

PROTOCOLLO PER IL TRATTAMENTO DELLE EPATITI CRONICHE HCV , HBV, HDV

Premessa

Dalla stesura dell'ultima versione del protocollo aziendale per il trattamento della epatite cronica da HBV e HCV (dicembre 2003) vi sono state alcune novità, recepite dalle nuove note AIFA del 2004:

- Possibilità di ritrattamento con terapia di combinazione (interferone peghilato e ribavirina) di pazienti non responsivi ad un precedente ciclo di monoterapia con interferone per epatite cronica da HCV avanzata (presenza di ponti porto-centrali alla biopsia epatica e/o diagnosi clinica di cirrosi epatica) o infezione da genotipo 2 o 3;
- Possibilità di trattamento dell'epatite acuta da HCV (autorizzato l'utilizzo dell'interferone alfa2a e 2b ricombinante in monoterapia);
- Possibilità di utilizzo della lamivudina per il trattamento e per la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi in portatori cronici di HBsAg;
- Possibilità di utilizzo di eritropietina e di fattori di crescita leucocitari per il trattamento della anemia e della leucopenia in paziente trapiantati di fegato o con diagnosi di cirrosi che ricevono ribavirina ed interferone per il trattamento della infezione da HCV e che risultano responsivi al trattamento

Si è avuta inoltre la registrazione e la commercializzazione dell'adefovir per il trattamento dell'epatite cronica da HBV, mentre sono in corso trial clinici registrativi per l'utilizzo degli interferoni peghilato per tale patologia.

E' da ricordare come qualsiasi scostamento dalle indicazioni riconosciute dalle Autorità regolatorie e recepite dalle note AIFA non è soggetto a rimborsabilità e rappresenta una personale responsabilità del medico prescrittore.

TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA DA HCV

Ogni paziente con epatite cronica da HCV può essere un potenziale candidato al trattamento. Vanno però fatte alcune considerazioni. Gli studi sulla storia naturale dell'infezione da HCV forniscono alcuni elementi utili al fine di valutare la reale incidenza della terapia sulla evoluzione della malattia.

I soggetti con infezione acuta (la maggior parte dei quali asintomatici) presentano un rischio di cronicizzazione intorno al 15-45%. Circa il 5-20% di tali soggetti, mediamente nell'arco di 20-25 anni, progredisce verso la cirrosi epatica. A sua volta la cirrosi presenta un rischio di scompenso severo nell'ordine del 30% in dieci anni ed il rischio di sviluppare epatocarcinoma è circa dell'1-2% per anno.

I soggetti che si infettano in giovane età hanno un rischio inferiore di evoluzione della epatite cronica in a cirrosi epatica rispetto ad individui che acquisiscono l'infezione dopo i 40 anni di età. Vi sono altri importanti cofattori che incidono in maniera significativa sulla maggiore rapidità della evoluzione della malattia: sesso maschile, consumo di più di 40-50 g di alcool al giorno, obesità o steatosi epatica importante, coinfezione con altri virus (HBV, HIV). Un fattore predittivo importante sul rischio di evoluzione in cirrosi è il riscontro alla biopsia epatica di una fibrosi importante.

Prima ancora di valutare la necessità di un trattamento antivirale è indispensabile correggere i fattori favorevoli l'evoluzione in cirrosi, modificabili con accorgimenti semplici, quali l'abolizione delle bevande alcoliche ed, in caso di sovrappeso, ottenere un calo significativo del peso corporeo. Tali misure a volte

sono sufficienti a riportare nel *range* di normalità i valori delle transaminasi, inoltre rendono probabilmente più efficace la terapia antivirale.

L'obiettivo della terapia nell'epatite C è principalmente quello di eradicare l'infezione e ciò si verifica nel 95-98% dei pazienti trattati, che a 6 mesi dalla sospensione della terapia risultano HCV-RNA negativi al test qualitativo. I pazienti che ottengono una risposta virologica sostenuta vanno incontro ad un significativo miglioramento istologico, con blocco della possibile evoluzione verso la cirrosi e riduzione della incidenza delle sue complicanze.

