

~~Dependente~~

~~Dott. Maria Elena~~

SC Gastroenterologia

AO Ordine Mauriziano

~~Clinica di Epato~~

~~di Torino~~

RACCOLTA DATI E STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA EPATOPATIA HCV POSITIVA TRATTATI CONSECUTIVAMENTE NEL NOSTRO OSPEDALE DAL 1992 AL 2012

L'infezione con il virus dell'epatite C (HCV) è la principale causa nei paesi occidentali ed in minor misura nel mondo intero, dell'epatite cronica , cirrosi, epatocarcinoma, trapianto di fegato e morte per epatopatia terminale.

L'infezione acuta con HCV è spesso asintomatica o mite, ma progredisce in infezione cronica in oltre il 50% dei casi. Gli indici di cronicizzazione variano notevolmente e sono influenzati sia da fattori legati all'ospite che al virus. Nel mondo si stima che esistano da 170 a 180 milioni di carriers cronici di HCV e la maggior parte di essi è asintomatica , quindi difficilmente identificabile

In Italia l'infezione cronica da HCV rappresenta una importante causa di morbosità e mortalità, costituendo la principale causa di cirrosi ed epatocarcinoma ed è tuttora l'indicazione maggiore al trapianto di fegato. Le stime attuali indicano il numero di portatori cronici di HCV in 1.5 milioni di soggetti HCV-RNA positivi con percentuali variabili (3-16%) e crescenti da nord a sud e con l'età

Nell'80% dei casi la malattia è del tutto asintomatica ed il tasso di cronicizzazione è sicuramente elevato e varia dal 50 al 90% in base ai co-fattori che influenzano notevolmente la storia naturale.

Il sesso, l'età, la modalità di infezione, le co-infezioni con altri virus , il sovraccarico di ferro, l'abuso di alcol giocano un ruolo fondamentale nel passaggio alla forma cronica.

Il sesso maschile, l'aver acquisito l'infezione oltre i 40 anni e mediante trasfusioni, un consumo di alcool > 50 g/die, ma non la carica virale o il genotipo, sono associati ad una progressione più rapida della malattia; nell'arco di 20-30 anni la cirrosi può insorgere nel 15-30% dei pazienti

I pazienti con cirrosi HCV correlata devono essere monitorati per le complicanze, fra le quali l'epatocarcinoma, che si sviluppa nell'1-3% di questi pazienti per anno, sanguinamento varici esofagee (40% dei pazienti), ascite (60% dei pazienti) ed encefalopatia portosistemica (circa 68%) nonché la comparsa di manifestazioni extraepatiche (sindrome crioglobulinemica; linfomi; sindrome secca; dermatopatie; tireopatie)

La cirrosi consente ad un alto numero di pazienti la sopravvivenza per 10 o più anni, allorché inizia il processo di scompenso, il tasso di sopravvivenza crolla drammaticamente. A causa del notevole intervallo di tempo fra infezione ed eventuale insorgenza della malattia, nonché della durata cronica della fase clinicamente manifesta si ritiene che il carico socio sanitario aumenterà nei prossimi 15-20 anni

Il virus dell'epatite C è un virus a RNA a singola elica appartenente alla famiglia delle Flaviviridae dotato di un alto indice di mutazioni che determina una notevole eterogeneità genomica che ha portato alla distinzione di sei diversi genotipi. 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 del genotipo 1, 2 e 3 copre oltre il 90% dei casi di infezione da HCV, mentre più frequente sta divenendo il riscontro dell'infezione da genotipo 4, diffusa in particolari etnie di immigrati.

La determinazione del genotipo virale può avere notevole rilevanza pratica, in quanto i vari genotipi presentano una diversa sensibilità alla terapia antivirale e la loro caratterizzazione costituisce un elemento importante nella decisione terapeutica e nelle scelte di gestione clinica come vedremo successivamente.

Nella malattia cronica da HCV l'obiettivo a breve termine della terapia è eradicare l'infezione da HCV con lo scopo di ridurre e arrestare la necroinfiammazione e quindi la progressione della fibrosi. L'obiettivo a lungo termine è pertanto prevenire e ritardare l'insorgenza della cirrosi, il rischio di HCC e quindi la mortalità legata all'epatopatia

La terapia antivirale si avvale della combinazione di interferone peghilato e ribavirina. Tale approccio terapeutico raggiunge oltre l'80% di risposta sostenuta nei genotipi non-1 dove va eseguita per 24 settimane e il 40-50% nei genotipi 1 dove va protratta per 48 settimane.

