

Epatite C

Cosa è l'Epatite C?

L'Epatite C è un'infezione 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 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 virus**². 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.

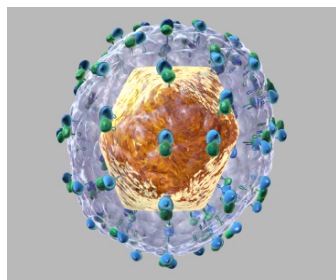
Quali sono le caratteristiche del virus dell'Epatite C?

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 scoperta negli Anni '70, poiché determinava una forma di Epatite chiamata, infatti, non-A, non-B. Successivamente sono state identificate sette varianti virali dell'HCV, con diverso genotipo, numerati da 1 a 7, e oltre 90 sub-tipi, nominati con lettere.

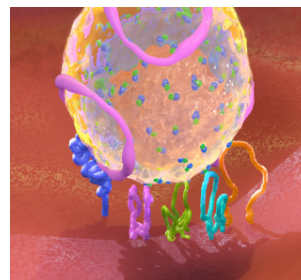
Il genotipo 1, responsabile di circa il 60% delle infezioni globali e diffuso prevalentemente nel Nord America (1a) e in Europa (1b)², ha dimostrato di essere il più difficile da trattare con successo.

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.



Molecola del virus dell'Epatite C



Replicazione virale

Quanto è diffusa l'Epatite C in Italia e nel mondo?

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

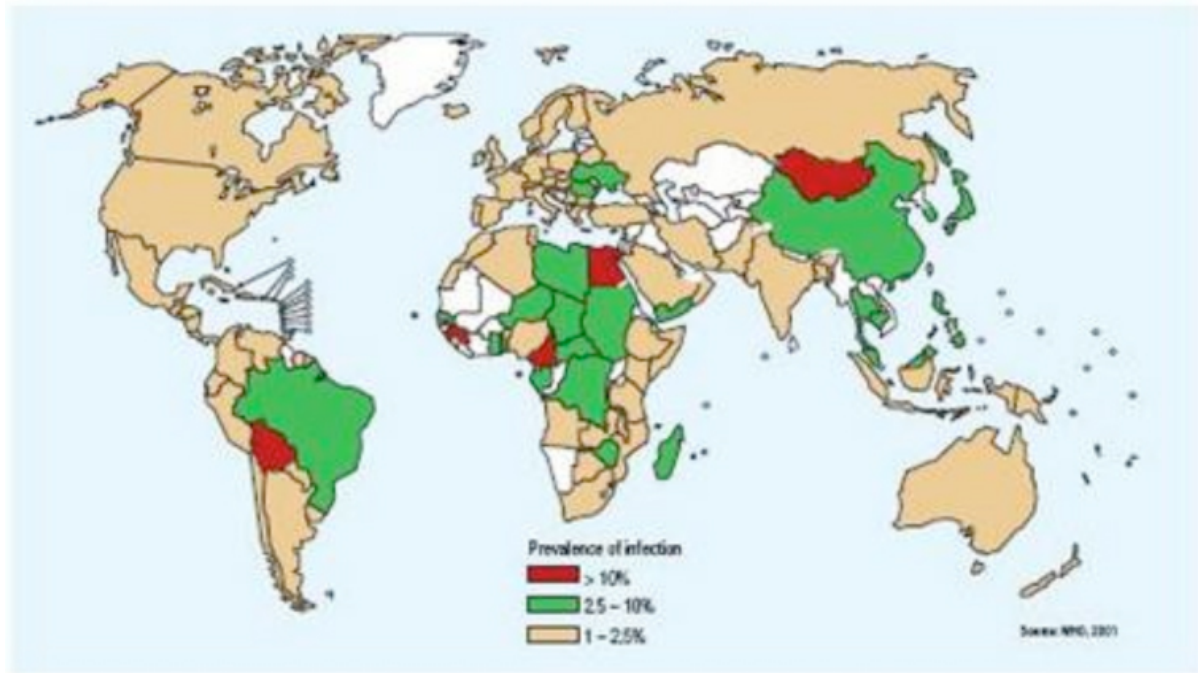
Circa il 3% della popolazione italiana è entrata in contatto con l'HCV e il 55% dei soggetti con HCV è infettata dal genotipo 1³.