Pertanto la selezione del paziente per la terapia deve considerare:

- Fattori predittivi di risposta al trattamento (genotipo, viremia, età, severità della malattia); stadio della malattia e quindi rischio di progressione nel breve-medio termine, in particolare per i pazienti affetti da genotipo 1, meno responsivo al trattamento
- Età del paziente, comorbidità ed attesa di vita in assenza di complicanze dovute all'epatite C;
- Controindicazioni e rischi potenziali della terapia;
- Motivazioni del paziente, dopo adeguata informazione sul trattamento, in quanto l'aderenza alla terapia è di fondamentale importanza, in particolare per le forme da genotipo 1, per ottenere le migliori possibilità di successo terapeutico.

CHI TRATTARE

PAZIENTI MAI TRATTATI IN PRECEDENZA (NAIVES).

VALUTAZIONE IN BASE AL GENOTIPO

Infezione da genotipo 1

Nei trial registrativi pubblicati la percentuale di risposta completa e permanente al trattamento di combinazione protratto per dodici mesi è intorno al 40%. Si ritiene indispensabile in tali pazienti una valutazione istologica preliminare per decidere l'indicazione al trattamento.

Infezione da genotipo 2 e 3

Nei trial registrativi pubblicati la percentuale di risposta completa e permanente al trattamento di combinazione protratto per sei mesi è intorno al 70-80 %. in tali pazienti, in particolare se di giovane età, è ipotizzabile generalizzare l'indicazione al trattamento anche in assenza di una valutazione istologica preliminare. Alcuni dati hanno inoltre mostrato come i pazienti affetti da genotipo 3 con viremia > 800.000 copie/ml presenterebbero una riduzione del 10% circa della possibilità di risposta completa e persistente al trattamento.

Infezione da genotipo 4

Poiché questo tipo di genotipo interessa una minoranza di pazienti vi sono dati meno solidi sulla percentuale di risposta a lungo termine. Recenti pubblicazioni hanno mostrato come trattamenti di combinazione della durata di 12 mesi abbiano possibilità di successo paragonabili a quelle ottenute nel trattamento di genotipi 2 e 3 .

VALUTAZIONE IN BASE ALLA SEVERITÀ ISTOLOGICA

Fibrosi assente /lieve (F0/F1)

Secondo la classificazione istologica di Knodell modificata (Hepatic Activity Index) una epatite cronica è definita di grado lieve quando lo score necro-infiammatorio (grading) è ≤ 7 e lo score relativo alla fibrosi (staging) è di 0-1.

Nei pazienti con età superiore ai 40 anni con epatite di lieve entità (flogosi lieve, fibrosi assente), con bassi valori di transaminasi e lunga durata di malattia (15-20 anni) può essere considerata l'opzione di non trattare il paziente e di eseguire una biopsia epatica di controllo a distanza di 4-5 anni per valutare l'evoluzione della malattia e/o in attesa di nuove terapie. A favore del trattamento, per le buone probabilità di successo e il maggior rischio di progressione della malattia, sono da considerare i seguenti fattori: pazienti di età giovane (orientativamente inferiore ai 40 anni), genotipo favorevole (2 e 3).

Fibrosi di grado medio (F2)

In assenza di fattori favorevoli la progressione della malattia, i pazienti che possono trarre maggiore beneficio dal trattamento sono quelli di età inferiore ai 55 anni, con genotipo favorevole e transaminasi almeno 2 volte sopra i valori normali. Per gli altri pazienti sarà da valutare caso per caso l'indicazione alla terapia.

Fibrosi di grado severo (F3)

In assenza di controindicazioni e di comorbidità significative è indicato il trattamento in tutti i casi, anche in pazienti di età avanzata (65-70 anni, considerando comunque l'età biologica), indipendentemente dal genotipo e dal valore delle transaminasi.

Cirrosi epatica

La presenza di una cirrosi epatica comporta una riduzione significativa della probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta. Comunque le terapie di combinazione hanno mostrato tassi di risposta a lungo termine non trascurabili, del 30%. Il trattamento è quindi raccomandato nelle forme iniziali di cirrosi (stadio Child A), senza segni di scompenso o di ipertensione portale significativa e con profilo ematologico adeguato

PAZIENTI PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON INTERFERONE IN CHE HANNO PRESENTATO RISPOSTA COMPLETA (NORMALIZZAZIONE DELLE TRANSAMINASI E CLEARANCE VIRALE) MA TRANSITORIA O CHE NON HANNO PRESENTATO RISPOSTA.

