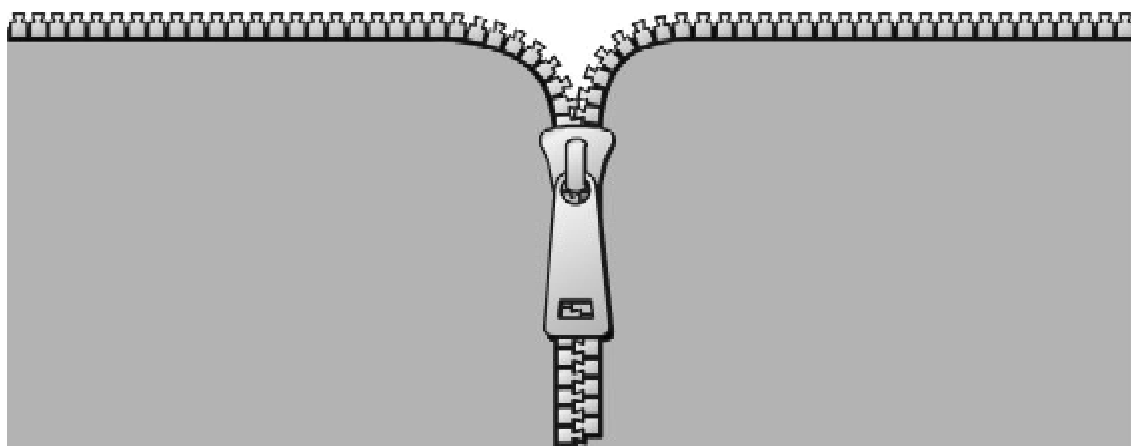


il Pensiero  
Positivo



QUADERNO INFORMATIVO A CURA DEL CENTRO DI DOCUMENTAZIONE E  
PRODUZIONE DELLA LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS DI BOLOGNA

# VIRUS DELLE PATITE C E COINFEZIONE CON HIV



# Introduzione

.....

*Fino a pochi anni fa la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) era considerata all'unanimità una malattia ad esito infausto. Con l'avvento di nuovi farmaci antiretrovirali, ed in particolare con l'avvento della HAART (Terapia Antiretrovirale Altamente Attiva), la maggior parte delle persone con infezione da HIV ha una maggiore aspettativa di vita, una più lunga sopravvivenza nella fase cosiddetta "asintomatica" dell'infezione, vale a dire prima che sopraggiungano le malattie opportunistiche, ha una minore probabilità di ammalarsi ed una migliore qualità della vita.*

*In uno scenario così diverso da quello che si presentava prima delle recenti possibilità terapeutiche, assumono una nuova importanza patologie "concomitanti" all'infezione da HIV che per anni sono state considerate "il male minore".*

*Tra queste giocano un ruolo di fondamentale importanza le epatiti. Infatti, mentre la mortalità causata dalle malattie opportunistiche correlate all'infezione da Hiv è drasticamente diminuita, nell'ultimo biennio una delle principali cause di morte delle persone sieropositive è rappresentata dalle malattie epatiche, e in particolare dall'epatite C. Con questo opuscolo cercheremo di approfondire il tema della coinfezione HIV/HCV, dando alle persone affette da questa coinfezione un piccolo supporto informativo.*

## Il Fegato

.....

Il fegato è un organo che svolge numerose funzioni di fondamentale importanza per l'organismo:

- ha funzione digestiva tramite la produzione di bile che favorisce l'assorbimento dei lipidi contenuti negli alimenti da parte delle cellule intestinali;
- regola il metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine; contribuisce a mantenere costanti i livelli di glucosio e di colesterolo nel sangue;
- sintetizza numerose proteine tra cui le albumine, le globuline, il fibrinogeno e i fattori necessari alla coagulazione del sangue;
- rappresenta la principale sede in cui gli ormoni sono metabolizzati per poi essere eliminati dall'organismo;
- trasforma e promuove l'eliminazione di un cospicuo numero di farmaci e di sostanze tossiche tra cui l'alcool, sotto forma di molecole inattive.

## Che cosa sono le epatiti

.....

