

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Expert Consensus Conference

**Lo screening per infezione
da virus dell'epatite C negli adulti in Italia**

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 5-6 maggio 2005**

A cura di
Alfonso Mele, Andrea Mariano, Letizia Sampaolo e Franca D'Angelo
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN
06/47**

Istituto Superiore di Sanità

Expert Consensus Conference. Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 maggio 2005.

A cura di Alfonso Mele, Andrea Mariano, Letizia Sampaolo e Franca D'Angelo
2006, vii, 93 p. Rapporti ISTISAN 06/47

Il 4-5 maggio 2005 presso l'Istituto Superiore di Sanità si è tenuta una *Consensus Conference* per affrontare il tema dello screening per infezione da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti in Italia. Le conclusioni sono state che uno screening di massa per infezione da HCV è inappropriato. Il test per infezione da HCV è raccomandato nei seguenti soggetti ad alto rischio, in particolare se potenzialmente eleggibili per una terapia antivirale: soggetti che usano o hanno fatto uso di droghe per via parenterale; emodializzati; soggetti che hanno ricevuto fattori della emocoagulazione prima del 1987; soggetti che hanno ricevuto emotrasfusioni o trapianto d'organi prima del 1992; conviventi di individui HCV positivi; soggetti con attività sessuale promiscua che hanno o hanno avuto una malattia sessualmente trasmessa. Uno screening per infezione da HCV non è giustificato nei soggetti che devono effettuare una procedura invasiva (es. chirurgia, endoscopia) e durante la gravidanza.

Parole chiave: Virus dell'epatite C, Screening, Italia

Istituto Superiore di Sanità

Expert Consensus Conference. The screening for hepatitis C virus infection in adults in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, May 4-5, 2005.

Edited by Alfonso Mele, Andrea Mariano, Letizia Sampaolo and Franca D'Angelo
2006, vii, 93 p. Rapporti ISTISAN 06/47 (in Italian)

A Consensus Conference was convened by the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) on May 5-6, 2005, to address the issue of the screening for hepatitis C virus (HCV) infection in adults in Italy. It was concluded that a mass screening for HCV infection is inappropriate. It was recommended that the following high-risk groups be tested for HCV infection, particularly if they are potentially eligible for antiviral treatment: subjects with history of intravenous drug use; hemodialysis patients; subjects who received blood coagulation factors before 1987; subjects who received blood transfusions or organ transplantation before 1992; households of HCV-infected individuals; subjects with multiple sexual partners which have or have had a sexually transmitted disease. A screening for HCV infection was considered unjustified for persons who are scheduled for an invasive procedure (e.g. surgery, endoscopy) and during pregnancy.

Key words: Hepatitis C virus, Screening, Italy

La ricerca bibliografica è stata effettuata da Rosaria Rosanna Cammarano (*Servizio Documentazione, Istituto Superiore di Sanità*).

Il Comitato Organizzatore ringrazia Valeria Wenzel, Simonetta Crateri e Letizia Sampaolo (*Centro Nazionale Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità*) per l'assistenza di segreteria.

Le conclusioni della *Consensus Conference* sono pubblicate su *Digestive and Liver Disease* 2006;38:445-51.

Per informazioni su questo documento scrivere a: alfonso.mele@iss.it

Il rapporto è accessibile online: dal sito di questo Istituto: www.iss.it,
dal sito del Programma Nazionale Linee Guida: www.pnlg.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2006

Composizione del gruppo della **Consensus Conference**

Presidente

Luigi PAGLIARO *Università di Palermo, Palermo*

Comitato organizzatore

Elvira BIANCO *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Andrea MARIANO *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Alfonso MELE *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Luciano SAGLIOCCA *Azienda Ospedaliera "G. Rummo", Benevento*

Esperti che hanno preparato e presentato la revisione della letteratura

Pietro AMOROSO *Ospedale "Cotugno", Napoli*
Antonio ASCIONE *Ospedale "Cardarell"i, Napoli*
Maurizia BRUNETTO *Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa*
Gennaro D'AMICO *Ospedale "V. Cervello", Palermo*
Elisabetta FRANCO *Università di Roma Tor Vergata, Roma*
Giovanni Battista GAETA *Seconda Università di Napoli, Napoli*
Andrea MARIANO *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Marcello PERSICO *Seconda Università di Napoli, Napoli*
Nicola PETROSILLO *IRCCS "L. Spallanzani", Roma*
Luisa ROMANÒ *Università di Milano, Milano*
Antonella SMEDILE *Ospedale "Molinette", Torino*
Tommaso STROFFOLINI *Ospedale "San Giacomo", Roma*
Gloria TALIANI *Università di Roma La Sapienza, Roma*
Fabio TINÈ *Ospedale "V. Cervello", Palermo*

Giuria

Antonio ADDIS *Ministero della Salute, Roma*
Piero ALMASIO *Università di Palermo, Palermo*
Pietro ANDREONE *Università di Bologna Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Bologna*
Angelo ANDRIULLI *Ospedale Casa Sollievo Sofferenza, S. G. Rotondo*
Mario ANGELICO *Università di Roma Tor Vergata, Roma*
Savino BRUNO *Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano*
Nicola CAPORASO *Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli*
Rosa COPPOLA *Policlinico Universitario, Cagliari*
Antonio CRAXÌ *Azienda Ospedaliera Università Policlinico "P. Giaccone", Palermo*
Salvatore DE MASI *Sezione Epidemiologia Azienda USL 6, Livorno*
Silvia FARGION *Osp. Mag. Policlinico "Mangiagalli" e "Regina Elena", IRCCS, Università di Milano, Milano*

Giovanna FATTOVICH *Università di Verona Policlinico GB Rossi, Verona*
Giovanni GASBARRINI *Università Cattolica Policlinico "A. Gemelli", Roma*
Antonio GRIECO *Università Cattolica Policlinico "A. Gemelli", Roma*
Massimo LEVRERO *Università di Roma La Sapienza, Roma*
Nicola MAGRINI *CeVEAS Azienda Usl di Modena, Modena*
Flora MASUTTI *Azienda Ospedaliera Università Triestina, Centro Clinico Studi Fegato, Ospedale di Cattinara, Trieste*

Filomena MORISCO *Università di Napoli "Federico II", Napoli*
Gaspere PENDINO *Policlinico Madonna della Consolazione, Reggio Calabria*
Felice PICCININO *Seconda Università di Napoli, Napoli*
Antonello PIETRANGELO *Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*
Giulio PISANI *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Daniele PRATI *Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco*
Luca PUCETTI *Promed Galileo*
Maria RAPICETTA *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Evangelista SAGNELLI *Ospedale Gesù e Maria, Napoli*
Roberto SATOLLI *Agenzia Giornalistica ZADIG, Milano*

Mario TOTI
Claudio VELATI
Erica VILLA
Ernesto VITIELLO

Società Italiana di Malattie Infettive, Roma
Ospedale di Sondrio, Sondrio
Università di Modena e Reggio Emilia., Modena
Associazione Copev, Milano

Writing committee

Coordinatore

Luigi PAGLIARO

Università di Palermo, Palermo

Mario ANGELICO

Salvatore DE MASI

Andrea MARIANO

Antonello PIETRANGELO

Università di Roma Tor Vergata, Roma

Sezione Epidemiologia Azienda USL 6, Livorno

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

INDICE

Premessa	vii
Metodologia della <i>Consensus Conference</i>	1
Prima fase	1
Seconda fase	2
Sintesi delle conoscenze disponibili sull'infezione da virus dell'epatite C	3
Aspetti epidemiologici	3
Storia naturale, aspetti diagnostici e terapeutici	4
Conclusioni della <i>Consensus Conference</i>	5
Bibliografia generale	7

APPENDICE

Documenti di revisione della letteratura preparati dagli esperti

Lavoro del Gruppo 1	15
<i>Quesito 1. Qual è la prevalenza di infezione cronica da HCV nella popolazione generale italiana?</i>	15
Bibliografia	19
<i>Quesito 2. In Italia esistono sottogruppi con maggiore prevalenza di infezione?</i>	20
Emodializzati	20
Bibliografia	21
Tossicodipendenti	21
Bibliografia	22
Operatori sanitari	22
Bibliografia	22
Soggetti istituzionalizzati	23
Bibliografia	23
Conviventi di soggetti HCV positivi	23
Bibliografia	24
Soggetti ad attività sessuale promiscua con malattie sessualmente trasmesse	25
Bibliografia	25
Soggetti emotrasfusi o trapiantati	26
Bibliografia	26
Soggetti affetti da alcune patologie ematologiche o da patologie extraepatiche	27
Bibliografia	27
Soggetti con alterazioni degli enzimi epatici	28
Bibliografia	28

Lavoro del Gruppo 2	29
<i>Quesito. Qual è la validità e quali sono i limiti dei test di screening per infezione da HCV?</i>	29
Test anti-HCV di screening	30
Test anti-HCV di conferma	32
Test NAT supplementari per la determinazione qualitativa e quantitativa dell'HCV RNA	33
Genotipo e sierotipo virale	35
Conclusioni	35
Bibliografia.....	37
 Lavoro del Gruppo 3	 40
<i>Quesito 1. Quali sono le caratteristiche e i rischi dei test necessari ad una valutazione del soggetto con infezione cronica da HCV in previsione di una terapia antivirale?</i>	40
Test di laboratorio	41
Indagini strumentali non invasive	42
Indagini invasive	42
Metodiche non invasive per la stadiazione della fibrosi.....	45
Bibliografia.....	45
<i>Quesito 2. Quanti soggetti con infezione cronica da HCV identificati mediante screening risultano candidati al trattamento antivirale?</i>	48
Background:	48
Pazienti candidati al trattamento	48
Bibliografia.....	52
 Lavoro del Gruppo 4	 53
<i>Quesito 1. Quali effetti collaterali hanno gli attuali trattamenti anti-HCV?</i>	53
Tollerabilità generale	53
Bibliografia.....	55
Effetti collaterali psichiatrici.....	56
Bibliografia.....	57
Effetti collaterali ematologici.....	58
Bibliografia.....	60
Reazioni autoimmuni	61
Bibliografia.....	62
Tossicità renale	64
Bibliografia.....	64
Effetti collaterali vari	64
Bibliografia.....	65
Conclusioni	66
<i>Quesito 2. Quale impatto su indicatori laboratoristici di malattia (viremia, transaminasi, istologia epatica) hanno gli attuali trattamenti anti-HCV?</i>	67
Effetti dei trattamenti sui marcatori virali	67
Effetti del trattamento su end points non virologici	70
Conclusioni	71
Bibliografia.....	72

Lavoro del Gruppo 5	75
<i>Quesiti. Quali caratteristiche sono associate ad una maggiore probabilità di clearance virale in corso di terapia anti-HCV?</i>	
<i>Il miglioramento degli indicatori laboratoristici indotto dalla terapia antivirale è correlato ad un rallentamento nella progressione clinica della malattia da HCV?</i>	
<i>Quale impatto su indicatori clinici di malattia (progressione in cirrosi, scompenso epatico, mortalità) hanno i trattamenti anti-HCV?</i>	77
Caratteristiche associate alla normalizzazione delle transaminasi e alla <i>clearance</i> di HCV RNA negli studi che hanno preceduto la comparsa dell'Interferone peghilato.....	77
Caratteristiche associate alla <i>clearance</i> sostenuta di HCV RNA negli studi che hanno impiegato interferone peghilato	78
Analisi descrittiva degli studi di outcome a lungo termine	78
Conclusioni	84
Bibliografia.....	84
 Lavoro del Gruppo 6	 87
<i>Quesito. Quale impatto ha il counselling (riduzione del consumo alcolico, dieta, vaccinazione, anti-epatite A e B, informazione sulle vie di trasmissione di HCV) sulla progressione clinica della malattia da HCV e sulla diffusione del virus?</i>	87
Riduzione del consumo di alcol	87
Bibliografia.....	88
Dieta	88
Bibliografia.....	89
Vaccinazione anti-epatite A e B.....	90
Vaccino anti-epatite A.....	90
Vaccino anti-epatite B	90
Bibliografia.....	91
Informazione sulle vie di trasmissione di HCV	91
Bibliografia.....	92

PREMESSA

Nel 1997 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) organizzò una prima *Consensus Conference* (CC) sullo screening per infezione da virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) in Italia (1).

Nel 2004, viste le nuove conoscenze emerse sulla epidemiologia, storia naturale e terapia dell'infezione cronica da HCV, il Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida dell'ISS (di seguito indicato come Comitato Organizzatore) ha ritenuto opportuno ridiscutere tale argomento e ha promosso una seconda CC che si è tenuta il 5 e 6 maggio 2005. La CC ha affrontato il tema dello screening di soggetti asintomatici. La diagnosi di infezione da HCV in pazienti che presentino un'indicazione clinica all'effettuazione degli specifici test (es. soggetti con: alterazione delle transaminasi o altra evidenza clinica/biochimica/strumentale di epatopatia; manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV come la crioglobulinemia mista) esula dagli obiettivi della CC e non è stata pertanto trattata. Il tema del test per infezione da virus epatitici negli operatori sanitari è stato affrontato precedentemente in una apposita CC (2) e, quindi, non è stato discusso.

METODOLOGIA DELLA CONSENSUS CONFERENCE

Il Comitato Organizzatore ha valutato i vari metodi attualmente utilizzati per formulare raccomandazioni di consenso ed ha scelto di adottare una procedura in larga parte basata sulle linee guida dei *National Institutes of Health* statunitensi (3) che si divide in due fasi principali.

Prima fase

Il Comitato Organizzatore ha riunito un Gruppo di Esperti diversi mesi prima della data di incontro per la CC, per effettuare una revisione della letteratura medica pertinente suddivisa nelle seguenti aree tematiche:

- Prevalenza e incidenza di infezione da HCV nella popolazione generale italiana; sottogruppi a maggior rischio.
- Caratteristiche dei test diagnostici per infezione da HCV.
- Storia naturale dell'infezione cronica da HCV.
- Terapia: valutazione dei potenziali candidati alla terapia antivirale; eleggibilità al trattamento dei soggetti HCV positivi identificati mediante screening.
- Terapia: effetti collaterali; impatto su indicatori laboratoristici di malattia (viremia, transaminasi, istologia epatica); predittori di *clearance* virale.
- Terapia: impatto su indicatori clinici di malattia (progressione in cirrosi, scompenso epatico, insorgenza di epatocarcinoma, mortalità).
- Impatto del *counselling* (riduzione del consumo alcolico, dieta, vaccinazione anti-epatite A e B, informazione sulle vie di trasmissione di HCV) sulla progressione clinica della malattia e sulla diffusione di HCV.

Tra le fonti informative disponibili, il Gruppo di Esperti, diviso a sua volta in sei gruppi (vedi Appendice), secondo i temi stabiliti ha considerato appropriate per la consultazione le seguenti basi di dati:

- Medline
- Embase
- Cochrane Controlled Trials Register
- Cochrane Library.

Sono stati inoltre consultati documenti di consenso e linee guida pertinenti già esistenti.

La strategia di ricerca utilizzata, sviluppata a seconda della base di dati da interrogare, comprendeva i seguenti termini:

(hepatitis c or hepacivirus or hcv or hepatitis c antibodies)

AND

(Italy and (prevalence or incidence)) or (mass screening or (sensitivity and specificity) or (predictive value of tests) or (antibody testing)) or ((biopsy and liver/pathology) or "liver biopsy") or (natural history or fibrosis or diagnostic accuracy or performance of

ultrasound or hepatitis c/therapy or predictors of response or predictive factors) or (mass screening and (antiviral agents/therapeutic use or interferons/therapeutic use or ribavirin/therapeutic use)) or (antiviral agents/adverse effects or interferons/adverse effects or ribavirin/adverse effects) or (long-term or longterm) or (((hepatitis a or hepatitis b) and (vaccination or vaccines)) or hepatitis c or hepatitis c virus) and (hepatitis a vaccines or hepatitis b vaccines))) or ((diet or diet therapy or diet, vegetarian or weight loss or anti-obesity agents) and (fatty liver/pathology or liver/pathology or liver cirrhosis or liver diseases or steatosis)) or (patient education or counseling or patient counseling or family counseling or parent counseling or genetic counseling or alcohol abuse or alcoholism)

Ciascuno dei sei Gruppi di Esperti, una volta completata la ricerca della letteratura, ha elaborato dei documenti di revisione basati sulle evidenze emerse, che sono stati poi inviati alla Giuria prima dell'incontro per CC. La Giuria era costituita da un gruppo indipendente di esperti di varie discipline (epidemiologia, servizi sanitari, promozione della salute, farmacologia clinica, medicina di base, malattie infettive, epatogastroenterologia), oltre ai rappresentanti di due associazioni di pazienti operative in Italia nel campo dell'epatite virale (EpaC e COPEV). Essa aveva il compito di formulare le proprie raccomandazioni relative all'individuazione di adulti asintomatici con infezione cronica da HCV nella popolazione italiana.

Seconda fase

La Giuria ha iniziato a discutere e analizzare i documenti di revisione preparati dei Gruppi di Esperti, fino a raggiungere un accordo generale su come rispondere ai quesiti chiave identificati. Dopo una discussione plenaria di due giorni, un sottogruppo di partecipanti alla CC è stato identificato come *Writing Committee* e ha lavorato alla sintesi dei dati e alle raccomandazioni. Questa prima stesura delle conclusioni della CC è stata presentata a tutti i partecipanti per una ulteriore discussione. Il *Writing Committee* ha modificato il documento conclusivo sulla base dei suggerimenti emersi durante la discussione e, nei giorni seguenti la CC, ha fatto circolare questa seconda versione tra tutti i membri della Giuria per l'approvazione definitiva.

Secondo la Giuria i documenti di revisione dei Gruppi di Esperti hanno riportato la maggior parte dell'evidenza nota sui temi di interesse, con un'adeguata valutazione critica dell'evidenza dei singoli studi. In certi casi, è stato esplicitamente evidenziato che alcuni degli studi esaminati erano carenti da un punto di vista metodologico. Di conseguenza la Giuria ha deciso di avere un approccio fondamentalmente conservativo formulando un numero limitato di affermazioni e raccomandazioni su temi che potevano essere affrontati con sufficiente confidenza anche quando la base di evidenze era di qualità variabile o, in alcuni casi, ignota. Sul quesito centrale della raccomandazione a favore o contro lo screening per HCV negli adulti in Italia, la Giuria è stata particolarmente conservativa rilevando come, attualmente, lo standard di evidenza per effettuare una raccomandazione positiva non sia disponibile. D'altra parte sulla domanda "Nella popolazione adulta italiana, vi sono soggetti nei quali è giustificato effettuare lo screening per infezione da HCV?" sono stati formulati specifici commenti e conclusioni.

Le attuali raccomandazioni sono basate sull'evidenza scientifica fornita dagli Esperti. Il Comitato Organizzatore riprenderà in esame l'argomento e, se necessario, promuoverà una nuova CC qualora evidenze clinicamente rilevanti dovessero emergere da nuovi studi sulla epidemiologia, storia naturale, diagnosi e terapia dell'epatite C.

SINTESI DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI SULL'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE C

Aspetti epidemiologici

In Italia l'infezione cronica da HCV rappresenta una causa importante di morbosità e mortalità: costituisce, infatti, probabilmente la causa principale di mortalità per cirrosi ed epatocarcinoma (4, 5) ed è l'indicazione più frequente al trapianto di fegato (6).

Nella popolazione generale (7-20) non appartenente a particolari categorie a rischio (vedi di seguito) la prevalenza dell'infezione cronica da HCV (positività per HCV RNA) è caratterizzata da un effetto di coorte, per cui:

- è generalmente superiore al 3% nei soggetti nati tra il 1940 e il 1949 e superiore al 5% in quelli nati prima del 1940, con prevalenze particolarmente elevate in alcune aree del Sud e delle Isole;
- è generalmente minore di 1,5% nei soggetti nati tra il 1950 e il 1959 e si riduce ulteriormente nelle generazioni più giovani, senza importanti differenze per area geografica.

I sottogruppi che presentano una prevalenza di infezione significativamente elevata (in genere superiore al 10%) rispetto alla popolazione generale sono:

- soggetti che fanno o hanno fatto uso di stupefacenti per via endovenosa (21, 22);
- emodializzati (23-25);
- soggetti che hanno ricevuto fattori della coagulazione emoderivati prima del 1987 (26).
- emotrasfusi e trapiantati prima del 1992 (27);

Nelle seguenti categorie la prevalenza dell'infezione è risultata generalmente $\geq 3\%$ ed è probabilmente più alta rispetto alla popolazione generale, anche se non tutti gli studi hanno dato risultati univoci al riguardo:

- familiari di soggetti con infezione da HCV (28-37).
- soggetti con attività sessuale promiscua che presentano una storia di malattie sessualmente trasmesse (38-40).

Nel primo gruppo la prevalenza di infezione da HCV è risultata di 6-15% e di solito significativamente più elevata rispetto ai familiari di controlli HCV negativi di simile età (34-36). Uno studio caso-controllo in cui all'analisi multivariata l'*odds ratio* (OR) dell'associazione non raggiungeva la significatività statistica formale, l'intervallo di confidenza era quasi completamente compreso nell'area favorevole all'associazione (OR=2; 95%CI=0,9-4,6) (36). Inoltre, uno studio caso-controllo ha evidenziato una prevalenza di cirrosi da HCV significativamente più elevata nei familiari di soggetti con cirrosi da HCV rispetto a controlli appaiati (37). Infine, avere un convivente con epatopatia cronica è risultato essere un predittore indipendente di infezione da HCV nei due studi di popolazione più ampi tra quelli che hanno raccolto questa informazione (8, 15).

Riguardo al secondo gruppo di soggetti, sebbene la trasmissione di HCV per via sessuale sia di solito poco efficiente (41), in questi soggetti è stata dimostrata un'elevata incidenza di infezione anche in assenza di tossicodipendenza (1,14 per 100 anni-persona) (42).

Probabilmente le pratiche sessuali a maggior traumatismo e/o l'infezione da HIV e la sifilide possono favorire la trasmissione di HCV per contatto sessuale (39, 43).

L'incidenza attuale stimata di nuove infezioni croniche da HCV nella popolazione generale è molto bassa (3-6/100.000/anno) (44, 45).

Storia naturale, aspetti diagnostici e terapeutici

La storia naturale dell'epatite cronica da HCV è diversa da caso a caso, in funzione di una serie di variabili, fra cui hanno effetti particolarmente sfavorevoli la comorbidità (e fra le patologie associate le co-infezioni da HBV e HIV), l'età avanzata, il sesso maschile, l'abuso alcolico. Nella maggior parte dei casi è assai lenta, con una probabilità media stimata di evoluzione in cirrosi a 40 anni dall'infezione di circa il 20% per i soggetti infettati ad un'età <40 anni, e di circa il 40% per quelli infettati ad un'età superiore (46,47). Le stime del passaggio dalla cirrosi compensata alla cirrosi scompensata o allo sviluppo di epatocarcinoma (HCC) nei due studi più numerosi condotti al riguardo vanno dal 16% al 25% a 5 anni, e dal 43% al 53% a 10 anni (48,49). È possibile che queste stime, basate su pazienti arruolati e seguiti in centri terziari, siano in eccesso per un *bias* di selezione, progressivamente crescente al crescere del follow-up.

La diagnosi etiologica di epatite o di cirrosi HCV-correlata è oggi del tutto attendibile. Sono, infatti, diffusamente disponibili test in grado di individuare i soggetti con infezione da HCV con sensibilità e specificità vicine al 100% (50, 51).

La terapia antivirale ottimale è attualmente rappresentata dall'interferone peghilato in combinazione con la ribavirina. Nelle sperimentazioni cliniche tale trattamento è risultato in grado di indurre una risposta virologica sostenuta (SVR) nel 42-52% dei pazienti con genotipo 1 e nel 76-84% di quelli con genotipo 2 o 3 (52-54). La probabilità di SVR si riduce, però, in soggetti di età superiore a 40-50 anni, in presenza di fibrosi avanzata o cirrosi e in caso di eccesso ponderale. La prescrizione del trattamento deve tener conto, inoltre, dei frequenti effetti indesiderati, che possono richiederne la sospensione o riduzioni di dosaggio che ne diminuiscono l'efficacia (52-56).

L'impatto della SVR su *end point* clinicamente rilevanti della storia naturale dell'infezione (sviluppo di HCC, sviluppo di cirrosi scompensata, mortalità) è stato valutato in studi che hanno chiari limiti metodologici (57, 58). Tuttavia, esiste una forte plausibilità biologica dell'ipotesi che la SVR determini una riduzione degli eventi di morbosità e mortalità, e questo aumenta la probabilità a priori dei risultati degli studi citati.

CONCLUSIONI DELLA CONSENSUS CONFERENCE

In linea generale i partecipanti alla Consensus ritengono che il test per anti-HCV possa essere proposto al soggetto asintomatico solo se si prevede che egli possa ottenere un beneficio dall'eventuale diagnosi di infezione. D'altra parte il test deve essere disponibile per qualsiasi individuo lo richieda. L'obiettivo primario di un test in soggetti asintomatici è la riduzione della morbosità e mortalità da epatopatia cronica HCV-correlata, nell'ipotesi che essa possa essere ottenuta attraverso l'eradicazione dell'infezione con trattamento specifico.

Altri obiettivi appaiono poco rilevanti quali fattori contributivi ad una decisione di screening. Non si può escludere, infatti, che l'essere a conoscenza di avere un'infezione cronica da HCV possa aumentare l'aderenza alle indicazioni di un *counselling* appropriato che miri a ridurre i cofattori di danno epatico (alcol (59), steatosi epatica (60), infezioni da virus dell'epatite A e B (61-64) e la trasmissione del virus ad altre persone. Tuttavia uno stile di vita che riduca il consumo di alcol (65) e i fattori di rischio metabolico e cardiovascolare (66-68) e l'adozione delle misure finalizzate a prevenire la trasmissione dei virus epatitici (69) si associano a benefici sullo stato di salute indipendentemente dalla presenza di infezione da HCV e sono, quindi, di universale raccomandazione.

Nella popolazione generale, i partecipanti alla Consensus non ritengono candidabili ad uno screening di massa i seguenti soggetti:

- soggetti di età superiore a 65 anni, in quanto generalmente non eleggibili ad una terapia antivirale;
- nati dopo il 1950, in quanto la prevalenza è molto bassa se non appartengono a specifici gruppi a rischio.

L'alta prevalenza di infezione nei soggetti nati tra il 1940 e il 1949 li renderebbe potenzialmente candidabili ad uno screening di massa. Tuttavia bisogna considerare che:

- negli studi di prevalenza di HCV condotti in diverse regioni italiane, una consistente proporzione di soggetti HCV positivi è risultata già essere a conoscenza del proprio stato di infezione (dal 25-30% durante gli anni '90 (8, 9, 13, 14, 16) a più del 50% negli studi più recenti (15));
- i soggetti HCV positivi inconsapevoli del proprio stato di infezione e individuati dallo screening avrebbero un'alta probabilità di presentare transaminasi persistentemente normali. Infatti, negli studi di prevalenza condotti in campioni della popolazione generale, il 45% circa dei soggetti con infezione cronica da HCV individuati presentava transaminasi persistentemente normali (45,70). In costoro verosimilmente l'epatopatia da HCV ha una progressione estremamente lenta e un impatto incerto sulla speranza di vita (46,71-73);
- la presenza di comorbidità in tale fascia di età potrebbe limitare ulteriormente l'eleggibilità al trattamento, la quale comunque normalmente non supera il 30% dei soggetti HCV positivi afferenti a Centri Clinici (74, 75);
- nei soggetti di età superiore a 55 anni il trattamento sarebbe verosimilmente in grado di indurre una SVR in una quota globalmente non superiore al 40% dei trattati (76) ed è associato ad effetti collaterali;

- la conoscenza dello stato di infezione nei soggetti asintomatici non candidati o non responsivi al trattamento, che sarebbero la maggioranza, può indurre un significativo peggioramento nella qualità di vita (77).

Si ritiene che queste limitazioni di eleggibilità e di “effectiveness” rendano inappropriato uno screening generalizzato in questa fascia di età, indipendentemente da una valutazione di costo-efficacia.

I partecipanti alla Consensus raccomandano di effettuare il test per infezione da HCV nelle seguenti categorie a maggior rischio, in particolare nei soggetti potenzialmente eleggibili al trattamento antivirale:

- soggetti che fanno o hanno fatto uso di stupefacenti per via endovenosa;
- emodializzati;
- soggetti che hanno ricevuto emotrasfusioni o trapianti d’organo prima del 1992;
- soggetti che hanno ricevuto fattori della coagulazione emoderivati prima del 1987;
- soggetti attualmente conviventi o che abbiano convissuto con individui con infezione da HCV;
- soggetti con attività sessuale promiscua che presentano una storia di malattie sessualmente trasmesse.

Prima dell’effettuazione del test i soggetti candidati devono essere adeguatamente informati del significato e dei possibili vantaggi e svantaggi dell’eventuale diagnosi di infezione da HCV.

Lo screening per infezione da HCV non è giustificato:

- nei soggetti che debbano subire un intervento medico invasivo (es. chirurgia, endoscopia) o altra pratica invasiva, in quanto le precauzioni igieniche universali relative alla contaminazione ematica devono essere sempre rispettate con la massima attenzione, indipendentemente da un’eventuale infezione virale dimostrata;
- in gravidanza, in quanto al momento non esistono presidi in grado di ridurre il rischio di trasmissione verticale di HCV (78).

Il tema dello screening per infezione da HCV negli immigrati in Italia da altri Paesi non è stato affrontato durante la CC; di conseguenza non sono state formulate specifiche raccomandazioni al riguardo.

Nota

Ivan Gardini, Presidente dell’Associazione EpaC Onlus, presente ai lavori della Consensus, per decisione del Consiglio Direttivo di EpaC non ha sottoscritto il presente documento.

I principali punti di dissenso sono stati:

1. EpaC avrebbe preferito che nella CC fosse stato coinvolto un range più ampio di discipline e di istituzioni.
2. EpaC concorda sulla conclusione che uno screening di massa nella popolazione generale è inappropriato. D’altra parte essa ritiene che, oltre ai gruppi riportati nelle conclusioni della CC, il test per HCV debba essere raccomandato anche per:
 - chi ha ricevuto derivati ematici prima del 1995;
 - chi è stato sottoposto a intervento chirurgico maggiore;
 - chi deve subire una procedura medica invasiva.
3. EpaC ritiene che uno screening per HCV è giustificato indipendentemente dall’eventuale possibilità di terapia anti-virale, grazie al *counselling* volto alla riduzione dei cofattori di danno epatico e alla prevenzione della trasmissione dell’infezione ad altre persone.

BIBLIOGRAFIA GENERALE

1. Consensus Conference. Optimization of the procedure for the detection of hepatitis C virus infected subjects. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:387.
2. Mele A, Ippolito G, Craxi A, Coppola RC, Petrosillo N, Piazza M, *et al.*. Risk management of HBsAg or anti-HCV positive healthcare workers in hospital. *Dig Liver Dis* 2001; 33:795-802.
3. Guidelines for the planning and management of NIH Consensus Development Conferences Online Bethesda (MD): National Institutes of Health, Office of the Director, Office of Medical Applications of Research; 1993 May. 13 p. Updated October 2001.
4. National Statistics Institute of Italy (ISTAT). Mortality database. Disponibile all'indirizzo <http://www.iss.it/site/mortalita/>; ultima consultazione 02/08/06.
5. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, *et al.*. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol* 2005;75:522-527.
6. Fagioli S, Mirante VG, Pompili M, Gianni S, Leandro G, Rapaccini GL, *et al.*. Liver transplantation: the Italian experience. *Dig Liver Dis* 2002;34:640-648.
7. Maggi G, Armitano S, Brambilla L, Brenna M, Cairo M, Galvani G, *et al.*. Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999;19:427-31.
8. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, *et al.*. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880.
9. Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, Dambruoso V, Poliandri G, Bozza A, *et al.*. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:235-8.
10. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Villano U, Lo Noce C, PannoZZo F, *et al.*. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002;50:693-6.
11. Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M, Metani A, Bruno ML, Altobelli E, *et al.*. High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:41-46.
12. Fiore G, Di Leo A, Bianco M, Cozzolongo R, Guerra V, Misciagna G. Epidemiologia dell'infezione da virus C dell'epatite in un comune dell'Italia meridionale. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1995;41:71-5.
13. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, *et al.*. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997;26:1006-11.
14. Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, *et al.*. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. *J Hepatol* 2000;33:116-120.
15. Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, *et al.*. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41:1151-59.
16. Di Stefano R., Stroffolini T, Ferraro D, Usticano A, Valenza LM, Montalbano L, *et al.*. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002;67:339-344.

17. Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F, Atzeni F, Mastinu GL, Farci P, *et al.*. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999;22:660-5.
18. Romanò L, Azara A, Chiaramonte M, De Mattia D, Giammanco A, Moschen ME, *et al.*. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection* 1994;22:350-52.
19. Gessoni G, Manoni F. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study. *Eur J Med* 1993;2:79-82.
20. D'Amelio R, Stroffolini T, Matricardi PM, Nisini R, Tosti ME, Trematerra M, *et al.*. Low prevalence of anti-HCV antibodies among Italian Air Force recruits. *Scand J Infect Dis* 1995;27:12-4.
21. Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D, Wiessing L. Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature. *Epidemiol Infect* 2002;129:577-585.
22. Quaglio GL, Lugoboni F, Pajusco B, Sarti M, Talamini G, GICS *et al.*. Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug users in Italy. *J Viral Hepat* 2003;10:394-400.
23. Petrosillo N, Puro V, Ippolito G. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus among dialysis patients. *Nephron* 1993;64:636-9.
24. Scotto G, Avicella F, Panunzio M, Savastano AM, Ktena M, Forcella M *et al.* Hepatitis C virus infection in four haemodialysis units of southern Italy: epidemiological report. *Eur J Epidemiol* 1999;15:217-23.
25. Regione Lazio. Pazienti in dialisi. Consultato il 30 Dicembre 2004. Disponibile all'indirizzo http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/disabilita_riabilitazione/dialisi/dialisi.php; ultima consultazione 02/08/06.
26. Morfini M, Mannucci PM, Ciavarella N, Schiavoni M, Gringeri A, Rafanelli D, *et al.* Prevalence of infection with the hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates: a retrospective evaluation. *Vox Sanguinis* 1994;67:178-82.
27. Prati D. Transmission of viral hepatitis by blood and blood derivatives: current risks, past heritage. *Dig Liver Dis* 2002;34:812-7.
28. Coltorti M, Caporaso N, Morisco F, Suozzo R, Romano M, D'Antonio M. Prevalence of hepatitis C virus infection in household contacts of patients with HCV-related chronic liver disease. *Infection* 1994;22:183-6.
29. Guadagnino V, Stroffolini T, Foca A *et al.* Hepatitis C virus infection in family setting. *Eur J Epidemiol* 1998;14:229-32.
30. Caporaso N, Ascione A, Stroffolini T. Spread of hepatitis C virus infection within families. *J Viral Hepat* 1998;5:67-72.
31. Buscarini E, Tanzi E, Zanetti AR, Savi E, Sbolli G, Civardi G, Di Stasi M, Fornari F, Buscarini L. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus among family members of patients with anti-HCV-positive chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:343-6.
32. Brusaferrò S, Barbone F, Andrian P *et al.* A study on the role of the family and other risk factors in HCV transmission. *Eur J Epidemiol* 1999;15:125-32.
33. Marino N, Di Pietro M, Moschitta P, Balocchini E, Chionne P, Spada E, Rapicetta M, Stroffolini T, Mazzotta F. Intrafamily spread of hepatitis C virus infection. *New Microbiol* 1994;17:147-50.
34. Demelia L, Vallebona E, Poma R, Sanna G, Masia G, Coppola RC. HCV transmission in family members of subjects with HCV related chronic liver disease. *Eur J Epidemiol* 1996;12:45-50.

35. Napoli N, Fiore G, Vella F, Fera G, Schiraldi O. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among family members of patients with chronic hepatitis C. *Eur J Epidemiol* 1993;9:629-32.
36. Sagnelli E, Gaeta GB, Felaco FM *et al.* Hepatitis C virus infection in households of anti-HCV chronic carriers in Italy: a multicentre case-control study. *Infection* 1997;25:346-9.
37. Pagliaro L, Pasta L, D'Amico G, Madonna S, Pietrosi G. Familial clustering of (mostly) HCV-related cirrhosis. A case-control study. *J Hepatol* 2002; 37:762-6.
38. Corona R, Prignano G, Mele A, Gentili G, Caprilli F, Franco E, Ferrigno L, Giglio A, Titti F, Bruno C, Verani P, Pasquini P. Heterosexual and homosexual transmission of hepatitis C virus: relation with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Infect* 1991;107:667-72.
39. Corona R, Caprilli F, Tosti ME *et al.* Risk factors for hepatitis C virus infection among nonintravenous-drug-using hetero-sexuals attending a clinic for sexually transmitted disease in Italy. *Int J Infect Dis* 1997;2:4-8.
40. Ricchi E, Borderi M, Costigliola P, Miniero R, Sprovieri G, Chiodo F. Anti-hepatitis C virus antibodies amongst Italian homo-bisexual males. *Eur J Epidemiol* 1992;8:804-7.
41. Vandelli C, Renzo F, Romanò L *et al.* Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855-9.
42. Giuliani M, Caprilli F, Gentili G *et al.* Incidence and determinants of hepatitis C virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program. *Sex Transm Dis* 1997;24:533-7.
43. Filippini P, Coppola N, Scolastico C *et al.* Does HIV infection favour the sexual transmission of hepatitis C? *Sex Transm Dis* 2001;28:725-9.
44. Mariano A, Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Future burden of hepatitis C virus infection in Italy. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 2):S201.
45. Bellentani S, Masutti F, Miglioli L, Crocè LS, Bedogni G, Castiglione A *et al.* Natural history of chronic liver disease (CLD) assessed by a 10-year follow-up in the Dionysos cohort. *Dig Liver Dis* 2004;36:A2.
46. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:285-93.
47. The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004;44:20-29.
48. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
49. Benvegna L, Gios M, Boccatto S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-9
50. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1):S65-S73.
51. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-3):1-13.
52. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.

53. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
54. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TM, Balan V, Diago M, Marcellin P *et al.* Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
55. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001;323:1151-5.
56. Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G *et al.* Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in "real world" patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1633-39.
57. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltmann R, George J *et al.* Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;636-644.
58. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N *et al.* Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Int Med* 2005;142:105-114.
59. Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:305-15.
60. Dev A, Patel K, Mc Hutchison JG. Hepatitis C and steatosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:881-892.
61. G Reiss, EB Keeffe. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:715-727.
62. Almasio PL, Amoroso P. HAV infection in chronic liver disease: a rationale for vaccination. *Vaccine* 2003;21:2238-2241.
63. Franco E, Giambi C, Ialacci R, Coppola RC, Zanetti AR. Risk groups for hepatitis A infection. *Vaccine* 2003;21:2224-2233.
64. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-38.
65. Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med* 2005;352:596-607.
66. U.S. Department of Health and Human Services. Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans, Fifth Edition (2000). Disponibile all'indirizzo <http://www.health.gov/dietaryguidelines/>; ultima consultazione 02/08/06.
67. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K *et al.*; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004;80:257-263.
68. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 1996;276:241-246.
69. Mariano A, Tosti ME, Spada E, Marzolini F, Mele A. Risk factors of acute hepatitis C virus (HCV) infection: results of a nationwide surveillance system in Italy. Abstract - 12th International Congress of Infectious Diseases; Lisbona, 15-18 Giugno 2006.
70. Alberti A, Noventa F, Benvegnù L, Boccato S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;137:961-964.
71. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P *et al.* Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27:868-72.

72. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L *et al.* Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760-4.
73. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K *et al.* Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:97-104.
74. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002;136:288-92.
75. Framarin L, Tappero G, Ayoubi M, Solerio E, Rosina F. Eligibility for therapy among chronic HCV-infected patients in a primary referral center. *Dig Liver Dis* 2004;36:A30.
76. Gaeta GB, Precone DF, Stornaiuolo GF, Amato A, Carannante N, Stanzone M *et al.* Peg-IFN alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in daily practice. The Italian Multicenter HIT Study. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):346A.
77. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005;41:790-800.
78. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S106-13.

APPENDICE
Documenti di revisione della letteratura
preparati dagli esperti

LAVORO DEL GRUPPO 1

Il Gruppo 1 composto da:

Elisabetta Franco	<i>Università di Roma Tor Vergata, Ro</i>
Andrea Mariano	<i>Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Nicola Petrosillo	<i>IRCCS "Lazzaro Spallanzani", Roma</i>

ha risposto ai seguenti quesiti:

- QUESITO 1: Quale è la prevalenza di infezione cronica da HCV nella popolazione generale italiana?
- QUESITO 2: In Italia esistono sottogruppi di soggetti con maggiore prevalenza di infezione?

Il lavoro si è basato sull'interrogazione delle basi di dati Medline ed Embase, utilizzando la stringa di ricerca *hepatitis C AND italy AND prevalence*.

Per la ricerca manuale è stata consultata la bibliografia degli articoli selezionati.

QUESITO 1

Qual è la prevalenza di infezione cronica da HCV nella popolazione generale italiana?

Non esiste uno studio di prevalenza dell'infezione da HCV effettuato su un campione rappresentativo dell'intera popolazione italiana.

Dalla ricerca sistematica sono stati selezionati gli studi di prevalenza effettuati nella popolazione generale di alcuni comuni: sono stati esclusi gli studi effettuati con test di prima generazione e quelli con possibili *bias* di selezione (es. effettuati in categorie particolari di lavoro oppure effettuati in persone che spontaneamente afferivano al laboratorio per esami di "routine").

Sono stati selezionati gli studi (1-19) effettuati su:

- popolazione generale (campioni casuali o intera popolazione di alcuni comuni);
- scolari (anche se non si può escludere un certo tasso di abbandono scolastico nelle classi socio-economiche più svantaggiate);
- reclute dell'Aeronautica Militare (il servizio militare nell'anno di effettuazione dello studio era obbligatorio per i maschi, anche se non si può escludere che alcune categorie a rischio come i tossicodipendenti vengano riformate più frequentemente).

I principali risultati di questi studi sono riportati nelle Tabelle 1-4, suddivisi per area geografica.

Vi sono poi una serie di studi effettuati soprattutto nelle donne in gravidanza durante gli anni '90 che riportano una prevalenza di anti-HCV variabile dallo 0,7% al 2,4% (20-26).

Tabella 1. Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Centro-Nord (1993-1995)

Variabili	Gessoni 1993	Patti 1994	Romanò 1994	D'Amelio 1995	Stroffolini 1995
Area geografica	Veneto	Lazio	Veneto, Friuli	Centro-Nord Italia	Lazio
Anno	1991-92	1990-94	1987-89	1989-90	1994
Partecipazione (%)	NR	NR	95	100	80
N soggetti testati	1015	1662	1057	3392	681
Età dei soggetti	14	14	6-19	18-26	6-70
Anti-HCV+ prevalenza (%)	0,4	0,3	0,2	0,35	8,4
HCV RNA +/- anti-HCV+ (%)	ND	ND	ND	ND	ND
Genotipo 1 or 4 (%)	-	-	-	-	-
Genotipo 2 or 3 (%)	-	-	-	-	-
Alterazione ALT/ HCV RNA+ (%)	ND	ND	ND	ND	37*
Fattori di rischio per infezione HCV	ND	ND	ND	-	-
Siringhe di vetro	-	-	-	ND	NA
Interventi chirurgici	-	-	-	NA	NA
Trasfusioni di sangue	-	-	-	NA	NA
TD endovena	-	-	-	ND	ND
Epatopatie in famiglia	-	-	-	ND	NA
Terapia odontoiatrica	-	-	-	ND	NA
Ospedalizzazione	-	-	-	ND	ND
Tatuaggi	-	-	-	ND	ND

NR = non riportato; ND = non disponibile; A = associazione significativa; NA = mancanza di associazione significativa

* ALT elevate/ anti-HCV+ (non testati per HCV RNA)

** Alterazione ALT e/o AST e/o GGT

*** Associazione determinata solo dal confronto con un campione di controlli appaiati per età e sesso e non corretta per gli altri fattori di rischio

Tabella 2. Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Centro-Nord (1998-2003)

Variabili	Monica 1998	Bellentani 1999	Maggi 1999	Baldo 2000	Kondili 2002	Mazzeo 2003
Area geografica	Veneto	Friuli, Emilia	Lombardia	Veneto	Lazio	Emilia
Anno	1992-94	1991-93	1996-97	NR	1983-87	1986
Partecipazione (%)	64	69	60	90	67	46
N soggetti testati	1063	6917	2403	208	3884	1646
Età dei soggetti	>59	12-65	18-65	>65	20-69	18-77
Anti-HCV+ prevalenza (%)	3,3	3,2	4,8	11,1	2,9	3,5
HCV RNA +/- anti-HCV+(%)	54	72	62	ND	87	84
Genotipo 1 or 4 (%)	16	55	16	-	39	56
Genotipo 2 or 3 (%)	68	29	84	-	61	44
Alterazione ALT/ HCV RNA+ (%)	42	66**	59	ND	ND	32
Fattori di rischio per infezione HCV	-	-	-	-	ND	ND
Siringhe di vetro	A***	ND	NA	ND	-	-
Interventi chirurgici	A***	NA	NA	NA	-	-
Trasfusioni di sangue	A***	A	A	NA	-	-
TD endovena	ND	A	ND	ND	-	-
Epatopatie in famiglia	NA	A	ND	NA	-	-
Terapia odontoiatrica	ND	NA	ND	NA	-	-
Ospedalizzazione	ND	ND	ND	ND	-	-
Tatuaggi	ND	ND	NA	ND	-	-

NR = non riportato; ND = non disponibile; A = associazione significativa; NA = mancanza di associazione significativa

* ALT elevate/ anti-HCV+ (non testati per HCV RNA)

** Alterazione ALT e/o AST e/o GGT

*** Associazione determinata solo dal confronto con un campione di controlli appaiati per età e sesso e non corretta per gli altri fattori di rischio

Tabella 3. Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Sud-Isole (1994-1999)

Variabili	Romanò 1994	D'Amelio 1995	Fiore 1995 Osella 1999	Guadagnino 1997
Regione	Puglia Sardegna Sicilia	Sud Italia Isole	Puglia	Calabria
Anno	1987-89	1989-90	1992-93	1996
Partecipazione (%)	95	100	61	97
N soggetti testati	1692	1586	2116	1352
Età dei soggetti	3-19	18-26	37-76	≥0
Anti-HCV+ prevalenza (%)	0,47	0,76	24,6	14,4
HCV RNA +/- anti-HCV+(%)	ND	ND	80	76
Genotipo 1 or 4 (%)	–	–	36	52
Genotipo 2 or 3 (%)	–	–	60	48
Alterazione ALT / HCV RNA+ (%)	ND	ND	43	4
Fattori di rischio per infezione HCV	ND	–	ND	–
Siringhe di vetro	–	ND	–	A
Interventi chirurgici	–	NA	–	A
Trasfusioni di sangue	–	NA	–	NA
TD endovena	–	ND	–	A
Epatopatie in famiglia	–	ND	–	ND
Terapia odontoiatrica	–	ND	–	NA
Ospedalizzazione	–	ND	–	ND
Tatuaggi	–	ND	–	NA

NR = non riportato; ND = non disponibile; A = associazione significativa; NA = mancanza di associazione significativa

Tabella 4. Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Sud-Isole (1999-2005)

Variabili	Loviselli 1999	Maio 2000	Raffaele 2001	Di Stefano 2002	Pendino 2005
Regione	Sardegna	Campania	Abruzzo	Sicilia	Calabria
Anno dello studio	NR	1997	1997	1999	2002
Partecipazione (%)	61	92	73	90	86
N soggetti testati	1233	488	250	721	1645
Età dei soggetti	6-88	>5	>16	>9	>11
Anti-HCV+ prevalenza (%)	7	16,2	22,4	10,4	6,5
HCV RNA +/- anti-HCV+(%)	ND	54	ND	67	76
Genotipo 1 or 4 (%)	–	77	–	96	65
Genotipo 2 or 3 (%)	–	23	–	4	35
Alterazione ALT / HCV RNA+ (%)	ND	42	ND	52	55
Fattori di rischio per infezione HCV	ND	–	–	–	–
Siringhe di vetro	–	A	A	NA	NA
Interventi chirurgici	–	NA	A	NA	NA
Trasfusioni di sangue	–	NA	NA	NA	A
TD endovena	–	A	ND	ND	A
Epatopatie in famiglia	–	ND	NA	ND	A
Terapia odontoiatrica	–	ND	NA	ND	ND
Ospedalizzazione	–	NA	A (pneumopatie)	A	NA
Tatuaggi	–	ND	ND	ND	NA

NR = non riportato; ND = non disponibile; A = associazione significativa; NA = mancanza di associazione significativa

Nella Figura 1 viene riportata la prevalenza di HCV RNA positività per anno di nascita negli studi selezionati (in caso di HCV RNA non eseguito è stato considerato un valore medio di 75% di HCV RNA+ sul totale degli antiHCV+; l'anno di nascita, quando il data-base originale non era disponibile, è stato desunto dall'età indicata negli articoli e approssimato alla categoria decennale più vicina tra quelle indicate in figura). Si nota come in tutti gli studi sia presente un aumento di prevalenza con l'età e come la prevalenza sia generalmente maggiore negli studi condotti al Sud-Isole. In particolare, un consistente incremento è presente nei soggetti nati prima del 1950 cioè in quelli che oggi hanno un'età >55 anni: la prevalenza di HCV RNA è generalmente >3% nella coorte di nascita 1940-49 (valore medio di circa 6%) e >5% nei soggetti nati prima del 1940 (valore medio di circa 10%) mentre è generalmente <1.5% per i nati nel 1950-59 e tende a diminuire ulteriormente nei più giovani.

A cosa attribuire questo aumento della prevalenza di infezione con l'età?

In passato il monouso era generalmente poco disponibile; gli strumenti di largo impiego non monouso a rischio di contaminazione ematica (es. siringhe di vetro, strumenti chirurgici e odontoiatrici, rasoi, strumenti per la somministrazione di vaccini, ecc.) potevano non essere sterilizzati in modo adeguato. È verosimile che questi fattori abbiano avuto un ruolo importante nella diffusione di HCV nella popolazione italiana. Tuttavia, anche a causa della loro estrema diffusione nel passato, è difficile utilizzare una storia di esposizione a questi fattori di rischio per indirizzare utilmente uno screening per infezione da HCV (27). Inoltre, non sempre le persone ricordano con esattezza un'esposizione ad essi.



Figura 1. Prevalenza di HCV RNA+ nella popolazione generale in alcuni comuni d'Italia

Durante gli anni '70 l'uso di siringhe di vetro e il rischio di infezione da HCV connesso agli interventi chirurgici e all'ospedalizzazione si sono fortemente ridotti (28). Nell'ambito delle cure odontoiatriche, presumibilmente quelle fornite da non professionisti potevano essere a maggior rischio di trasmissione del virus.

I limiti di tutti questi studi consistono nel fatto che sono per lo più condotti in piccoli centri che non possono essere considerati rappresentativi dell'Italia; rispetto alle aree metropolitane,

essi potrebbero avere prevalenze maggiori nella popolazione generale nata prima del 1950 (minor accesso a pratiche invasive sicure) e minori nei più giovani (meno tossicodipendenti).

In conclusione, in assenza di uno studio di prevalenza condotto su un campione rappresentativo dell'intera popolazione, non è possibile quantificare con esattezza la prevalenza di infezione da HCV in Italia. Negli studi disponibili la prevalenza di HCV RNA: è generalmente >3% nei soggetti nati prima del 1950 e aumenta progressivamente con l'età, mentre è considerevolmente minore nelle generazioni più giovani in assenza di tossicodipendenza; è generalmente maggiore nelle aree meridionali e insulari rispetto a quelle del Centro e del Nord.

Bibliografia

1. Gessoni G, Manoni F. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study. *Eur J Med* 1993;2:79-82.
2. Patti AM, Bellocchi C, Bagnod S *et al.* A serological study of the spread of hepatitis C infection in 14-year-old residents of the Lazio region. *Ann Ig* 1994;6:637-40.
3. Romanò L, Azara A, Chiaramonte M *et al.* Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection* 1994;22:350-52.
4. D'Amelio R, Stroffolini T, Matricardi PM, *et al.* Low prevalence of anti-HCV antibodies among Italian Air Force recruits. *Scand J Infect Dis* 1995;27:12-4.
5. Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G *et al.* High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:235-8.
6. Monica F, Lirussi F, Nassuato G *et al.* Hepatitis C virus infection and related chronic liver disease in a resident elderly population: the Silea study. *J Viral Hepatitis* 1998;5:345-351.
7. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G *et al.* Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880.
8. Maggi G, Armitano S, Brambilla L *et al.* Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999;19:427-31.
9. Baldo V, Floreani A, Menegon T *et al.* Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a nursing home and in an open population. *Gerontology* 2000;46:194-198.
10. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, *et al.* Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002; 50: 693-6.
11. Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S *et al.* Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003;52:1030-4.
12. Fiore G, Di Leo A, Bianco M *et al.* Epidemiologia dell'infezione da virus C dell'epatite in un comune dell'Italia meridionale. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1995;41:71-5.
13. Osella AR, Sonzogni L, Cavallini A *et al.* Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of hyperendemicity in Southern Italy: a population-based study. *J Clin Microbiol* 1999;37:2371-72.
14. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M *et al.* Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997;26:1006-11.

15. Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F *et al.* Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999;22:660-5.
16. Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T *et al.* Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. *J Hepatol* 2000;33:116-120.
17. Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M *et al.* High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:41-46.
18. Di Stefano R., Stroffolini T, Ferraro D *et al.* Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002;67:339-344.
19. Pendino GM, Mariano A, Surace P *et al.* Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005;41:1151-59.
20. Marranconi F, Fabris P, Stecca C *et al.* Prevalence of anti-HCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant women. *Infection* 1994;22:333-7.
21. Sabatino G, Ramenghi LA, di Marzio M *et al.* Vertical transmission of hepatitis C virus: an epidemiological study on 2,980 pregnant women in Italy. *Eur J Epidemiol* 1996;12:443-7.
22. Floreani A, Paternoster D, Zappala F *et al.* Hepatitis C virus infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:325-9.
23. Molesini M, Cinquetti M, Dolci L *et al.* Prevalence of HCV antibodies and vertical transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Med Chir* 1996;18:43-5.
24. Baldo V, Floreali A, Menegon T *et al.* Hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infection in pregnant women in North-East Italy: a seroepidemiological study. *Eur J Epidemiol* 2000;16:87-91.
25. Conte D, Fraquelli M, Prati D, *et al.* Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;3:751-5.
26. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM *et al.* Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-34.
27. Stroffolini T, Mariano A, Iantosca G. Reported risk factors are useless in detecting HCV-positive subjects in the general population. *Dig Liver Dis* 2004 Aug;36(8):547-50.
28. Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U *et al.* Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996;24:129-34.

QUESITO 2

In Italia esistono sottogruppi con maggiore prevalenza di infezione?

Emodializzati

L'infezione da HCV è più frequente nei soggetti sottoposti ad emodialisi rispetto alla popolazione generale. Gli studi di biologia molecolare hanno dimostrato con chiarezza la trasmissione nosocomiale dell'epatite C in dialisi, anche se le modalità di trasmissione non sono tutte ben definite. Gli studi epidemiologici suggeriscono vari fattori di rischio, tra i quali la trasmissione attraverso trasfusioni e infusioni di emoderivati, la trasmissione paziente-paziente attraverso oggetti, dispositivi, flaconi multidose usati in comune.

Nei principali studi italiani pubblicati la prevalenza di anticorpi anti-HCV tra gli emodializzati varia dal 13 al 35%, con un decremento progressivo negli anni. I dati del Registro Dialisi del Lazio evidenziano che dal 1994 al 2002 la prevalenza di anticorpi anti-HCV è passata dal 33,6% al 16,1%, nonostante la prevalenza pressoché costante di anti-HCV positività nei pazienti che entrano in dialisi ogni anno (intorno al 9%) (<http://www.asplazio.it>).

Nei vari studi pubblicati, i principali determinanti associati con la positività per anti-HCV nei pazienti emodializzati sono l'anzianità di dialisi e l'aver ricevuto emotrasfusioni in passato (prima dell'introduzione dello screening per l'HCV) (1-4). Più recentemente, sono stati evidenziati come fattori di rischio associati in maniera indipendente all'infezione da HCV tra i pazienti in emodialisi fattori intradialitici (prevalenza di anti-HCV positivi nella dialisi e insufficiente rapporto personale di assistenza/pazienti) ed extradialitici (storia di interventi chirurgici nei sei mesi precedenti) (5). I genotipi maggiormente rappresentati in dialisi sono essenzialmente quelli presenti nella popolazione generale (6).

Bibliografia

1. Petrosillo N, Puro V, Ippolito G. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus among dialysis patients. *Nephron* 1993;64:636-9.
2. Di Lallo D, Miceli M, Petrosillo N *et al.* Risk factors of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a multivariate analysis based on a dialysis register in Central Italy. *Eur J Epidemiol* 1999;15:11-14.
3. Scotto G, Avicella F, Panunzio M *et al.* Hepatitis c virus infection in four haemodialysis units of southern Italy: epidemiological report. *Eur J Epidemiol* 1999;15:217-23.
4. Petrosillo N, Puro V, Jagger J, Ippolito G. The risks of occupational exposure and infection by human immunodeficiency, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in the dialysis setting. *Am J Infect Control* 1995;23:278-85.
5. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D *et al.* Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1004-10.
6. Dentico P, Sacco R, Volpe A *et al.* Hepatitis C virus in haemodialysis patients in South East Italy. *Scand J Infect Dis* 2000;32:143-6.

Tossicodipendenti

Gli studi epidemiologici eseguiti nel nostro paese hanno evidenziato nei tossicodipendenti per via venosa elevate prevalenze di infezione da HCV, variabili dal 32 all'84%¹, più elevate nei soggetti HIV+ rispetto agli HIV-. L'incidenza di infezione da HCV in questo gruppo è risultata variabile da 6,2 a 28,6 a 39,3 per 100 anni-persona in studi italiani condotti in aree geografiche e contesti differenti (2-4).

Un ampio studio condotto nel 2001 nel nord Italia su un totale di 1095 tossicodipendenti afferenti a SERT per abuso di oppiacei (con o senza uso di altre droghe) ha mostrato una prevalenza di anti-HCV del 74%: 82% nei tossicodipendenti per via parenterale e 20% in quelli che negavano l'uso di droga per via parenterale. Nel primo gruppo la durata della tossicodipendenza e la sieroprevalenza per HBV e HIV risultavano predittori indipendenti di infezione da HCV; nel secondo gruppo la sieroprevalenza per HBV e HIV risultavano predittori indipendenti di infezione da HCV (5,6).

Non esistono studi condotti in Italia sulla prevalenza di anti-HCV in cocainomani per via nasale; gli studi condotti in altri Paesi danno risultati discordanti su un aumento o meno della prevalenza di infezione da HCV in questo gruppo di soggetti (7,8)

Bibliografia

1. Roy K, Hay G, Andragetti R *et al.* Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature. *Epidemiol Infect* 2002;129:577-585.
2. Galeazzi B, Tufano A, Barbierato E *et al.* Hepatitis C virus infection in Italian intravenous drug users: epidemiological and clinical aspects. *Liver* 1995;15:209-12.
3. Rezza G, Saggiocca L, Zaccarelli M, Nespoli M, Siconolfi M, Baldassarre C. Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence. *Scand J Infect Dis* 1996;28:27-9.
4. Giuliani M, Caprilli F, Gentili G *et al.* Incidence and determinants of hepatitis C virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program. *Sex Transm Dis* 1997;24:533-7.
5. Quaglio GL, Lugoboni F, Pajusco B *et al.* Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug users in Italy. *J Viral Hepat* 2003;10:394-400.
6. Quaglio GL, Lugoboni F, Pajusco B *et al.* Factors associated with hepatitis C virus infection in injection and noninjection drug users in Italy. *Clin Infect Dis* 2003;37:33-40
7. Disponibile all'indirizzo http://consensus.nih.gov/cons/116/09120211cdc_statement.htm; ultima consultazione 26/07/06.
8. Disponibile all'indirizzo <ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/mmwr/rr/rr4719.pdf>; ultima consultazione 26/07/06.

Operatori sanitari

Gli operatori sanitari non presentano una maggiore prevalenza di infezione, sono però una categoria a rischio di acquisizione di infezioni a trasmissione ematica, attraverso modalità parenterali apparenti e inapparenti (punture accidentali, tagli, contaminazione di cute lesa, contaminazione mucosa). L'efficienza di trasmissione dell'infezione da HCV attraverso esposizione occupazionale in ospedale dipende dalla quantità di sangue trasmesso (aghi cavi pieni di sangue *vs* aghi "solidi" come quelli da sutura), la profondità di inoculo (ferite profonde), lo stato viremico del paziente fonte e la presenza di una coinfezione da HIV. I dati dello studio italiano SIROH-Epinet evidenziano che su 4.403 operatori sanitari esposti a fonte HCV positiva, si sono verificate 14 sieroconversioni (0,31%), con il maggior rischio in caso di puntura con ago cavo pieno di sangue (sieroconversione: 0,74%), e con un rischio aumentato in caso di lesione profonda e da fonte coinfecta con HIV (1).

In tutti gli studi sin qui pubblicati nel nostro paese, la prevalenza di infezione da HCV tra gli operatori sanitari è simile a quella della popolazione generale (2-6). Nel più ampio studio italiano su 5813 operatori sanitari di 5 ospedali del Lazio, l'unica variabile indipendente associata al rischio di infezione da HCV era la storia di emotrasfusioni (7).

Bibliografia

1. De Carli G, Puro V, Ippolito G; Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV Group. Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. *Infection* 2003;31 Suppl 2:22-7.
2. Campello C, Majori S, Poli A, Pacini P, Nicolardi L, Pini F. Prevalence of HCV antibodies in health-care workers from northern Italy. *Infection* 1992;20:224-6.
3. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G, Aloisi MS, Boumis E, Rava L. Occupational hepatitis C virus infection in Italian health care workers. *Am J Public Health* 1995;85:1272-5.

4. Petrosillo N, Puro V, Ippolito G *et al.* Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in health care workers: a multiple regression analysis of risk factors. *J Hosp Infect* 1995;30:273-81.
5. Sulotto F, Coggiola M, Meliga F *et al.* Degree of hepatitis C infection risk in the health care setting. *Med Lav* 2002;93:34-42.
6. Catalani C, Biggeri A, Gottard A *et al.* Prevalence of HCV infection among health care workers in a hospital in central Italy. *Eur J Epidemiol* 2004;19:73-7.
7. Petrosillo N, Puro V, Ippolito G *et al.* Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in health care workers: a multiple regression analysis of risk factors. *J Hosp Infect* 1995;30:273-81.

Soggetti istituzionalizzati

Gli studi epidemiologici eseguiti nel nostro paese non hanno evidenziato nei soggetti istituzionalizzati prevalenze di infezione da HCV superiori a quelle della popolazione generale (1-3). In un ampio studio caso controllo su 1180 pazienti non si è evidenziato che il tempo di istituzionalizzazione di per sé rappresenta una variabile indipendente associata al rischio di infezione da HCV (4).

Per quanto riguarda i detenuti, la più elevata prevalenza di infezione da HCV rispetto alla popolazione generale è da collegarsi con fattori di rischio extra-carcerari, come la tossicodipendenza (5).

Bibliografia

1. Pregliasco F, Conti A. Prevalence of anti-HCV in istituzionalized mentally handicapped subjects. *Eur J Epidemiol* 1994;10:113-4.
2. Di Nardo V, Petrosillo N, Ippolito G *et al.* Prevalence and incidence of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus among personnel and patients of a psychiatric hospital. *Eur J Epidemiol* 1995;11:239-242.
3. Cividini A, Pistorio A, Regazzetti A *et al.* Hepatitis C virus infection among istituzionalized psychiatric patients: a regression analysis of indicators of risk. *J Hepatol* 1997;27:455-63.
4. Cividini A, Pistorio A, Regazzetti A, *et al.* Hepatitis C virus infection among istituzionalized psychiatric patients: a regression analysis of indicators of risk. *J Hepatol* 1997;27:455-63.
5. De Mercato R, Cantiello JP, Cementano U, *et al.* Hepatitis C virus in prisoners. *Minerva Med* 1995;86: 89-91.

Conviventi di soggetti HCV positivi

Negli studi italiani, la prevalenza di infezione da HCV è risultata di 6-15% nei conviventi di soggetti HCV+ (1-9). Tale prevalenza è risultata significativamente più elevata rispetto ai familiari di controlli HCV negativi di simile età (7-9). Uno studio caso-controllo in cui all'analisi multivariata l'odds ratio (OR) dell'associazione non raggiungeva la significatività statistica formale, l'intervallo di confidenza era quasi completamente compreso nell'area favorevole all'associazione (OR=2; 95%CI=0.9-4.6) (9). Inoltre, uno studio caso-controllo ha evidenziato una prevalenza di cirrosi da HCV significativamente più elevata nei familiari di soggetti con cirrosi da HCV rispetto a controlli appaiati (10). Infine, avere un convivente con

epatopatia cronica è risultato essere un predittore indipendente di infezione da HCV nei due studi di popolazione più ampi tra quelli che hanno raccolto questa informazione (11,12).

Dai dati SEIEVA per il periodo 1997-2004, la convivenza con soggetto HCV+ è risultata associata ad un rischio significativo di infezione (OR=8.8, 95% CI=5,7-13,7; rischio attribuibile=9%) (13).

Un incremento della prevalenza di HCV+ nei familiari di soggetti infetti può essere spiegato: da una trasmissione del virus da parte del convivente HCV+ per via sessuale, per condivisione di strumenti a rischio di contaminazione ematica (rasoi, spazzolini, siringhe, ecc.) o per via verticale; da una maggior probabilità, rispetto alla popolazione generale, di esposizione agli stessi fattori di rischio extrafamiliari che hanno determinato l'infezione nel convivente HCV+ (14).