Pazienti con recidiva dopo monoterapia con interferone.

Il ritrattamento con terapia di combinazione ha determinato risposte durature nel 50-70% dei casi. In genere sono utilizzati cicli di 6 mesi, anche se alcuni studi hanno mostrato una maggiore efficacia con terapie protratte per 12 mesi in caso di infezione da genotipo 1 e/o di fibrosi severa.

Pazienti che non hanno presentato risposta ad un trattamento con solo interferone.

La possibilità di ottenere una risposta favorevole con terapia di combinazione è correlata a diversi fattori: genotipo virale, caratteristiche del primo trattamento (dosi, durata, aderenza).

Studi preliminari mostrano una risposta complessiva ad un ritrattamento con peghilato e ribavirina di circa il 30%, con cicli di 12 mesi.

Pazienti con recidiva dopo terapia di combinazione.

L'entità dei *relapse* in questo gruppo di pazienti appare ridotta. In letteratura vi sono pochi dati disponibili, che mostrano una efficacia del ritrattamento del 40-68%

I pazienti candidati andranno comunque selezionati con criteri più restrittivi rispetto al trattamento dei pazienti *naive*, proponendo un nuovo ciclo terapeutico in presenza di evidenti segni di malattia avanzata o rapidamente progressiva ed in assenza di importanti effetti collaterali durante il precedente trattamento.

CHI NON TRATTARE

Pazienti con controindicazioni assolute all'interferone: malattia epatica avanzata o scompensata (albumina < 3 g%, AP < 60%, bilirubina coniugata > 2 mg%; varici esofagogastriche ad elevato rischio emorragico; presenza attuale o anamnesi positiva per ascite, di emorragie da ipertensione portale, di encefalopatia epatica); severe patologie neuropsichiatriche o depressione severa; malattie autoimmuni, malattie tiroidee non controllate con la terapia; gravidanza o allattamento; incapacità ad una contraccizione efficace; patologie associate clinicamente rilevanti, quali malattia coronarica instabile, epilessia non ben controllata, diabete scompensato o male controllato farmacologicamente, ipertensione arteriosa non ben controllata; tossicodipendenza o alcoolismo attivi; leucopenia (orientativamente PMN < 1500 mmc) e/o trombocitopenia (< 80.000 mmc)

Pazienti con controindicazioni assolute alla ribavirina: anemia, con HB < 12 g%; insufficienza renale; malattie cardiovascolari severe, incapacità a utilizzare sicuri mezzi contraccettivi, sia per l'uomo che per la donna, per tutta la durata della terapia e per i 6 mesi successivi. In tali casi è da valutare la possibilità di successo di una monoterapia con interferone.

Pazienti con transaminasi normali. Al momento, al di fuori di trial clinici, non vi sono indicazioni a sottoporre tali pazienti a biopsia epatica e a terapia. Il paziente portatore di HCV con transaminasi persistentemente normali è definito come quel paziente che presenta valori di ALT sempre nella norma per un periodo di osservazione di almeno 18 mesi e con valutazione delle transaminasi eseguita almeno ogni 2 mesi per 9 volte. Un incremento anche sporadico e/o di modesta entità delle ALT esclude la definizione di portatore di ALT persistentemente normali.

PAZIENTI PROBLEMATICI

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi HCV-correlata che sviluppano una epatite cronica post-trapianto. Il trattamento andrà effettuato su indicazione dei centri che hanno eseguito il trapianto.

Pazienti con coinfezione HIV-HCV. Dato il significativo aumento della sopravvivenza ottenuto con i nuovi schemi di terapia antiretrovirale, la morbilità e la mortalità di questi pazienti dipende in misura sempre maggiore da patologie non strettamente correlate alla infezione da HIV, quale ad esempio l'epatite cronica da HCV. La terapia della epatite cronica in corso di infezione da HIV è però complessa, in quanto sono preponderanti i problemi di tollerabilità e di compliance: si ritiene pertanto che tali pazienti possano essere trattati presso centri specializzati nel trattamento della infezione da HIV e possibilmente all'interno di trial clinici.