Per epatite si intende una condizione di infiammazione del fegato; essa può avere diverse cause:

- Epatiti Infettive. Le epatiti virali sono la più importante causa di epatite; esse possono essere provocate da diversi tipi di virus: A (HAV) a trasmissione alimentare per circuito oro-fecale; B (HBV) da siero; C (HCV) in passato chiamata epatite non A, non B; D, epatite Delta (HDV), E (HEV) alimentare. Si stanno via via scoprendo nuovi virus che sono causa di epatite. Altri virus, tipo quello della Febbre Gialla, il virus Epstein Barr, il Citomegalovirus, così come altri parassiti e batteri, possono causare epatiti, come effetto secondario dell'infezione.
- Epatiti Autoimmuni, causate cioè dalla presenza di autoanticorpi diretti contro alcuni componenti delle cellule epatiche.
- Epatiti Tossiche, provocate da alcool, agenti chimici, droghe ed alcuni farmaci

*In questa dispensa affronteremo esclusivamente l'epatite di tipo C, che per le sue caratteristiche rappresenta una delle forme più insidiose di epatite, in special modo se associata all'infezione da HIV.*

## Epidemiologia dell'Epatite C

.....

Da quasi trent'anni numerose osservazioni epidemiologiche e cliniche avevano suggerito l'esistenza di un terzo tipo di epatite virale, oltre all'epatite A e B già note. Più del 95% delle epatiti post-trasfusionali era causato da un virus diverso da HAV e HBV, che per questo fu chiamato non-A, non-B. Soltanto nel 1988, Michael Houghton e colleghi, alla Chiron Corporation, in California, scoprirono parte del materiale genetico dell'HCV usando una nuova tecnica di ingegneria genetica. A metà del 1995 il virus dell'epatite C fu osservato per la prima volta al microscopio elettronico. Il virus HCV è costituito da un singolo filamento lineare di RNA (Acido ribonucleico) grande circa 40-50 nanometri ed appartiene al genere dei Flavivirus.

HCV è presente in tutto il mondo; negli USA l'1,8% della popolazione è positivo alla ricerca degli anticorpi contro HCV. Si calcola che solo negli USA 2.7 milioni di persone abbiano un'infezione cronica da HCV.

Attualmente si ritiene vi siano nel mondo circa 170 milioni di persone affette da epatite cronica da HCV.

Il virus HCV sembra essere dieci volte più infettivo dell'HIV ed alcuni studi condotti su consumatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa dimostrano che oltre il 70% dei soggetti è positivo al virus HCV, ed il 30% sono positivi sia al virus HCV sia al virus HIV.

## Trasmissione

.....

La trasmissione avviene principalmente per contatto con sangue infetto (via parenterale). La maggior parte delle persone affette da epatite C hanno contratto questo virus tramite trasfusioni di sangue o di emoderivati infetti, o tramite lo scambio di siringhe o di altre attrezzature utilizzate per preparare le sostanze da iniettare con altre persone portatrici del virus HCV.

Prima degli anni 1990-92 non esistevano test di screening per individuare il sangue infetto proveniente dai donatori. Grazie ai moderni test diagnostici il rischio di acquisire l'epatite C tramite trasfusioni di sangue è oggi inferiore all'1%.

Altre categorie potenzialmente esposte all'epatite C comprendono il personale sanitario, per il rischio di pungersi con siringhe o venire a contatto

con strumenti infetti. Le persone che si sottopongono a cure dentali, "body piercing" o tatuaggi, dovrebbero accertarsi che tali interventi siano effettuati con strumenti sterili.

In una discreta quota di persone HCV positive non è possibile tuttavia risalire alle modalità di infezione.

Alcuni ricercatori hanno messo in relazione l'utilizzo di cocaina con l'infezione da HCV: sniffare cocaina condividendo la stessa cannucchia (o banconota arrotolata) con altre persone potrebbe essere un fattore di rischio per contrarre l'HCV. Infatti, l'utilizzo di cocaina per via nasale produce piccole ulcere alle pareti interne del naso e alle mucosa che possono talvolta causare sanguinamento.