Riguardo alla via sessuale: in assenza di rapporti sessuali durante il flusso mestruale o anali, l'incidenza di infezione per via sessuale in coppie monogame stabili è estremamente rara e prossima allo zero (15,16). Quindi, nella diffusione intrafamiliare di HCV, il ruolo principale sembra essere svolto dalla condivisione di strumenti taglienti.

Riguardo alla trasmissione verticale: essa è generalmente <5% in assenza di co-infezione da HIV; avviene solo se la madre è HCV RNA+; il rischio sembra aumentare con l'incremento della viremia materna, tuttavia non esiste un livello di viremia al di sotto del quale il rischio sia nullo (17-19).

Bibliografia

1. Coltorti M, Caporaso N, Morisco F, Suozzo R, Romano M, D'Antonio M. Prevalence of hepatitis C virus infection in household contacts of patients with HCV-related chronic liver disease. *Infection* 1994;22:183-6.
2. Guadagnino V, Stroffolini T, Foca A *et al.* Hepatitis C virus infection in family setting. *Eur J Epidemiol* 1998;14:229-32.
3. Caporaso N, Ascione A, Stroffolini T. Spread of hepatitis C virus infection within families. *J Viral Hepat* 1998;5:67-72.
4. Buscarini E, Tanzi E, Zanetti AR, Savi E, Sbolli G, Civardi G, Di Stasi M, Fornari F, Buscarini L. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus among family members of patients with anti-HCV-positive chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:343-6.
5. Brusaferrò S, Barbone F, Andrian P *et al.* A study on the role of the family and other risk factors in HCV transmission. *Eur J Epidemiol* 1999;15:125-32.
6. Marino N, Di Pietro M, Moschitta P, Balocchini E, Chionne P, Spada E, Rapicetta M, Stroffolini T, Mazzotta F. Intrafamily spread of hepatitis C virus infection. *New Microbiol* 1994;17:147-50.
7. Demelia L, Vallebona E, Poma R, Sanna G, Masia G, Coppola RC. HCV transmission in family members of subjects with HCV related chronic liver disease. *Eur J Epidemiol* 1996;12:45-50.
8. Napoli N, Fiore G, Vella F, Fera G, Schiraldi O. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among family members of patients with chronic hepatitis C. *Eur J Epidemiol* 1993;9:629-32.
9. Sagnelli E, Gaeta GB, Felaco FM *et al.* Hepatitis C virus infection in households of anti-HCV chronic carriers in Italy: a multicentre case-control study. *Infection* 1997;25:346-9.
10. Pagliaro L, Pasta L, D'Amico G, Madonna S, Pietrosi G. Familial clustering of (mostly) HCV-related cirrhosis. A case-control study. *J Hepatol* 2002; 37:762-6.
11. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G *et al.* Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880.

12. Pendino GM, Mariano A, Surace P *et al.* Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005;41:1151-59.
13. Mariano A, Tosti ME, Spada E, Marzolini F, Mele A. Risk factors of acute hepatitis C virus (HCV) infection: results of a nationwide surveillance system in Italy. Abstract - 12th International Congress of Infectious Diseases; Lisbona, 15-18 Giugno 2006.
14. Stroffolini T, Lorenzoni U, Menniti-Ippolito F *et al.* Hepatitis C virus infection in spouses: sexual transmission or common exposure to the same risk factors? *Am J Gastroenterol* 2001;96:3138-41.
15. Vandelli C, Renzo F, Romanò L *et al.* Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855-9.
16. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S99-105.
17. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S106-13.
18. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM *et al.* Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-34.
19. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):96-100.

Soggetti ad attività sessuale promiscua con malattie sessualmente trasmesse

Negli studi italiani, la prevalenza di infezione da HCV è risultata $\geq 3\%$ nei soggetti ad attività sessuale promiscua con malattie sessualmente trasmesse (1-3). Sebbene la trasmissione di HCV per via sessuale sia di solito poco efficiente (4), in soggetti non tossicodipendenti afferenti a centri per malattie a trasmissione sessuale l'incidenza di infezione da HCV è risultata elevata (0,4-1,8 per 100 anni-persona) (5); in uno studio italiano essa è risultata di 1,14 per 100 anni-persona (1,4 in omosessuali maschi e 1 in eterosessuali) (6). Probabilmente le pratiche sessuali a maggior traumatismo e/o l'infezione da HIV e la sifilide possono favorire la trasmissione di HCV per contatto sessuale (2,7).

L'attività sessuale promiscua è associata ad un aumento del rischio di infezione da HCV (8,9).

Bibliografia

1. Corona R, Prignano G, Mele A, Gentili G, Caprilli F, Franco E, Ferrigno L, Giglio A, Titti F, Bruno C, Verani P, Pasquini P. Heterosexual and homosexual transmission of hepatitis C virus: relation with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Infect* 1991;107:667-72.
2. Corona R, Caprilli F, Tosti ME *et al.* Risk factors for hepatitis C virus infection among nonintravenous-drug-using hetero-sexuals attending a clinic for sexually transmitted disease in Italy. *Int J Infect Dis* 1997;2:4-8.
3. Ricchi E, Borderi M, Costigliola P, Miniero R, Sprovieri G, Chiodo F. Anti-hepatitis C virus antibodies amongst Italian homo-bisexual males. *Eur J Epidemiol* 1992;8:804-7.
4. Vandelli C, Renzo F, Romanò L *et al.* Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855-9.
5. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1):S99-105.

6. Giuliani M, Caprilli F, Gentili G *et al.* Incidence and determinants of hepatitis C virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program. *Sex Transm Dis* 1997;24:533-7.
7. Filippini P, Coppola N, Scolastico C *et al.* Does HIV infection favour the sexual transmission of hepatitis C? *Sex Transm Dis* 2001;28:725-9.
8. Mele A, Stroffolini T, Tosti ME *et al.* Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *J Med Viro*. 1999;57:111-3.
9. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S93-8.

Soggetti emotrasfusi o trapiantati

La prevalenza di infezione da HCV è molto elevata in soggetti politrasfusi (es. talassemici (1-4)). Anche minitrasfusioni effettuate spesso a neonati pretermine o di basso peso durante gli anni '60 sono state un fattore di rischio per infezione da HCV (5). Oltre alla valutazione di eventuali fattori di rischio per infezione, le modalità laboratoristiche di screening per HCV nei donatori si sono affinate nel tempo. Dal 1985 i donatori vengono screenati mediante determinazione delle transaminasi. Con il DM del 21 Luglio 1990 è stata introdotta l'obbligatorietà dello screening mediante anti-HCV (test di prima generazione). I test di seconda generazione (maggiore sensibilità) sono disponibili dal 1992. Da allora il rischio di infezione da HCV con trasfusione si è enormemente ridotto (6). L'impiego dei test per HCV RNA è iniziato nel 1999: esso è obbligatorio per il plasma destinato alla produzione di emoderivati dal Luglio 1999 e per il sangue destinato ad uso clinico dal giugno 2002. Attualmente, quindi, le emotrasfusioni in Italia sono a bassissimo rischio (rischio residuo di infezione da HCV stimato a 0,8-1,3 per milione di donazioni (7-9))

La prevalenza di infezione da HCV è molto elevata in soggetti emofilici (10). I fattori della coagulazione vengono sottoposti a processi di inattivazione virale a partire dal 1985-87; da allora il rischio di infezione si è enormemente ridotto.

Non sono riportati casi di trasmissione di HCV da immunoglobuline intramuscolari. Alcuni focolai epidemici avvenuti tra la fine degli anni '70 e i primi anni '90 sono stati attribuiti ad alcune preparazioni di immunoglobuline endovena non approntate secondo la procedura di Cohn o non sottoposti ad inattivazione adeguata (11-14).

Bibliografia

1. Angelucci E. Antibodies to hepatitis C virus in thalassemia. *Haematologica* 1994;79:353-5.
2. Cacopardo B, Russo R, Fatuzzo F *et al.* HCV and HBV infection among multitransfused thalassemics from eastern Sicily. *Infection* 1992;20:83-5.
3. Rebullà P, Mozzi F, Contino G, *et al.* Antibody to hepatitis C virus in 1,305 Italian multiply transfused thalassaemics: a comparison of first and second generation tests. Cooleycare Group. *Transfus Med* 1992;2:69-70.
4. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Vullo C *et al.* Prevalence of hepatitis C virus antibody in beta-thalassemic polytransfused children in a long-term follow-up. *Vox Sang* 1991;60:246-7.
5. De Paschale M, Casiraghi MA, Biagiotti *et al.* Association between neonatal blood microtransfusions in the 1960s and hepatitis C virus infection. *Lancet*. 2000;356:1572-3.
6. Prati D. Transmission of viral hepatitis by blood and blood derivatives: current risks, past heritage. *Dig Liver Dis* 2002;34:812-7.
7. Tosti ME, Solinas S, Prati D *et al.* An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy. *Br J Haematol* 2002;117:215-9.

8. Velati C, Fomiatti L, Baruffi L, Romano L, Zanetti A. Impact of nucleic acid amplification technology (NAT) in Italy in the three years following implementation (2001-2003). *Euro Surveill* 2005;10(2).
9. Velati C, Romano L, Baruffi L, Pappalettera M, Carreri V, Zanetti AR. Residual risk of transfusion-transmitted HCV and HIV infections by antibody-screened blood in Italy. *Transfusion* 2002;42:989-93.
10. Morfini M, Mannucci PM, Ciavarella N *et al.* Prevalence of infection with the hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates: a retrospective evaluation. *Vox Sanguinis* 1994;67:178-82
11. Piazza M. Immunoglobulin transmits hepatitis C. True or false? *Hepatology*.1999;29:299-300.
12. Dittmann S, Roggendorf M, Durkop J *et al.* Long-term persistence of hepatitis C virus antibodies in a single source outbreak. *J Hepatol* 1991;13:323-7
13. Power JP, Davidson F, O'Riordan J *et al.* Hepatitis C infection from anti-D immunoglobulin. *Lancet*. 1995 5;346:372-3.
14. Yu MW, Mason BL, Guo ZP *et al.* Hepatitis C transmission associated with intravenous immunoglobulins. *Lancet*. 1995;345:1173-4.

Soggetti affetti da alcune patologie ematologiche o da patologie extraepatiche

L'HCV è un virus linfotropo oltre che epatotropo. L'elevata prevalenza di anti-HCV in alcune patologie ematologiche rivela un nesso causale; per altre patologie extraepatiche (neoplastiche, dermatologiche, ecc.) i dati sulla prevalenza sono discordanti.

L'associazione causale fra HCV e linfoma non Hodgkin a cellule B è stata ipotizzata in Italia fin dalla metà degli anni '90 e recentemente confermata; il rischio attribuibile dipende dalla prevalenza dell'infezione da HCV nelle varie aree. Uno studio multicentrico italiano stima che mediamente 1/20 casi di B-NHL sia attribuibile all'HCV (1), mentre in un altro lavoro il rischio attribuibile è superiore al 10% (2).

L'infezione da HCV potrebbe essere associata anche con altre patologie linfo e mieloproliferative, quali linfoma non Hodgkin a cellule T, leucemie acute e croniche (3). L'HCV è associato anche alla crioglobulinemia mista (4).

L'associazione fra infezione da HCV e numerosi disordini dermatologici è stata descritta; un lavoro recente su più di 800 pazienti affetti da lichen planus orale non ha però confermato l'associazione fra le due patologie (5).

Bibliografia

1. Mele A, Pulsoni A, Bianco E *et al.* Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: An Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003;89:70-76.
2. Salamini R, Montella M, Crovatto M *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus: a case-control study from northern and southern Italy. *Int J Cancer* 2004;110:380-5
3. Bianco E, Marcucci F, Mele A *et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: An Italian multi-center case-control study. *Haematologica* 2004;89:70-76
4. Mazza C, Panarello G, Tesio F *et al.* Hepatitis C virus risk: a hepatitis C virus related syndrome. *J Intern Med* 2000;247:535-45
5. Campisi G, Fedele S, Lo Russo L *et al.* HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. *J Viral Hepat* 2004;11:465-70

Soggetti con alterazioni degli enzimi epatici

Nella buona pratica clinica il test per anti-HCV deve sempre far parte del normale iter diagnostico dei soggetti con alterazione degli enzimi epatici o altra evidenza di epatopatia. Negli studi condotti in campioni della popolazione generale in diverse regioni italiane, il 10%-20% al Nord (1,2) e il 27-47% al Sud (3,5) dei soggetti con alterazione degli enzimi epatici risultava HCV RNA positivo.

Bibliografia

1. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G *et al.* Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880.
2. Maggi G, Armitano S, Brambilla L *et al.* Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999;19:427-31.
3. Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T *et al.* Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. *J Hepatol* 2000;33:116-120.
4. Di Stefano R., Stroffolini T, Ferraro D *et al.* Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002;67:339-344.
5. Pendino GM, Mariano A, Surace P *et al.* Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005;41:1151-59.

LAVORO DEL GRUPPO 2

Il Gruppo 2 composto da:

Luisa Romanò

Università degli Studi di Milano, Milano

Antonina Smedile

Ospedale Molinette, Torino

ha risposto al seguente quesito:

- QUESITO: Qual è la validità e quali sono i limiti dei test di screening per infezione da HCV?

Il lavoro si è basato sull'interrogazione delle basi di dati Medline ed Embase, utilizzando la stringa di ricerca (*hepatitis c or hepacivirus and mass screening*) or (*hepatitis c or hepacivirus and hepatitis c antibody and sensitivity and specificity*) or (*hepatitis c or hepacivirus and predictive value of tests*) or (*hepatitis c or hepacivirus and antibody testing*)

Per la ricerca manuale è stata consultata la bibliografia degli articoli selezionati e le linee guida esistenti sull'argomento.

QUESITO

Qual è la validità e quali sono i limiti dei test di screening per infezione da HCV?

Background (1-37)

I test diagnostici per l'infezione da virus C attualmente disponibili si possono distinguere in test indiretti che valutano la risposta anticorpale agli antigeni virali (anti-HCV, RIBA) e test diretti che valutano la presenza nel siero del genoma virale (HCV-RNA qualitativo o quantitativo).

Lo sviluppo dei test diagnostici di utilizzo nei laboratori per lo screening dell'HCV ha subito negli ultimi 15 anni notevoli progressi. La disponibilità di metodiche sempre più sensibili e accurate e l'introduzione di apparecchiature automatizzate nella diagnostica clinica, consentono di eseguire esami multipli (piattaforme virali) in breve tempo e di sostenere carichi di lavoro elevati per far fronte alle esigenze routinarie dei laboratori di Microbiologia e Virologia di Aziende Ospedaliere e Banche del Sangue.

I primi test sierologici per la diagnosi dell'infezione da HCV sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 1990. I test sierologici sono basati sulla determinazione degli anticorpi diretti contro antigeni specifici del virus dell'epatite C (HCV). Le prime versioni di test immunoenzimatici (EIA di I e II generazione) determinavano la presenza di anticorpi diretti contro gli antigeni virali del core, delle regioni NS3 e NS4. La terza generazione dei test EIA (anti-HCV 3.0) sono in grado di identificare la presenza di anticorpi diretti verso antigeni virali del core, NS3, NS4 e NS5. Sono inoltre disponibili nuove versioni di test in fluorescenza (MEIA anti-HCV Abbott Laboratories, Abbott, Illinois) e chemiluminescenza (CIAs) (VITROS anti-HCV assay, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey; CMEIA, Abbott Laboratories, Abbott, Illinois) per l'uso in automazione (piattaforme AxSYM e Architect) e utilizzati per lo screening sierologico dell'infezione da HCV sia in laboratori ospedalieri che esterni il cui carico di lavoro può raggiungere anche 25.000 test/anno.

L'evoluzione dei test sierologici per HCV si è basata sull'avanzamento tecnologico delle metodiche con l'adesione dell'antigene virale target (per la maggior parte ricombinante) su pozzetti di una micropiastre, a microparticelle o supporti appositamente disegnati per permettere lo svolgimento della reazione in ambiente chiuso e automatizzato. La specificità dei test anti-

HCV EIA commerciali attualmente disponibili ha raggiunto livelli del 99%. La sensibilità di questi test è invece più difficile da valutare: solitamente un test di prima generazione viene confrontato con il test di seconda generazione (più sensibile) e quello di seconda generazione con un test di terza generazione prima di essere sostituito. I laboratori di solito eseguono prove di validazione dei nuovi test "in house", utilizzando pannelli di controllo e campioni di soggetti a basso, medio ed elevato rischio di infezione da HCV.

Spesso negli studi pubblicati il test di screening anti-HCV viene confrontato con la ricerca dell'HCV-RNA (test diretto di replicazione attiva) o con il test di conferma RIBA (test di esposizione al virus). Questa scelta è discutibile considerando che il target del test è diverso e che la loro interpretazione diagnostica è sicuramente da differenziare dal momento che l'uno è associato ad una replicazione virale attiva mentre l'altro ad una risposta anticorpale di esposizione al virus (risposta anamnestic). Inoltre, un problema da non sottovalutare nella valutazione degli studi pubblicati è la tipologia di soggetti che vengono esaminati, in quanto sulla base del rischio di infezione (basso, medio e alto) o sul loro stato immunologico (immunocompetenti o immunodepressi), i risultati attesi utilizzando test di screening per la determinazione di anti-HCV possono variare.

Nell'allegato è riportato un elenco dei test commerciali di terza generazione con certificazione CE attualmente disponibili in Italia per lo screening degli anticorpi anti-HCV e per la determinazione di HCV RNA.

Test anti-HCV di screening

I test anti-HCV di screening sono: PRISM HCV, Abbott; IMx HCV 3.0, Abbott; anti-HCV Architect System, Abbott; AxSYM HCV 3.0, Abbott; VITROS anti-HCV, Ortho; HCV 3.0, Ortho; Innostest HCV Ab IV, Innogenetics; Monolisa anti-HCV plus; Bio-Rad; ACCESS HCV AB, BECKMAN.

La ricerca degli anticorpi anti-HCV viene eseguita nella comune routine con test EIA. I criteri per interpretare il risultato del test sono generalmente basati sul calcolo di un valore cut-off/ratio secondo le indicazioni fornite dalla ditta che ha prodotto e commercializzato il test ma anche sulla base di studi clinici condotti prima della commercializzazione. I campioni inizialmente reattivi ai test di screening devono essere rianalizzati in duplicato. Se il risultato in duplicato si conferma positivo, il campione viene considerato reattivo e interpretato come positivo allo screening per anti-HCV. La specificità dei test HCV EIA è superiore al 99%. Tuttavia anche tra una popolazione a bassa prevalenza di infezione, il 99% di specificità non assicura che non possano verificarsi dei falsi positivi. In soggetti immunocompetenti con una prevalenza di anti-HCV inferiore al 10% (come ad esempio donatori di sangue, militari, popolazione generale, operatori sanitari o soggetti afferenti ad una clinica per malattie sessualmente trasmesse) il tasso di risultati falsi positivi può raggiungere anche il 35%. Al contrario, in soggetti immunocompromessi (quali ad esempio i dializzati) il tasso di falsi positivi raggiunge il 15%. Si comprende pertanto come non ci si deve basare solo su un risultato positivo al test di screening per considerare un soggetto infetto da HCV ma si raccomanda che il campione positivo allo screening per anti-HCV debba essere ripetuto in singolo utilizzando un test suppletivo di conferma ad elevata specificità.

Accuratezza dei test di screening nelle popolazioni di studio

I test di screening sono stati utilizzati per lo studio di prevalenza e incidenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale (studi di popolazione sul territorio nazionale) o in categorie di soggetti a rischio di infezione medio-elevato (tossicodipendenti, emofilici, dializzati, trapiantati ecc.). Molti degli studi disponibili sono stati eseguiti in USA ed Europa. In questi

studi viene riportata una sensibilità dei test EIA di terza generazione variabile dal 97.2% al 98.9% (rispettivamente in pannelli di siero e in pazienti con epatite cronica) e una specificità del 100% (in pazienti con epatite cronica).

Il nostro obiettivo è stato quello di riportare i dati di screening per anti-HCV nella popolazione generale italiana distribuiti sul territorio nazionale (Nord, Centro, Sud). Per l'accuratezza dei test di screening con metodica anti-HCV EIA 3.0, abbiamo preso in considerazione alcuni studi italiani, confrontando i risultati con i dati del RIBA e HCV -RNA, dove disponibili. Una sintesi dei dati è riportata nelle Tabelle 1 e 2.

Tabella 1. Prevalenza di anti-HCV nella popolazione generale in diverse regioni italiane

Regione (autori)	Anno di studio	N soggetti studiati	Prevalenza anti-HCV		Prevalenza HCV RNA
			totale	età specifica	
Lazio (Stroffolini et al.)	1994	681	8,4%	< 40 anni: 3,7% > 60 anni: 18,2%	–
Calabria (Guadagnino et al.)	1996	1352	12,6%	< 30 anni: 1,3% > 60 anni: 33,1%	10,9%
Campania (Maio et al.)	1997	488	16,2%	< 30 anni: 1,2% > 60 anni: 42,1%	8,8%
Lombardia (Maggi et al.)	1998	2403	4,8%	< 40 anni: 1,2% > 60 anni: 15,9%	3,0%
Sicilia (Di Stefano et al.)	2000	721	10,4%	< 30 anni: 0,4 % > 60 anni: 34%	6,9%

Tabella 2. Accuratezza diagnostica dei test anti-HCV EIA di 3ª generazione

Area geografica	Tot soggetti studiati	EIA 3 positivi	RIBA 3 %	HCV-RNA(PCR)		Accuratezza diagnostica EIA 3		
				+ vs anti-HCV	+ vs RIBA	sensibilità vs RIBA	specificità vs RIBA	PPV
Lazio (Stroffolini et al.)	681	8,4%	n.d.	n.d.				
Calabria (Guadagnino et al.)	1352	14,4%	Pos: 87,2 Ind: 11,8 Neg: 1,0	75,9%	87,1%	100%	97,9%	87,2%
Campania (Maio G et al.)	488	18,8%	Pos: 85,9 Ind: 8,7 Neg: 5,4	46,7%	54,4%	100% 79/79	96,9% 409/422	85,9% 79/92
Lombardia (Maggi et al.)	2403	4,8%	n.d.	61,7%				
Sicilia (Di Stefano et al.)	721	10,4%	n.d.	66,7%				

n.d.= dato non disponibile

Secondo l'esperienza personale, la recente introduzione della tecnologia CMIA e della strumentazione Architect (Abbott) per lo screening dell'anti-HCV adottate dal Laboratorio di Microbiologia dell'AO Molinette di Torino, ha permesso di validare i risultati del test per anti-HCV in una casistica numerosa (a prevalenza variabile per l'eterogeneità dei campioni) e di confrontare i risultati con quelli ottenuti con un test supplementare (Tabella 3).

Tabella 3. Performance dei test anti-HCV tecnologia CMIA*

Distribuzione dei risultati (S/CO)						Test supplementare nei positivi		
Negativi	n.	%	Positivi	n.	%	Neg	Ind	Pos
> 0,88	3	0,6	> 10	199	76,2	0%	0%	100%
0,88-0,55	12	2,5	5-10	29	11,1	0%	4%	96%
0,5-0,3	34	7,0	2-5	24	9,2	30%	15%	55%
0,3-0,05	439	90,0	< 2	9	3,4	89%	11%	0%
totale	488		totale	261				

* Piantino P. *et al.*, comunicazione personale.

In particolare, è stato osservato che un test positivo allo screening con tecnologia CMIA (Architect) con un risultato di S/CO ratio >5 mostra una concordanza con il test supplementare del 100%, per valori di S/CO ratio compresi tra 2 e 5 la concordanza è stata del 70% mentre per valori di S/CO ratio <2 la concordanza è stata dell'11% (Piantino *et al.*, comunicazione personale). Pertanto, il test supplementare di conferma potrebbe essere indicato solo per campioni che presentano valori di S/CO <5. Analoghi risultati sono stati recentemente riportati anche per l'utilizzo e l'interpretazione dei risultati per anti-HCV ottenuti mediante il sistema AxSYM.

Test anti-HCV di conferma

I test di conferma anti-HCV sono: RIBA HCV 3.0, Ortho; INNO-LIA HCV score, Innogenetics; Deciscan HCV plus, Bio-Rad.

I test sierologici supplementari per la conferma di anti-HCV sono test di terza generazione basati sul principio di immunoblot su striscia. Il test INNO-LIA HCV Ab III (Innogenetics, Ghent, Belgium) include antigeni HCV ricombinanti derivanti dalla regione del core, dalla regione ipervariabile E2 (HVR), dalla regione elicasi NS3, e dalle regioni NS4A, NS4B, NS5A.

Il test RIBA HCV (Ortho) è considerato un test di conferma supplementare più specifico dei test EIA per l'infezione da HCV e viene eseguito su campioni di siero o plasma umani riscontrati reattivi o borderline ai test di screening per anti-HCV.

I risultati dei test di immunoblot sono interpretati come positivo (reattività per almeno 2 bande), indeterminato (reattività per 1 banda) o negativo.

Un risultato di *immunoblot positivo* è interpretato come positivo per l'infezione da HCV anche se non è possibile discernere tra infezione HCV in atto o pregressa. Un risultato positivo al test di conferma raccomanda la necessità di un *counselling*, una valutazione medica con esecuzione di test aggiuntivi per la presenza di replicazione virale (NAT) e malattia di fegato con la determinazione del valore delle ALT.

Un risultato di *immunoblot negativo* è interpretato come negativo per l'infezione da HCV e indica un risultato falso positivo allo screening. In questo caso il test di conferma evita l'esecuzione di test aggiuntivi, visite mediche inappropriate e falsi allarmi per il paziente che potrebbe avere dei risvolti psicologici alla notifica di un risultato falsamente positivo allo screening. In rare occasioni la negatività per anti-HCV sia al test di screening che di conferma è stata riscontrata in casi di infezione acuta con sierconversione tardiva ad anticorpi anti-HCV o in casi di infezione da HCV risolta con titolo anticorpale al di sotto del limite di rilevazione dei test. Occasionalmente, soggetti immunocompromessi con infezione cronica sono risultati anti-HCV negativi, RIBA negativi e positivi solo per HCV-RNA.

Un risultato di *immunoblot indeterminato* indica un test di screening non valutabile. Un test di conferma indeterminato è stato documentato in soggetti con infezione recente nella fase di

sieroconversione e occasionalmente in persone con infezione cronica da HCV. Un test immunoblot indeterminato indica un test falsamente positivo allo screening per anti-HCV, con una frequenza che può essere più elevata in popolazioni a basso rischio di infezione e può essere stimata in circa 1-2% nei donatori di sangue, <5% nella popolazione generale, 4-5% negli operatori sanitari, 10% in dializzati (Dr. Piantino, comunicazione personale).

Nella pratica clinica, un soggetto con un risultato del test di immunoblot indeterminato deve essere ricontrattato ad almeno un mese di distanza; nel frattempo viene eseguita la ricerca di fattori interferenti (autoanticorpi anti-tissutali, fattore reumatoide, farmaci) e in caso di risultato di immunoblot ripetutamente indeterminato, deve essere eseguita la ricerca di HCV RNA su un nuovo campione.

Recentemente in letteratura sono emersi lavori che mettono in dubbio l'utilità del test RIBA anche in termine di costi per la maggiore diffusione e disponibilità dei test supplementari NAT che permettono di effettuare una diagnosi di infezione in atto.

Test NAT supplementari per la determinazione qualitativa e quantitativa dell'HCV RNA

I test NAT (*Nucleic Acids Testing*) si dividono in : test NAT per lo screening (COBAS AmpliScreen HCV Test, Roche; Procleix Duplex HIV-1/HCV Assay, Chiron; Procleix Ultra Assay, Chiron), test NAT qualitative (COBAS Amplicor HCV, Roche; Amplicor HCV Test, Roche; Versant HCV RNA, Gen-Probe/Bayer) e test NAT quantitative (COBAS Amplicor HCV Monitor Test, Roche; Amplicor HCV Monitor Test, Roche; COBAS TaqMan HCV Test, Roche; Versant HCV RNA dosaggio (bDNA), Bayer; LCx HCV RNA quantitative, Abbott).

I test NAT determinano la presenza dell'acido nucleico virale (HCV-RNA) in campioni di siero o plasma e sono utilizzati come test di conferma per la diagnosi di infezione attiva da HCV.

La ricerca dell'HCV RNA può essere eseguita con test qualitativi (COBAS Amplicor HCV - Roche; Amplicor HCV - Roche; Versant HCV RNA - Bayer) e quantitativi (COBAS Amplicor HCV Monitor - Roche; Amplicor HCV Monitor - Roche; COBAS TaqMan HCV - Roche; Versant HCV RNA(bDNA) - Bayer; LCx HCV RNA - Abbott). Tali test si basano su diversi principi, quali la reverse polymerase chain reaction (RT-PCR), l'amplificazione mediata da trascrizione (TMA), l'amplificazione del segnale (bDNA) e, di ultima introduzione, l'amplificazione in tempo reale o real time PCR. La scelta di eseguire un test per HCV-RNA qualitativo o quantitativo è condizionata dal contesto clinico. In corso di trattamento antivirale, la valutazione di una risposta sostenuta alla terapia di combinazione richiede un test qualitativo (più sensibile), mentre prima dell'inizio della terapia e per il monitoraggio al 3° mese di trattamento per la valutazione di una risposta precoce è necessaria l'esecuzione di un test quantitativo. I più recenti test di real time PCR (COBAS TaqMan, Roche) consentono, mediante l'esecuzione di un solo test, di determinare la presenza e contemporaneamente di quantificare l'HCV RNA (range dinamico $30 - 2 \times 10^8$ UI/ml), permettendo in tal modo di soddisfare sia le necessità cliniche che di monitorare la risposta al trattamento antivirale. Nonostante i test a nostra disposizione siano basati su metodiche estremamente differenti e abbiano sensibilità diverse, oggi disponiamo di campioni standard di riferimento forniti dal WHO, per la determinazione quantitativa dell'HCV-RNA espressa in UI/mL consentendo in tal modo di poter finalmente confrontare i risultati quantitativi ottenuti con metodiche diverse. Utilizzando tali standard, in Francia e in Italia le società di Microbiologia clinica e i laboratori di riferimento si sono confrontati ottenendo delle concordanze elevate tra i diversi test (90-95%) ma soprattutto dei risultati migliori rispetto a quelli di precedenti studi europei di confronto e qualità per la ricerca dell'HCV-RNA qualitativa e quantitativa.

In USA, le raccomandazioni e le linee guida per lo screening di laboratorio per l'infezione da HCV suggerite dai CDC sottolineano la necessità di eseguire i test NAT di biologia molecolare

solo sotto specifica richiesta del medico curante e in laboratori specialistici per l'attuazione di procedure idonee per il prelievo, estrazione e la conservazione dei campioni prima dell'esecuzione del test NAT. In epoca antecedente alla disponibilità e diffusione di test NAT commerciali sono stati redatti vari protocolli per la determinazione dell'HCV-RNA nel siero o plasma da parte di società scientifiche, tra cui anche l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Sono inoltre disponibili metodiche e procedure di Laboratorio aggiornate che consentono di rispettare standard Europei per i Laboratori Specialistici di Qualità. Tali raccomandazioni interessano sia i laboratori di virologia e microbiologia che utilizzano test NAT commerciali, sia i laboratori che utilizzano metodiche "in house" per la determinazione dell'HCV-RNA mediante PCR o *real-time* PCR.

Nella pratica clinica il test per la determinazione qualitativa di HCV-RNA viene utilizzato per la diagnosi di epatite acuta, epatite cronica e per il monitoraggio dei pazienti in terapia antivirale. I test NAT di conferma allo screening per anti-HCV permettono di identificare i soggetti che necessitano di *counselling* (anti-HCV/RIBA positivi; anti-HCV/RIBA indeterminati) e visita medica per un approfondimento diagnostico di accertamento di un'eventuale epatopatia cronica. Esistono condizioni quali l'epatite acuta C in cui l'HCV-RNA risulta negativo pur in presenza di test di screening per anti-HCV positivo; tali situazioni sono correlate alla cinetica di comparsa precoce dell'acido nucleico e di una sua rapida scomparsa dal circolo, precedendo in tal modo la comparsa della risposta anticorpale crescente nel tempo. Tuttavia, questa condizione risulta transitoria e se il soggetto sviluppa un'infezione cronica (70-80% dei casi) si potrà verificare una ripositivizzazione per l'HCV-RNA. La replica virale in corso di infezione da HCV è spesso intermittente, pertanto un test HCV-RNA negativo isolato non è dirimente e una valutazione nel tempo potrebbe chiarire meglio la situazione virologica. Va inoltre tenuto in considerazione che un test HCV-RNA negativo è il risultato di una infezione da HCV risolta nel 15-25% dei casi di soggetti che acquisiscono l'infezione in età adulta, e nel 40-45% della popolazione giovanile e nei bambini. Per determinare se un'infezione HCV si è risolta spontaneamente dopo infezione acuta o indotta dopo terapia antivirale, è necessario che il test per HCV-RNA sia ripetuto e confermato negativo nel corso del follow-up.

Test Nat per lo screening nelle Banche di Sangue

A partire dal giugno 2002 in Italia è stato introdotto il test NAT per lo screening dei donatori di sangue con l'obiettivo di ridurre il rischio residuo di trasmissione dell'infezione da HCV mediante la trasfusione di sangue.