PROTOCOLLI DI TRATTAMENTO

La terapia più efficace oggi disponibile è la combinazione di interferone alfa e ribavirina. Questo trattamento si è dimostrato superiore alla monoterapia con solo interferone, indipendentemente dai dosaggi, schedula di somministrazione e durata. La terapia di combinazione è risultata più efficace della monoterapia in tutti i sottogruppi virologici e clinici della epatite C e dovrebbe essere sempre utilizzata in assenza di

controindicazioni o documentata intolleranza grave alla ribavirina. La terapia di combinazione può essere effettuata con PEG-INTERFERONE o con IFN non peghilato. La combinazione con PEG-INTERFERONE si è dimostrata più efficace del 7-11% rispetto all'utilizzo dell'IFN non peghilato. La maggiore efficacia è più evidente in alcuni sottogruppi di pazienti, mentre per altri (ad esempio genotipo 2/3) non è emersa una sostanziale differenza: tenendo però conto dei vantaggi per il paziente della somministrazione settimanale, anziché tre volte la settimana o quotidiana. La terapia con PEG-INTERFERONE e ribavirina va considerata oggi la terapia ottimale per l'epatite cronica da HCV.

Le schedule di trattamento dipendono dal genotipo virale e dalla severità della malattia epatica valutata istologicamente (entità della flogosi e della fibrosi).

Pazienti naives

Genotipo 2 e 3:

- PEG-INTERFERONE alfa2b 1.5 µg/Kg/settimana + ribavirina 800 mg/die per 6 mesi
- PEG-INTERFERONE alfa 2a 180 µg settimana + ribavirina 800 mg/die per 6 mesi
- INTERFERONE alfa 3 MU/ 3 volte la settimana + ribavirina 1000 mg (< 75 Kg) o 1200 mg (> 75 Kg)/ die per 6 mesi

In caso di fibrosi severa (F3/F4), indipendentemente dal genotipo, pare più efficace una durata di terapia di 12 mesi.

Per quanto riguarda il PEG-INTERFERONE alfa 2 b l'80% della dose indicata pare avere uguali possibilità di successo, pertanto potrebbero essere sufficienti dosaggi intorno a 1.2 µg/Kg/settimana.

Per quanto riguarda il genotipo 3, i pazienti con viremia elevata (> 800.000 copie) hanno una riduzione di circa il 10% della possibilità di ottenere una risposta completa e permanente: comunque al momento non vi sono indicazioni all'utilizzo di schemi diversi di trattamento da quelli suindicati (sono in corso trial specifici). Non è necessario eseguire esami virologici durante il trattamento, alla luce dell'elevata percentuale di risposta a lungo termine (circa 80%).

Genotipo 1, 4

- PEG-INTERFERONE alfa2b 1.5 µg/Kg/settimana + ribavirina 800 mg (< 75 Kg) o 1000-1200 mg (> 75 Kg)/ die per 12 mesi
- PEG-INTERFERONE alfa 2a 180 µg settimana + ribavirina 1000-1200 mg/die per 12 mesi

Per questo sottogruppo di pazienti, che di fatto rappresentano la maggioranza dei potenziali candidati alla terapia, è estremamente importante l'aderenza alla terapia: in caso di utilizzo del PEG-INTERFERONE alfa 2b (unico IFN per il quale si hanno dati in questo senso) è raccomandata la somministrazione di almeno l'80% della dose dei farmaci per l'80% del tempo previsto dalla schedula iniziale di trattamento. E' comunque importante che i primi 23 mesi di terapia siano effettuati a dosaggio pieno, come evidenziato dai trial sugli schemi di induzione. Nel caso che al terzo mese di trattamento l'HCV-RNA qualitativo sia ancora positivo o che non vi sia stata una caduta di almeno 2 log rispetto al dato pre-terapia (metodo quantitativo) la terapia va sospesa (vi è solo un 1-2% di possibilità che vi sia una risposta a lungo termine).

Al fine di mantenere dosaggi ottimali dei farmaci le nuove note AIFA garantiscono la rimborsabilità dell'utilizzo di fattori di crescita leucocitari e di eritropoietina in caso di comparsa di leucopenia e/o anemia significative.

