pazienti con cirrosi devono essere controllati con regolarità per HCC, indipendentemente dalla SVR (B1).

Trattamento di casi particolari (I)

- Le indicazioni al trattamento nei **pazienti coinfecti HIV – HCV** sono identiche a quelle dei pazienti con monoinfezione da HCV (B2). Lo stesso regime con INF pegilato deve essere utilizzato sia per i pazienti co-infetti con HIV sia per i pazienti non infetti da HIV, ma la ribavirina deve essere sempre dosata in base al peso del paziente (B2). Nei pazienti coinfecti HIV – HCV può essere richiesta una durata maggiore del trattamento (72 settimane per i genotipi 1 e 48 settimane per i genotipi 2 e 3) (B2). I pazienti coinfecti HIV – HCV devono essere trattati con INF-a e ribavirina, seguendo le stesse regole dei pazienti monoinfecti (B2).

Trattamento di casi particolari (II)

- Nei pazienti coinfecti HBV – HCV, se HBV replica a livelli significativi prima, durante o dopo l'eliminazione di HCV, è indicata la terapia anti-HBV con analoghi nucleosidici/nucleotidici (C2).
- I pazienti in emodialisi possono essere trattati in sicurezza con INF-a pegilato in monoterapia (A2). La terapia di combinazione con dosi individualizzate di ribavirina può essere presa in considerazione in pazienti selezionati (C2).

Trattamento di casi particolari

(III)

- I pazienti con HCV e insufficienza renale in fase terminale, in lista per trapianto di reni, devono essere sottoposti a terapia antivirale prima dell'operazione, visto il rischio aumentato di rigetto acuto dell'organo trapiantato (B2).
- L'assunzione regolare di **alcolici** deve essere fermamente sconsigliata (A1).
- Il trattamento di pazienti con uso attivo di sostanze illecite deve essere deciso su basi individuali e comunque discusso da un team multidisciplinare in affiancamento a esperti in problematiche d'abuso di sostanze (C2).

Trattamento di casi particolari (IV)

- Il trattamento di pazienti con uso di sostanze illecite in terapia sostitutiva (ad es.: Metadone) di mantenimento può essere effettuata in sicurezza da parte di un team multidisciplinare coinvolgente esperti in problematiche d'abuso di sostanze, e comporta solo una lieve riduzione della percentuale di SVR rispetto agli altri pazienti con HCV (B2).
- I pazienti con emoglobinopatie possono essere trattati con terapia di combinazione ma devono essere attentamente monitorati per la comparsa di effetti collaterali ematologici (C2).

Trattamento dell'epatite acuta C

- La monoterapia con INF pegilato (*INFa2a pegilato* o *INFa2b pegilato* per 24 settimane) è raccomandata nei pazienti con **epatite acuta C**, e permette **l'eradicazione virale in >90% dei pazienti** (B2).
- I pazienti che non rispondono devono essere ritrattati in accordo con gli standard of care per l'epatite cronica C (C2).

Prospettive per la triplice terapia con PEG-interferone, ribavirina e *inibitori delle proteasi* (I)

- I nuovi farmaci antivirali (**inibitori delle proteasi di HCV: boceprevir e telaprevir**) devono essere utilizzati solo in accordo con la scheda tecnica.
- **Potenziali problemi** che devono essere considerati nell'uso futuro degli inibitori delle proteasi in combinazione con INF pegilato e ribavirina:
- rapido emergere di **resistenza farmacologica**, particolarmente nei pazienti precedentemente non-responder, nei non aderenti e in coloro che non tollerano dosi ottimali di INF pegilato e ribavirina.

Prospettive per la triplice terapia con PEG-interferone, ribavirina e *inibitori delle proteasi* (II)

- Monitoraggio stretto di HCV RNA.
- Tassi di risposta inferiori nei pazienti con fibrosi avanzata.
- Necessità di stretta aderenza alle “stopping rules” per la terapia con antivirali o per tutta la terapia.
- **Effetti collaterali addizionali** (anemia e rash cutaneo grave).

Grazie per l'attenzione