L'impiego di metodiche NAT insieme a metodiche immunoenzimatiche per anti-HCV per lo screening dei donatori di sangue, permette di evidenziare la presenza di particelle virali di HCV circolanti trasmissibili. I test NAT attualmente in uso per lo screening delle unità di sangue si basano sul principio della PCR e della TMA. Tali sistemi prevedono la possibilità di testare le unità di sangue in singolo oppure in minipool da 8 (TMA, Chiron) fino ad un massimo di 24 (PCR, Roche) campioni; in caso di positività di un pool, questi vengono "aperti" e ritestati in pool di 6 campioni fino ad arrivare a testare i singoli campioni. In Italia, il 46.2% delle unità di sangue vengono esaminate con metodo TMA-Chiron; in particolare l'80% di queste vengono testate su singolo campione e il 20% in minipool da 8 campioni. Il restante 53.8% delle unità vengono saggiate con metodo PCR-Roche, tutte testate in minipool variabili da 10 a 24 campioni (Velati C *et al.*, Eurosurveillance 2005). I test NAT disponibili e adottati dalla maggior parte dei Centri trasfusionali, consentono la contemporanea determinazione di acidi nucleici di diversi agenti virali trasmissibili con la trasfusione: HCV-RNA, HBV-DNA e HIV-RNA. Va tuttavia ricordato che mentre la ricerca dell'HCV RNA è obbligatoria su tutto il territorio nazionale, la ricerca di HIV-RNA è obbligatoria nel 35% (7/20) delle regioni italiane e la ricerca di HBV DNA nel 20% (4/20). Non sono ancora disponibili in letteratura studi italiani che riportino dati sull'accuratezza di tali test.

Genotipo e sierotipo virale

Il virus dell'epatite C può essere classificato in 6 (1-6) diversi genotipi virali, suddivisi a loro volta in diversi sottotipi (1a, 1b, 1c, ecc.) fino ad arrivare alla definizione di isolati virali mediante l'analisi filogenetica. La differenza tra genotipi, sottotipi e isolati virali è basata sulla divergenza della sequenza nucleotidica di circa il 30%, 20% e 10% rispettivamente. Il genotipo del virus HCV è una caratteristica del ceppo infettante e non cambia nel tempo.

Il gold standard per la determinazione del genotipo è rappresentato dalla determinazione diretta della sequenza della regione NS5b o E1. In commercio esistono 2 test molecolari per la genotipizzazione che si basano rispettivamente sul principio dell'ibridazione inversa su striscia di un DNA amplificato della regione 5'UTR (HCV Genotipo LiPA, Bayer), e sulla determinazione della sequenza bidirezionale di un amplificato della regione 5'UTR (Trugene HCV 5'NC Genotyping Kit, Bayer). Il più utilizzato è il sistema LiPA che permette di identificare i 6 diversi genotipi e sottotipi di HCV (concordanza con sequenziamento del 99.6%). In aggiunta, è disponibile un test immunoenzimatico per la distinzione degli anticorpi specifici dei sierotipi 1-6 di HCV (Murex HCV serotyping, Abbott); il test non permette tuttavia di discriminare i diversi sottotipi virali. La concordanza con i test molecolari è di circa il 95%.

Conclusioni

La diagnostica virologica di Laboratorio è in continua evoluzione. Attualmente esiste la disponibilità di sistemi sempre più sofisticati in grado di far fronte alle esigenze di testare una grande quantità di campioni, di impiegarli per la determinazione di agenti virali multipli e di ottenere risultati in breve tempo. Importante è anche riuscire a definire un algoritmo di laboratorio comune in grado di fornire risultati utili ad una diagnosi di infezione da HCV. A tal proposito, i CDC hanno proposto un algoritmo che abbiamo modificato e che viene riportato in Figura 1.

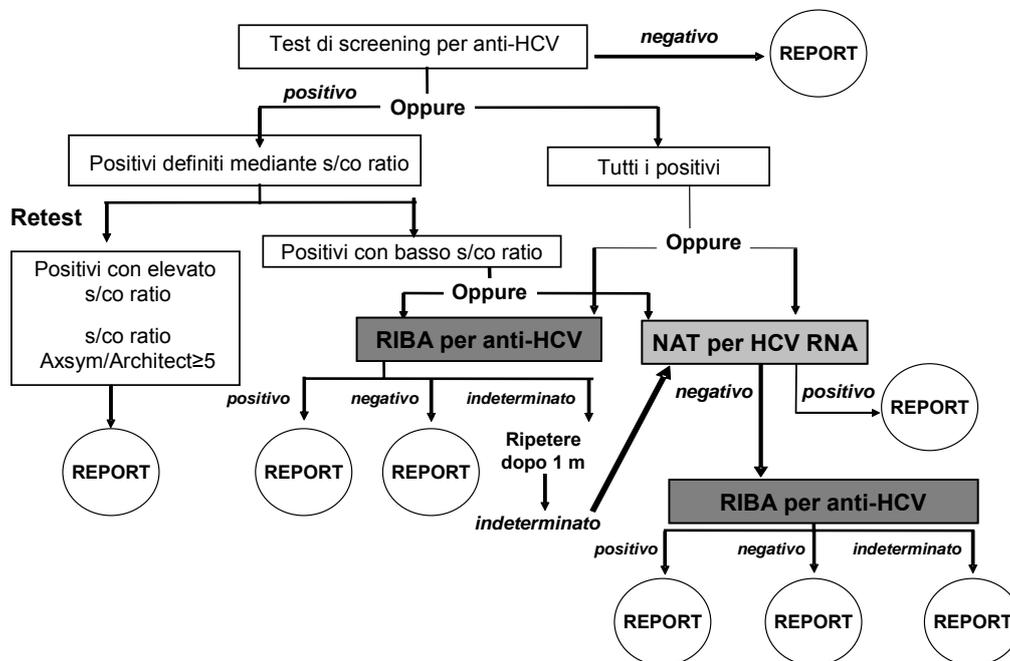


Figura 1. Algoritmo di laboratorio per i test anti-HCV
(Fonte: MMWR 2003; 52 (No. RR-3)- modificato)

Le Tabelle 4-9 si riportano le caratteristiche dei test sopra menzionati.

Tabella 4. I test diagnostici per lo screening degli anticorpi anti-HCV. I valori di specificità e sensibilità indicati si riferiscono a dati riportati nel foglio illustrativo incluso nel kit

Test	Metodica	Specificità	Sensibilità
PRISM, Abbott	ChLIA*	99.73%	100%
IMx, Abbott	MEIA*	99.92%	100%
Architect, Abbott	CMIA*	99.6%	99.1%
AxSYM, Abbott	EIA*	99.6-99.84%	100%
Vitros, Ortho	ChLIA*	99.7-99.8%	100%
HCV, Ortho	EIA	99.9%	99.9-100%
Innotest, Innogenetics	EIA	99.8%	100%
Monolisa, BioRad	EIA	99.8%	100%
Access Bio-Rad	ChLIA*	99.2-99.85%	100%

* test automatizzati

Tabella 5. I test diagnostici per la conferma degli anticorpi anti-HCV. I valori di specificità e sensibilità indicati si riferiscono a dati riportati nel foglio illustrativo incluso nel kit

Test	Metodica	Specificità	Sensibilità
INNO-LIA, Innogenetics	Immunoblot	92.2-94.3%	100%
RIBA, Ortho	Immunoblot	98.8%	100%

Tabella 6. I test NAT per lo screening di HCV RNA. I valori di sensibilità analitica indicati si riferiscono a dati riportati nel foglio illustrativo incluso nel kit

Test	Metodica	Combinazione campioni	Sensibilità analitica (analisi Probit 95%)
COBAS Ampliscreen, Roche	PCR	Singolo; minipool (fino a 24 campioni)	Singolo campione: 41.9 UI/ml Minipool: 28.8 UI/ml
Procleix Duplex, Chiron	TMA	Singolo; minipool (fino a 8 campioni)	1.9 UI/ml
Procleix Ultrio, Chiron	TMA	Singolo; minipool (fino a 8 campioni)	2.78 UI/ml

Tabella 7. I test NAT per la determinazione qualitativa di HCV RNA; non indicati per lo screening. I valori di sensibilità analitica indicati si riferiscono a dati riportati nel foglio illustrativo incluso nel kit

Test	Metodica	Sensibilità analitica (analisi Probit 95%)
COBAS Ampliscreen, Roche	PCR	43 UI/ml (in campioni di plasma) 56 UI/ml (in campioni di siero)
Amplicor, Roche	PCR	13 UI/ml (in campioni di plasma) 8 UI/ml (in campioni di siero)
Versant, Bayer-GenProbe	TMA	5.3 UI/ml

Tabella 8. I test NAT per la determinazione quantitativa di HCV RNA. I valori di specificità clinica indicati si riferiscono a dati riportati nel foglio illustrativo incluso nel kit

Test	Metodica	Range dinamico	Specificità clinica
COBAS Amplicor Monitor, Roche	PCR	600 – 700,000 UI/ml	100%
Amplicor Monitor, Roche	PCR	600 – 850,000 UI/ml	100%
COBAS TaqMan, Roche	PCR <i>real-time</i>	30 – 2 x 10 ⁸ UI/ml	100%
Versant bDNA, Bayer	bDNA	3,200 – 40 x 10 ⁶ copie/ml	
LCx, Abbott	PCR	23 – 2,325,581 UI/ml	98.5%

Tabella 9. I test per la determinazione del genotipo e del sierotipo di HCV

Test	Metodica	Concordanza	Sensibilità
HCV genotipo LiPA (Bayer)	PCR + ibridazione inversa	99.6% vs sequenziamento	96.3%
Trugene HCV 5'NC genotyping (Bayer)	Sequenziamento bidirezionale		
Murex HCV serotyping (Abbott)	EIA	95% vs test molecolari	

Bibliografia

1. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52 (RR-3):1-13.
2. Alter MJ, Seeff LB, Bacon BR, Thomas DL, Rigsby MO, Di Bisceglie AM. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 2004;141(9):715-7.
3. Bossi V, Galli C. Quantitative signal of anti-HCV by an automated assay predicts viremia in a population at high prevalence of hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2004;30:45-49.
4. Busch MP, Tobler LH, Tegtmeier G, Polito A, Quan S, Hirschler NV, Dockter J, Giachetti C, Mimms L. Use of third-generation hepatitis C virus (HCV) enzyme immunoassay (EIA) to resolve second-generation HCV EIA-reactive and second-generation recombinant immunoblot assay-indeterminate blood samples: data to support current Food and Drug Administration guidance on HCV lookback. *Transfusion* 2000;40(1):10-4.
5. Casiraghi MA, De Paschale M, Romanò L, Biffi R, Assi A, Binelli G, Zanetti AR. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C in individuals who acquired infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology* 2004;39:90-6.
6. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C and the Hepatitis group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepatitis* 2001;8:87-95.
7. Damen M, Zaaijer HL, Cuyper HT, Vrieling H, van der Poel CL, Reesink HW *et al.* Reliability of the third-generation recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus. *Transfusion* 1995;35:745-9.
8. Davis GL, Lau JY, Urdea MS, Neuwald PD, Wilber JC, Lindsay K, Perrillo RP, Albrecht J. Quantitative detection of hepatitis C virus RNA with a solid-phase signal amplification method: definition of optimal conditions for specimen collection and clinical application in interferon-treated patients. *Hepatology* 1994;19(6):1337-41.
9. Denoyel G, van Helden J, Bauer R, Preisel-Simmons B. Performance of a new hepatitis C assay on the Bayer ADVIA Centaur Immunoassay System. *Clin Lab* 2004;50(1-2):75-82.

10. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, Usticino A, Valenza LM, Montalbano L, Pomara G, Craxi A. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002;67(3):339-44.
11. Dow BC, Buchanan I, Munro H, Follett EA, Davidson F, Prescott LE *et al.* Relevance of RIBA-3 supplementary test to HCV PCR positivity and genotypes for HCV confirmation of blood donors. *J Med Virol* 1996;49:132-6.
12. Dwyer R. The ADVIA Centaur infectious disease assays: a technical review. *J Clin Virol* 2004;30 (Suppl 1):S1-S5.
13. Fang CT, Tobler LH, Haesche C, Busch MP, Phelps B, Leparc G. Fluctuation of HCV viral load before seroconversion in a healthy volunteer blood donor. *Transfusion* 2003;43(4):541-14.
14. Germer JJ, Harmsen WS, Mandrekar JN, Mitchell PS, Yao JD. Evaluation of the COBAS TaqMan HCV test with automated sample processing using the MagNA pure LC instrument. *J Clin Microbiol* 2005;43(1):293-8.
15. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):43S-47S.
16. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, Caroleo B, Costa C, Griffo G, Loiacono L, Pisani V, Foca A, Piazza M. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997;26(4):1006-111.
17. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaier H, Nicholas H, Holzmann H, de Schryver A, Reynders D, Connell J, Gerlich WH, Marinho RT, Tsantoulas D, Rigopoulou E, Rosenheim M, Valla D, Puro V, Struwe J, Tedder R, Aitken C, Alter M, Schalm SW, Carman WF; European Consensus Group. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27(3):213-30.
18. Ismail N, Fish GE, Smith MB. Laboratory evaluation of a fully automated chemiluminescence immunoassay for rapid detection of HBsAg, antibodies to HBsAg, and antibodies to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 2004;42 (2):610-7.
19. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, Intorcia M, Fossi E, d'Alessio G, Kondili LA, Rapicetta M, Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol* 2000;33 (1):116-20.
20. Mancini C, Zerbini M, Azzi A, Piuanno M, MISG participants. Multicentre italian study (MISG) for the standardisation of hepatitis C virus (HCV) PCR. *J Clin Virol* 2003;27:83-9.
21. Mancini C, Pisani G, Azzi A, Luisa Zerbini M, Gentili G, Mario Bisso G; MS participants. Inter-laboratory comparison of qualitative and quantitative detection of hepatitis C (HCV) virus RNA in diagnostic virology: a multicentre study (MS) in Italy. *J Clin Virol* 2004;30 (4):313-9.
22. Orton SL, Stramer SL, Dodd RY, Alter MJ. Risk factors for HCV infection among blood donors confirmed to be positive for the presence of HCV RNA and not reactive for the presence of anti-HCV. *Transfusion* 2004;44(2):275-81.
23. Pawlotsky JM, Bastie A, Pellet C, Remire J, Darthury F, Wolfe L *et al.* Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus recombinant immunoblot assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:80-3.
24. Pawlotsky JM, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, Darthury F, Remire J, Duval J, Buffet C, Etienne JP, Dhumeaux D, Dussaix E. Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay. *J Clin Microbiol* 1997;35(7):1734-9.
25. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthury F, Remire J, Soussy CJ, Dhumeaux D. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27(6):1700-1702.

26. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S65-S73.
27. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122(6):1554-1568.
28. Peterson J, Green G, Iida K, Caldwell B, Kerrison P, Bernich S, Aoyagi K, Lee SR. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative 'window' phase of hepatitis C infection. *Vox Sang* 2000;78(2):80-5.
29. Pisani G, Cristiano K, Saldanha J, Wirz M, Bisso GM, Mele C, Gentili G; EQA Participants. External quality assessment for the detection of blood-borne viruses in plasma by nucleic acid amplification technology: the first human immunodeficiency virus and hepatitis B virus studies (HIV EQA/1 and HBV EQA/1) and the fifth hepatitis C virus study (HCV EQA/5). *Vox Sang* 2004;87(2):91-95.
30. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999;76:149-158.
31. Taylor P, Pickard G, Gammie A, Atkins M. Comparison of the ADVIA Centaur and Abbott AxSYM immunoassay systems for a routine diagnostic virology laboratory. *J Clin Virol* 2004;30(Suppl 1):S11-S15.
32. Tobler LH, Stramer SL, Kleinman SH, Brodsky JP, Todd DS, Busch MP. Misclassification of HCV-viremic blood donors as indeterminate by RIBA 3.0 because of human superoxide dismutase reactivity. *Transfusion* 2001;41:1625-1626.
33. Tokars JI, Finelli L, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2001. *Semin Dial* 2004;17(4):310-319.
34. Van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW, Weiner AJ, Quan S, Di Nello R, Van Boven JJ, Winkel I, Mulder-Folkerts D, Exel-Oehlers PJ, *et al.* Confirmation of hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet* 1991;337(8737):317-319.
35. Velati C, Fomiatti L, Baruffi L, Romanò L, Zanetti A for the Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Trasmissibili con la Trasfusione. Impact of nucleic acid amplification technology (NAT) in Italy in the three years following implementation (2001-2003). *Eurosurveillance* 2005;10:3-4.
36. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, Bonino F, Saracco G, Lee C, Rosenblatt J, Choo QL, Houghton M. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1990;335(8680):1-3.
37. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;32(1):91-96.

LAVORO DEL GRUPPO 3

Il Gruppo 3 composto da:

Maurizia Brunetto Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa
Giovanni Battista Gaeta Seconda Università di Napoli, Napoli

ha risposto ai seguenti quesiti:

- QUESITO 1: Quali sono le caratteristiche e i rischi dei test necessari ad una valutazione del soggetto con infezione cronica da HCV in previsione di una terapia antivirale
- QUESITO 2: Quanti soggetti con infezione cronica da HCV identificati mediante screening risultano candidati al trattamento antivirale?

Il lavoro è stato basato sulle basi dati MEDline, 1995 – 2005 con le limitazioni → Practice Guideline, Meta-Analysis, Review, utilizzando la stringa di ricerca: *Hepatitis C or HCV and natural history - Hepatitis C or HCV and liver biopsy -Hepatitis C or HCV and fibrosis -Liver biopsy, diagnostic accuracy or performance -Liver biopsy and fibrosis and hepatitis C or HCV - Liver biopsy, ultrasound and cirrhosis - (Chronic) Hepatitis C or HCV and treatment or therapy - Hepatitis C or HCV and predictors of response -Hepatitis C or HCV and predictive factors.*

Per la ricerca manuale è stata consultata la revisione dei documenti per esteso delle *Consensus Conferences* europea e americana e la revisione delle raccomandazioni dell' AISF e delle Practical Guidelines AASLD.

QUESITO 1

Quali sono le caratteristiche e i rischi dei test necessari ad una valutazione del soggetto con infezione cronica da HCV in previsione di una terapia antivirale?

Per la stesura del documento gli autori si sono avvalsi, oltre che di dati presenti in letteratura, della propria personale esperienza maturata nella quotidiana attività clinica.

La decisione di trattare un paziente affetto da epatite cronica da HCV (con l'obiettivo di ottenere una risposta virologica sostenuta) si basa da un lato sulla valutazione del rischio che il singolo paziente ha di avere morbidità aumentata o aspettativa di vita ridotta a causa dalla malattia epatica (1-5, 7-21) e dall'altro sull'analisi dei fattori che possono condizionare la probabilità di successo terapeutico (1-6,22-24).

Da tale premessa deriva che il percorso decisionale richiede una valutazione clinica, bioumorale e strumentale del paziente (1-5).

Si individuano 3 diversi livelli, espressione dei 3 principali momenti diagnostico-decisionali:

- **I livello** → valutazione dell'eligibilità alla cura (con finalità di individuare i principali fattori di indicazione e/o esclusione al trattamento antivirale):
 - valutazione dell'età biologica e dell'aspettativa di vita (in assenza di complicanze dovute alla malattia da HCV) (1-5)
 - valutazione delle patologie extraepatiche in atto (1. tali da condizionare l'aspettativa di vita del paziente; 2. tali da controindicare il trattamento antivirale; 3. tali da condizionare la schedula terapeutica) (1-5)

- valutazione dell’epatopatia e definizione del profilo virologico (1-23):
 - stadiazione non invasiva (con valutazione clinica, strumentale e bioumorale) dell’epatopatia volta a definire la presenza/assenza di cirrosi
 - ricerca dei co-fattori di danno epatico (alcol, altri virus, autoimmunità, dismetabolismo marziale, glico-lipido-sindrome dismetabolica)
 - profilo virologico (intervista per definire la possibile fonte dell’infezione e conseguentemente la sua durata, genotipo e dosaggio HCV-RNA)
- **II livello** → approfondimento diagnostico della malattia di fegato (con finalità di definire lo stadio della malattia o le caratteristiche del danno epatico) (1-5):
 - escludere la presenza di cirrosi e/o stadiare la fibrosi nei soggetti senza segni bioumorali e/o strumentali di cirrosi al primo livello
 - valutare la presenza e l’entità dell’ipertensione portale nei soggetti con evidenza di cirrosi alla valutazione di primo livello
 - definire con maggiore accuratezza i co-fattori di danno epatico in soggetti con sospetto di epatopatia multifattoriale (es: sospetto di concomitante colangiopatia oppure sospetto danno del micro-circolo)
- **III livello** → analisi dei fattori che condizionano la ”compliance” alla terapia e effettuazione di test per prevenire potenziali effetti indesiderati della terapia e/o di screening per patologie extraepatiche nei pazienti candidati al trattamento (1-5):
 - valutazione del rischio cardiologico, neuropsichiatrico, autoimmune, endocrinologico, oculare e di leucopenie con granulocitopenia
 - valutazione della sostenibilità della cura da parte del malato e del suo nucleo familiare
 - esclusione di altre patologie a rischio più frequenti per fascia di età e storia familiare o del paziente (es mammografia, PSA/visita urologica, Rx torace, colonscopia) e valutazione dell’aderenza ai protocolli di screening raccomandati.

Per ogni livello sono individuabili procedure diagnostiche, che richiedono l’effettuazione di:

- test di laboratorio
- indagini strumentali non invasive
- indagini strumentali invasive

Test di laboratorio

Biochimica-clinica → attività biochimica-funzionalità epatica (dosaggio dei livelli di transaminasi, GGT, Aph, albumina, bil tot e frazionata, INR, CHE, protidogramma, dosaggio Ig, emocromo)

co-fattori di danno (ferro, ferritina, transferrina, colesterolo, trigliceridi, glicemia, autoanticorpi)

Virologici →

co-fattori (anti-HBc, anti-HIV)

caratterizzazione del profilo dell’infezione (genotipo, HCV-RNA quantitativo)

Test per determinazione del genotipo di HCV

Si riconoscono 6 genotipi maggiori di HCV, che presentano una diversa distribuzione geografica. La rilevanza della definizione del genotipo nel percorso decisionale deriva dal fatto che la risposta al trattamento antivirale varia a seconda del genotipo e che la schedula terapeutica è differente a seconda del genotipo infettante (1-5,22-24).

Il genotipo può essere determinato per sequenza diretta, per ibridizzazione del prodotto di amplificazione con sonde genotipo specifiche o con la tecnica del RFLP (restriction fragment length polymorphism). I test disponibili in commercio sono:

1. Line-probe assay (Inno LiPA HCVII, Innogenetics, Ghent Belgio);
2. Trugene HCV 5'NC Genotyping Kit (Visibile Genetics, Toronto; Canada).

Il livello di standardizzazione raggiunto è buono: l'impossibilità di caratterizzare il genotipo si ha in meno del 3% dei casi e in una bassa proporzione di casi (1-4%) si può identificare una popolazione mista (cfr Gruppo 2).

Test per la determinazione dell'HCV-RNA

La definizione del livello viremico nella fase di valutazione pre-trattamento è utile, in quanto la presenza di elevati livelli viremici ($> 1 \times 10^6$ IU/ml) identifica nell'ambito dei soggetti infetti da genotipo 1 a,b, coloro che hanno una minore probabilità di risposta al trattamento(1-5). Inoltre, la conoscenza del livello viremico basale permette di controllare l'andamento della terapia. Le metodiche disponibili in commercio hanno raggiunto un elevato livello di standardizzazione, ma hanno tuttavia sensibilità analitica, clinica e range dinamici fra loro differenti (cfr Gruppo 2). Le diverse performance devono essere tenute presenti nell'utilizzo nella pratica clinica, in particolare il monitoraggio in corso di trattamento dovrebbe essere effettuato sempre con la stessa metodica (22-24).

Indagini strumentali non invasive

ECT epato-splenica/eventuale doppler sistema portale

Nella Tabella 1 sono riportati i dati relativi alla sensibilità, specificità, accuratezza diagnostica, potere predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) dell'ecografia nell'identificazione della cirrosi epatica. Il limite principale dell'ecografia deriva dalla notevole operatore-dipendenza della sua validità diagnostica (25-31).

Tabella 1. Caratteristiche dell'ecografia epatica nell'identificazione della cirrosi epatica

Caratteristica	Gaiani, 1997	Zheng, 2003	Macias, 2003	Aube, 2004	Hung, 2003	Colli, 2003
Sensibilità (%)	82,2	62,5	80		82,4	
Specificità (%)	79,9	86,6	92		70,7	95
VPP (%)	54,4				60,9	86
VPN (%)	93,4				87,8	
Accuratezza diagnostica(%)	80,4	80,7	89	89-92	74,8	

Indagini invasive

Esofagogastroduodenoscopia

Per valutare la presenza di segni di ipertensione portale.

Agobiopsia epatica

L'esame microscopico del tessuto epatico permette di caratterizzare il danno epatico con l'identificazione delle lesioni elementari (distretti colpiti, presenza e tipo di infiltrato infiammatorio), la valutazione dell'entità del processo infiammatorio e della fibrosi e lo studio dell'architettura epatica.

Le caratteristiche tecniche sono: la biopsia epatica viene effettuata, in genere, in regime di *day hospital*. Dal punto di vista tecnico, può essere effettuata senza o con controllo ecografico, in quest'ultimo caso può essere eco-assistita (individuazione del punto per l'effettuazione della biopsia con l'ecografia, ma effettuazione della biopsia a mano libera) o eco-guidata (individuazione del punto ed effettuazione della biopsia con guida ecografica).

Gli aghi che vengono utilizzati per la biopsia epatica possono essere ad aspirazione (Tipo Menghini), trancianti (Tipo Tru-cut) o semi-automatici. Il calibro degli aghi varia da 1 (microistologia) a 1.6 mm.

Nella Tabella 2 sono riportate le controindicazioni assolute e relative all'effettuazione della biopsia epatica (40).

Tabella 2. Controindicazioni assolute e relative all'effettuazione della biopsia epatica

Assolute

Paziente non collaborante
 Anamnesi positiva per sanguinamenti inspiegati
 Tendenza al sanguinamento ($PT \geq 3-5$ sec del controllo; $PLTS < 50000/mm^3$; tempo di sanguinamento allungato ≥ 10 min; uso di FANS nei precedenti 7-10 gg)
 Sangue per trasfusione non disponibile
 Presenza o sospetto emangioma o altra neoplasia vascolare
 Impossibilità di reperire sito adeguato per l'effettuazione della biopsia
 Sospetta cisti da echinococco

Relative

Obesità patologica
 Ascite
 Emofilia
 Infezione della cavità pleurica destra o al di sotto dell'emidiaframma dx

Le criticità sono:

a) Morbilità e mortalità associate alla manovra

Circa il 25% dei pazienti sottoposti a biopsia lamenta dolore all'ipocondrio o alla spalla destri, occasionalmente il dolore induce una reazione vaso-vagale e in meno del 10% dei casi richiede l'utilizzo di analgesici. Piccoli ematomi intraepatici o sottocapsulari possono essere riscontrati all'ecografia di controllo in soggetti asintomatici.

Si stima che 1-3% dei soggetti sottoposti a biopsia necessiti di ospedalizzazione per lo sviluppo di una complicanza, in genere autolimitantesi.

Il sanguinamento, costituisce la complicanza di maggiore rilevanza clinica: l'entità dello stesso può essere variabile, da minima a severa, tale da richiedere anche provvedimenti chirurgici. Va ricordato come segni di anemizzazione (tachicardia, ipotensione e riduzione dell'ematocrito) possano verificarsi anche a seguito della formazione di grossi ematomi intraepatici, che in genere devono essere sorvegliati clinicamente, senza approcci di tipo invasivo.

Più rara è l'emobilia, che può comparire a distanza di qualche giorno, manifestandosi con sanguinamento gastrointestinale, dolore biliare e ittero.

Le cause più frequenti di sanguinamento sono: movimenti inconsulti del paziente in corso di effettuazione della procedura; inclinazione dell'ago non perfettamente perpendicolare alla superficie epatica al momento dell'ingresso nel fegato; utilizzo di aghi tipo Tru-cut; puntura di un ramo della vena porta o dell'arteria epatica; più di 3 passaggi con l'ago; età

avanzata del paziente, presenza di cirrosi; concomitanti patologie ematologiche o in pazienti in emodialisi.

Altre complicanze osservate a seguito dell'effettuazione di agobiopsia epatica sono: ascite biliare, pleurite biliare, peritonite biliare, pneumotorace, emotorace, enfisema sottocutaneo, pneumoperitoneo, pneumoscroto, ascesso sottofrenico, pancreatite secondaria ad embolia.

La mortalità viene stimata fra 1 a 10-12000, considerando anche le biopsie effettuate in soggetti sottoposti a biopsia per la diagnosi di lesioni maligne, condizione a maggior rischio di sanguinamento (40).

b) Accuratezza diagnostica nella definizione del danno epatico

Negli ultimi anni numerosi lavori hanno valutato il ruolo della biopsia epatica nella gestione del paziente affetto da epatite cronica C (38,39,41-46). In particolare, alcuni studi hanno avuto quale obiettivo primario la valutazione di quanto la biopsia epatica sia rappresentativa del danno epatico (in termini di necro-infiammazione e/o fibrosi) (43-45). I lavori di Colloredo e Bedossa, che hanno cercato di definire le caratteristiche minime richieste al frustolo per garantire la consistenza del giudizio anatomico-patologico (possibilità di definire grading e staging) e hanno dimostrato come la biopsia dovrebbe avere una lunghezza di 2-2.5 cm, un diametro di 1.4 mm e contenere almeno 11 spazi portal completi (44,45).

Anche quando queste condizioni sono garantite, la possibilità di una disomogenea distribuzione del danno non può escludere in modo assoluto la persistenza di un certo errore di quantizzazione della fibrosi (43). Inoltre, l'utilizzo di score (sistemi di semi-quantitativi, che utilizzano grandezze discontinue) limita la corretta stima della fibrosi, che al contrario è un fenomeno biologico continuo. Infine, il giudizio diagnostico è condizionato dalla variabilità intra-, ma soprattutto interosservatore: bassa per quanto riguarda l'identificazione della cirrosi, moderata per la definizione degli stadi iniziali di fibrosi, alta per la definizione del grading (46).

Per quanto riguarda le indicazioni all'effettuazione della biopsia epatica, questa dovrebbe essere effettuata solo quando il suo apporto di conoscenza contribuisce al processo decisionale del medico (47).

Con questa premessa, l'indicazione alla biopsia epatica è presente:

- ogniqualvolta, anche in presenza di cirrosi, sia necessario giungere ad una precisa caratterizzazione del danno (es: ricerca di co-fattori), che potrebbero modificare la gestione del paziente.
- nei soggetti senza evidenza di cirrosi alle indagini non invasive e per i quali sia ritenuta opportuna la stadiazione della fibrosi ai fini della decisione terapeutica. In genere, c'è accordo nel ritenere opportuna la valutazione nei soggetti con infezione sostenuta da genotipo 1-4. Più dibattuta è la necessità di effettuare la biopsia nei soggetti infettati da genotipo 2-3: l'elevata probabilità di successo terapeutico ha portato ad un ampliamento delle indicazioni al trattamento indipendentemente dal grado di fibrosi. Tuttavia la valutazione istologica mantiene la sua piena indicazione quando il trattamento presenti controindicazioni relative o si associ ad un rischio significativo di complicanze e quindi vada messo in atto solo se la malattia epatica può a sua volta costituire un rischio di morbilità per il paziente (1-5).
- nei pazienti non trattati, per i quali sia ritenuto opportuno un monitoraggio della progressione di malattia (1-5)

Metodiche non invasive per la stadiazione della fibrosi

Negli ultimi anni sono stati testati numerosi marcatori diretti (Tabella 3) (37) e indiretti (Tabella 4) (32-35,37) per la definizione della fibrosi. Infine, più recentemente è stata proposta una nuova tecnica in grado di dare indicazioni circa la fibrosi epatica grazie alla misura dell'elastanza epatica (36). Dai dati ad ora disponibili si può concludere che il contributo principale che potrà derivare dall'utilizzo di tali tecniche sarà l'identificazione dei pazienti con significativa fibrosi epatica. Tuttavia, tutte queste metodiche necessitano di una ulteriore fase di validazione clinica (applicazione su casistiche più ampie e diverse con confronto dei diversi marcatori e indici) prima che il loro utilizzo possa essere raccomandato nell'attività clinica routinaria.