Pazienti naives che presentano controindicazioni alla ribavirina:

- PEG-INTERFERONE alfa2b 1.0-1.5 µg/Kg settimana o
- PEG-INTERFERONE alfa2a 180 µg/settimana per 48 settimane

Pazienti con recidiva (relapsers) o con assente risposta dopo monoterapia con interferone

Genotipo 2\3

- PEG-INTERFERONE alfa2b 1.5 µg/Kg/settimana + ribavirina 800 mg (< 75 Kg) o 1000-1200 mg (> 75 Kg)/ die per 6 mesi
- PEG-INTERFERONE alfa 2a 180 µg settimana + ribavirina 1000-1200 mg/die per 6 mesi
- IFN alfa 3 MU/ 3 volte la settimana + ribavirina 1000 mg (< 75 Kg) o 1200 mg (> 75 Kg)/ die per 6 mesi

La durata del trattamento può essere prolungata a 12 mesi in caso di fibrosi severa (F3/F4).

Genotipo 1\4

- PEG-INTERFERONE alfa2b 1.5 µg/Kg/settimana + ribavirina 800 mg (< 75 Kg) o 1000-1200 mg (> 75 Kg)/ die per 12 mesi
- PEG-INTERFERONE alfa 2a 180 µg settimana + ribavirina 1000-1200 mg/die per 12 mesi
- INTERFERONE alfa 56 MU/ 3 volte la settimana + ribavirina 1000 mg (< 75 Kg) o 1200 mg (> 75 Kg)/ die per 12 mesi

In caso di utilizzo del PEG-INTERFERONE la terapia va sospesa al terzo mese in caso di positività dell'HCV-RNA (test qualitativo), al sesto mese in caso di utilizzo dell'IFN alfa.

Pazienti con recidiva (relapser) o con assente risposta dopo monoterapia con interferone e controindicazioni alla ribavirina

- INTERFERONE alfa 5-6 MU/ 3 volte la settimana per 12 mesi
- PEG-INTERFERONE alfa2b 1.0-1.5 µg/Kg settimana o PEG-INTERFERONE alfa2a 180 µg/settimana per 48 settimane

La terapia va sospesa al terzo mese in caso di positività dell'HCV-RNA (test qualitativo).

CONTROLLI DURANTE LA TERAPIA

La terapia di combinazione richiede un monitoraggio con prelievi ematici e visite a tempi più ravvicinati nei primi mesi di terapia per gli effetti collaterali dovuti alla ribavirina (anemia emolitica, esantemi) e all'interferone (neutropenia, piastrinopenia, sindrome depressiva). Andranno pertanto eseguiti periodicamente controlli dell'emocromo, della funzionalità epatica, della funzionalità renale, della funzionalità tiroidea.

TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA DA HBV

Gli schemi di terapia proposti prevedono l'utilizzo dell'alfa-interferone e della lamivudina, per la quale comunque si hanno dati meno solidi, in particolare per quanto riguarda la risposta a lungo termine e la possibile azione dei mutanti selezionati dal trattamento sulla storia naturale della malattia.

E' stato inoltre registrato ed è attualmente utilizzabile l'adefovir-dipivoxil (al dosaggio di 10 mg die). indicato in pazienti trattati con lamivudina che vanno incontro alla selezione del ceppo resistente con rialzo delle transaminasi e ricomparsa nel siero di HBV-DNA.

Dovrebbe inoltre essere imminente la registrazione dell'interferone peghilato alfa 2a per il trattamento della epatite cronica B, con dati preliminari che indicano una maggiore efficacia ed una migliore tollerabilità.

Complessivamente le terapie disponibili mostrano una efficacia in un numero limitato di pazienti, pertanto resta prioritaria una accurata selezione dei pazienti da sottoporre alla terapia.

La terapia deve essere considerata per i pazienti con infezione cronica da HBV (HBsAg positivo per più di 6 mesi) con evidenza di replicazione virale (HBV-DNA positivo) e malattia epatica attiva (transaminasi alterate, quadro di epatite cronica evolutiva alla biopsia epatica).

Pazienti HBeAg POS, HBV-DNA POS, con valori di transaminasi elevati (almeno 4 volte i valori normali) ed istologia medio-grave.

Trattare con interferone ricombinante 9-10 MU tre volte la settimana per 4-6 mesi.

Nel caso di intolleranza, controindicazioni all'utilizzo dell'interferone, assente risposta ad un trattamento precedente con interferone utilizzare la lamivudina al dosaggio di 100 mg die fino alla conversione e-anti-e, con sospensione alcuni mesi dopo (la nota CUF prevede un trattamento con lamivudina di 12-18 mesi).