**Il virus dell'epatite C NON si trasmette per via aerea e NON si diffonde:**

- starnutando o tossendo
- stringendo la mano
- baciando
- usando lo stesso bagno di una persona con HCV
- mangiando cibo preparato da qualcuno che ha il virus HCV
- nuotando nella stessa piscina con persone con HCV

**Il virus HCV può trasmettersi scambiando con soggetti affetti da epatite C strumenti quali:**

- rasoi, forbici o tagliaunghie, oggetti taglienti
- spazzolini da denti
- aghi per il body piercing o per i tatuaggi
- siringhe e attrezzature per preparare sostanze da iniettare

## **Trasmissione per via sessuale**

.....

La trasmissione per via sessuale del virus dell'epatite C è stata ed è oggetto di controversie tra i ricercatori. Alcuni studi hanno evidenziato che non esistono rischi di trasmissione per via sessuale, mentre altri studi hanno dimostrato che il rischio esiste sebbene sia considerato molto basso. Il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie degli Stati Uniti (CDC) non raccomanda di modificare le abitudini sessuali per le persone che abbiano una relazione a lungo termine con un partner con epatite C e

quindi, non precludono rapporti sessuali non protetti (senza il preservativo) per le coppie eterosessuali in cui uno dei due partner sia positivo al virus HCV, e l'altro no. Tra le coppie omosessuali, la percentuale di trasmissione sembra essere più elevata. Le persone con la malattia in fase attiva e che cambiano spesso partner sessuale, possono tuttavia essere una fonte di infezione, e dovrebbero usare il profilattico per ridurre il rischio di trasmettere l'HCV al partner. Il sesso praticato durante il ciclo mestruale dovrebbe essere evitato, per via del contatto di sangue che può esserci in quel periodo.

La ragione per cui molti studi enfatizzano i rapporti con "svariati partner sessuali" quando si riferiscono al rischio di trasmissione sessuale dell'epatite C, è dovuta al fatto che le persone con "svariati partner sessuali", che non usano il profilattico, corrono un grosso rischio di contrarre altre malattie sessualmente trasmesse, che possono causare ferite e/o lesioni aperte, e quindi aumentare il rischio che vi sia un contatto di sangue. Le persone che sono soggette a herpes genitale sono molto più esposte al rischio di contrarre o trasmettere il virus HCV per via sessuale.

## Come si ricerca l'HCV nel sangue

.....

Solitamente il riscontro dell'epatite C avviene in persone che presentano in modo persistente valori di transaminasi alterate e che sono quindi sottoposti a controlli di screening per le epatiti. In molti casi non è possibile risalire all'epoca del contagio e pertanto la diagnosi avviene solitamente molti anni dopo l'avvenuta infezione.

Per fare una diagnosi di epatite C si utilizza un test per la ricerca degli anticorpi anti-HCV su un campione di sangue. Il test anticorpale indica se il soggetto è venuto a contatto con il virus e se ha prodotto gli anticorpi specifici contro il virus. Questo test non determina se vi sia ancora virus circolante oppure no, o da quanto tempo vi sia stata l'infezione.

Il test è disponibile dal 1989. Si tratta un test che utilizza la metodologia ELISA; questo test può dare falsi positivi. Per tale ragione, se il test ELISA risulta positivo si può eseguire un test di conferma con metodologia RIBA.

In caso di avvenuto contatto, il tempo necessario perché si sviluppino gli anticorpi nel sangue ed il test risulti pertanto positivo è di circa 15-150 giorni.

Vi sono ulteriori indagini per determinare la presenza del virus HCV nel sangue, che prevedono la tecnica della PCR (Polymerase Chain Reaction).

La metodica HCV PCR è stata sviluppata di recente, ed è disponibile dalla fine del 1994. Nemmeno l'HCV PCR può determinare da quanto tempo una persona abbia contratto l'epatite.

### **Riassumendo, esistono tre test importanti per diagnosticare l'epatite C:**

1. il test ELISA che scopre gli anticorpi contro il virus
2. il test RIBA che è il test di convalida per gli anticorpi
3. il test HCV PCR qualitativo e quantitativo, che rileva la presenza o meno del virus nel sangue e ne determina la quantità circolante.

Recenti studi hanno evidenziato l'esistenza di numerose varianti virali, classificabili in "genotipi" e sottotipi distinti. In particolare a tutt'oggi si conoscono sei genotipi (numerati da 1 a 6) e oltre 50 sottotipi (denominati con le lettere alfabetiche). Alcuni genotipi mostrano una diversa distribuzione geografica: in Europa occidentale e nord america sono più presenti i genotipi 1a, 1b e 3a; in Giappone e Taiwan predominano l'1b, il 2a e il 2b; in Medio Oriente e Africa del nord il 4; in Sud Africa il 5; il 6 è stato isolato a Hong Kong.