Tabella 3. Marcatori diretti del rimaneggiamento della matrice extracellulare e di fibrosi

Marcatori della produzione di matrice

Procollagene I C terminale
 Procollagene III N terminale
 Tenascin
 Inibitore tissutale della metalloproteinasi TIMP
 TGF-beta
 Marcatori di rimozione della matrice
 Procollagene IV C peptide
 Procollagene IV N peptide
 Collagene IV
 Undulina
 Metalloproteinasi MMP
 Desmosina urinaria

Dubbi

Acido ialuronico
 Laminino
 YKL-40

Tabella 4. Marcatori indiretti di fibrosi epatica

PGA	PT index, GGT e apolipoproteina A1
PGAA test	PT index, GGT, apolipoproteina A1 e alfa 2-macroglobulina
Fibrotest	α -2 macroglobulina, α -2 globuline, γ -globuline, apolipoproteina A1, GGT, bil tot
Forns fibrosis index	Età, PLTS, GGT, colesterolo
APRI	AST/PLTS

Bibliografia

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Paris 26-28. February 1999, Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
2. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Sci Statements. 2002 Jun 10-12;19(3):1-46.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C:2002-June 10-12. *Hepatology* 2002;36.
4. Raccomandazioni per il trattamento dell'epatite cronica C – documento AISF 2003

5. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
6. Ferenci P. Predictors of response to therapy for chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 2):25-31.
7. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, Masutti F, Cristianini G, Tiribelli C. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999 Jun;44(6):874-80.
8. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000 Apr;31(4):1014-8.
9. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20(1):17-35.
10. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S35-46.
11. Dore GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor JM. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Apr;17(4):423-30.
12. Dore GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor JM. Natural history models for hepatitis C-related liver disease: different disease progression parameters for different settings. *Antivir Ther* 2003 Oct;8(5):365-72.
13. Alberti A, Benvegna L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2004 Oct;36(10):646-54.
14. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24 Suppl 2:3-8.
15. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S179-84.
16. Puoti C. HCV carriers with persistently normal ALT levels: normal does not always mean healthy carriers. *J Hepatol* 2003;38:529-532.
17. Puoti C, Guido M, Mangia A, Persico M, Prati D; Committee on HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels of the Italian Association for the Study of the Liver. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Dig Liver Dis* 2003 May;35(5):362-9.
18. Alberti A. Towards more individualized management of HCV patients with initially or persistently normal alaninotransaminases levels. *J Hepatol* 42(2005):266-274.
19. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000;20(1):47-55.
20. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S47-56.
21. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2003 Jul;10(4):285-93.
22. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S65-73.
23. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S145-151.
24. Schirm J, van Loon AM, Valentine-Thon E, Klapper PE, Reid J, Cleator GM. External quality assessment program for qualitative and quantitative detection of HCV-RNA in diagnostic virology. *J Clin Microbiol* 2002;40(8):2973-80.
25. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, Zironi G, Grigioni W, Bolondi L. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27(6):979-85.

26. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S57-64.
27. Zheng RQ, Wang QH, Lu MD, Xie SB, Ren J, Su ZZ, Cai YK, Yao JL. Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: an ultrasonographic study. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2484-9.
28. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227(1):89-94. Epub 2003 Feb 19.
29. Macias Rodriguez MA, Rendon Unceta P, Navas Relinque C, Tejada Cabrera M, Infantes Hernandez JM, Martin Herrera L. Ultrasonography in patients with chronic liver disease: its usefulness in the diagnosis of cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95(4):258-64, 251-7.
30. Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen TM, Tung HD, Chen CH, Huang WS, Changchien CS. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnoses of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol* 2003;38(2):153-7.
31. Aube C, Winkfield B, Oberti F, Vuillemin E, Rousselet MC, Caron C, Cales P. New Doppler ultrasound signs improve the non-invasive diagnosis of cirrhosis or severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(8):743-51.
32. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-13.
33. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, Messous D, Charlotte F, Di Martino V, Benhamou Y, Poynard T. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(2):222-30.
34. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, Messous D, Thibault V, Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;50(8):1344-55. Epub 2004 Jun 10.
35. Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A, Laroy W, Delanghe J, Contreras R. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics. *Nat Med* 2004;10(4):429-34.
36. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, PRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2):343-50.
37. Afdhal NH and Nunes D evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J of Gastroenterology* 2004;1160-74.
38. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):57S-61S.
39. Dienes HP, Drebber U, von Both I. Liver biopsy in hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:43-6.
40. Bravo AA, Sheth SS, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:7; 495-500.
41. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, Ghanem KG, El-Kamary SS, Sulkowski M, Bass EB. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S161-72.
42. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S152-60.
43. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2164-8.
44. Colloredo G, Guido M, Sonzogni a, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-44.

45. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:1449-57.
46. The METAVIR cooperative group inter- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20;1:15-20.
47. F. Shaffner. Liver biopsy. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ (Ed.). *Pathology of the liver*. New York: Churchill Livingstone; 1987. p. 689-99.

QUESITO 2

Quanti soggetti con infezione cronica da HCV identificati mediante screening risultano candidati al trattamento antivirale?

Il lavoro è stato basato sulle basi dati MEDline, Embase, Cochrane Library anni 2002-2005, utilizzando una stringa di ricerca Hepatitis C or HCV and screening - Hepatitis C and Interferons.

Per la ricerca manuale sono state consultate: "EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61"; "NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002, NIH Consensus State Sci Statements. 2002 Jun 10-12;19(3):1-46"; "National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36"; "Raccomandazioni per il trattamento dell'epatite cronica C – documento AISF 2003"; "Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171".

Background:

– *Caratteristiche dei pazienti (cfr Gruppo 1)*

Rifacendosi agli studi epidemiologici condotti in Italia, da 54 ad 87% dei pazienti identificati come anti-HCV positivi in corso di un ipotetico screening sono anche HCV-RNA positivi e come tali potenzialmente eligibili per una terapia. La maggiore prevalenza di casi è tra i pazienti di età >55 anni. Genotipi "difficili" (Gen 1-4) hanno una prevalenza di 16-56% in 5 studi condotti in Nord Italia e di 36-96% in 5 studi condotti nel Sud. I valori di ALT sono normali in almeno la metà dei pazienti con anti-HCV. Anche su un campione relativamente selezionato (1), circa ¾ dei pazienti con anti-HCV presentava viremia e di essi il 46% aveva ALT normali.

– *Risultati dei trial terapeutici*

I risultati dei trial randomizzati indicano che circa il 50% dei pazienti con epatite cronica C trattati con la combinazione Peg-IFN e ribavirina raggiunge una risposta sostenuta (2-4); la percentuale di risposta è intorno al 40% per i genotipi 1-4 e del 70-85% per i genotipi 2-3 (cfr Gruppo 4). A questi trial erano ammessi pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, con ipertransaminasemia, con biopsia epatica compatibile con la diagnosi di epatite cronica. Criteri di esclusione preminenti erano la normalità di ALT, leucopenia, anemia, presenza di comorbilità significative.

Pazienti candidati al trattamento

Dati dai trial randomizzati

Nell'ambito dei trial randomizzati, applicando i criteri di inclusione/esclusione riportati, dal 21 al 34% dei pazienti valutati per la eligibilità al trattamento veniva esclusa (Tabella 1).

Tabella 1. Cause di esclusione dal trattamento dei pazienti valutati nei *trial*

Autore	Pubblicazione	Valutati	Esclusi
Manns (2)	Lancet, 2001;358:958-65	2316	786 (34%) ALT normali (24%) bassi valori di Hb, WBC, PLT (15%) altre condizioni mediche (12%) altre anomalie di laboratorio (9%) altre cause (6%)
Fried (3)	NEJM, 2002;347:975-82	1459	310 (21%) cause non riportate
Hadziyannis (4)	Ann Intern Med, 2004;140:346-55.	1736	425 (24%) ALT normali (6.2%) non criteri di ammissione/rifiuto (9.1%) bassi valori di Hb, WBC, PLT (1.8%) altre condizioni mediche (3.1%) altre anomalie di laboratorio (1.7%) altre cause (2.6%)

La presenza di ALT normali, il rifiuto del paziente, presenza di comorbilità erano le cause di esclusione più di frequente riportate. Da notare che sono rappresentate in maniera fortemente sbilanciata nei due *trial* che riportano le cause di esclusione (il *trial* di Fried non riporta i motivi), suggerendo quanto meno una eterogeneità dei pazienti esaminati o dei fattori di preselezione.

Da notare che manca l'età quale causa di esclusione, dal momento che era un fattore di preselezione (ammessi pazienti tra 18 e 65 anni). In Italia la prevalenza di infezioni da HCV è probabilmente >3% al di sopra dei 55 anni e si eleva ulteriormente nei pazienti >65 anni. Pertanto un ipotetico screening identifica una elevata percentuale di pazienti di età superiore ai 65 anni. Se applichiamo alla popolazione generale dei pazienti una percentuale di non eleggibilità al trattamento del 30%, e ipotizziamo un'efficacia nel 50% dei soggetti trattati, in termini di efficacia del trattamento nella popolazione target dell'intervento si ottiene lo schema riportato in Figura 1.

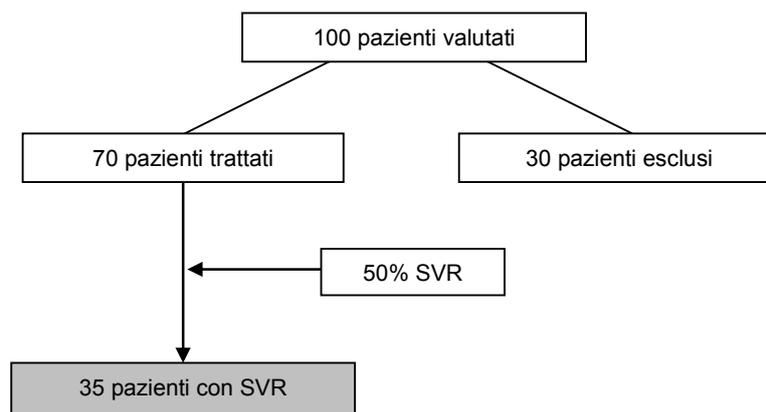


Figura 1. Schema di efficacia del trattamento ipotizzando un 30% di non-trattamento

La estrapolazione dei risultati dei *trial* alla popolazione reale è gravata da una serie di evidenti problematiche (differenze in età, stadio di malattia, comorbidità) che richiedono una verifica della eleggibilità e della efficacia.

Dati da studi di coorte

Non si acquisiscono ulteriori elementi sulla proporzione di pazienti eleggibili al trattamento dall'esame di coorti di pazienti trattati o non trattati, per lo più seguite allo scopo di comparare l'outcome nei due gruppi. Coverdale (5) riporta solo 71 (15.6%) non trattati su 455 pazienti seguiti; Imazeki (6) riporta 104 non trattati (22.6%) su 459 pazienti. In entrambi i casi, i pazienti sono definiti consecutivi.

Studi descrittivi

L'aspetto della eleggibilità e della applicabilità è stato esaminato in alcune serie di pazienti consecutivi con infezione cronica da HCV, afferenti a strutture di medicina generale o specialistiche. Gli studi nella Tabella 2 riportano il totale dei pazienti HCV-RNA positivi valutati per il trattamento e le cause di esclusione (7-9).

Tabella 2. Cause di esclusione dal trattamento dei pazienti valutati nella pratica clinica

Autore	Pubblicazione	Valutati	Esclusi
Falck-Ytter (7)	Ann Intern Med, 2002 136:288-92	293	210 (72%) non-aderenza ai controlli (37%) controindicazioni mediche/psichiatriche (tra cui la cirrosi scompensata) (34%) abuso attivo di alcol/droghe (13%) ALT normale (5%) rifiuto (11%)
Cawthorne (8)	Am J Gastroenterol, 2002 97:149-55	236	153 (65%) 8 non-aderenza a terapia (5%) 46 controindicazioni mediche/psichiatriche (30%) 29 abuso attivo di alcol/droghe (20%) 8 ALT normale (5%) 17 rifiuto (11%) 28 indeciso (18%) 17 molteplici motivi (11%)
Framarin (9)	AISF 2004 (Abs: Dig Liver Dis 2004; 36: A30)	327	242 (74%) 40 non-aderenza ai controlli (16,5%) 13 controindicazioni mediche/psichiatriche (5,4%) 42 cirrosi scompensata/HCC (17,4%) 94 età >65 anni (38,8%) 5 abuso attivo di alcol/droghe (2%) 31 ALT normale (12,8%) 15 rifiuto (6,2%)

In sintesi, le cause più rappresentate di esclusione dal trattamento erano la non aderenza ai controlli clinici (5-37%); controindicazioni (28-58%); rifiuto (10-11%); ALT normali (5-12%). È da notare come, pur in presenza di una eterogeneità delle cause di esclusione riportate, la

percentuale di soggetti che accedono al trattamento è vicina nei tre studi, effettuati in contesti clinici e geografici differenti.

Le differenti percentuali di eleggibilità al trattamento in relazione alla tipologia del centro che recluta i pazienti sono sostanzialmente confermate in un report pubblicato in forma di abstract da Shad (10), che tra 344 pazienti valutati osservano un percentuale globale di esclusi dal trattamento del 42%, ma con una differenza tra centri di medicina di base (esclusi 66%), centri di riferimento terziario (36%) e centri medici militari (19%). Le cause di non eleggibilità erano la presenza di transaminasi persistentemente normali (25%), l'abuso attivo di alcol (17%), la presenza di depressione (17%), il rifiuto del paziente (12%).

Applicando quindi una percentuale di non-trattamento del 70% nei pazienti del mondo reale e ipotizzando una percentuale di risposta analoga a quella osservata nei *trial* randomizzati, si ottiene lo schema riportato in Figura 2.

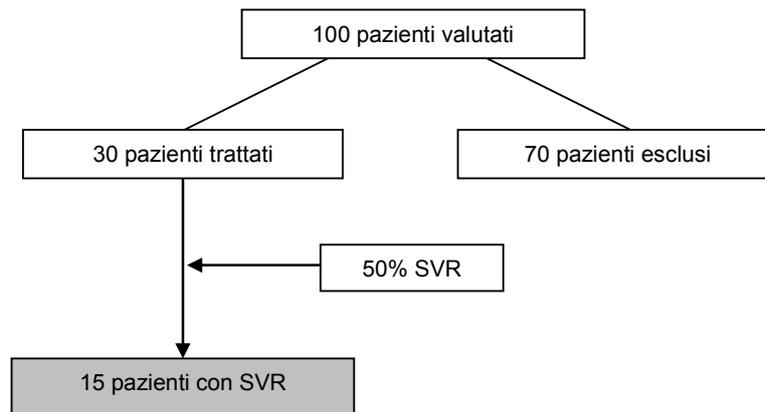


Figura 2. Schema di efficacia del trattamento ipotizzando un 70% di non-trattamento

Un'ipotesi alternativa scaturisce dall'unico studio italiano, nel quale il 39% dei soggetti è escluso dalla terapia poiché di età >65 anni e il 17% per cirrosi scompensata o epatocarcinoma. In una ottica di screening di popolazione, i soggetti di età >65 anni potrebbero essere esclusi a priori, dal momento che sarebbero individuati soggetti con alta probabilità di non essere trattati a causa dell'età avanzata. Parimenti, il secondo gruppo (soggetti sintomatici) ha un'indicazione clinica per effettuare il test per HCV indipendente dallo screening, che invece individuerrebbe preferenzialmente gli asintomatici.

In un'ipotesi di screening limitato a soggetti di età <65 anni asintomatici abbiamo dallo studio di Framarin e coll. (9): 191 soggetti HCV-RNA positivi, di cui 87 trattati (45%) e 104 non eleggibili (55%). I motivi di non eleggibilità al trattamento sono: 13 per controindicazioni (12,5%); 15 per propria preferenza (14,4%); 40 per non aderenza ai controlli (38,5%); 5 per abuso di alcol/droghe (4,8%); 31 per ALT normali (29,8%). La SVR attesa è del 22,5%.

Per un possibile incremento della quota dei trattabili occorre orientarsi verso le categorie di esclusi più rappresentate e per le quali sia plausibile un recupero. Si può ipotizzare un allargamento delle indicazioni ai soggetti con ALT persistentemente normali (con malattia epatica significativa istologicamente dimostrata? con genotipo favorevole? a tutti?) e il recupero di una quota di non aderenti attraverso un protocollo di *counselling*. Un modesto recupero può attendersi da una gestione multidisciplinare dei pazienti con controindicazioni (che sono solo il 12% degli esclusi).

Conclusioni

In una popolazione di pazienti con infezione da HCV proveniente da uno screening di popolazione la eleggibilità dei pazienti e la applicabilità della terapia con Peg-IFN e ribavirina può risultare marcatamente ridotta rispetto ai dati dei *trial*.

Bibliografia

1. Alberti A, Noventa F, Benvegnù L, Boccato S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;137:961-4.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al*. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al*. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
4. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR *et al*. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
5. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltmann R, George J *et al*. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;636-644.
6. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho H. Favourable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003;38:493-502.
7. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD *et al*. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002 Feb 19;136(4):288-92.
8. Cawthorne CH, Rudat KR, Burton MS *et al*. Limited success of HCV antiviral therapy in United States veterans. *Am J Gastroenterol* 2002;97(1):149-55.
9. Framarin L, Tappero G, Ayoubi M, Solerio E, Rosina F. Eligibility for therapy among chronic HCV-infected patients in a primary referral center. *Dig Liver Dis* 2004;36:A30.
10. Shad J, Person J, Brann O *et al*. How often are referred chronic hepatitis c patients candidates for antiviral therapy? *Hepatology* 2000;32:238A.

LAVORO DEL GRUPPO 4

Il Gruppo 4 composto da:

Pietro Amoroso
Gloria Taliani

Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli
Università La Sapienza, Roma

ha risposto ai seguenti quesiti:

- QUESITO 1: Quali effetti collaterali hanno gli attuali trattamenti anti-HCV
- QUESITO 2: Quale impatto su indicatori laboratoristici di malattia (viremia, transaminasi, istologia epatica) hanno gli attuali trattamenti anti-HCV?

Il lavoro è stato basato sulle basi dati Cochrane Librar, MEDline ed Embase (2002-2004), utilizzando la stringa di ricerca *hepatitis C/therapy [Major Term] AND antiviral agents/therapeutic use [Major Term] OR interferons/therapeutic use [Major Term] OR ribavirin/therapeutic use [Major Term]*.

Per la ricerca manuale è stata consultata la bibliografia di Chou R e coll. (*Ann Intern Med* 2004;140:465-479) e delle seguenti Linee Guida sul trattamento dell'epatite C:

- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement (1997)
- International Consensus on Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver (1999)
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2002).

QUESITO 1

Quali effetti collaterali hanno gli attuali trattamenti anti-HCV?

Tollerabilità generale

Gli effetti collaterali riportati con maggiore frequenza durante la terapia interferonica, prima dell'avvento della ribavirina e degli interferoni peghilati, sono la sindrome influenzale, l'alopecia e la depressione. Nella Tabella 1 sono riportati i principali effetti collaterali riscontrati in 21 *trial* eseguiti con IFN in monoterapia e analizzati nella metanalisi pubblicata nel 1996 che rappresenta la migliore sistematizzazione dell'argomento realizzata in quel periodo (1).

Tabella 1. Frequenza dei principali effetti collaterali in pazienti trattati con IFN in monoterapia, in rapporto al dosaggio impiegato (da Poynard T *et al. Hepatology* 1996) (1)

Eddetto collaterale	3MU x3 a settimana x 6 mesi	≥5MU x3 a settimana x 6 mesi
Interruzione terapia	4%	5%
Riduzione dose	9%	22%
Leucopenia	9%	13%
Trombocitopenia	8%	4%
Depressione	7%	10%
Tireopatia	2%	2%
Alopecia	16%	19%
Sindrome simil-influenzale	41%	76%

Il recente utilizzo sistematico della ribavirina ha in parte modificato l'impatto generale della tollerabilità, aggiungendo agli effetti già noti l'anemizzazione legata all'emolisi indotta dal farmaco e la disponibilità degli interferoni peghilati ha mostrato che gli eventi avversi durante la terapia con PEG-IFN sono simili a quelli riscontrabili con IFN non modificato e comprendono astenia, cefalea, mialgie, brividi, febbre, nausea, insonnia e depressione, e anche la loro frequenza e intensità non sembrano significativamente modificate (2). Nella Tabella 2 sono riportati i dati di *Trial* Randomizzati e Controllati (RCT) che hanno confrontato tollerabilità ed efficacia della monoterapia con PEG-IFN *vs* IFN standard (3-5).

Tabella 2. Percentuale di interruzione della terapia per effetti collaterali in pazienti trattati con PEG-IFN vs pazienti trattati con IFN standard

Autori	Terapia	Percentuale di interruzione della terapia
Lindsay <i>et al.</i> , 2001 (3)	PEG-IFN α 2b 0.5	9
	PEG-IFN α 2b 1.0	11
	PEG-IFN α 2b 1.5	9
	IFN 3MU x 3	6
Zeuzem <i>et al.</i> , 2000 (4)	PEG-IFN α 2a 180	7
	IFN α 2a 3MU x 3	10
Heathcote <i>et al.</i> , 2000 (5)	PEG-IFN α 2a 180	18
	PEG-IFN α 2a 90	23
	IFN α 2a 3MU x 3	27

Nella Tabella 3 sono riportati gli effetti collaterali di più comune riscontro in 3 RCT che hanno valutato diversi dosaggi di PEG-IFN in monoterapia o in associazione a differenti dosaggi di ribavirina (6-8), due dei quali sono riportati in una recente *review* (9).

Tabella 3. Effetti collaterali in pazienti trattati con IFN non modificato o PEG-IFN in monoterapia o in associazione con Ribavirina a basso o alto dosaggio (6-8)

Autori e terapia	Sospensione	Astenia	Cefalea	Febbre	Nausea	Depressione	Dermatite
Manns 2001 (6)							
IFN α 2b 3MU x3 1000-1200 Riba	13	18	58	33	33	34	28
PEG-IFN α 2b 1,5/0,5	13	16	58	44	36	29	26
PEG-IFN α 2b 1,5 1000-1200 Riba	14	18	62	46	43	31	29
Fried 2002 (7)							
IFN α 2a 3MUx3 1000-1200 Riba	32	55	52	56	33	30	22
PEG-IFN α 2a 180	32	44	51	38	26	20	11
PEG-IFN α 2a 180 1000-1200 Riba	22	54	47	43	29	22	21
Hadziyannis 2004 (8)							
PEG-IFN α 2a 180 800 Riba x 24	5	47	49	39	31	21	16
PEG-IFN α 2a 180 1000-1200 Riba x 24	5	48	49	41	33	15	18
PEG-IFN α 2a 180 800 Riba x 48	15	50	52	43	30	22	19
PEG-IFN α 2a 180 1000-1200 Riba x 48	15	48	55	40	35	24	20

In generale si osserva che tutti i sintomi principali sono risultati simili nei diversi studi e nei diversi bracci di terapia. È interessante osservare che lo studio di Hadziyannis (8) apporta alcune informazioni nuove, legate al disegno dello studio, in quanto nei 4 bracci di trattamento sono stati valutati l'effetto durata della terapia (24 vs 48 settimane) e l'effetto dose della ribavirina (800 vs 1000-1200 mg /die). Si osserva che l'abbandono della terapia per intolleranza è quasi triplicato tra i pazienti trattati più a lungo ma non risente dell'incremento del dosaggio della ribavirina (Tabella 3). Dallo studio emerge inoltre che la percentuale di riduzione dell'emoglobina al di sotto dei 100 g/L cresce in rapporto sia alla dose di ribavirina sia alla durata della terapia (3,4% e 6,4% nei pazienti che hanno ricevuto basse dosi di ribavirina; 10% e 15,4% nei pazienti trattati con dosi elevate).

Studi recenti hanno mostrato che la neutropenia che si associa alla terapia con IFN e l'anemia che si associa alla terapia con ribavirina rappresentano gli effetti collaterali che con maggiore frequenza possono motivare un'interruzione del trattamento o una riduzione della dose (10). Alcuni degli effetti collaterali ascrivibili al trattamento possono avere come conseguenza una riduzione della dose o l'interruzione della terapia, pertanto è verosimile che la loro precoce identificazione e gestione clinica giochi un ruolo nel buon esito dell'adesione alla terapia e nel raggiungimento di una SVR (11-13). L'educazione dei pazienti, dei loro familiari e di chi presta loro assistenza sanitaria riguardo alle aspettative nei confronti del trattamento, ai suoi effetti collaterali e all'importanza di mantenere la dose e di completare la terapia è essenziale per ottimizzare l'adesione; la compliance verso la terapia può migliorare attraverso la partecipazione e il coinvolgimento ai protocolli di trattamento dei medici di medicina generale e degli psichiatri (14).

Bibliografia

1. Poynard T, Leroy V, Cohard M *et al.* Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89.
2. Matthews SJ, McCoy C. Peginterferon alfa-2a: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2004;26(7):991-1025.
3. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T *et al.* A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34(2):395-403.
4. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343(23):1666-72.
5. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343(23):1673-80.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
8. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
9. Chou R, Clark EC, Helfand M, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140(6):465-79.
10. Bacon BR. Managing hepatitis C. *Am J Manag Care* 2004;10(2 Suppl):S30-40.

11. Manns MP. Adherence to combination therapy: influence on sustained virologic response and economic impact. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(1 Suppl):S11-24.
12. Gish RG. Treating hepatitis C: the state of the art. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(1 Suppl):S1-9.
13. Shobokshi OA, Tantawe AO, Al-Kayyal BM. Chronic hepatitis C treatment. Side effects and their management. *Saudi Med J* 2003;24 Suppl 2:S76-8.
14. Kontorinis N, Garas G, Young J *et al.* Outcome, tolerability and compliance of compassionate use interferon and ribavirin for hepatitis C infection in a shared care hospital clinic. *Intern Med J* 2003;33(11):500-4.

Effetti collaterali psichiatrici

I risultati sugli effetti collaterali psichiatrici sono stati analizzati sia in letteratura internazionale che italiana:

– Letteratura internazionale

Disturbi emotivi clinicamente significativi, depressione, ansia, disturbi psicosomatici, manifestazioni psicotiche (o tendenza alla psicosi) e disturbo ossessivo-compulsivo sono stati riportati nel 35% dei pazienti affetti da epatite cronica HCV correlata che non erano sottoposti a terapia antivirale, con una frequenza circa doppia rispetto alla popolazione di controllo (1).

La depressione indotta da interferone (incidenza, 20-30%) è risultata essere una causa significativa di interruzione precoce del trattamento negli studi clinici e altri significativi effetti collaterali neuropsichiatrici comprendono ansia, stanchezza maniacale o ipomaniacale e disfunzioni cognitive (2). Rimane oggetto di controversie l'indicazione o meno all'uso di antidepressivi a scopo profilattico. Nondimeno, i medici dovrebbero mantenere una bassa soglia di attenzione nei riguardi dei segni di depressione in corso di terapia con IFN. È stato inoltre osservato che molti pazienti rispondono in modo soddisfacente all'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) (3). Appare peraltro opportuno raccomandare attenzione perché l'associazione di aspirina o farmaci anti-IFN infiammatori non steroidei con SSRI per il trattamento degli effetti collaterali neuropsichiatrici IFN-correlati aumenta il rischio di emorragia nei pazienti HCV che hanno sviluppato cirrosi e ipertensione portale o insufficienza epatica o entrambe (4).

Recentemente, in 84 pazienti ai quali era stato somministrato IFNalfa-2b per un periodo fino a 12 mesi la frequenza cumulata di disturbi emotivi clinicamente significativi (depressione, ansia o rabbia/ostilità) durante la terapia era risultata del 57.7 %, rispetto al 22.5% prima della terapia. Comunque, solo nell'8.3% dei pazienti la comparsa di sintomi psichiatrici intrattabili aveva imposto la prematura interruzione della terapia (5).

Lo sviluppo di Depressione Maggiore si osserva in circa il 20-30% dei pazienti, secondo quanto riportato, e generalmente compare entro le prime 8 settimane dall'inizio del trattamento. In uno studio l'età avanzata era l'unico fattore di rischio per lo sviluppo di depressione (6).

Eventuali episodi antecedenti di depressione maggiore o la storia di tossicodipendenza non sembrano essere predittivi della comparsa di depressione maggiore durante la terapia con IFNalfa e non dovrebbero essere considerati una controindicazione al trattamento (7,8).

Sebbene alcune forme di ideazione suicida durante il trattamento con IFNalfa e ribavirina appaiano comuni nei pazienti con epatite cronica HCV correlata, nella maggior parte dei

casi tale reperto è gestibile, tanto che la maggior parte dei pazienti è in grado di completare con successo un ciclo completo di terapia antivirale con un adeguato sostegno psichiatrico (9).

L'attuale orientamento indica che in presenza di supporto psichiatrico all'interno di una rete multidisciplinare e impiegando quando opportuno il trattamento antidepressivo, la presenza di disturbi psichiatrici preesistenti o la somministrazione attiva di metadone non dovrebbero essere più considerati una controindicazione ferma al trattamento con IFNalfa e ribavirina (10). La raccomandazione finale è quella di seguire attentamente i pazienti nei mesi successivi alla fine del trattamento antivirale.

– *Letteratura italiana*

Il trattamento prolungato con IFNalfa può indurre la comparsa di sintomi depressivi e di depressione maggiore in un numero significativo di soggetti. L'incidenza di depressione del tono dell'umore e di depressione maggiore durante la terapia a lungo termine con IFNalfa, studiata attraverso il confronto tra la valutazione di base e quella a tre mesi dall'inizio del trattamento e usando come parametri i criteri del DSM-IV e la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), ha messo in evidenza che un episodio di depressione maggiore si è verificato nel 40.7% dei pazienti a fine valutazione in accordo con i criteri del DSM-IV (11).

In corso di somministrazione ripetuta di IFNalfa ai pazienti con epatite cronica attiva, l'induzione della rete citochinica modula il sistema serotoninergico e la depressione maggiore è in relazione all'attivazione della rete citochinica e ai disturbi nel metabolismo serotoninergico, quali la deplezione di 5-HT sierica e l'induzione del catabolismo del triptofano a kynurenina. È stata osservata una relazione significativa tra le variazioni nel MADRS score indotte da IFNalfa e la kynurenina sierica (di segno positivo) e le concentrazioni di 5-HT (di segno negativo). Questi dati suggeriscono che le variazioni nel metabolismo della serotonina prodotte da IFNalfa possano avere un ruolo nello sviluppo di sintomi depressivi IFNalfa-indotti (12).

Alcuni dati suggeriscono che la somministrazione di L-carnitina durante il trattamento con IFNalfa dei pazienti con epatite cronica HCV-correlata consenta una significativa riduzione dei livelli di astenia, consentendo una miglior risposta dei pazienti a questo noto effetto collaterale della terapia interferonica. Le anomalie della neurotrasmissione riguardanti la serotonina appaiono implicate nella genesi della depressione e dell'astenia. In aggiunta, la depressione e l'astenia si verificano generalmente insieme, e la prima è il sintomo più frequentemente osservato nei pazienti con sindrome da astenia cronica (13).

Bibliografia

1. Fontana RJ, Hussain KB, Schwartz SM *et al.* Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 2002;36(3):401-7.
2. Crone CC, Gabriel GM, Wise TN. Managing the neuropsychiatric side effects of interferon-based therapy for hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 3:S27-32.
3. Hauser P. Neuropsychiatric side effects of HCV therapy and their treatment: focus on IFN alpha-induced depression. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(1 Suppl):S35-50.
4. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG *et al.* A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(12):1502-10.
5. Kraus MR, Schafer A, Faller H *et al.* Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):708-14.

6. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N *et al.* Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25(1):34-8.
7. Hauser P, Khosla J, Aurora H *et al.* A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7(9):942-7.
8. Lang JP, Halleguen O, Vecchionacci V *et al.* Reflections on the treatment of EDM in hepatitis C virus patients treated with interferon alpha from a retrospective survey concerning 29 patients. *Encephale* 2003 May-Jun;29(3 Pt 1):273-7.
9. Dieperink E, Ho SB, Tetrack L *et al.* Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(3):237-40.
10. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C *et al.* Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37(2):443-51.
11. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M *et al.* Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002;72(3):237-41.
12. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A *et al.* Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(1):86-90.
13. Neri S, Pistone G, Saraceno B *et al.* L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology* 2003;47(2):94-7.

Effetti collaterali ematologici

Gli effetti ematologici analizzati sia in letteratura internazionale che nazionale sono i seguenti:

- **Anemia**

- *Letteratura internazionale*

Alterazioni ematologiche quali anemia, neutropenia e trombocitopenia sono di frequente riscontro durante la terapia di associazione con interferone, standard o peghilato, e ribavirina (1). Gli effetti collaterali ematologici sono una causa frequente di riduzione della dose e di interruzione o sospensione della terapia (2).

Una meta-analisi basata su 17 studi ha messo in evidenza che la differenza complessiva di rischio (ribavirina vs no ribavirina) per lo sviluppo di anemia era dello 0.09 [intervallo di confidenza (CI) 95%, 0.04-0.13]. Il rischio riportato era più alto negli studi asiatici, risultato che potrebbe essere imputato ad una differenza nei criteri di ammissione agli studi, alle diverse strategie di dosaggio o ad un certo grado di vulnerabilità etnica (3).

L'anemia che si associa alla terapia con ribavirina è dovuta essenzialmente all'emolisi ribavirina-indotta, sebbene una ridotta sopravvivenza dei globuli rossi sia stato proposto come possibile meccanismo patogenetico (4). È stato riscontrato uno spiccato aumento dei livelli della ribavirina eritrocitaria, con una correlazione positiva tra la ribavirina eritrocitaria e la riduzione dell'emoglobina ($r = 0.620$, $P < 0.001$) (5). L'elemento che sembra capace di predire l'anemia ribavirina-indotta è la concentrazione plasmatica di ribavirina, determinata essenzialmente dalla funzionalità renale, piuttosto che la dose per chilogrammo di peso corporeo (6).

