

# l'Ora della Salute

**Chiedete allo specialista**

Inviare le vostre domande a proposito dei temi trattati in questa pagina a [giovanni.bisignani@loradellacalabria.it](mailto:giovanni.bisignani@loradellacalabria.it). Riceverete risposta per mail o, in forma anonima, nel prossimo numero del giornale.



a cura di  
**Dr. Giovanni Bisignani**  
Direttore UOC Cardiologia  
ed UTIC Ospedale Castrovillari

## EPATITE VIRALE C innovazioni terapeutiche

Lo scorso 12 Giugno ha avuto luogo presso l'hotel Mercure di Rende l'evento scientifico formativo "PHARMACISTS IN PROGRESS: ASP'S NEW DETAILED ANALYSTS", con la collaborazione scientifica della SIFO, dell'Unical e dell'Ordine dei Farmacisti di Cosenza, durante il quale si è discusso dei nuovi farmaci introdotti in commercio per la terapia dell'epatite cronica di tipo C.

**Epidemiologia.** Nella popolazione italiana si stimano circa 1,6 milioni di soggetti infetti dall'HCV, con una prevalenza di circa il 2-3%, e con un gradiente che aumenta dal nord verso sud e isole e con l'età. Nel nostro Paese, che già detiene il primato eu-

ropeo per la prevalenza delle malattie epatiche ed è ai primi posti per i trapianti di fegato, la cirrosi è la quinta causa di morte con 10.000 decessi anno.

immunitaria dell'ospite. Tale risposta, purtroppo, non riesce a contrastare adeguatamente l'infezione virale, che causa la necrosi epatica. Sono state identificate 6 diverse varianti virali del virus dell'epatite C (indicate con i numeri da 1 a 6), che differiscono tra loro per il genotipo, ovvero per il loro patrimonio genetico. Il genotipo prevalente, tanto a livello mondiale quanto nazionale, è quello di tipo 1, più specificamente quello 1b. I diversi genotipi sono associati ad una diversa responsabilità della malattia alla terapia e ad un diverso decorso clinico della stessa: i genotipi 1 e 3 sono più facili da trattare, mentre quelli 1 e 4 sono più resistenti. In particolare, il genotipo 1b è lega-

la terapia farmacologia è relazionata al grado di severità della patologia.

La maggior parte delle epatiti C decorre in modo asintomatico, con livelli di transaminasi che possono essere alterati, ma possono anche rimanere normali. Le cellule epatiche distrutte dal virus vengono sostituite dal tessuto cicatriziale di riparazione, che determina. Con il progredire della malattia il tessuto di cicatrizzazione sostituisce, totalmente o parzialmente, la componente sana e funzionale del fegato compromettendone l'attività, cronicizzando nell'80% dei casi ed evolvendo, attraverso diversi stadi di fibrosi, nella cirrosi epatica.

**La terapia.** L'obiettivo della terapia è l'eradicazione virologica sostenuta (SVR), cioè eliminare il virus allo scopo di prevenire la progressione della fibrosi epatica, l'evoluzione in cirrosi e le sue complicanze e a lungo termine, per migliorare a breve termine la qualità di vita e la sopravvivenza.

Dalla fine degli anni Novanta, il trattamento dell'Epatite C cronica si basa sulla cosiddetta "duplice terapia", data dall'associazione di due farmaci: **interferone peghilato alfa 2a o alfa 2b** (o peginterferone), dotato di attività immunomodulante e somministrato una volta a settimana per via sottocutanea, e **ribavirina**, un farmaco antivirale sotto forma di compresse o capsule assunte quotidianamente. L'efficacia di questo trattamento combinato varia da persona a persona e la durata del trattamento può variare dalle 24 alle 72 settimane.

La duplice terapia, oltre ai limiti di efficacia in alcune forme virali, è accompagnata da effetti collaterali quali eritema, prurito e manifestazioni a carico del sistema ematopoietico (anemia, piastrinopenia, leucopenia), tali da determinarne la sospensione nel circa il 20% dei pazienti.

Nel novembre dello scorso anno l'AIFA ha determinato i parametri per il commercio e la dispensazione di due nuovi farmaci in fascia A-PHT, approvati nel 2011 dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per il trattamento dell'epatite C cronica.

iniziata da pochi mesi nella nostra Regione. Si tratta di due inibitori delle proteasi, Boceprevir e Telaprevir, il cui ruolo nella terapia che adesso diventa "triplice" è quello di impedire la replicazione del virus nelle cellule epatiche infettate, ripristina la strada dell'interferone e arrestando così l'evoluzione della malattia. In tal modo l'efficacia del trattamento, misurata in termini di SVR (risposta virologica sostenuta), passa dal 45% della duplice terapia al 75% della triplice.