La rapida evoluzione delle conoscenze sulla terapia apre orizzonti di cura fino a ieri non proponibili. Nell'ultimo decennio si è progressivamente giunti ad una ottimizzazione dell'approccio con i farmaci attualmente disponibili, gli interferoni peghilati e la ribavirina, individualizzando sempre più e sempre meglio le scelte terapeutiche in base a criteri di predizione della risposta virologica rilevati sia all'inizio che durante la terapia. Tuttavia le scelte terapeutiche rimangono limitate alla schedula di trattamento da impiegare, essendo i due farmaci in questione una combinazione obbligata.

Prossimamente saranno disponibili molecole ad azione antivirale diretta, principalmente inibitori delle proteasi di HCV, Boceprevir e Telaprevir, che usate in congiunzione con l'attuale "standard of care" consentiranno anche nei pazienti con genotipo 1 di raggiungere un successo terapeutico duraturo nella assoluta maggioranza dei trattati. Molti punti sono ancora aperti alla discussione e a nuove acquisizioni; ad esempio chi candidare a queste terapie; come gestire gli effetti collaterali; come comportarsi in caso di comparsa di resistenze al farmaco e quando saranno possibili terapie senza interferone e/o ribavirina.

MATERIALE E METODI

OBIETTIVO E FINALITA' DELLO STUDIO

Questo è uno studio osservazionale riguardante la raccolta dati dal 1992 al 2012 in una popolazione affetta da epatopatia cronica HCV correlata circa l'evoluzione clinica della malattia e l'insorgenza delle complicanze ad essa correlate

Obiettivo primario

- ottenere un realistico quadro di vita reale circa la storia naturale della malattia da HCV nei pazienti trattati e che hanno mantenuto una risposta virologica sostenuta nel tempo rispetto ai pazienti non trattati o non responder in termini di morbilità e mortalità per cause di fegato

Obiettivi secondari

- valutare incidenza di neoplasie HCV correlate (HCC/linfomi)
- selezionare i pazienti da candidare a nuove strategie terapeutiche.

DISEGNO DELLO STUDIO

Ricerca clinica osservazionale

Sono state analizzate molto dettagliatamente le cartelle cliniche ambulatoriali e le schede di ricovero ospedaliero di pazienti affetti da epatopatia cronica HCV correlata afferenti agli ambulatori di Epatologia della S.C. di Gastroenterologia dell'A.O. Ordine Mauriziano .

In particolare sono stati registrati:

- sesso del paziente
- genotipo virale
- attività di malattia basale (score mediante elastografia e indici di sintesi epatica)
- risposta al trattamento (SVR, Relapser, Breakthrough ,NR)
- Insorgenza di complicanze: scompenso epatico; HCC ; linfomi

POPOLAZIONE IN ESAME

La popolazione in esame è costituita da 413 pazienti seguiti presso l'ambulatorio di epatologia dal 1992 al 31/07/2012. Dei 413 pazienti analizzati 158 sono di sesso femminile e 255 di sesso maschile con età media di 58 anni

Della popolazione in esame 28 pazienti appartengono al genotipo 1a; 184 al genotipo 1b; 110 al genotipo 2 , 70 al genotipo 3 e 21 pazienti al genotipo 4.

Per quanto riguarda l'attività di malattia basale ossia lo staging dei 413 pazienti 79 non avevano segni di fibrosi (Fo-F1); 139 pazienti fibrosi lieve (F2); 86 pazienti fibrosi moderata (F3); 102 pazienti fibrosi severa/inizio cirrosi(F4) ; 2 pazienti con cirrosi e 4 pazienti con HCC. Dei 102 pazienti con fibrosi severa 39 erano femmine con una età media di 65 anni e 36 pazienti erano maschi con età media di 65 anni

La risposta al trattamento è stata negativa per 91 pazienti (NR); positiva per 199 pazienti che hanno mantenuto una risposta virologica sostenuta (SVR) e in 115 pazienti si è osservato una ricomparsa della viremia alla fine del trattamento (relapser)

I 199 pazienti che hanno avuto una risposta virologica sostenuta appartenevano 80 al genotipo 2; 53 al genotipo 3 ; 48 al genotipo 1 e 6 al genotipo 4. Dei 91 pazienti che non hanno risposto al trattamento 75 appartenevano al genotipo 1 , 7 al genotipo 4; 2 al genotipo 3 ed 1 al genotipo 2.