Inoltre anche l'IFN, standard o peghilato, è in grado di sopprimere i precursori eritroidi a livello midollare (7). La somministrazione di una singola dose elevata di IFN, seguita dalla somministrazione di dosi standard di IFN o PEG-IFN, ha come conseguenza una significativa caduta dell'emoglobina (HB), dei leucociti e delle piastrine. Sebbene le piastrine, stimolate da un significativo aumento della trombopoietina (TPO), e i leucociti recuperino rapidamente, l'HB rimane al di sotto dei valori basali per 7 giorni. Inoltre la riduzione di HB è maggiore durante la terapia con PEG-IFN che con IFN standard (8).

Le donne hanno una probabilità di 4.4 volte maggiore rispetto agli uomini di andare incontro ad una riduzione dei valori dell' HB al di sotto di 100 g/L; comunque, gli uomini presentano un rischio del 40% più elevato di andare incontro ad una caduta dell'HB maggiore di 30 g/L rispetto al valore di base (9). L'età del paziente uguale o superiore ai 55 anni e i livelli di HB inferiori a 140 g/L sono fattori che influenzano significativamente l'anemia emolitica ribavirina-indotta, pertanto nei pazienti con questi fattori di rischio è necessario un monitoraggio più attento durante la terapia di associazione (10).

Convenzionalmente, l'anemia acuta associata alla ribavirina è stata trattata mediante riduzione della dose della ribavirina. Comunque, ciò può avere come conseguenza una riduzione nel tasso di SVR. In alternativa, l'anemia può essere trattata mediante la somministrazione di epoetina alfa 40 000 UI una volta la settimana. In uno studio clinico randomizzato controllato con placebo, è stato dimostrato che il trattamento con epoetina alfa è in grado di aumentare i livelli di HB e di consentire il mantenimento della dose di ribavirina (11). Un altro studio ha dimostrato che le dosi di ribavirina venivano mantenute nell'88% dei pazienti che ricevevano epoetina alfa, rispetto al 60% dei pazienti che ricevevano il placebo ($P < 0.001$) (12), e questo risultato è stato sostanzialmente confermato da altri autori (13).

– *Letteratura italiana*

Sebbene la somministrazione esogena di eritropoietina abbia dimostrato di essere vantaggiosa nei pazienti trattati con ribavirina, riducendo il tasso di riduzione della dose del farmaco, il fisiologico aumento dell'eritropoietina in risposta all'anemia emolitica ribavirina-indotta è risultato essere altrettanto appropriato nei soggetti HCV positivi che nei soggetti anemici senza concomitante malattia epatica. Dunque, dal momento che il danno epatico cronico HCV correlato non influisce sulla risposta fisiologica dell'eritropoietina all'anemia-ribavirina indotta (14), il dosaggio di eritropoietina attualmente raccomandato nei regimi terapeutici dovrebbe essere rivalutato.

Negli ultimi anni la letteratura italiana ha descritto un caso di anemia perniziosa verificatosi in un paziente affetto da epatite cronica HCV correlata e macrocitosi dopo due mesi dall'inizio della terapia con IFNalfa, mentre un altro caso di anemia perniziosa in un paziente affetto da epatite cronica C era stato descritto dopo due anni di terapia di mantenimento con IFNalfa. Queste due segnalazioni suggerirebbero di prestare particolare attenzione, durante la terapia con IFNalfa, alle condizioni cliniche e laboratoristiche di sospetto quali la macrocitosi (15).

Un caso di anemia emolitica autoimmune durante il trattamento dell'epatite cronica HCV correlata è stato descritto dopo 9 mesi dall'inizio di monoterapia con IFNalfa-2b (16).

• **Piastrinopenia**

– *Letteratura internazionale*

La porpora trombocitopenica autoimmune, un disordine acquisito caratterizzato da grave piastrinopenia e causato dalla presenza di uno o più anticorpi antiplastrine, è stata

descritta in pazienti HCV trattati con IFN (17-19). D'altra parte è noto che la porpora trombocitopenica HCV-correlata può essere trattata con successo attraverso una combinazione di IFNalfa-2b e ribavirina (20). La patogenesi della piastrinopenia HCV- e IFN-correlata sono tuttora da chiarire.

– *Letteratura italiana*

Uno studio italiano condotto su un piccolo numero di pazienti (20 pazienti) trombocitopenici impiegando IFN alfa leucocitario ha messo in evidenza che durante il trattamento la conta delle piastrine è scesa al 10-20% dei valori precedenti al trattamento nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, nei casi di inibizione virale sostenuta si è osservato un incremento della conta delle piastrine (21).

• **Neutropenia**

La comparsa di neutropenia è frequente durante il trattamento dell'epatite C con interferone e ribavirina, ma non è generalmente associata allo sviluppo di infezioni batteriche. In uno studio, infezioni batteriche documentate o sospette si erano sviluppate nel 18% dei pazienti trattati, ma non nei pazienti con neutropenia (22). La somministrazione di granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) è in grado di prevenire sia la neutropenia che la necessità di ridurre la dose di IFN. Recentemente è stato dimostrato che anche se i pazienti sottoposti a terapia con IFNalfa + GM-CSF presentavano una risposta biochimica significativamente migliore durante il trattamento rispetto ai pazienti che ricevevano la monoterapia, la risposta biochimica e virologica sostenuta non risultava incrementata. Pertanto, il ruolo del GM-CSF nel trattamento dell'epatite cronica C rimane indimostrato (23).

Bibliografia

1. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 3:S17-21.
2. Kontorinis N, Agarwal K, Dieterich DT. Current status of the use of growth factors and other adjuvant medications in patients receiving peginterferon and ribavirin. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4 Suppl 1:S39-47.
3. Chang CH, Chen KY, Lai MY *et al.* Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(9):1623-32.
4. Virtue MA, Furne JK, Ho SB *et al.* Use of alveolar carbon monoxide to measure the effect of ribavirin on red blood cell survival. *Am J Hematol* 2004;76(2):107-13.
5. Homma M, Matsuzaki Y, Inoue Y *et al.* Marked elevation of erythrocyte ribavirin levels in interferon and ribavirin-induced anemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(4):337-9.
6. Lindahl K, Schvarcz R, Bruchfeld A *et al.* Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia. *J Viral Hepat* 2004;11(1):84-7.
7. Afdhal NH. Role of epoetin alfa in maintaining ribavirin dose. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(1 Suppl):S25-35.
8. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M *et al.* Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology* 2002;123(1):141-51.
9. Sulkowski MS, Wasserman R, BrooksL *et al.* Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11(3):243-50.

10. Takaki S, Tsubota A, Hosaka T *et al.* Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alfa2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2004;39(7):668-73.
11. Brau N. Epoetin alfa treatment for acute anaemia during interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11(3):191-7.
12. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ *et al.* Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126(5):1302-11.
13. Dieterich DT, Wasserman R, Brau N *et al.* Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2491-9.
14. Durante Mangoni E, Marrone A, Saviano D *et al.* Normal erythropoietin response in chronic hepatitis C patients with ribavirin-induced anaemia. *Antivir Ther* 2003;8(1):57-63.
15. Borgia G, Reynaud L, Gentile I *et al.* Pernicious anemia during IFN-alpha treatment for chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23(1):11-2.
16. Rizzi R, Lucarella FP, Ruggieri GB *et al.* Autoimmune hemolytic anemia presenting during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha. *Ann Ital Med Int* 2003;18(2):107-10.
17. Dimitroulopoulos D, Dourakis SP, Xinopoulos D, *et al.* Immune thrombocytopenic purpura in a patient treated with interferon alfacon-1. *J Viral Hepat* 2004;11(5):477-8.
18. Medeiros BC, Seligman PA, Everson GT *et al.* Possible autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment for hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(1):84-6.
19. Fujii H, Kitada T, Yamada T *et al.* Life-threatening severe immune thrombocytopenia during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2003;50(51):841-2.
20. Barel C, Bilger K, Ninet J *et al.* Treatment of hepatitis C virus-associated thrombocytopenic purpura with a combination of interferon alfa-2b and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(2):200-1.
21. Benci A, Caremani M, Tacconi D. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leucocyte interferon-alpha treatment. *Int J Clin Pract* 2003;57(1):17-9.
22. Soza A, Everhart JE, Ghany MG *et al.* Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5):1273-9.
23. Gronbaek K, Krarup HB, Ring-Larsen H *et al.* Interferon alfa-2b alone or combined with recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as treatment of chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2002;37(7):840-4.

Reazioni autoimmuni

Letteratura internazionale*

L'impiego nella terapia dell'epatite cronica della ribavirina, che è un farmaco immunomodulante, potrebbe accentuare processi immunologici o immunomediati che a loro volta potrebbero avere ripercussioni sull'esito del trattamento. Tali eventi potrebbero essere stati meno evidenti nei primi studi che esaminavano gli effetti dell'IFN somministrato in monoterapia (1). È stato dimostrato che IFN è capace di attivare i macrofagi e di promuovere l'espressione di antigeni HLA di classe II. È quindi possibile che il trattamento con IFNalfa sia in grado di attivare i macrofagi e di promuovere la polarizzazione della risposta immune in

* In questo paragrafo sono inclusi tre lavori italiani il cui contributo è coerente con le citazioni tratte dalla letteratura internazionale.

senso Th1 in presenza di particolari condizioni di suscettibilità, dando così inizio alla cascata di eventi che conducono all'esordio della sarcoidosi. La tosse e la dispnea durante la terapia con IFN sono spesso interpretati come un effetto collaterale e non come un possibile segno dell'esordio di una malattia polmonare interstiziale. È pertanto possibile ritenere che la probabilità che i pazienti trattati con IFN sviluppino sarcoidosi è attualmente sottostimata, e molte segnalazioni riguardano questo effetto collaterale (2-13).

Anche l'artrite reumatoide può essere indotta dall'IFN peghilato (14), ed è stata descritta anche la malattia di Vogt-Koyanagi-Harada, rappresentata da una risposta autoimmune T-mediata rivolta nei confronti dei melanociti. Questa condizione, che presenta caratteristici reperti oculari, neurologici e cutanei, si accompagna ad un corteo prodromico sistemico che può mimare il profilo degli effetti collaterali dell'IFN, e questa somiglianza può mascherare o ritardare il suo riconoscimento (15)

Tra le forme autoimmuni sono descritte anche la Sclerosi Sistemica scatenata dagli effetti immunomodulanti della terapia con IFNalfa (16) e la Sindrome polighiandolare autoimmune (17).

Inoltre la crioglobulinemia mista, una vasculite sistemica associata all'infezione da HCV, può essere indotta o esacerbata dalla terapia con IFNalfa (18).

L'ipotiroidismo associato alla presenza di anticorpi antitiroidei riscontrabili è stato riportato in circa il 10% dei pazienti trattati (19) e l'incidenza di tale evento non è risultata essere in relazione né al dosaggio di IFNalfa né alla risposta virologica al trattamento (20). La somministrazione di ribavirina non modifica il pattern di anticorpi antitiroidei, ma aumenta il rischio di sviluppare ipotiroidismo (2). La tireotossicosi è meno frequentemente osservata e meno ben caratterizzata (22).

Letteratura italiana

La gastrite autoimmune è una condizione morbosa descritta nei pazienti con epatite cronica HCV correlata, e in questi pazienti la terapia con IFN può precipitare un quadro latente di gastrite autoimmune, soprattutto nelle pazienti di sesso femminile. Tale fenomeno generalmente regredisce dopo la sospensione del trattamento. Dal momento che lo sviluppo di gastrite autoimmune è strettamente associato alla presenza di tiroidite autoimmune, la comparsa di autoanticorpi anti-tiroide e di tiroidite autoimmune durante la terapia con IFN può costituire un indicatore preliminare surrogato della presenza di gastrite autoimmune, limitando la necessità di valutazioni invasive (23).

Bibliografia

1. Wasmuth HE, Stolce C, Geier A *et al.* The presence of non-organ-specific autoantibodies is associated with a negative response to combination therapy with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *BMC Infect Dis* 2004;4(1):4.
2. Salvio A, Mormile M, Iannattasio F *et al.* Pulmonary sarcoidosis during interferon therapy: a rare or underestimated event? *Ann Ital Med Int* 2004;19(1):58-62.
3. Alfageme Michavila I, Merino Sanchez M, Perez Ronchel J *et al.* Sarcoidosis following combined ribavirin and interferon therapy: a case report and review of the literature. *Arch Bronconeumol* 2004;40(1):45-9.
4. Papaioannides D, Fotinou M, Korantzopoulos P *et al.* Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Med Sci Monit* 2004;10(1):CS5-7.
5. Luchi S, Scasso A. Sarcoidosis, chronic hepatitis C and interferon-alpha: two cases. *Scand J Infect Dis* 2003;35(10):775-6.

6. Tahan V, Ozseker F, Guneylioglu D *et al.* Sarcoidosis after use of interferon for chronic hepatitis C: report of a case and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003;48(1):169-73.
7. Noguchi K, Enjoji M, Nakamuta M *et al.* Various sarcoid lesions in a patient induced by interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(3):282-4.
8. Gitlin N. Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(8):883-5.
9. Nawras A, Alsolaiman MM, Mehboob S *et al.* Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2002;47(7):1627-31.
10. Wendling J, Descamps V, Grossin M *et al.* Sarcoidosis during combined interferon alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2002;138(4):546-7.
11. Cogrel O, Doutre MS, Marliere V *et al.* Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br J Dermatol* 2002;146(2):320-4.
12. Perez-Alvarez R, Perez-Lopez R, Lombrana JL *et al.* Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J Viral Hepat* 2002;9(1):75-9.
13. Li SD, Yong S, Srinivas D *et al.* Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J Gastroenterol* 2002;37(1):50-4.
14. Sood A, Midha V, Sood N. Rheumatoid arthritis probably induced by pegylated interferon in a patient with chronic hepatitis C. *Indian J Gastroenterol* 2004;23(1):28-9.
15. Sylvestre DL, Disston AR, Bui DP. Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with interferon alpha-2b/ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat* 2003;10(6):467-70.
16. Solans R, Bosch JA, Esteban I *et al.* Systemic sclerosis developing in association with the use of interferon alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5):625-8.
17. Sasso FC, Carbonara O, Di Micco P *et al.* A case of autoimmune polyglandular syndrome developed after interferon-alpha therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(2):238-9.
18. Kimyai-Asadi A, Gohar K, Kang P *et al.* Mixed cryoglobulinemia secondary to interferon therapy for hepatitis C: case report & review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2002;1(1):72-5.
19. Schiemann U, Walli R, Schmidt F *et al.* Thyroid hypoechogenicity in patients with chronic hepatitis receiving interferon-alpha therapy: evaluation by standardized grey scale ultrasonography. *Eur J Med Res* 2002;7(6):271-7.
20. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K *et al.* Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002;251(5):400-6.
21. Carella C, Mazziotti G, Morisco F *et al.* The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002;146(6):743-9.
22. Wong V, Fu AX, George J *et al.* Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):793-8.
23. Fabbri C, Jaboli MF, Giovanelli S *et al.* Gastric autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before, during and after interferon-alpha therapy. *World J Gastroenterol* 2003;9(7):1487-90.

Tossicità renale

La glomerulonefrite membranoproliferativa crioglobulinemica e non-crioglobulinemica (MPGN) e la nefropatia membranosa (MN) sono le più comuni lesioni extraepatiche associate all'infezione cronica da HCV. D'altro canto, un danno renale di tipo membranoproliferativo o membranoso può verificarsi in pazienti in trattamento con IFN e ribavirina. Le segnalazioni riguardo ai casi di nefrotossicità associati alla terapia interferonica riguardano: insufficienza renale acuta e peggioramento della nefropatia da IgA (1), sindrome nefrosica dovuta a glomerulonefrite a lesioni minime (2-4) e glomerulosclerosi focale e segmentale (5).

Bibliografia

1. Gordon A, Menahem S, Mitchell J *et al.* Combination pegylated interferon and ribavirin therapy precipitating acute renal failure and exacerbating IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(8):2155.
2. Suresh RL, Suryati Y, Merican I. Interferon induced glomerular disease in a patient with chronic hepatitis C. *Med J Malaysia* 2003;58(4):594-6.
3. Dizer U, Beker CM, Yavuz I *et al.* Minimal change disease in a patient receiving IFN-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23(1):51-4.
4. Nishimura S, Miura H, Yamada H *et al.* Acute onset of nephrotic syndrome during interferon-alpha retreatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 2002;37(10):854-8.
5. Willson RA. Nephrotoxicity of interferon alfa-ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(1):89-92.

Effetti collaterali vari

Sono state descritte varie reazioni cutanee a livello del sito di iniezione di IFN o PEG IFN o a distanza (1-17). Tra queste: reazioni simil-eczematose, sarcoidosi cutanea, eczema nummulare grave e generalizzato, che non recedeva alla sospensione della terapia, reazioni vescicolose locali, lichen planus e vasculite leucocitoclastica, eruzioni eritematose maculopapulari, microangiopatia trombotica cutanea, decolorazione dei capelli, ipertricosi diffusa, alopecia, comparsa de novo di capelli lisci, lesioni cutanee infiammatorie diffuse.

Una revisione retrospettiva dei pazienti HCV trattati con IFNalfa-2b e ribavirina ha mostrato che la pancreatite acuta farmaco-indotta, diagnosticata sulla base della presenza di dolore epigastrico, dell'aumento dei livelli di amilasi e lipasi e dell'assenza di altre cause identificabili di pancreatite, si era verificata in 7 su 1706 pazienti (0.4%; intervallo di confidenza 95%, 0.2-0.8%). In questi individui, la pancreatite è spesso sufficientemente grave da imporre il ricovero in ospedale, sebbene i sintomi recedano prontamente in seguito alla sospensione della terapia antivirale (18).

Durante la terapia è stato segnalato il verificarsi sia di significativa tossicità polmonare (19) che di polmonite interstiziale (20).

Sono state inoltre riportate: miopatia reversibile (21), rabdomiolisi acuta reversibile (22), osteopenia vertebrale secondaria ad iperplasia del midollo osseo (23) e pericardite (24).

Per quanto riguarda l'apparato visivo, nei pazienti sottoposti al trattamento antivirale con interferone sono state descritte (25-28): retinopatia autorisolvibile, che in uno studio retrospettivo ha dimostrato avere un'elevata incidenza tra i pazienti trattati, riduzione dell'acuità visiva e sviluppo di oftalmopatia di Graves.

Infine, nei pazienti con epatite cronica HCV correlata trattati con IFN peghilato e ribavirina sono state riportate neuropatia periferica (29) e improvvisa perdita dell'udito non completamente risolventesi dopo la sospensione della terapia (30).

Bibliografia

1. Cottoni F, Bolognini S, Deplano A *et al.* Skin reaction in antiviral therapy for chronic hepatitis C: a role for polyethylene glycol interferon? *Acta Derm Venereol* 2004;84(2):120-3.
2. Vazquez-Lopez F, Manjon-Haces JA, Perez-Alvarez R *et al.* Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon-alfa and ribavirin for chronic hepatitis C: the value of an interdisciplinary assessment. *Br J Dermatol* 2004;150(5):1046-7
3. Rogers CJ, Romagosa R, Vincek V. Cutaneous sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(4):649-50.
4. Moore MM, Elpern DJ, Carter DJ. Severe, generalized nummular eczema secondary to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 2004;140(2):215-7.
5. Gallina K, Brodell RT, Naffah F *et al.* Local blistering reaction complicating subcutaneous injection of pegylated interferon in a patient with hepatitis C. *J Drugs Dermatol* 2003;2(1):63-7.
6. Pinto JM, Marques MS, Correia TE. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(2):193-5.
7. Okai T, Shirasaki F, Sawabu N. Erythematous maculopapular eruption due to ribavirin administration in a patient with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(3):283-4.
8. Creput C, Auffret N, Samuel D *et al.* Cutaneous thrombotic microangiopathy during treatment with alpha-interferon for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002;37(6):871-2.
9. Fleming CJ, MacKie RM. Alpha interferon-induced hair discoloration. *Br J Dermatol* 1996;135(2):337-8.
10. Misery L. Diffuse hypertrichosis in the course of hepatitis C treatment by IFN-alpha and ribavirin. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22(8):881-2.
11. Tosti A, Misciali C, Bardazzi F *et al.* Telogen effluvium due to recombinant interferon alpha-2b. *Dermatology* 1992;184(2):124-5.
12. Agesta N, Zabala R, Diaz-Perez JL. Alopecia areata during interferon alpha-2b/ribavirin therapy. *Dermatology* 2002;205(3):300-1.
13. Alexis AF, Dudda-Subramanya R, Sinha AA. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss. *Eur J Dermatol* 2004;14(6):364-70.
14. Arca E, Musabak U, Akar A *et al.* Interferon-gamma in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2004;14(1):33-6.
15. Lang AM, Norland AM, Schuneman RL *et al.* Localized interferon alfa-2b-induced alopecia. *Arch Dermatol* 1999;135(9):1126-8.
16. Bessis D, Luong MS, Blanc P *et al.* Straight hair associated with interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 2002;147(2):392-3.
17. Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D *et al.* Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1142-6.
18. Chaudhari S, Park J, Anand BS *et al.* Acute pancreatitis associated with interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2004;49(6):1000-6.

19. Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC *et al.* Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97(9):2432-40.
20. Rothfuss KS, Bode JC. Interstitial pneumonitis during combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in a patient with chronic Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2002;40(9):807-10.
21. Golstein PE, Delforge ML, Deviere J *et al.* Reversible myopathy during successful treatment with pegylated interferon and ribavirin for acute hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11(2):183-6.
22. Gabrielli M, Santarelli L, Serricchio M *et al.* Acute reversible rhabdomyolysis during interferon alpha2B therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):940.
23. Framarin L, Avataneo T, Salzedo E *et al.* Vertebral osteopenia due to bone marrow hyperplasia during interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2003;35(10):732-4.
24. Wisniewski B, Denis J, Fischer D *et al.* Pericarditis secondary to interferon alpha in chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(3):315-6.
25. Tsolakos A, Zalatimo N. Hepatitis C: a review of diagnosis, management, and ocular complications from treatment. *Optometry* 2003;74(8):517-23.
26. Schulman JA, Liang C, Kooragayala LM *et al.* Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ophthalmology* 2003;110(2):437-42.
27. Perlemuter G, Bodaghi B, Le Hoang P *et al.* Visual loss during interferon-alpha therapy in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2002;37(5):701-2.
28. Villanueva RB, Brau N. Graves' ophthalmopathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C. *Thyroid* 2002;12(8):737-8.
29. Tellez-Zenteno JF, Negrete-Pulido O, Nunez M, *et al.* Peripheral neuropathy during a second cycle of treatment with high doses of interferon-alpha in a patient with hepatitis C, and a review of the literature. *Rev Neurol* 2002;35(7):644-6.
30. Formann E, Stauber R, Denk DM *et al.* Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2004;99(5):873-7.

Conclusioni

La tollerabilità della terapia antivirale raccomandata e rappresentata dalla combinazione PEG-IFN e ribavirina risulta complessivamente buona e non significativamente diversa rispetto alla tollerabilità della monoterapia. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono di tipo ematologico e psichiatrico. Emerge un dato costante rappresentato dalla migliorata capacità di gestire gli effetti collaterali, soprattutto di tipo ematologico (mediante riduzione di dosaggio e/o somministrazione di Epoetina) e psichiatrico (mediante inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, SSRI). Questo implica una minore severità nell'esclusione dei pazienti dai protocolli terapeutici. Tuttavia sono in aumento i report riguardanti la comparsa di effetti collaterali di tipo autoimmune, verosimilmente in rapporto alla associazione con la ribavirina, farmaco dalla potenziale attività immunologica. Tra questi domina la sarcoidosi, sia di tipo sistemico-generalizzato, che cutaneo-localizzato.

I limiti dell'indagine sono stati:

- Impossibile ottenere una descrizione oggettiva degli eventi avversi che faccia riferimento alla scala di tossicità acuta e subacuta del WHO (Miller AB, *et al.*: *Cancer* 47:210-211, 1981). In base alle descrizioni correnti, la gravità dell'evento avverso si può stimare solo in termini di abbandono o meno della terapia e sulla scorta di dati riferiti (ospedalizzazioni, parametri biochimici o strumentali).

- Impossibile stimare l'incidenza degli effetti collaterali. Tranne che nei grandi *Trial*, i dati sono per lo più aneddotici.
- Impossibile valutare l'esito a distanza degli eventi avversi (danno transitorio o permanente). Il follow-up dopo l'evento, quando esiste, è per lo più di breve durata e la reversibilità (parziale o totale) del danno indotto dalla terapia non è sempre nota.

QUESITO 2

Quale impatto su indicatori laboratoristici di malattia (viremia, transaminasi, istologia epatica) hanno gli attuali trattamenti anti-HCV?

Gli articoli sono stati considerati idonei per la review se riguardavano studi sul trattamento dell'epatite C, contenessero in modo esaustivo dati virologici, bioumorali, istologici ed, eventualmente, gli outcomes clinici e fossero aderenti ai criteri di qualità riportati nella metodologia di precedenti reviews (1-3).

Effetti dei trattamenti sui marcatori virali

Definizione di efficacia

Poiché l'impatto della terapia su *outcome* clinici espressione della storia naturale di malattia richiede tempi molto lunghi, allo stato l'efficacia del trattamento viene misurata sulla capacità dello stesso d'indurre una inibizione stabile della replicazione virale (Sustained Virological Response, SVR) definita come l'assenza di HCV-RNA nel siero, ricercata mediante un test qualitativo in PCR che abbia una sensibilità di 50 UI/ml o meno a 24 settimane dal termine del trattamento (4).

Sebbene l'eradicazione dell'infezione rimanga un *end-point* surrogato e il suo impatto sulla sopravvivenza dei Pazienti con epatite cronica sia ancora ampiamente da definire, è biologicamente plausibile che esso sia associato ad effetti clinici benefici di lungo termine (cfr Gruppo 5), ed è comunque segnalato che essa comporti significativi miglioramenti nella qualità di vita, rispetto ai soggetti non responsivi (5). Peraltro, pur mancando follow-up di lunga durata, sembrerebbe, che una volta determinatasi, la risposta virologica tenda a perdurare nel tempo in più del 95% dei casi (6-8).

Dalla letteratura analizzata sono emersi i seguenti effetti dei trattamenti sui marcatori virali:

– *Percentuali di SVR con diversi regimi terapeutici nei soggetti naive*

L'uso dell'interferone nel trattamento dell'epatite cronica da HCV è iniziato nel 1986 (9). Metanalisi di *trial* in monoterapia riportano una SVR oscillante tra il 6 e il 21% dei casi trattati, a fronte di una inibizione della replicazione spontanea nei controlli inferiore al 2% (10-13).

L'associazione all'interferone della ribavirina fu approvata nel 1998 e nei *trial* effettuati ha comportato un significativo incremento dell'efficacia, che si è collocata tra il 33 e il 44% dei casi (11-13). La recente disponibilità degli interferoni pegilati (alfa-2a e alfa-2b) ha ulteriormente incrementato l'efficacia, portando le SVR al 25-39% dei casi in monoterapia (14-17) e al 54-63% nei trattamenti di associazione con ribavirina (18-21) (Tabella 1).

Tabella 1. Sintesi dei dati sull'efficacia dei diversi trattamenti nell'induzione di risposte virologiche sostenute (SVR)

Trattamento	% SVR	Studi	Livello informazione
Placebo	< 2	3 revisioni sistematiche includenti 16 RCT	Buono
Interferone standard	6-21		
Interferone s.+ riba	33-44	4 RTC 4 RTC	Buono 3 buoni/1 sufficiente
Interferone- PEG	25-39		
interferonePEG+riba	54-63		

Per tutti i trattamenti i fattori predittivi dell'efficacia, oltre che da malattia caratterizzata da un grado minore di fibrosi (Tabella 2), dall'assenza di eccesso ponderale o di un incremento dell'indice di massa corporea e dall'aver effettuato almeno l'80% del dosaggio complessivo dei farmaci programmati per almeno l'80% del tempo previsto, sono costituiti da una carica virale <800.000 UI/ml, equivalenti a 2.000.000 copie/ml (Tabella 3) e soprattutto dall'eziologia sostenuta da genotipi dell'HCV non 1 (cfr Gruppo 5).

Tabella 2. Impatto della fibrosi sulla quota di SVR (%)

Tipo di trattamento	Fibrosi (%)		
	non avanzata	avanzata	
Interferone standard + ribavirina (Poynard, 2000)	43	36	
Interferone alfa-2a pegilato in monoterapi (Zeuzem, 2000; Heathcote, 2000)	39	30	
Interferone alfa-2a pegilato+ ribavirina (Hadziyannis, 2004)	Genotipo 1	57	41
	Genotipo 2-3	87	75

Tabella 3. Impatto di carica virale e genotipo sulla quota di SVR (%)

Tipo di trattamento	Carica virale			
	< 800.000 UI/ml		> 800.000 UI/ml	
	Genotipo 1	non 1	Genotipo 1	non 1
IFN standard + ribavirina (Poynard, 1999)	45%		38%	
IFN pegilato + ribavirina (Fried, 2002)	56%	81%	41%	74%
IFN pegilato + ribavirina (Hadziyannis, 2004)	65%	85%	47%	84%

In particolare i genotipi 2 e 3 presentano SVR che si collocano sul 76-82% dei casi (contro il 42-46% del genotipo 1), con risposte che non differiscono sostanzialmente da quelle ottenute con gli interferoni alfa non PEG e che non si riducono, diversamente da quanto accade per il genotipo 1, se il trattamento viene effettuato per 24, invece di 48

settimane, e con dosaggi ridotti di ribavirina (800 mg) rispetto ai 1000-1200 mg che risultano invece critici nel genotipo 1 (14-23).

Minori informazioni si hanno per gli altri genotipi. Recenti lavori mostrerebbero che 48 settimane di terapia per il genotipo 4 e 24 settimane per il genotipo 5 hanno un'efficacia sovrapponibile a quella riscontrata nei genotipi 2 e 3 (24-27). Tuttavia questi genotipi sono scarsamente rappresentati nel nostro Paese.

In soggetti con danno epatico non avanzato all'istologia e transaminasi normali in almeno 3 controlli effettuati ad almeno un mese di distanza fra loro e in un periodo di 6-18 mesi, un recente RCT multicentrico ha dimostrato una percentuale di SVR in seguito a trattamento con PEG-interferon alfa-2a + ribavirina simile a quella dei soggetti con transaminasi alterate e senza un rischio significativo di aumenti delle ALT indotti dalla terapia (28).

Nel valutare i risultati di efficacia ottenuti in RCT, va tenuto in considerazione che il contesto epidemiologico italiano e le caratteristiche dei Pazienti posti in terapia nella pratica clinica variano ampiamente rispetto alle condizioni sperimentali. Da studi di coorte preliminari emerge infatti un'età mediamente più elevata e una maggiore associazione a fattori di comorbilità o comunque condizionanti la terapia, che potrebbero influire negativamente sui livelli di risposta effettivamente ottenibili (29).

– *Dinamica della risposta virologica*

I livelli di HCV-RNA in circolo sono l'espressione dell'equilibrio che si raggiunge tra la produzione del virus, che oscilla tra 10^{10} e 10^{12} per giorno, la breve emivita del virus (3 ore) e i meccanismi di *clearance*. Ovviamente tale equilibrio è modificato dalla terapia antivirale. Modelli matematici sono stati utilizzati per studiare la cinetica della replicazione in corso di trattamento (30,31). La somministrazione di una singola dose di interferone alfa causa una rapida caduta dei livelli sierici dell' HCV RNA, dose dipendente e più rapida e intensa con gli interferoni pegilati (32,33), che oscilla tra 0.5 e 2 log (pari all'85-99% dei virioni) entro 24 ore. Dopo questo rapido declino, verosimilmente dovuto all'effetto diretto antivirale del farmaco, interviene una seconda lenta fase di decremento dei livelli del virus nelle settimane successive, la cui intensità è estremamente variabile, talvolta addirittura con andamento piatto, e che in studi recenti, più che alla distruzione da parte del sistema immune delle cellule infettate, sembra attribuibile all'effetto d'inibizione diretta della replicazione da parte di citochine prodotte dai T-linfociti (30-36). In particolare un significativo e rapido declino dei livelli del virus si correla con un'alta probabilità di SVR post-trattamento (30,31). In circa la metà dei casi, inoltre è stata individuata un'ulteriore più tardiva fase di declino dei livelli di virus, che nei soggetti trattati con ribavirina appare significativamente più veloce e che si associa temporalmente al raggiungimento di dosaggi ematici efficaci del farmaco dalla 3°- 4° settimana (37).

L'inibizione della replica virale sia nella prima fase, che nella seconda risulta significativamente più elevata e veloce nel genotipo 2, rispetto all'1 (in media inibizione del 99.5% dei virioni contro il 95%, pari a -2.5 log contro -1.5 log) (30-32), correlandosi bene alla maggiore frequenza di risposte sostenute in questo genotipo.