**La sicurezza dei pazienti.** Come sempre, c'è il rovescio della medaglia, che in tal caso equivale non solo ad un aumento dei costi della terapia, ma anche del rischio di effetti collaterali. Infatti, la triplice terapia presenta un profilo di tollerabilità abbastanza complesso, che necessita di un'attenta valutazione. Gli eventi avversi più im-

portanti sono quelli a carico del sistema ematopoietico, gestiti con la riduzione della dose di ribavirina e/o con la somministrazione di eritropoietina per contrastare l'anemia e fattori di crescita leucocitari in casi di neutropenia.

Altro effetto collaterale frequente in corso di terapia con Telaprevir è l'eruzione cutanea, costituita da un rash che spesso risolve senza esiti con l'interruzione della terapia. Di solito il rash si manifesta nelle prime 4 settimane di terapia, anche se può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. L'eruzione cutanea di grado lieve o moderato può essere gestita tramite l'utilizzo di steroidi topici o antistaminici orali, mentre l'uso dei corticosteroidi per via sistemica dovrebbe essere evitato poiché interferisce negativamente con l'efficacia del Telaprevir. Se invece il rash è severo si interviene con l'interruzione del solo Telaprevir e i pazienti devono essere monitorati fino alla completa risoluzione del rash.

Inoltre, l'aderenza del paziente alla triplice terapia è messa a dura prova dall'elevato numero di compresse (10-18) da assumere nel corso della giornata, comprese quelle dell'inibitore delle proteasi, la cui assunzione deve essere accompagnata da un pasto, nel caso del Telaprevir, da un pasto grasso.

Altra criticità da considerare nell'uso degli inibitori delle proteasi HCV in associazione a Peg-IFN e RBV è il rapido insorgere di resistenza, in particolare nei pazienti che precedentemente non avevano risposto alla duplice terapia, in quelli non completamente aderenti alla terapia e infine nei soggetti che non erano in grado di tollerare dosaggi ottimali della terapia.

In questo senso diventa essenziale, per il buon esito della terapia, il rapporto con il medico e con il farmacista, figure professionali chiamate ad accompagnare il paziente nel suo percorso terapeutico al fine di assicurare l'efficacia e garantire al tempo stesso la sicurezza di un trattamento tanto innovativo e promettente.



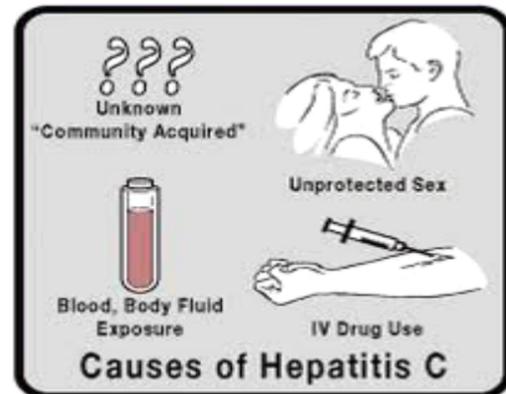
ropeo per la prevalenza delle malattie epatiche ed è ai primi posti per i trapianti di fegato, la cirrosi è la quinta causa di morte con 10.000 decessi anno.

**Eziologia.** L'agente eziologico responsabile dell'epatite C è un virus chiamato Hepacivirus (HCV), identificato per la prima volta nel 1989. Da solo o in combinazione con altri fattori quali alcool o virus dell'epatite B, l'HCV è il maggior responsabile di cirrosi e di tumore del fegato. Le principali modalità di trasmissione del virus sono quelle nosocomiale, la tossicodipendenza, trattamenti estetici, tatuaggi, piercing e agopuntura, rapporti sessuali e trasmissione perinatale.

L'epatocita è la sede primaria di infezione e replicazione virale. Una volta nella cellula, le molecole patogene virali inducono la produzione di molecole pro-infiammatorie (citochine) e la successiva trascrizione di interferoni (IFN), che innescano la risposta

to ad una forma di infiammazione più acuta dal decorso particolarmente aggressivo.

**La diagnosi e il decorso clinico dell'epatite C.** La diagnosi di epatite C cronica da HCV si basa sulla ricerca degli anticorpi anti-HCV, cui segue la determinazione del genotipo virale e della carica virale. Si procede quindi alla stadiazione della malattia attraverso svariate indagini (indici di funzione epatica, ecografia, fibroscan, biopsia epatica ed esofagogastroduodenoscopia), per valutare il danno epatico e stimare la severità della fibrosi epatica. La fibrosi epatica, che causa la distruzione del tessuto epatico fino alla cirrosi, è classificata istologicamente secondo lo score METAVIR in 5 stadi: F0 indica l'assenza di fibrosi; F1 indica fibrosi portale e peri-portale senza setti; F2 fibrosi portale e peri-portale con pochi setti; F3 fibrosi portale e peri-portale con setti numerosi ed infine F4 che indica uno stadio di cirrosi. La risposta al-



**Dott.ssa Olga Chiappetta**  
Dottore di Ricerca in Farmacologia  
e Biochimica della Morte Cellulare  
specializzanda in Farmacologia Medica