Il genotipo 1 è quello meno sensibile alla terapia con Interferone e che richiede pertanto un trattamento più prolungato (12 mesi). I genotipi 2 e 3 rispondono meglio al trattamento con Interferone e quindi necessitano di un trattamento più breve (6 mesi)

## **Storia naturale dell'infezione da HCV**

.....

Nella maggior parte dei casi il momento dell'infezione con HCV non è associato ad alcun sintomo; il contatto con il virus rimane quindi del tutto asintomatico. Solo in rari casi si manifestano sintomi lievi come malessere generale, astenia, febbricola ed ittero. Dopo l'avvenuta infezione, circa il 15% delle persone riesce ad eliminare il virus naturalmente. Il restante 85% va incontro ad un'epatite cronica che può rimanere asintomatica per decenni. Una piccola percentuale di pazienti, forse meno del 20%, sviluppa sintomi non specifici, tra cui affaticamento e malessere.

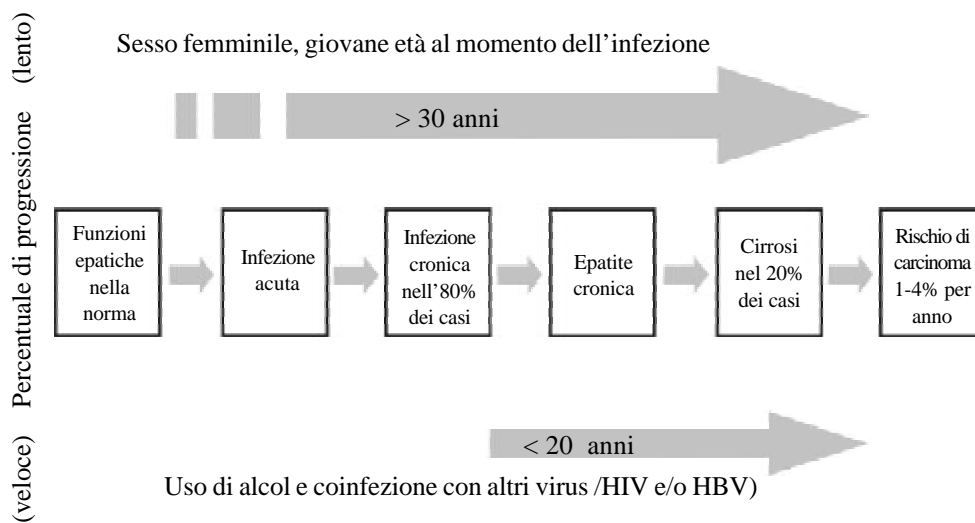
Un'epatite è da considerarsi cronica se persiste per un periodo più lungo di 6 mesi. Circa il 25% delle persone con infezione cronica non trattate possono sviluppare nel corso di decenni una cirrosi epatica, ossia

una condizione di danno e cicatrizzazione del tessuto epatico dovuta all'infiammazione cronica. Nello stadio cirrotico il tessuto cicatrizzato modifica e compromette la struttura epatica alterandone la funzionalità e impedendo il passaggio del flusso sanguigno.

L'infezione cronica da HCV, ed in particolare lo sviluppo di cirrosi epatica, aumenta la possibilità di sviluppare il tumore al fegato (carcinoma epatocellulare HCC). Il rischio di tumore per una persona con cirrosi epatica va dall'1% al 5 % per anno.

Tra i fattori che possono accelerare la progressione clinica della malattia ricordiamo: il consumo di alcool, la coinfezione con HIV o HBV, il sesso maschile e l'età avanzata al momento dell'infezione.

Le complicazioni potenzialmente fatali possono comparire non prima di 10 o 20 anni dal momento dell'infezione.





## Esami di laboratorio ed indagini strumentali

.....