– *Significato predittivo dell'efficacia della risposta virologica precoce*

I *trial* clinici sull'efficacia terapeutica della terapia di combinazione dell'interferone non PEG con la ribavirina hanno dimostrato che la persistenza della viremia a 24 settimane dall'inizio del trattamento rende assai improbabile una SVR pur completando l'intero ciclo terapeutico (38). I recenti *trial* con interferone PEG hanno evidenziato che il momento della valutazione può essere anticipato a 12 settimane, senza perdere potere

predittivo sull'efficacia finale. Indipendentemente, infatti, dal tipo di interferone PEG (alfa-2a o alfa-2b) e dai dosaggi di ribavirina (1000-1200 o 800 mg, o 10.6 mg/kg/die) utilizzati, nei soggetti con genotipo 1, se l'HCV-RNA non risultava assente o ridotto di almeno 2 log in 12° settimana (Early Virological Response, EVR) la probabilità di un esito in SVR era pressochè nulla (18,19). Evidentemente l'EVR costituisce un criterio forte di valutazione per decidere la continuazione o meno del trattamento e minimizzare i costi e gli effetti indesiderati dello stesso.

Effetti del trattamento su end points non virologici

Dallo studio dei documenti sono stati constatati i seguenti effetti del trattamento su end points non virologici:

– *Transaminasi*

Tutti i trattamenti (interferoni in monoterapia o in associazione a ribavirina) quando efficaci comportano un decremento/normalizzazione delle transaminasi. Nei primi *trial* terapeutici le transaminasi erano utilizzate come criterio per valutare l'efficacia del trattamento e la risposta ottimale era definita come la loro normalizzazione al termine dello stesso e a 6-12 mesi dalla sua sospensione (sustained biochemical response). Attualmente, sebbene l'inibizione della replicazione virale costituisca il primo indicatore di risposta efficace, il decremento/normalizzazione delle transaminasi continua a costituire un elemento importante nella risposta al trattamento, così come il loro improvviso rialzo dopo la normalizzazione in corso di terapia (breakthrough) o dopo il termine della stessa (relapse) costituiscono una espressione di perdita di risposta al trattamento. Va, tuttavia, considerato che gli interferoni PEG possono causare una moderata elevazione delle transaminasi, indipendentemente dalla persistenza dell'efficacia sul virus (18-21). Esistono pochi e inadeguati studi sugli effetti clinici a lungo termine delle sustained biochemical response in assenza di SVR, sebbene alcune segnalazioni l'associno ad una minore frequenza di epatocarcinoma (39,40).

– *Istologia epatica*

L'istologia epatica costituisce in molti studi un endpoint secondario nel giudizio di efficacia dei trattamenti. I sistemi di valutazione più frequentemente utilizzati sono costituiti dallo Histologic Activity Index (HAI) e dal METAVIR.

Già una metanalisi effettuata nel 1997 su 17 RCT con interferone in monoterapia, che avevano incluso nello studio biopsie epatiche pre e post trattamento, evidenziava significativi miglioramenti degli aspetti necro-infiammatori e della fibrosi nei soggetti con risposta virologica sia sostenuta che transitoria (41). Nel 2002 un'altra metanalisi su 4 *trial* controllati includenti 3011 pazienti naive sottoposti a diversi regimi terapeutici combinanti l'interferone standard, quello PEG e la ribavirina, mostrava un miglioramento di almeno 1 grado secondo il METAVIR degli aspetti necro-infiammatori che andava dal 39% dei soggetti sottoposti a monoterapia al 73% di quelli trattati con interferone PEG + ribavirina. Un peggioramento della fibrosi di almeno 1 stadio era osservato in una quota di soggetti che andava dall'8% di quelli trattati con IFN-PEG + ribavirina al 23% dei soggetti trattati con IFN in monoterapia. Per converso un netto miglioramento della fibrosi era osservato in tutti gli altri casi sino ad arrivare alla regressione della cirrosi (con una riduzione della fibrosi da 1 a 4 gradi dello score, cioè sino a F-0) in 75 (49%) di 153 pazienti che presentavano cirrosi alla biopsia pretrattamento. I fattori basali indipendentemente associati nell'analisi multivariata ad un basso livello di fibrosi post-

trattamento erano costituiti da una SVR (OR= 0.36), una bassa carica virale ($<3.5 \times 10^6$ copie/ml) (OR=0.79), età < 40 anni (OR= 0.51), scarsa fibrosi e attività necroinfiammatoria basali (OR rispettivamente = 0.12 e 0.79) e un BMI < 27 (OR=0.65) (42).

Questi risultati sono in parte confermati da un'altra metanalisi più recente che confronta gli effetti istologici del trattamento con IFN 2a standard e con IFN 2a PEG in 1013 Pazienti naive di 3 *trial* randomizzati con biopsia pre e post- trattamento (43). Miglioramento era definito il decremento di almeno 2 punti dell'HAI per il grading infiammatorio e di almeno 1 grado per lo score della fibrosi. I risultati evidenziano un significativo incremento del miglioramento istologico nei soggetti trattati con interferone PEG, rispetto all'interferone standard, osservato rispettivamente nell'81% e nel 35% dei soggetti con SVR, sebbene anche quelli con risposta transitoria presentassero un certo grado di miglioramento. Anche in questo studio nei soggetti con SVR si osserva un importante decremento della fibrosi nel 33% di 198 soggetti con cirrosi alla biopsia basale, sebbene l'entità di tale riduzione arrivi al massimo a 2/4 gradi dello score, e non alla regressione totale, come nella metanalisi di Poynard. Anche in questo studio viene confermato che un elevato BMI (>30) costituisce un elemento fortemente sfavorevole alla risposta.

Gli effetti istologici più favorevoli vengono osservati in questo, come in altri studi costruiti ad hoc per valutare i regimi ottimali con dosi di interferone 2a pegilato di 180 microgr/settimana.

Sebbene questo tipo di analisi presenti numerosi e significativi limiti e fonti di *bias* (non assoluta validazione dei criteri di valutazione; possibilità di variabilità di giudizio intra e inter osservatore; eterogeneità dei pazienti inclusi; modesti intervalli di tempo intercorrenti tra le due biopsie, assolutamente inadeguati a valutare cambiamenti di medio e lungo periodo), sembra ragionevole ritenere che una risposta virologica e biochimica durature indotte dal trattamento possano comportare anche miglioramenti sul piano della fibrosi epatica.

Due recenti studi, condotti per valutare l'effetto del trattamento in soggetti con epatite cronica C con presenza di steatosi alla biopsia basale, evidenziano che nelle forme sostenute da genotipo 3 che abbiano ottenuto una SVR al controllo istologico nel follow-up la steatosi epatica risulta completamente regredita, diversamente da quanto accade nei soggetti non responsivi o con eziologia da altro genotipo, confermando esista un tipo di steatosi indotta direttamente dall'HCV-3a (44,45).

Conclusioni

Sebbene non prive di limitazioni metodologiche, esistono evidenze sufficientemente documentate che l'associazione degli interferoni pegilati con ribavirina costituisca il trattamento più efficace, qualora lo si riesca a mantenere per tempi e dosaggi adeguati, nel determinare una risposta virologica sostenuta e che nella stragrande maggioranza degli ammalati questa si associ ad una normalizzazione degli indici biochimici di necroinfiammazione e, in percentuale inferiore, a miglioramenti dell'istologia epatica, inclusa la fibrosi, anche se di grado elevato. La risposta virologica è condizionata fortemente dal genotipo, verificandosi in circa la metà dei casi dei soggetti con genotipo 1, vale a dire verosimilmente circa i 2/3 della popolazione infetta italiana, e in oltre il 75% dei casi con genotipo 2 e 3, che ne costituiscono il restante terzo (cfr Gruppo 1).

Va, tuttavia, rilevato che i risultati terapeutici emersi nei *trial* solo ipoteticamente sono estendibili ad una popolazione derivante da uno screening di massa, peraltro con caratteristiche epidemiologiche come quelle italiane:

- perché da studi di coorte emerge che i pazienti effettivamente trattati nella pratica clinica sono diversi da quelli inclusi nei *trial* sperimentali per età (mediamente più avanzata), associazione di fattori di comorbilità (coinfezione da HBV, sovrappeso, consumo di alcolici) e condizioni cliniche comunque condizionanti negativamente il trattamento (diabete, ipertensione ecc);
- perché in tale popolazione esiste un'ampia quota di soggetti con transaminasi normali in cui l'utilità del trattamento è ancora largamente da valutare.

Va inoltre ricordato che, sebbene la SVR sembri rimanere stabile nel tempo (meno del 5% di riattivazioni a 5 anni), l'impatto favorevole di tale condizione sull'evoluzione in cirrosi, lo sviluppo dello scompenso d'organo e dell'epatocarcinoma e sulla sopravvivenza, quantunque verosimile, rimane tuttora sostanzialmente indimostrato (cfr Gruppo 5).

Bibliografia

1. Gebo K, Jenckers M, Chander G *et al.* Management of chronic hepatitis C. Evidence Report/Technology Assessment N° 60 (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center). Publication No 02-E030. 2002.
2. McNamara RL, Bass EB, Miller MR *et al.* Management of new onset atrial fibrillation. Publication n° O1-EO26. Rockville, MD: Agency for health care quality and Research, 2001.
3. Gabutt JC, West SL, Carey TS. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of evidence. *JAMA* 1999;281:1318-25.
4. Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: advancing clinical research and applications. Sponsored by National Institutes of Health and the Food and Drug Administration, Bethesda, MD, April 15-16, 1999.
5. Bonkovsky HL, Woolley M and the Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* 1999;29:264-270.
6. McHutchinson JG, Davis GL, Esteban-Mur R, Poynard T, Ling M-H, Garaud L, Albrecht J, for The International Hepatitis Interventional Therapy Group. Durability of sustained virologic response in patients with chronic C after treatment with interferon a-2b alone or in combination with ribavirin [Abstract]. *Hepatology* 2001;34:244A.
7. Swain M, Heathcote EJ, Lai M-Y, Bain V, Feinman V, Sherman M, Kaita KD *et al.* Long-lasting sustained virological response in chronic hepatitis C patients previously treated with 40 kD peginterferon alfa-2a (Pegasys) [Abstract]. *Hepatology* 2001;34:330A.
8. Veldt B J, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U, Castillo I *et al.* Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut* 2004;53:1504-8.
9. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
10. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P *et al.* Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89.
11. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001;323:1151-5.
12. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB *et al.* Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36:S135-44.

13. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4:1-67.
14. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
15. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC *et al.* A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
16. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R *et al.* Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
17. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
18. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
19. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
20. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M *et al.* A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Hepatology* 2000;32:647-53.
21. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TM, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G *et al.* Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in Chronic Hepatitis C : A randomized Study of Treatment duration and Ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
22. McHutchinson JC, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Diseases* 1999;19(suppl 1):57-65.
23. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31:211-218.
24. Hasan F, Asker H, Al-Khaldi J, Siddique I, Al-Ajmi M, Owaid S *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1733-7.
25. Abdo AA, Lee SS. Management of hepatitis C virus genotype 4. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1233-1239.
26. Diago M, Hassanein T, Rodes J, Ackrill AM, Sedarati F. Optimized Virologic Response in Hepatitis C Virus Genotype 4 with Peginterferon-(alpha)2a and Ribavirin. *Ann Intern Med* 2004;140:72-3.
27. Legrand-Abravanel F, Sandres-Saune K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P *et al.* Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin. *J Infect Dis* 2004;189:1397-400.
28. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004 Dec;127(6):1724-32.
29. Gaeta GB, Precone DF, Stornaiuolo GF, Amato A, Carannante N, Stanzione M *et al.* Peg-IFN alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in daily practice. The Italian Multicenter HIT Study. *Hepatology* 2004;40 (Suppl 1):346A.
30. Layden JE, Layden TJ. How can mathematics help us understand HCV? *Gastroenterology* 2001;120:1546-9.

31. Neumann AU, Lam NP, Dehari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon alpha therapy. *Science* 1998;282:103-7.
32. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, Fricke J, Neumann AU, Modi M *et al.* Viral kinetics in patients with chronic hepatitis treated with standard and peginterferon alfa-2a. *Hepatology* 2001;120:1438-47.
33. Bekkering FC, Stalgis C, McHutchison JG, Brouwer JT, Perelson AS. Estimation of early hepatitis C viral clearance in patients receiving daily interferon and ribavirin therapy using a mathematical model. *Hepatology* 2001;33:419-23.
34. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden TJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with in- terferon alfa. *Hepatology* 1997;26:226-31.
35. Neumann AU, Lam NP, Dehari H, Davidian M, Wiley TE, Mika BP *et al.* Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2000;182:28-35.
36. Zeuzem S, SchmidtJM, LeeJH, Ruster B, Roth WK. Effect of interferon alpha on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo. *Hepatology* 1996;23:366-71.
37. Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S. Effects of Ribavirin on Hepatitis C viral kinetics in patient treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003;37:1351-8.
38. McHutchinson Jg, Gordon S, Shiff ER, Shiffman ML Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD *et al.* Interferon alfa 2b versus interferon alfa2b plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: result of a US multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
39. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Hiramatsu N, Sasaki Y, KakumuS, Kiyosawa K *et al.*, and the Osaka Liver Disease Study Group. Clinical characteristics of patients with chronic hepatitis C showing biochemical remission, without hepatitis C virus eradication, as a result of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2000;7:343-51.
40. Shindo M, Hamada K, Oda K, Okuno T. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology* 2001;33:1299-1302.
41. Cammà C, Giunta M, Linea C, Pagliaro L. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by metanalysis. *J Hepatol* 1997;26:1187-1199.
42. Poynard T, McHutchinson J, Manns M, Trepò C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH. Impact of pegylated interferon alfa2b and ribavirin liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002;122:1303-13.
43. Cammà C, Di Bona D, Shepis F, Heathcote EJ, Zezeum S, Pockros PJ, Marcellin P, Balart L, Alberti A, Craxì A. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;39,2:333-342.
44. Castera L, Hezode C, Roudot- Toraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, Dumeaux D. effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of Hepatitis C genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004;53 (3):420-4.
45. Poynard T, Ratziu V ,McHutchinson J, Manns M, Goodman Z, Zezeum S, Younossi Z, Albrecht J. Effect of treatment with peginterferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with Hepatitis C. *Hepatology*, 2003;38(1):75-85.

LAVORO DEL GRUPPO 5

Il Gruppo 5 composto da:

Gennaro D'amico	<i>Ospedale "V. Cervello", Palermo</i>
Tommaso Stroffolini	<i>Ospedale "S. Giacomo", Roma</i>
Fabio Tinè	<i>Ospedale "V. Cervello", Palermo</i>

ha risposto ai seguenti quesiti:

- QUESITI: Quali caratteristiche sono associate ad una maggiore probabilità di *clearance* virale in corso di terapia anti-HCV? Il miglioramento degli indicatori laboratoristici indotto dalla terapia antivirale è correlato ad un rallentamento nella progressione clinica della malattia da HCV? Quale impatto su indicatori clinici di malattia (progressione in cirrosi, scompenso epatico, insorgenza di epatocarcinoma, mortalità) hanno i trattamenti anti-HCV?

Sono state utilizzate le seguenti abbreviazioni:

- SVR risposta virologica sostenuta;
- NR *non responders*;
- NT non trattati;
- RCT *trial* randomizzati controllati;
- HCC epatocarcinoma

Premessa

Non sono disponibili *trial* controllati sull'efficacia dello screening dell'infezione da virus C dell'epatite. Quando presente, l'infezione può essere eradicata in 54-63% dei casi, ma questo risultato è stato ottenuto in pazienti riferiti a centri clinici e arruolati in RCT, mentre non è conosciuto l'effetto della terapia antivirale in soggetti asintomatici della popolazione generale come quelli identificabili con uno screening di massa. Inoltre non è noto se la terapia antivirale modifichi l'esito dell'infezione a lungo termine.

Lo scopo della presente revisione è di rispondere ai seguenti quesiti:

- Quali sono le caratteristiche dei pazienti associate a maggiore probabilità di SVR?
- Qual è l'effetto della terapia su: progressione in cirrosi; incidenza di scompenso epatico ed epatocarcinoma (HCC); sopravvivenza?

L'analisi dell'efficacia dei trattamenti è stata svolta separatamente a secondo che sia stato impiegato interferone o interferone peghilato.

Metodi

1. *Revisione sistematica dei trial clinici randomizzati* di terapia antivirale con analisi di metaregressione (1) per valutare la correlazione tra le caratteristiche dei pazienti, del virus e degli studi sull'effetto del trattamento. La metodologia e i risultati principali della metaregressione revisione sono stati descritti precedentemente (2). Sono stati analizzati i dati di 15060 pazienti "naive", arruolati in 118 RCT di interferone non-peghilato pubblicati dal 1989 al 2000. L'efficacia della monoterapia o della terapia combinata (ribavirina o altro) era confrontata in questi studi con placebo, nessun trattamento o una schedula (dose) di interferone differente intesa come trattamento standard. I fattori analizzati per spiegare la eterogeneità osservata nella risposta sostenuta (ALT e/o RNA) erano legati al disegno (tipologia del braccio assegnato, schedala, ecc.), alle caratteristiche dei pazienti inclusi (età, sesso, percentuale di cirrotici o di genotipo 1), alla

validità interna del *trial* (dimensione campionaria, cecità, qualità) o infine erano fattori legati al report pubblicato (provenienza dell'autore principale, tipo di giornale, anno di pubblicazione o fonte di finanziamento). Gli 8 RCT di interferone peghilato alfa-2a o 2b in monoterapia o in combinazione con ribavirina sono stati analizzati separatamente, con l'obiettivo particolare di valutare i dati disponibili sui predittori di risposta osservati nei 6453 pazienti inclusi in questi studi. Infine è sembrato opportuno, in relazione al tema dello screening, soffermarsi anche sui dati di efficacia della terapia in pazienti con transaminasi normali, anche se questi pazienti sono stati tradizionalmente oggetto di arruolamento in *trial* che non includevano casi con ipertransaminasemia.

2. *Revisione sistematica degli studi di "outcome a lungo termine"* dopo trattamento con terapia antivirale in pazienti con epatite cronica da Virus C. Le caratteristiche degli studi inclusi in questa revisione sono le seguenti: a) follow-up di pazienti con epatite cronica da virus C, con e senza cirrosi, trattati con terapia antivirale; b) valutazione dell'incidenza di almeno uno dei seguenti esiti: progressione in cirrosi; comparsa di varici esofagee; comparsa di ascite e/o altri segni di scompenso clinico della malattia; comparsa di carcinoma primitivo del fegato; mortalità c) inclusione di pazienti con diagnosi di epatite cronica HCV correlata che hanno completato un ciclo di terapia antivirale con un follow-up di almeno 2 anni.

È stato considerato a priori che per valutare in modo affidabile l'effetto della terapia antivirale sull'esito a lungo termine dell'epatite cronica è necessario confrontare l'esito di pazienti trattati con quello di pazienti non trattati, *paragonabili*. Per questo scopo il follow-up a lungo termine dei *trial* clinici controllati è il metodo più appropriato. È stato quindi deciso di dare maggiore peso agli studi randomizzati. Inoltre, in ordine decrescente di importanza sono stati considerati (con una finalità puramente esplorativa): studi controllati anche in assenza di randomizzazione ma con inclusione di pazienti consecutivi, con follow-up completo e con analisi multivariata per valutare l'effetto di fattori prognostici noti sia virus correlati che clinici.

Gli studi eleggibili sono stati inclusi indipendentemente dallo stato di pubblicazione (full report o abstract). La decisione su quali studi includere nella revisione è stata presa in aperto da due revisori (GD, TS). L'eventuale disaccordo è stato risolto per mezzo di rivalutazione collegiale.

Le misure di efficacia "long term" del trattamento sono state le seguenti: a) progressione in cirrosi; b) comparsa di varici esofagee e/o di ascite, o di scompenso come definito in ogni singolo studio; c) sviluppo di epatocarcinoma; d) mortalità. Per ognuno di questi esiti, la misura di efficacia del trattamento è stata il numero di pazienti che hanno sviluppato l'esito dopo eradicazione del virus in confronto al numero di pazienti che hanno sviluppato l'evento senza eradicazione del virus o senza trattamento.

Ricerca bibliografica

Data base: Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Library, MEDline, Embase (fino a Dicembre 2004).

Parole chiave: hepatitis c/therapy [major term] AND (antiviral agents/therapeutic use [major term] OR interferons/therapeutic use [major term] OR ribavirin/therapeutic use [major term]).

Seconda ricerca su MEDline impiegando i termini: (hepatitis C virus OR HCV) AND (long-term OR longterm).

Quando i risultati di un singolo studio erano riportati in più di una pubblicazione, soltanto i dati più recenti e completi sono stati inclusi in questa revisione.

Il grado di evidenza scientifica fornita dagli studi inclusi è stata valutata secondo i criteri impiegati dall'Oxford Centre for Evidence-based Medicine (3) per la valutazione degli effetti della terapia.

È stato considerato come punto zero per l'osservazione dell'outcome a lungo termine la risposta virologica sostenuta, cioè la *clearance* dell'HCV RNA persistente per almeno sei mesi dopo la conclusione del trattamento.

QUESITI

Quali caratteristiche sono associate ad una maggiore probabilità di *clearance* virale in corso di terapia anti-HCV?
Il miglioramento degli indicatori laboratoristici indotto dalla terapia antivirale è correlato ad un rallentamento nella progressione clinica della malattia da HCV?
Quale impatto su indicatori clinici di malattia (progressione in cirrosi, scompenso epatico, mortalità) hanno i trattamenti anti-HCV?

Caratteristiche associate alla normalizzazione delle transaminasi e alla *clearance* di HCV RNA negli studi che hanno preceduto la comparsa dell'Interferone peghilato

L'analisi dell'efficacia valutata come risposta sostenuta delle transaminasi ha incluso 10644 pazienti provenienti da 171 bracci randomizzati di 111 *trial* con diverso disegno. L'inclusione dei primi studi contro placebo o comparativi ha reso necessario considerare solo ALT come end point omogeneamente rilevabile in tutti gli studi. La meta-regressione ha evidenziato che la risposta sostenuta era più probabile nei bracci in cui IFN era usato come farmaco sperimentale in associazione a ribavirina (OR 2.4), in caso di regimi di trattamento annuali (OR 2.0), quando il primo autore del report pubblicato era di origine asiatica (OR 1.7), nei bracci che includevano cirrotici in meno del 50% dei casi (OR 1.3), in caso di fonte for-profit (dichiarata) di finanziamento in studi di provenienza asiatica (OR 2.9) e in caso di fonte no-profit (dichiarata) di finanziamento in studi di buona qualità metodologica valutata con score di Jadad > 3 (OR 2.0).

Un'analisi avente come misura di outcome HCV-RNA è stata condotta in un sottogruppo di circa 7000 pazienti, inclusi in 71 bracci di *trial* che includevano anche dati sulla distribuzione dei genotipi alla randomizzazione. In questo data set gli stessi fattori identificati per ALT (esclusi quelli interagenti) predicevano significativamente la risposta virologica sostenuta, che era anche più probabile nei bracci includenti una percentuale di pazienti con genotipo 1 inferiore al 50% (OR 1.6) o in caso di pubblicazione del *trial* su una rivista epato-gastroenterologica (OR 1.4).

Caratteristiche associate alla *clearance* sostenuta di HCV RNA negli studi che hanno impiegato Interferone peghilato

In tutti gli studi randomizzati registrativi e non il genotipo è risultato essere il maggiore predittore di risposta (Tabella 1). Nei *trial* di interferone peghilato alfa-2b o alfa-2a associato a ribavirina i tassi di SVR erano più elevati nei pazienti che avevano infezioni da genotipo 2 o 3, bassi livelli viremici pre-trattamento, età più giovane (< 40 anni), non in eccesso di peso (< 75 kg) e senza cirrosi o fibrosi bridging alla biopsia (5-7).

Tabella 1. Predittori di risposta virologica sostenuta nei *trial* di interferone peghilato (regressione logistica)

Predittore	Lindsay #	Zeuzem (4)	Manns (5)	Fried (6)	Hadziyannis (7)	Bruno #
Peg-IFN		x				x
Peso < 75 kg				x		
Superficie corporea < 2 m ²		x				
Durata Peg-IFN					x	
Score fibrosi						x
Quoziente di ALT elevato		x				
gGT normale						x
Età < 40 anni		x	x	x		x
Assenza di cirrosi o fibrosi a ponte		x	x			
Genotipo non-1	x	x	x	x	x	
Bassa viremia	x	x	x		x	

cfr ref (2)

Analisi descrittiva degli studi di outcome a lungo termine

Sono stati identificati pochi studi sull'outcome a lungo termine dopo trattamento (8-35). I principali sono qui sintetizzati con alcuni commenti sui principali aspetti metodologici:

- **Marcelin (9)**
(*Ann Intern Med.* 1997;127:875-81)

80 pazienti con epatite cronica da HCV e con risposta sostenuta sono stati seguiti per almeno 12 mesi (fino a 7.6 anni) dopo trattamento con interferone. 48% genotipo 3 o 2. HCV RNA è rimasto indosabile in 96% e le transaminasi sono rimaste normali in 93%. HCV RNA nel tessuto epatico era indosabile in tutti i 27 pazienti in cui è stato testato dopo il trattamento (da 1 a 6 anni dopo). In 62% dei pazienti l'ultima biopsia disponibile ha mostrato istologia normale o quasi normale. Nessuno di 75 con epatite cronica ha sviluppato cirrosi. Nessuno di 5 con cirrosi ha sviluppato HCC o scompenso. Nessun paziente è morto per la malattia epatica.

Problemi

Sono stati inclusi nello studio 80 pazienti con risposta sostenuta da un totale di 450 trattati (18%); non è riportato se questi fossero tutti i responders ma è specificato che erano 80 consecutivi. 50 pazienti provenivano da sei differenti *trial* e 30 erano stati trattati con schema standard (3M 3x sett x sei mesi). Biopsia dopo il trattamento in 69 ma oltre 1 anno dopo il trattamento solo in 48. L'assenza di un gruppo di controllo

come ad esempio i non responders dagli stessi *trial* o i non trattati, rende impossibile provare che l'assenza di progressione istologica e/o clinica della malattia sia stata effettivamente un effetto del trattamento

– **Lau (10)**

Hepatology 1998;28:1121-1127.

10 pazienti seguiti per 6-13 anni. Biopsie a 5-11 anni dopo l'inizio della terapia. 5 pazienti con risposta sostenuta e 5 senza. I 5 con risposta sostenuta hanno avuto riduzione della fibrosi. 4 dei 5 senza risposta hanno avuto progressione della fibrosi, uno è stato trapiantato e uno ha avuto manifestazioni di scompenso.

Problemi

Quattro dei 5 pazienti responders avevano genotipo 2 e 3 mentre tutti i non responders avevano genotipo 1. Quattro dei 5 responders avevano fibrosi 1 e 4 dei 5 non responders avevano fibrosi ≥ 3 prima del trattamento e 2 avevano cirrosi all'inizio del trattamento. È evidente che i *responders* e *in non responders* non sono comparabili. Le probabilità iniziali di evoluzione sfavorevole sono fortemente differenti indipendentemente dal trattamento e dalla potenziale risposta virologica o biochimica al trattamento.

– **Bernardinello (11)**

Hepatogastroenterology 1999;46:3216-22.

61 pazienti randomizzati 38 a IFN- β e 23 a non trattamento. Follow-up 5 anni. SVR 2/38 trattati e 1/23 non trattati. Scompenso in 24% e 35% rispettivamente, e HCC in 2 pazienti trattati e 1 non trattato.

Problemi

Il piccolo numero di pazienti trattati e la frequenza notevolmente bassa di SVR, impediscono di trarre conclusioni sull'efficacia del trattamento a lungo termine.

– **Nishiguchi (12-13)**

Lancet 1995;346:1051-1055 ;Lancet 2001;357:196-197.

90 pazienti randomizzati, 45 trattati e 45 controlli. Al tempo del primo report, nel 1995, SVR 7/45 e 0/45 rispettivamente. HCC 2/45 e 19/45 rispettivamente. Follow-up medio 4.4 anni per i trattati e 5.5 per i controlli. I morti nel primo report erano solo tre e tutti nel gruppo di controllo. Nel secondo report il follow-up è prolungato fino a 9.2 anni per i trattati e 8.2 per i controlli. 25 controlli (56%) e 13 trattati (29%) erano transitati dalla classe A alla classe B di Child. HCC si era sviluppato in totale in 33 controlli (73%) e 12 trattati (27%). I morti sono stati in totale 26 (58%) e 5 (11%) rispettivamente.

Problemi

La notevole differenza di follow-up dei due gruppi non è mai stata spiegata e non può essere attribuibile alle morti poiché al tempo del primo report non c'erano stati morti nel gruppo dei trattati. Dopo 5 anni dalla randomizzazione i pazienti a rischio erano 15 nel gruppo dei trattati e 34 nel gruppo dei controlli. Dal report successivo (2001) si ricava anche che la riduzione dei pazienti a rischio non era neanche dovuta ai drop out. L'unica spiegazione ipotizzabile è che non si trattasse di un *trial* con controlli paralleli e cioè che non vi sia stata randomizzazione. È da notare che nel report del 2001 non è riportato il numero di pazienti a rischio nei grafici di Kaplan Meier.

- **Chander (14)**
Hepatology 2002;36:S135-S144.

Revisione sistematica con tre diversi criteri di valutazione di efficacia del trattamento, uno dei quali è l'effetto sull'outcome a lungo termine. Come misura di efficacia del trattamento a lungo termine è stata considerata soltanto l'incidenza di HCC in studi con un follow-up di almeno 5 anni e in cui siano stati inclusi almeno 30 pazienti. Sono stati inclusi 16 studi: tre RCT (12-14;16) e 13 indicati come studi retrospettivi o prospettici di coorte (17-29). È stata osservata una marcata eterogeneità tra gli studi, rispetto al disegno dello studio, criteri di selezione dei pazienti e referral pattern. Gli autori concludono che globalmente i 16 studi valutati tendono a mostrare una moderata riduzione di incidenza di HCC nei pazienti trattati, ma altresì avvertono che questa conclusione è fortemente limitata dalla mancanza di RCT e dalla eterogeneità degli studi disponibili.

Problemi

La qualità degli studi inclusi è stata valutata per mezzo di uno score arbitrario, non validato (o la cui validazione non è riportata): lo score è peraltro uno score composito risultante dalla media di 5 scores su aspetti qualitativi specifici. È noto che l'impiego di scores per la valutazione della qualità delle evidenze scientifiche espone al rischio di valutazioni non affidabili (30). Non è stato svolto alcun tentativo di sintesi cumulativa dei dati. È riportata una marcata eterogeneità degli studi, ma non è illustrata. È incluso lo studio di Nishiguchi senza alcun riferimento alle forti critiche di cui questo studio è stato oggetto sul piano della metodologia. Nel complesso questa revisione, rispetto all'efficacia del trattamento a lungo termine, non propone alcun risultato scientificamente valido e applicabile alla pratica clinica.

- **Imazeki (30)**
Hepatology 2003;38:493-502.

459 pazienti con epatite C biotpicamente documentata. Follow-up 8.2±2.9 anni. Mortalità 15/104 non trattati (14%) e 33/355 trattati (9%). Tra i trattati sono morti 4/116 con SVR (3%) e 29/239 non sustained responders (12%). L'analisi con il modello di Cox ha mostrato una significativa riduzione del rischio di morte per cause correlate alla malattia epatica dei trattati rispetto ai non trattati (RR 0.21 IC 0.09-0.49).

Problemi

Il follow-up è incompleto per 145/459 pazienti (32%). L'informazione sullo stato di sopravvivenza è comunque recuperata telefonicamente in 95 di questi pazienti. Tuttavia non è riportata la proporzione di persi al follow-up rispettivamente nel gruppo di trattati e non trattati. Con una proporzione così alta di persi al follow-up le conclusioni sulla incidenza di eventi clinici rilevanti, come HCC, sono scarsamente affidabili. È da notare fra l'altro, che non è riportata la durata del follow-up per i drop-outs. Le informazioni sulla mortalità mancano in 50 su 459 pazienti, ma anche in questo caso non è riportato come questi 50 fossero distribuiti tra trattati e non trattati. Inoltre non è riportata una comparazione delle caratteristiche cliniche dei pazienti persi al follow-up rispetto a quelli con follow-up completo. Per esempio, peggiori condizioni cliniche all'ammissione potrebbero fare supporre una maggiore mortalità in questi pazienti e la loro distribuzione nei due gruppi (trattati/non trattati), potrebbe essere rilevante per l'affidabilità delle conclusioni.

Nell'analisi con il modello di Cox per valutare l'effetto del trattamento sulla mortalità, le variabili significativamente differenti tra trattati e non trattati sono state incluse

nello studio come variabili categoriche anche quando la differenza statisticamente significativa era dimostrata sulla scala continua dei valori e non per le diverse classi utilizzate per l'analisi multivariata. Peraltro non è spiegato come siano state determinati i livelli di cut-off per le variabili continue trasformate in variabili discrete.

– **Veldt (8)**

GUT 2004;53:1504-1508.

286 pazienti con SVR e 50 con risposta biochimica. 15 pazienti con SVR avevano cirrosi e 112 (39%) genotipo 1. Scompenso dopo 5 anni 1% e HCC nessuno. Sopravvivenza come la popolazione generale (standard OR 1.4). Per i pazienti con risposta biochimica l'incidenza di scompenso è stata 9% e HCC 7.1%.