Nel nostro Paese i portatori cronici del virus sono circa 1,6 milioni, di cui 330.000 con cirrosi epatica: circa 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 Campania, Puglia e Calabria, per esempio, nella popolazione ultra settantenne 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.



Prevalenza dell'infezione HCV nel mondo (Fonte EpaC)

Quali sono le vie di trasmissione del virus?

La condivisione di aghi o siringhe è a tutt'oggi il maggior fattore di rischio di contrarre la malattia¹. 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.

Come si manifesta la patologia?

La fase acuta dell'infezione del virus dell'Epatite C decorre quasi sempre in modo asintomatico⁶, 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 depressione¹. Generalmente questi sintomi passano e per molti anni la malattia non dà segni.

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

Quali sono le complicanze che produce?

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 positiva 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).

Come si esegue una corretta diagnosi di HCV?

Non sempre le analisi del sangue di routine sono in grado d'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 tipi di test diagnostici utilizzati:

- 1) **test dell'Alanina aminotransferasi (ALT) e dell'Aspartato transaminasi (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 (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) e Risa (Recombinant Immunoblot Assay)**: misurano i livelli degli anticorpi specifici prodotti dall'organismo in risposta all'attacco del virus;
- 3) **test PCR (Polymerase Chain Reaction)**: individua il materiale genetico del virus in campioni biologici, una volta determinata la presenza di anticorpi nel sangue;
- 4) **test RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)**: 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.

Lo Standard of Care: la “terapia duplice”

- Dalla fine degli anni Novanta, il trattamento dell'Epatite C cronica si basa sulla combinazione di due farmaci: interferone peghilato alfa (o peg-interferone), somministrato una volta a settimana per via sottocutanea e ribavirina, sotto forma di compresse o capsule quotidiane. L'efficacia di questo trattamento combinato varia da persona a persona e la durata del trattamento può variare dalle 24 alle 72 settimane.
- L'interferone alfa è una citochina naturalmente prodotta dall'organismo in risposta a un'infezione che induce la produzione di sostanze antivirali e attiva le cellule immunitarie in grado di distruggere il virus. La forma peghilata ha aumentato la sua efficacia e prolungato il suo effetto, tanto da poterne ridurre le somministrazioni.
- La ribavirina, un analogo sintetico del nucleoside guanosina, è un antivirale che inibisce la replicazione del virus, ma che da solo non basta per eliminare l'infezione. Somministrata insieme all'interferone provoca invece un'azione sinergica e un'amplificazione reciproca degli effetti.

La nuova frontiera: la terapia “triplice”

Sebbene la terapia combinata con peg-interferone e ribavirina abbia presentato un grande passo avanti nella lotta alla malattia, oltre il 50% dei pazienti non ricava significativi benefici dal trattamento. In particolare la terapia duplice sembra efficace nell'80-90% dei malati con virus di genotipo 2 e 3 e nel 50% di quelli con virus di genotipo 1.

La triplice terapia rappresenta il fronte più avanzato nella lotta all'Epatite C cronica con HCV di genotipo 1, il tipo più difficile da trattare: alla terapia standard (SOC) a base d'interferone alfa 2b peghilato e ribavirina, può finalmente essere aggiunto boceprevir, un inibitore della proteasi.

Boceprevir ha dimostrato di avere il potere di migliorare significativamente la Risposta Virologica Sostenuta (SVR) dei pazienti adulti con cirrosi che non abbiano mai seguito nessuna terapia o per i quali la terapia standard “duplice” non sia stata efficace.

Stroncare il virus alla radice: l'azione di boceprevir

A differenza delle terapie standard che potenziano il sistema immunitario umano delegando ad esso la risposta contro il virus, boceprevir attacca il virus stesso, impedendogli di replicarsi.

Boceprevir è infatti un rivoluzionario agente antivirale ad azione diretta che è in grado di interferire con la capacità di replicazione del virus dell'Epatite C di genotipo 1, inibendo la proteasi serinica NS3/4A.