Pazienti HBeAg POS, HBV-DNA POS, con transaminasi nella norma o di poco superiori alla norma, istologia lieve.

Hanno scarsissime possibilità di rispondere al trattamento interferonico o con lamivudina . Al momento l'indicazione è di non trattarli.

Pazienti HBeAg NEG, HBV-DNA POS e con transaminasi alterate.

Il trattamento di questi pazienti è generalmente associato ad una risposta parziale, con diminuzione o normalizzazione di HBV-DNA e transaminasi, e con elevata percentuale di recidiva alla fine del trattamento. Le indicazioni al trattamento di questi pazienti non sono ancora ben definite, per cui potrebbe essere indicata la terapia per pazienti relativamente giovani e con istologia severa (interferone alfa alle dosi di 5-6 MU tre volte la settimana per almeno 12 mesi, e se tollerate o con dosaggi inferiori anche fino a 24 mesi), mentre negli altri casi potrebbe essere opportuno attendere nuove terapie. La terapia va interrotta se dopo 6 mesi non vi è riduzione delle transaminasi di almeno il 50% e/o dell'HBV-DNA di 1 log. La lamivudina trova indicazione nei pazienti con malattia avanzata e progressiva, con controindicazioni all'interferone e per i quali non vi è indicazione al trapianto di fegato: in tali casi la posologia è di 100 mg die. Non essendo disponibile un marcatore indicativo di soppressione virale duratura, la terapia viene di solito protratta per 2-3 anni, valutando la possibilità della sospensione solo dopo avere ottenuto una stabile normalizzazione delle transaminasi e la negativizzazione dell'HBV-DNA con metodica non PCR. Nei pazienti con malattia severa e candidabili al trapianto la lamivudina non va utilizzata a meno che non vi sia la indicazione di un centro

trapianti, perché la insorgenza di mutanti (30% dopo 1 anno di terapia) potrebbe rendere controindicato il trapianto di fegato.

Pazienti HBsAg POS sottoposti a terapie immunosoppressive.

Questi pazienti hanno frequenti episodi di riattivazione della epatite, anche con forme estremamente gravi, dopo la sospensione di terapie citostatiche ed immunosoppressive. Sono stati inoltre segnalati casi di riattivazione epatitica in corso di terapia con modificatori di risposta biologica, quali rituximab ed infliximab. Anche pazienti HBsAg negativi ma positività per qualsiasi altro marcatore e non vaccinati (infezione occulta da HBV) possono andare incontro a riattivazioni (la nota AIFA fa riferimento solo a pazienti HBsAg positivi).

Il trattamento con lamivudina è in grado sia di prevenire la riattivazione di HBV che di ridurre rapidamente la replicazione virale ed il conseguente danno necroinfiammatorio in pazienti con riattivazione, mentre l'interferone è controindicato in pazienti con flare epatitico. La lamivudina va utilizzata al dosaggio di 100 mg die ed iniziata contestualmente alla chemioterapia o al trattamento immunosoppressivo, mantenuto per tutta la durata degli stessi e sospeso non prima di tre mesi dopo la fine del trattamento concomitante, sia con ALT normali che alterate e con qualsiasi livello di HBV-DNA..

Pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato.

La lamivudina va utilizzata sempre in caso di scompenso secondario a riattivazione della malattia virale (ittero, aumento delle transaminasi, HBV-DNA elevato, IgM anticore elevate); in altri casi l'uso della lamivudina va assolutamente discusso e concordato con il centro presso cui il paziente è in lista di attesa.

Pazienti trapiantati di fegato.

La lamivudina è utilizzata in combinazione alle immunoglobuline anti-S come profilassi della reinfezione del fegato, su indicazione dei centri trapiantologici.

Utilizzo dell'adefovir-dipivoxil

L'adefovir è indicato nei pazienti in terapia con lamivudina che vanno incontro alla selezione del ceppo mutante resistente al farmaco, che presentino rialzo delle transaminasi e ricomparsa nel siero di HBV-DNA. Per alcuni mesi può essere indicata l'associazione dei due farmaci al fine di mantenere la pressione farmacologica anche su quella parte di popolazione virale ancora sensibile alla lamivudina.