Problemi

I pazienti sono dichiarati come provenienti da coorti o da RCT. Non c'è nessuna evidenza che i pazienti siano consecutivi se non la dichiarazione iniziale. Gli studi da cui provengono non sono citati. I criteri di diagnosi di cirrosi sono in larga parte clinici ma non sono riportati né citati dati di sensibilità né specificità. Inoltre alcuni criteri sono ecografici e non è tenuto conto che il grado di accordo tra osservatori per due dei principali segni citati è dell'ordine di 0.50 e 0.29 (Europ J Gastro 2003;15:959-966). L'effetto sulla sopravvivenza è stato valutato confrontando la mortalità osservata con quella attesa sulla base della popolazione aperta. Non è considerato che a 5 anni dalla fine del trattamento anche i non responders possono avere una mortalità uguale e quindi l'effetto del trattamento potrebbe essere, in questo caso, inesistente. *Manca un confronto con pazienti comparabili, non trattati.* Non è riportata un'analisi separata per i pazienti con/senza cirrosi all'inizio del trattamento.

– **Coverdale (31)**

Am J Gastro 2004; 636-644.

455 pazienti consecutivi seguiti per 9 anni. 384 trattati con IFN (343 completato un ciclo). L'incidenza di complicanze è stata 1.5% per anno nei trattati e 2.9% nei non trattati. *In analisi multivariata la risposta al trattamento era quasi significativa per la riduzione di rischio di complicanze, ma non per HCC né per morte correlata alla malattia epatica o per trapianto.*

Problemi

I pazienti sono riportati come pazienti osservati in un unico centro tra il 1981 e il 1995 (30 pazienti per anno) con diagnosi sierologica e istologica di epatite HCV. Non è riportato se si tratta di pazienti consecutivi. È riportato che si tratta di pazienti inclusi in diversi *trial* o protocolli di trattamento. Tuttavia i pazienti non trattati sono solo 71/455 e si tratta di pazienti che hanno scelto di non essere trattati o non rientravano nei criteri di inclusione.

La consecutività dei pazienti pertanto non è certa, in particolare per i pazienti non trattati. I pazienti trattati erano meno giovani, ma avevano maggiore albuminemia. I pazienti con genotipo 1 sono 48% tra i non trattati e 38% tra i trattati. La distribuzione dello score di fibrosi ha un range interquartile maggiore tra i non trattati (1-3 vs 1-4). I pazienti con cirrosi sono 25% tra i non trattati e 19% tra i trattati. I pazienti con trasmissione sporadica sono 27% tra i non trattati e 18% tra i trattati.

La comparabilità dei pazienti trattati e non trattati è poco verosimile. Non è riportata analisi separata dell'esito a lungo termine per genotipo e per cirrosi. In analisi

multivariata gli indicatori indipendenti del rischio di complicanze sono la fibrosi, l'albumina e la trasmissione sporadica dell'infezione. Questi tre fattori erano più frequenti tra i pazienti non trattati. In considerazione di queste differenze tra i gruppi a confronto la mancata significatività del trattamento come fattore di riduzione del rischio (anche se quasi significativo) assume un valore rilevante. Anche per lo sviluppo di HCC, fibrosi e modalità di trasmissione sono indicatori indipendenti mentre, di nuovo, il trattamento non lo è.

– **Makiyama (32)**

Cancer 2004;101:1616-1622

3.626 pazienti trattati in monoterapia con IFN. Follow-up medio 5.9 anni. 27/1197 (2.25%) SR (transaminasi normali) hanno sviluppato HCC. 213/2429 (8.7%) non SR hanno sviluppato HCC. Fattori di rischio tra i SR erano sesso maschile, età, fibrosi e tra i non SR età e sesso.

Problemi

Non è noto se si tratti di pazienti consecutivi, benché la dimensione del campione potrebbe tendere a ridurre un eventuale *selection bias*. Manca il confronto con pazienti non trattati, mentre sono confrontati responders con non responders. Sono stati *esclusi 19 paz che hanno sviluppato HCC entro un anno* e non è riportato se si trattasse di SR o non SR. Questa esclusione non sarebbe giustificata perché se HCC era presente indagnosticato prima del trattamento la sua distribuzione dovrebbe essere indipendente dalla risposta al trattamento e quindi ininfluenza sull'analisi. Comunque le caratteristiche di questi pazienti dovrebbero essere riportate.

Non è riportato il confronto delle caratteristiche cliniche e virologiche dei SR e non SR. Non è pertanto valutabile se la diversa incidenza di HCC tra SR e non SR dipenda solo dalla risposta al trattamento e non da diverse caratteristiche iniziali dei pazienti. È da notare infine che i *non SR sono stati sottoposti ad ecografia di controllo con una frequenza doppia rispetto ai SR*. Quanto questo abbia contribuito ad un *detection bias* non è valutabile.

– **Shiratori (33-35)**

Ann Int Med 2005;142:105-114

Analisi cumulativa di due precedenti studi di IFN in pazienti cirrotici. 271 paz trattati e 74 hanno rifiutato il trattamento. I due gruppi sono comparabili per sesso, albumina, carica virale e genotipo. L'età era significativamente maggiore nei non trattati, ma i trattati avevano transaminasi significativamente più elevate. Follow-up 6.8 anni. HCC 31% vs 47%; mortalità 17% vs 32%. Le differenze sono significative col modello di Cox aggiustando per l'età. 47/271 pazienti trattati (17%) vs 7/74 non trattati (9%) sono stati persi al follow-up a 3 anni; a 7 anni i persi al follow-up erano rispettivamente 86/271 (32%) e 16/74 (21%).

Problemi

La comparabilità dei pazienti per caratteristiche prognostiche importanti nella cirrosi come varici, attività protrombinica e bilirubina non è riportata. In totale, nei due studi originali non hanno dato il consenso 118 pazienti mentre nel report attuale ne sono dichiarati solo 74. La proporzione di drop out è considerevolmente alta. Se si considera che i pazienti che non hanno dato il consenso e che non sono inclusi nella presente analisi possono anch'essi essere drop out il totale di pazienti persi alla valutazione finale può arrivare a 146 su un totale di 389 pazienti disponibili (37.5%). È intuitivo che il

reale esito di tutti questi pazienti mancanti potrebbe completamente sovvertire i risultati, anche senza fare un'analisi di sensibilità per le ipotesi estreme (tutti con HCC verso tutti senza e, rispettivamente tutti vivi vs tutti morti). Inoltre, come gli stessi Editori di Ann Int Med fanno notare, un forte motivo di cautela è la mancanza di un gruppo di controllo randomizzato che introduce un importante potenziale *bias* di selezione.

- **Bruno et al.**
Comunicazione personale 2005

Studio multicentrico italiano di coorte di pazienti cirrotici: 200 pazienti trattati con IFN monoterapia (SVR 29, NR 171) e 401 pazienti non trattati. Incidenza di scompenso: 0 nei SVR, 2.8/100 anni paziente nei NR, 2.5/100 anni paziente nei non trattati; incidenza HCC: 2.4, 3.3 e 3.0/100 anni paziente, rispettivamente; morte per causa epatica: 0.5, 3.8 e 3.5/100 anni paziente, rispettivamente.

Problemi

Lo studio non è ancora pubblicato e la metodologia non è nota in dettaglio. Il numero di pazienti con SVR è assai basso ed è difficile trarre conclusioni sulle differenze di rischio osservate. La comparabilità dei pazienti trattati e non trattati non è dimostrata. I risultati degli studi inclusi in questa revisione, sono sintetizzati nelle Tabelle 3-4.

Tabella 3. Sviluppo di cirrosi e incidenza di scompenso

Autore	Risposta No.pazienti SVR/NR/NT	F-up anni	Cirrosi %			Scompenso %		
			SVR	NR	NT	SVR	NR	NT
Marcelin	80/-/-	>1	0‡	–	–	0†	–	–
Lau	5/5/-	>6	0	40	–	0	40	–
Bernardinello	2/36/23 ‡	5	–	–	–	24	–	35
Nishiguchi	7/38/45 ‡	9.2	–	–	–	29	–	56
Imazeki	116/239/104	8.2	–	–	–	–	–	–
Veldt	285/0/0	5	Nr	–	–	13#	–	–
Coverdale	50/293/71	9		Cirrosi all'inizio?		1	17	25
Bruno	29/171/401	11		Solo cirrosi		0*	2.8*	2.5*

‡ 75 pazienti senza cirrosi alla diagnosi; † 5 pazienti con cirrosi alla diagnosi; ‡ tutti pazienti con cirrosi alla diagnosi;
2/15 pazienti con cirrosi all'inizio del trattamento; * n/100 anni paziente
¶ Comunicazione personale

Tabella 4. incidenza di HCC e mortalità

Autore	Risposta No.pazienti SVR/NR/NT	F-up anni	HCC %			Mortalità %		
			SVR	NR	NT	SVR	NR	NT
Marcelin	80 / - / -	>1	0	--	--	1	--	--
Bernardinello	2 / 36 / 23	5		5	4			
Nishiguchi	7 / 38 / 45	9.2		27	73	11		58
Imazeki	116 / 239 / 104	8.2	--	--	--	3	12	14
Veldt	285 / 0 / 0	5	0 ?	--	--	7 #	--	--
Coverdale	50 / 293 / 71	9	2	7.8	10	2	11	17
Makiyama	1197 / 2429 / --	5.9	2.25	8.7	--	--	--	--
Shiratori	50 / 293 / 71	6.8	27.2	35.3	47.3	0	15	26
Bruno	64 / 207 / 74	11	2.4*	3.3*	3.0*	0.5*	3.8*	3.5*

1/15 paz con cirrosi; * n/100 anni paziente

Conclusioni

Genotipo, viremia, età e fibrosi sono le caratteristiche che identificano il candidato ideale al trattamento, cioè con maggiori probabilità di risposta.

L'esito a lungo termine della terapia antivirale per l'epatite cronica da HCV è ancora assai poco definito. Una serie di reports tende ad evidenziare in qualche modo degli esiti positivi. Tuttavia il grado di evidenza scientifica, secondo la graduazione proposta dall'*Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*, è mediamente 4, cioè assai basso. In genere, infatti si tratta di serie di pazienti tra cui la grande maggioranza è stata trattata e solo una piccola parte non trattata. La comparabilità delle caratteristiche di base dei pazienti trattati e non trattati è in genere scarsamente documentata e a volte si tratta di pazienti francamente non comparabili. Le serie di pazienti sono quasi sempre dichiarate come consecutive, ma la consecutività non è quasi mai dimostrata e nella gran parte di casi è poco verosimile. A questo proposito è da notare che nella maggioranza degli studi esaminati la proporzione di pazienti trattati è superiore al 70%, mentre negli studi in cui è stata riportata la proporzione di pazienti effettivamente trattati, questa era di solito molto inferiore (cfr Quesito 3). Questa osservazione suggerisce che la consecutività dei pazienti inclusi negli studi esaminati è assai poco verosimile.

Con tutti questi limiti, allo stato attuale di questa revisione, una conclusione preliminare sull'effetto a lungo termine del trattamento può essere la seguente:

- Non è noto se e in quale misura il trattamento antivirale dell'epatite cronica da HCV prevenga lo sviluppo di cirrosi.
- Due RCT di IFN in monoterapia, di dimensioni molto piccole e di qualità modesta, suggeriscono una riduzione del rischio di scompenso nei pazienti con cirrosi. Tuttavia in uno studio italiano multicentrico in cui una coorte di 601 pazienti con cirrosi, di cui 200 trattati con IFN in monoterapia, indica che la modesta riduzione di rischio di scompenso è osservata solo nella piccola proporzione (29/200) di pazienti con SVR.
- Tutti gli studi inclusi in questa revisione e un'altra revisione indipendente che ha incluso altri 14 studi, indicano una riduzione dell'incidenza di HCC nei pazienti trattati rispetto ai non trattati. Tuttavia la qualità di questi studi è quasi sempre bassa, e i soli due RCT in cui è stata valutata l'incidenza di HCC hanno mostrato risultati discordanti.
- Nei 5 studi in cui è stata valutata la mortalità a lungo termine è stata riportata una tendenza ad una modesta riduzione della mortalità nei pazienti trattati. Nello studio multicentrico italiano questa riduzione sembra tuttavia limitata alla piccola proporzione di pazienti con SVR.

L'aspetto più rilevante evidenziato da questa revisione, tuttavia, è che i dati disponibili sull'esito a lungo termine della terapia antivirale per l'epatite da HCV non sono adeguati per trarre conclusioni valide, perché provengono da studi disegnati in modo non appropriato per questo scopo. Pertanto la prevenzione della cirrosi nell'epatite cronica, e dello scompenso e dell'HCC e la riduzione della mortalità nei pazienti trattati che raggiungono una risposta virologica sostenuta, rimangono ipotesi biologicamente plausibili ma non ancora scientificamente provate.

Bibliografia

1. Thompson S, Higgins JP. Can meta-analysis help target interventions at individuals most likely to benefit? *Lancet* 2005;365:341-6.
2. Tinè F, Attanasio M, Russo F, Pagliaro L. A decade of trias of interferon-alpha for chronic hepatitis C. A metaregression analysis. *Controlled Clinical Trials* 2005; in press.
3. Disponibile all'indirizzo: <http://cebmr2.ox.ac.uk/docs/levels.htm>; ultima consultazione 01/08/06.

4. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343(23):1666-72.
5. Manns M P, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
6. Fried M, Shiffmann M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonzales F *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis c virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
7. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin O *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
8. Veldt B J, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U, Castillo I *et al.* Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut* 2004;53:1504-8.
9. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, Kilani A *et al.* Long-Term Histologic Improvement and Loss of Detectable Intrahepatic HCV RNA in Patients with Chronic Hepatitis C and Sustained Response to Interferon-alpha Therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
10. Lau D TY, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH. 10-Year Follow-up After Interferon-a Therapy For Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1121-7.
11. Bernardinello E, Cavalletto L, Chemello L, Mezzocolli I, Donada C, Benvegna L, Merkel C *et al.* Long-term clinical outcome after beta-interferon therapy in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. TVVH Study Group. *Hepatogastroenterology* 1999;46:3216-22.
12. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S *et al.* Randomised trial of effects of interferon-alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-5.
13. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, Habu D *et al.* Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001;357:196-7.
14. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong FH, Bass EB, Gebo KA. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36:S135-S144.
15. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Boccatto S, Casarin P, Cabinato F, Urban F *et al.* Comparison of thrice weekly vs daily human leucocyte interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. TVVH Study Group. *J Viral Hepat* 1999;6:321-7.
16. Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A long term follow-up study after histologic diagnosis. *Cancer* 2000;89:53-9.
17. Benvegna L, Pontisso P, Cavalletto D, Noventa F, Chemello L, Alberti A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997;25:211-5.
18. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, Asti M *et al.* Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997;25:754-8.
19. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati G, Tremolada F, Nevens F, Almasio P *et al.* Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997;27:201-5.
20. Horiike N, Fujisawa T, Michitaka K, Tada K, Masumoto T, Iuchi H, Kojima N *et al.* The effectiveness of interferon therapy on occurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Oncol Rep* 1998;5:1171-4.

21. Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, Arase Y *et al.* Long-term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:406-15.
22. Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, Yabuuchi T, Nakao M, Matsunaga T, Kojima J *et al.* Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis. *J Epidemiol* 2000;10:234-40.
23. Shibata M, Morizane T, Uchida T, Yamagami T, Onozuka Y, Nakano M, Mitamura K *et al.* Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis-Cvirus infection. *Lancet* 1998;351:1773-7.
24. Shindo M, Hamada K, Oda Y, Okuno T. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology* 2001;33:1299-302.
25. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, Kanda T *et al.* Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000;87:741-9.
26. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S, Sone Y *et al.* Effect of the dose and duration of interferon-alpha therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with a nonsustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Oncology* 2001;61:134-42.
27. Yabuuchi I, Imai Y, Kawata S, Tamura S, Noda S, Inada M, Maeda Y *et al.* Long-term responders without eradication of hepatitis C virus after interferon therapy: characterization of clinical profiles and incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver* 2000;20:290-5.
28. Yatsushashi H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):E111-E116.
29. Juni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6.
30. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho H. Favourable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003;38:493-502.
31. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltmann R, George J *et al.* Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;636-44.
32. Makiyama A, Itoh Y, Kashara A, Imai Y, Kawata S, Yoshioka K *et al.* Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after a sustained response to interferon. *Therapy Cancer* 2004;101:1616-22.
33. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y *et al.* Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Int Med* 2005;142:105-14.
34. Shiratori Y, Yokosuka O, Nakata R, Itori M, Hirota K, Katamoto T, Unuma T, Okano K *et al.* Prospective study of interferon therapy for compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C by monitoring serum hepatitis C RNA. *Hepatology* 1999;29:1573-80.
35. Shiratori Y, Moriama M, Imazeki F, Ohkubo F, Tanaka N, Arakawa Y, Yoshida H. A prospective study of interferon therapy modified by pre-treatment viral load in cirrhotic patients. *Liver* 2000;20:271-280.

LAVORO DEL GRUPPO 6

Il Gruppo 6 composto da:

Antonio Ascione	<i>Ospedale Cardarelli, Napoli</i>
Andrea Mariano	<i>Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Marcello Persico	<i>Seconda Università di Napoli, Napoli</i>

ha risposto al seguente quesito:

- QUESITO: Quale impatto ha il *counselling* (riduzione del consumo alcolico, dieta, vaccinazione anti-epatite A e B, informazione sulle vie di trasmissione di HCV) sulla progressione clinica della malattia da HCV e sulla diffusione del virus?

QUESITO

Quale impatto ha il *counselling* (riduzione del consumo alcolico, dieta, vaccinazione, anti-epatite A e B, informazione sulle vie di trasmissione di HCV) sulla progressione clinica della malattia da HCV e sulla diffusione del virus?

Riduzione del consumo di alcol

Non esistono studi prospettici che abbiano valutato l'impatto della riduzione del consumo alcolico sull'entità del danno epatico nei soggetti HCV+. Tuttavia numerosi dati sono disponibili sulla relazione tra alcol e HCV sui quali ragionevolmente basare il *counselling* del paziente nella pratica clinica.

Una unità standard di bevanda alcolica (bicchiere di vino, lattina di birra, bicchierino di superalcolico) contiene 10-14 grammi di alcol. In soggetti HCV negativi, si raccomanda di non superare 2 unità/die negli uomini di età ≤65 anni e 1 unità/die negli uomini di età >65 anni e nelle donne di qualsiasi età, poichè introiti alcolici superiori a tali soglie sono rischiosi per la salute (1-6). Negli screening per HCV effettuati in campioni della popolazione generale in diverse aree d'Italia, una percentuale variabile dal 10% al 30% dei soggetti HCV+ individuati presentava un consumo alcolico superiore a tali soglie (6-8).

In soggetti HCV+, un consumo alcolico superiore a tali soglie è associato ad una progressione del danno epatico, anche se i risultati non sono univoci e in molti studi il minimo introito alcolico significativamente associato ad una progressione della malattia è pari a 50 gr/die (9,10). Per consumi alcolici inferiori a 1-2 unità alcoliche/die (riportati dal 20-40% dei soggetti HCV+ individuati nelle indagini di popolazione citate) un solo studio effettuato su un campione limitato di soggetti mostra un'associazione con la progressione della fibrosi epatica (11).

In via prudenziale l'astinenza è generalmente raccomandata a tutti i soggetti HCV+; in una casistica italiana il 48% dei pazienti si era adeguato a questa raccomandazione dopo la diagnosi di infezione da HCV (12). Tuttavia, se nei soggetti HCV+ non in terapia antivirale (al pari dei soggetti HCV negativi) è sicuramente raccomandabile non superare 1-2 unità alcoliche/die (a

seconda di sesso ed età), in presenza di un danno epatico non avanzato non vi sono solide evidenze che una ulteriore riduzione del consumo alcolico a livelli inferiori a tali soglie influenzi significativamente la storia naturale dell'infezione.

L'uso di alcol influenza negativamente l'efficacia della terapia interferonica (9). Quindi, anche se vi sono pochi dati relativi agli attuali standard terapeutici (interferone peghilato+ribavirina), si raccomanda l'astinenza o la restrizione ad un consumo occasionale in corso di trattamento (13).

Bibliografia

1. Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med* 2005;352:596-607.
2. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, Schnohn P *et al.* Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
3. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Vanenti F, Sodde M, Crocè LS *et al.* Drinking habitus as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845-50.
4. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
5. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, Del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:163-82.
6. Pendino GM, Mariano A, Surace P *et al.* Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; in press.
7. Maggi G, Armitano S, Brambilla L *et al.* Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999;19:427-31.
8. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G *et al.* Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-80.
9. Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2004;24:305-15.
10. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1031-7.
11. Westin J, Lagging LM, Spak F, Aires N, Svensson E, Lindh M, Dhillon AP, Norkrans G, Wejstal R. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2002;9:235-41.
12. Lo Guercio C, Di Pierro M, Di Marino MP. Drinking habitus of subjects with hepatitis C virus related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol* 2000;35:296-301.
13. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.

Dieta

La sindrome metabolica è associata allo sviluppo di patologie cardiovascolari (1,2). L'eccesso ponderale è, inoltre, associato ad un'aumentata incidenza di alcuni tipi di tumore (colon, endometrio, mammella), alla colelitiasi, all'apnea notturna e all'artrosi del ginocchio (3). La steatosi epatica non alcolica è il correlato epatico della resistenza insulinica (4,5); quando la

steatosi si associa a necroinfiammazione e fibrosi (steatoepatite), essa può progredire a cirrosi ed epatocarcinoma (6,7).

In soggetti HCV+ la presenza di steatosi epatica è associata ad una maggiore progressione della fibrosi e ad una minore risposta alla terapia antivirale (8-11). Al momento un solo studio, effettuato su un numero limitato di soggetti, ha mostrato che la riduzione del peso corporeo in soggetti HCV+ in sovrappeso non in terapia antivirale è in grado di migliorare la fibrosi epatica (12). Anche in assenza di conferme dei risultati di questo studio pilota da parte di studi di maggiori proporzioni, è ragionevole raccomandare a tutti i soggetti HCV+ (come a quelli HCV negativi) una ottimizzazione dello stile di vita che prevenga l'insorgenza di resistenza insulinica o migliori un dismetabolismo eventualmente già presente. Al momento non vi sono evidenze che i soggetti HCV+ debbano attenersi a indicazioni alimentari e di attività fisica diverse da quelle dei soggetti HCV negativi (13-15).

Il fumo è risultato associato ad un aumento degli indici di citolisi epatica e dello score di attività istologica in soggetti HCV+ (16,17); anche in questo caso, comunque, la raccomandazione di non fumare va data a tutta la popolazione, indipendentemente dall'infezione da HCV.

Bibliografia

1. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
2. Klein *et al.* Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on nutrition, physical activity, and metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110:2952-67.
3. Disponibile all'indirizzo: http://www.surgeongeneral.gov/topics/obesity/calltoaction/1_2.htm; ultima consultazione 2/8/06.
4. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
5. Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, Marzocchi R, Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? *Digestive and Liver Disease* 2004;36:165-73.
6. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
7. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A *et al.* Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
8. Dev A, Patel K, Mc Hutchison JG. Hepatitis C and steatosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:881-92.
9. Ramesh S, Sanyal AJ. Hepatitis C and Nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:399-413.
10. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extraepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126(2):586-97.
11. Ratziu V, Trabut JB, Poynard T. Fat, diabetes, and liver injury in chronic hepatitis C. *Current Gastroenterol Reports* 2004;6:22-9.
12. Hickman II, Clouston AD, MacDonald GA *et al.*: Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.

13. U.S. Department of Health and Human Services. Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans, fifth edition (2000). Available at <http://www.health.gov/dietaryguidelines/>; ultima consultazione 02/08/06.
14. Klein *et al.* Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004;80:257-63.
15. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 1996;276:241-6.
16. Wang CS, Wang ST, Chang TT, Yao WJ, Chou P. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection: implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med* 2002;162:811-5.
17. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, *et al.* Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52:126-9.

Vaccinazione anti-epatite A e B

Sebbene non tutti i dati della letteratura siano concordi al riguardo, è verosimile che i soggetti con epatite cronica C in fase avanzata di malattia, al pari di quanto dimostrato per altre forme di epatopatia cronica, siano un gruppo a maggior rischio di complicanze in corso di epatite acuta A o B rispetto alla popolazione generale (1). Relativamente alla superinfezione da HBV, oltre ai rischi della fase acuta, bisogna considerare che l'infezione cronica B, anche in forma occulta, sembra associata ad un maggior rischio di progressione in cirrosi ed epatocarcinoma in soggetti con epatite cronica C (1,2). I vaccini anti-epatite A e B sono sicuri nei soggetti HCV+, tuttavia la loro immunogenicità si riduce nei pazienti cirrotici (1). Alla luce di questi dati appare, dunque, ragionevole raccomandare le vaccinazioni contro l'epatite A e l'epatite B ai soggetti HCV+ che risultino suscettibili a tali infezioni; esse vanno effettuate il più precocemente possibile nel corso dell'infezione da HCV affinché possano essere massimamente immunogene.

Nel valutare il possibile impatto di questi vaccini nell'ipotesi di uno screening di massa per infezione da HCV, bisogna considerare alcune caratteristiche epidemiologiche dei tre virus epatitici in Italia:

Vaccino anti-epatite A

In Italia la grande maggioranza dei soggetti HCV+ è nata prima del 1950 (cfr Gruppo 1); in questo gruppo di soggetti la prevalenza di anti-HAV (immunità acquisita tramite infezione naturale) è risultata essere superiore al 95% (3,4). Nei soggetti HCV+ più giovani la prevalenza di anti-HAV è risultata più bassa (da 33% a 84% a seconda dell'età, con un valore medio di 64%). In questo gruppo di soggetti il principale fattore di rischio per infezione da HCV è la tossicodipendenza (cfr Gruppo1) la quale di per sé, indipendentemente dalla presenza o meno di infezione da HCV, rappresenta un'indicazione alla vaccinazione anti-epatite A (5,6).

Vaccino anti-epatite B

Grazie alla vaccinazione di massa obbligatoria per i nuovi nati e i dodicenni introdotta nel 1991, oggi in Italia la gran parte dei soggetti di età <25 anni è stata vaccinata contro l'epatite B.

Dai dati SEIEVA si rileva che attualmente in Italia: 1) l'incidenza di epatite acuta B sintomatica si è molto ridotta rispetto al passato ed è pari a 2/100000 abitanti (circa 1000 casi/anno); 2) l'85% dei casi ha un'età <55 anni; 3) i principali fattori di rischio per infezione da HBV sono la tossicodipendenza, l'attività sessuale promiscua, la convivenza con soggetti HBsAg+ (da notare che il 40-50% dei casi era già a conoscenza della positività del convivente prima di infettarsi) e altre esposizioni parenterali come piercing, tatuaggi e rasatura dal barbiere. Per le prime 3 categorie a rischio vi è indicazione alla vaccinazione anti-epatite B, indipendentemente dalla presenza o meno di infezione da HCV (7). La maggior parte di questi fattori di rischio sono poco diffusi nei soggetti nati prima del 1950 che, come già detto, rappresentano la gran parte dei soggetti HCV+ in Italia.

Bibliografia

1. G Reiss, EB Keeffe. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:715-27.
2. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? *Lancet* 2005;365:638-40.
3. Stroffolini T, Almasio PL, Di Stefano R, Andreone P, Di Gaetano G, Fattovich G, Gaeta GB, Morisco F, Smedile A, Tripi S, Zignego AL, Ferraro D, Mele A, Craxì A. Anti-hepatitis A virus seroprevalence and seroconversion in a cohort of patients with chronic viral hepatitis. *Dig Liver Dis* 2002;34:656-9.
4. Almasio PL, Amoroso P. HAV infection in chronic liver disease: a rationale for vaccination. *Vaccine* 2003;21:2238-41.
5. Franco E, Giambi C, Ialacci R, Coppola RC, Zanetti AR. Risk groups for hepatitis A infection. *Vaccine* 2003;21:2224-33.
6. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004;350:476-81.
7. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-8.

Informazione sulle vie di trasmissione di HCV

Non esistono studi che abbiano valutato quale sia l'impatto dell'informazione sulle vie di trasmissione di HCV fornita al soggetto infetto sulla diffusione del virus. Tuttavia, dai dati epidemiologici disponibili, è possibile valutare quale potrebbe essere tale impatto nell'ipotesi di uno screening di massa per infezione da HCV.

Attualmente l'incidenza di infezione da HCV è molto ridotta rispetto al passato: utilizzando un modello matematico basato sui dati di prevalenza disponibili e sui dati forniti dal SEIEVA, si stima che il numero di nuove infezioni croniche sia oggi di 2000-3000/anno (1).

Dall'analisi dei dati SEIEVA (2), i principali fattori di rischio per infezione da HCV oggi sono:

- tossicodipendenza
- pratiche mediche invasive (interventi chirurgici, endoscopie, emodialisi, uso di vials multidose)
- trattamenti estetici (piercing, tatuaggi)
- convivenza o rapporti sessuali con soggetto HCV+.

Riguardo alle prime tre modalità di infezione, le raccomandazioni sull'uso degli strumenti monouso e sulla corretta sterilizzazione degli strumenti riutilizzabili vanno applicate indipendentemente dalla presenza o meno di infezione nota da HCV. Riguardo all'ultima

categoria a rischio (cfr Gruppo 1), dai dati SEIEVA risulta che attualmente circa il 10% delle nuove infezioni da HCV risultano attribuibili a convivenza o rapporti sessuali con soggetto HCV+ (2), pari a 200-250 nuove infezioni croniche all'anno. In assenza di contatti sessuali, si ritiene che la trasmissione di HCV avvenga per condivisione di strumenti di igiene personale a rischio di contaminazione ematica (es. rasoio, spazzolino da denti, ecc.). Comunque, l'implementazione della raccomandazione generale di evitare la condivisione di strumenti di toilette a rischio di contaminazione ematica andrebbe applicata indipendentemente da un'eventuale dimostrata infezione da HCV. La trasmissione per via sessuale in coppie monogame stabili è estremamente rara (3,4), per cui non è generalmente necessario modificare le proprie abitudini sessuali. L'uso del profilattico è raccomandato in caso di rapporto anale o durante il flusso mestruale. Il rischio aumenta in caso di attività sessuale promiscua (3,5,6), probabilmente per la presenza di lesioni alle mucose genitali causate da malattie sessualmente trasmesse (es. sifilide) e/o da pratiche sessuali a maggior traumatismo (cfr Gruppo 1). In caso di attività sessuale promiscua è sempre raccomandato l'uso del profilattico, indipendentemente dall'infezione da HCV.

Relativamente ad altre modalità di trasmissione:

- Le emotrasfusioni sono a bassissimo rischio: con gli attuali test NAT di screening del donatore si stima un rischio residuo di infezione di 0,8-1,3 per milione di donazioni (7-9).
- La trasmissione da operatore sanitario a paziente è rara e per lo più limitata alle manovre invasive in cui le mani dell'operatore HCV RNA+ agiscono in cavità corporee per cui non sono sempre direttamente visibili e sono a maggior rischio di ferita ("exposure prone"). Gli operatori sanitari che effettuano tali procedure dovrebbero essere testati per infezione da HCV (10,11).
- La trasmissione verticale di HCV è <5% in assenza di co-infezione da HIV (12,13). L'allattamento al seno non è controindicato e al momento non vi sono procedure perinatali che si siano dimostrate in grado di ridurre il rischio di trasmissione verticale di HCV in assenza di co-infezione da HIV: per tali motivi lo screening per infezione da HCV non è indicato in gravidanza (14).

Bibliografia

1. Mariano A, Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Future burden of hepatitis C virus infection in Italy. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl 2):S201.
2. Mariano A, Tosti ME, Spada E, Marzolini F, Mele A. Risk factors of acute hepatitis C virus (HCV) infection: results of a nationwide surveillance system in Italy. Abstract - 12th International Congress of Infectious Diseases; Lisbona, 15-18 Giugno 2006.
3. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1):S99-105.
4. Vandelli C, Renzo F, Romano L *et al.* Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855-9.
5. Mele A, Stroffolini T, Tosti ME *et al.* Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *J Med Virol* 1999;57:111-3.
6. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S93-8.
7. Tosti ME, Solinas S, Prati D *et al.* An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy. *Br J Haematol* 2002;117:215-9.
8. Velati C, Romano L, Baruffi L, Pappalettera M, Carreri V, Zanetti AR. Residual risk of transfusion-transmitted HCV and HIV infections by antibody-screened blood in Italy. *Transfusion* 2002;42:989-93.

9. Velati C, Fomiatti L, Baruffi L, Romano L, Zanetti A. Impact of nucleic acid amplification technology (NAT) in Italy in the three years following implementation (2001-2003). *Euro Surveill* 2005;10(2).
10. Mele A, Ippolito G, Craxi A *et al.* Risk management of HBsAg or anti-HCV positive healthcare workers in hospital. *Dig Liver Dis* 2001;33:795-802.
11. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M *et al.* Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): Guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213-30.
12. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S106-13.
13. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM *et al.* Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-34.
14. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):96-100.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, dicembre 2006 (n. 4) 12° Suppl.