Per quanto riguarda la comparsa di complicanze correlate all'epatopatia cronica HCV correlata dei 413 pazienti analizzati 17 pazienti hanno sviluppato HCC e 5 pazienti un L-NH. Dei 17 pazienti con HCC 9 appartenevano al genotipo 1 di cui 7 non avevano risposto al trattamento antivirale e 2 relapser ; 6 al genotipo 2 di cui 5 relapser al trattamento ed 1 non responder ed infine 2 al genotipo 3 di cui 1 relapser ed 1 che aveva ottenuto una risposta virologica sostenuta al trattamento. Per il L-NH i 5 pazienti in esame appartenevano al genotipo 1 e non avevano risposto al trattamento standard con IFN e Ribavirina.

Dei 413 pazienti 19 sono deceduti. Di questi 9 femmine e 10 maschi. Delle femmine 8 appartenevano al genotipo 1 ed 1 al genotipo 3 mentre dei 10 maschi 6 appartenevano al genotipo 1 ; 2 al genotipo 2 , 1 al 3 ed infine 1 paziente al genotipo 4. In questa fase dello studio non è stato possibile identificare la causa del decesso.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Da questo studio non ancora completato sono emersi dei dati importanti.

Si è rilevato che la terapia antivirale con interferone peghilato e ribavirina ha consentito di ottenere nell'49% dei pazienti con genotipo 3 e nel 29% dei pazienti con genotipo 2 una risposta virologica sostenuta , definita come HCV-RNA negativo dopo 6 mesi dal termine del trattamento. In relazione al genotipo 1 le risposte virologiche sostenute sono state nel 22% dei pazienti. I pazienti che hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta avevano alla diagnosi una fibrosi lieve-moderata (F2-F3) ed in alcuni (15%) si è osservato un miglioramento della fibrosi (determinato tramite elastografia) al termine della terapia .

Un ulteriore dato importante emerso è che lo sviluppo di complicanze correlate all'epatopatia cronica HCV correlata come l'epatocarcinoma è maggiore nei pazienti con

epatopatia da genotipo 1 che non hanno risposto al trattamento antivirale e pertanto non hanno eradicato il virus. Paradossalmente quindi la negativizzazione dopo terapia si può considerare sinonimo di cura con effetto durevole sulla eradicazione del virus e con ridotta probabilità di progressione della malattia di fegato e di sviluppo delle complicanze

Nella nostra casistica si è osservato anche l'insorgenza in 5 pazienti di Linfoma non-Hodgkin. Questi pazienti erano affetti da epatopatia HCV correlata genotipo 1 e non avevano risposto al trattamento antivirale. Come è stato dimostrato l'HCV è un virus a tropismo, al tempo stesso, epatico e linfatico. Numerosi Autori hanno dimostrato una infezione dei linfociti sia B che T. Il virus è capace di infettare e di replicarsi all'interno di cellule mononucleate periferiche, mentre la sua sequenza genomica è stata evidenziata nei linfociti di linfonodi e nei linfociti che infiltrano il fegato. Questo particolare linfotropismo può essere il responsabile delle numerose manifestazioni immunomediate extraepatiche dell'infezione da HCV, fra le quali la crioglobulinemia mista e alcuni disordini ematologici tra cui le gammopatie monoclonali ed i linfomi non-Hodgking. Non si è ancora chiarito se HCV eserciti il suo potenziale oncogenico attraverso un meccanismo indiretto o usi, in via diretta, altre influenze patogene. Si può affermare che, nella maggior parte dei casi, non si assiste a un impatto significativo dell'infezione virale sulla risposta alla chemioterapia o sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da linfoma. La chemioterapia è sufficientemente sicura e non è, di regola, necessario sospenderla. Dato che il trattamento dell'infezione da HCV è in grado di portare a una regressione non solamente delle anomalie cromosomiche e molecolari ma anche clinica dei LNH a basso grado è probabile che la terapia antivirale determinando l'eradicazione virale in un'alta percentuale di soggetti trattati possa drasticamente ridurre il numero dei soggetti HCV-infetti e, di conseguenza, quello dei LNH correlati al virus.

Dal nostro studio è emerso pertanto che gli eventi clinici sono sorprendenti maggiori e frequenti nei pazienti con HCV che non hanno risposto al trattamento e conferma che la risposta virologica sostenuta virtualmente riduce significativamente la morbilità e mortalità per cause di fegato. Queste osservazioni sono importanti perché sottolineano l'opportunità di tentare il trattamento antivirale, se non controindicato, perché non farlo può compromettere in modo significativo la prognosi del paziente. Nella seconda fase dello studio valuteremo le cause di decesso nei pazienti con HCV; l'incidenza di evoluzione in cirrosi nei pazienti

trattati e non e le manifestazioni di scompenso ; l'impatto in termine di morbosità e mortalità del trattamento nei pazienti con cirrosi (Child A) e cercheremo di selezionare i pazienti da candidare ai nuovi farmaci antivirali probabilmente già disponibili in autunno.