Il dosaggio è di 10 mg die.

TERAPIA DELL' EPATITE CRONICA DELTA

Sono ormai molto pochi i pazienti che giungono alla nostra osservazione con questo tipo di epatite. La terapia con interferone è risultata scarsamente efficace ed al momento vi sono studi iniziali sull'utilizzo della lamivudina. Se il paziente presenta una epatite cronica severa può essere trattato con alfa-interferone ad alte dosi (9-10 MU tre volte la settimana) per almeno 12-24 mesi; in caso di malattia epatica meno severa attendere nuovi protocolli terapeutici. La terapia può essere sospesa dopo 6 mesi in caso di assente calo significativo delle transaminasi. La lamivudina è risultata inefficace nel trattamento di questa forma di epatite.

TERAPIA DELL' EPATITE CRONICA DA HBV E HCV

Pazienti con duplice infezione pare abbiano avere una minore risposta alla terapia ed una evoluzione più severa rispetto ad epatiti croniche sostenute da singoli virus. Al momento non vi sono protocolli

standardizzati di terapia ed in genere si tende a trattare la infezione attiva secondo gli usuali schemi di trattamento per il virus replicante. Non sono al momento disponibili dati su terapie di combinazione.

PAZIENTI CON EPATOPATIA CRONICA HBV-DNA POSITIVA E CO-INFEZIONE HIV.

La lunga sopravvivenza dei pazienti con malattia da HIV trattati con terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia (HAART) rende particolarmente rilevante il problema delle co-morbilità, in particolare le infezioni da virus epatitici. Il quando e come trattare l'epatite cronica da HBV, con interferone o lamivudina, o con altri antiretrovirali efficaci verso entrambi i virus quali il tenofovir e l'adefovir, sarà compito dei centri di malattie infettive con esperienza nella terapia di entrambe le infezioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione italiana per lo studio del fegato. Linee guida per il trattamento della infezione da HCV. 2002. www.webaisf.org
2. Associazione italiana per lo studio del fegato. Trattamento della infezione da HBV. 2002. www.webaisf.org
3. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C: 2002. June 10-12, 2002. www.consensus.nih.gov
4. Strader DB, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-1171
5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *NEJM* 2002; 347: 975-982
7. Zeuzem S, Feinman SV, Raseneck J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *NEJM* 2000; 343: 1666-1672
8. Hadziyannis SJ, et al. Peginterferon alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Int Med* 2004; 140: 346-355.
9. Heathcote EJ, Schiffman ML, Cooksley GE, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *NEJM* 2000; 343: 1673-1680.
10. Zeuzem S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-999.
11. Jaeckel E, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *NEJM* 2001; 345: 1452-57
12. Cotler SJ, Jensen DM. Treatment of hepatitis C virus and HIV-coinfections. *Clin Liv Dis* 2001; 5: 1045-61.
13. McHutchinson J, Gordon S, Schiff E, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
14. Poynard T, Marcelin P, Lee S, Niederau C, Minuk G, et al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
15. Davis G, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1493-9
16. EASL consensus Conference on Hepatitis B virus. Geneva, Switzerland September 12-14, 2002. www.easl.ch/hbv2002/

17. Keeffe EB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clin Gastroent and Hepatol 2004; 2: 87-106.
18. Lok AS, Heathcote EJ and Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: summary of workshop. Gastroenterology 2001; 120: 1828-53
19. Liaw YF et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. NEJM 2004; 351:1521-31
20. Ganem D and Prince AM. Hepatitis B virus infection – Natural History and clinical consequences. NEJM 2004; 350: 1118-29
21. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis. Hepatology 2001; 34: 617-624.
22. Niederau CN, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HbeAg –positive patients treated with interfero alpha for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1996; 334: 1422-7.
23. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical view. Ital J gastroenterol Hepatol 1999; 31: 781-793.
24. Marcellin P, Peginterferon alfa2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. NEJM 2004; 351: 1206-17
25. Peters MG, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterol 2004; 126: 91-101
26. Niro G.A., Rosina F and Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. J Viral hepat 2005; 12: 2-9

Revisionato in data 31.12.2004

Dr. Massari Marco

UO Malattie Infettive

ASMN di Reggio Emilia