La proteasi serinica NS3/4A è una delle sei proteine non strutturali del genoma dell'HCV ed è indispensabile per la replicazione del virus nella cellula infettata: tale genoma è infatti costituito da un filamento di RNA a polarità positiva con due regioni non codificanti alle estremità, i geni codificanti per le proteine strutturali localizzati nella porzione sinistra e quelli per le proteine non strutturali nella porzione di destra del genoma.

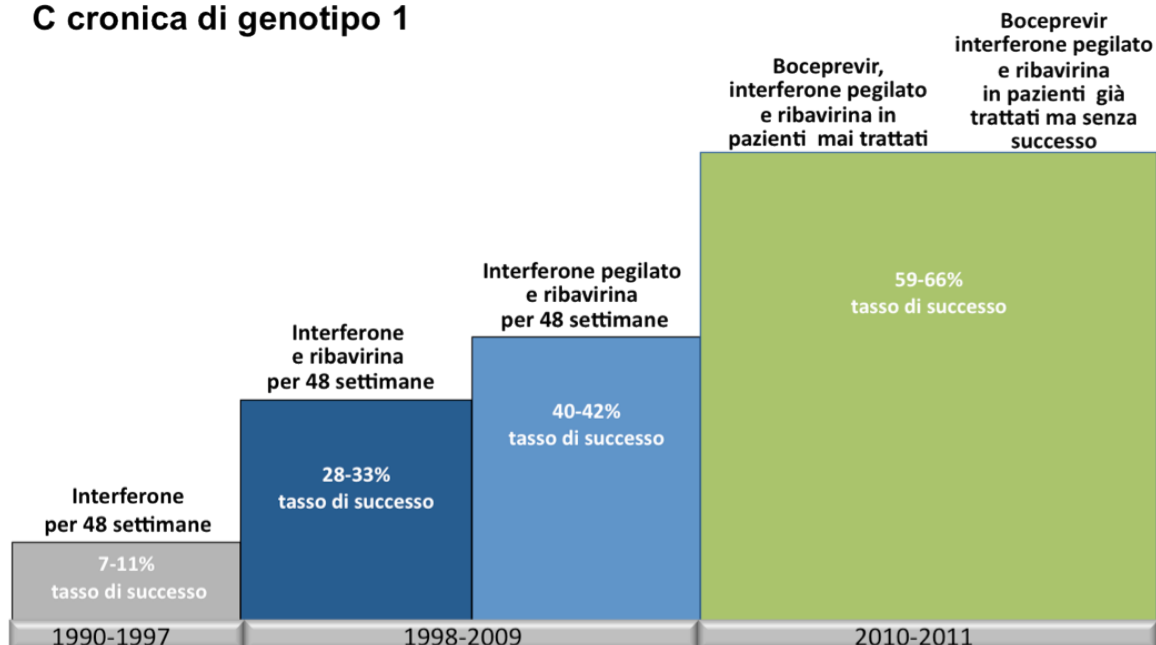
La strategia terapeutica della “triplice terapia”: il regime *lead-in*

La strategia terapeutica del boceprevir prevede un periodo di *lead-in*: per le prime quattro settimane i pazienti vengono trattati con la terapia duplice. Una volta accertato che il paziente risponde al trattamento viene aggiunto boceprevir. È stato infatti dimostrato che le concentrazioni di peg-interferone alfa-2b e di ribavirina raggiungono lo stato stazionario proprio alla quarta settimana: boceprevir viene quindi aggiunto quando il sistema immunitario del paziente è già stato attivato e la terapia di combinazione ha raggiunto i valori ottimali.

Questo approccio riduce notevolmente la probabilità di sviluppare resistenze ed è in grado di selezionare i pazienti *responder*, con conseguente risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale.

Gli studi clinici confermano che la terapia triplice (boceprevir+SOC) aumenta in misura sensibile la percentuale di Risposta Virologica Sostenuta (SVR), rispetto al trattamento standard.

Progressi nelle terapie del virus dell'Epatite C cronica di genotipo 1



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. *Hepatits C and Liver Cancer: A National Strategy fo 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).