La funzionalità del fegato può essere monitorata mediante l'andamento nel tempo di una serie di parametri nel sangue:

*le AST e le ALT sono enzimi presenti nelle cellule del fegato, comunemente dette Transaminasi che si diffondono nel sangue e si innalzano rispetto ai loro valori normali quando le cellule del fegato sono danneggiate.*

*Il monitoraggio delle AST e delle ALT è fondamentale per seguire l'evoluzione dell'epatite e la risposta alla eventuale terapia in corso.*

ALT = GPT valori normali = 5 – 40

AST = GOT valori normali = 5 – 37

Altri valori da tenere sotto controllo sono gli indici di colestasi:

FOSFATASI ALCALINA: valori normali nell'adulto 98-279

GAMMA GGT valori normali 11–50

La alterazione della Fosfatasi Alcalina e delle Gamma GGT possono indicare una condizione di occlusione del sistema biliare.

**Sebbene pazienti con HCV e livelli ALT normali siano stati definiti portatori "sani" di epatite C, la biopsia epatica potrebbe mostrare evidenze istologiche di epatite cronica in molti di questi pazienti.**

## La biopsia epatica

.....

L'esame di maggior importanza per determinare l'entità del danno epatico è la biopsia. La biopsia epatica è una procedura diagnostica invasiva che prevede il prelievo di un piccolo campione di tessuto epatico, che è successivamente esaminato al microscopio per determinare lo stadio e l'estensione del danno epatico. Si tratta di un esame che si effettua in regime ambulatoriale e che richiede una semplice anestesia locale. I pazienti sono dimessi entro 3-6 ore, purché non vi siano complicazioni o emorragie. Occasionalmente, alcuni pazienti hanno un calo di pressione subito dopo la biopsia epatica. Il rischio di complicazioni dopo una biopsia epatica è

generalmente molto basso. Il rischio di morte per una biopsia epatica è inferiore allo 0,01%. Il rischio principale è il sanguinamento nel punto di ingresso dell'ago (meno dell'1%). Nel caso in cui l'emoglobina sia inferiore a 9-10 g/dl e le piastrine siano inferiori a 50.000-60.000 non è consigliabile effettuare la biopsia.

## L'HCV ha qualcosa di simile all'HIV?

.....

Sì e No. HCV e HIV sono entrambi virus con RNA. Significa che entrambi usano l'RNA (acido ribonucleico) per veicolare il loro codice genetico. Tuttavia, questi virus appartengono a due famiglie totalmente differenti e hanno strategie di replicazione e sopravvivenza molto diverse. L'HIV è un retrovirus: nel momento stesso in cui il virus penetra in una cellula umana, trasforma il materiale genetico a RNA in DNA e si trasferisce all'interno del nucleo della cellula, integrandosi nel genoma ospitante, e si replica ogni volta che la cellula ospite duplica il suo DNA. Retrovirus significa che (ritorna) un virus a DNA nel momento in cui è dentro la cellula. Si calcola che l'HIV si replichi nell'organismo con una velocità di bilioni di virioni al giorno.

L'HCV è un flavivirus e si replica fabbricando filamenti di RNA positivo e negativo e non produce DNA né si unisce al genoma ospitante. Si calcola che l'HCV si replichi nell'organismo con una velocità astronomica di trilioni di virioni al giorno.

La PCR quantitativa è un esame utilizzato in entrambe le infezioni, ma la carica virale dell'HCV ha valori molto più alti rispetto a quella dell'HIV. Infatti, mentre la carica virale dell'HCV si considera alta quando supera i due milioni di copie/ml. Quella dell'HIV si considera alta già al di sopra delle 30 mila copie/ml.

In entrambe le infezioni il trattamento antivirale specifico può rendere i virus non più rilevabili nel sangue (carica virale negativa) senza tuttavia riuscire ad eradicarli definitivamente dall'organismo.

Anche il virus dell'HCV, come quello dell'HIV, commette errori nella replicazione virale e ciò comporta la formazione di ceppi mutanti e meno sensibili al trattamento. Si possono anche sviluppare resistenze farmacologiche, e ciò può avvenire con tempi molto più rapidi rispetto all'HIV.

## COINFEZIONE HIV/HCV

.....

Come abbiamo già ampiamente illustrato esiste una stretta correlazione tra infezione da HIV ed infezione da HCV soprattutto nella popolazione dei consumatori di sostanze per via endovenosa. Si calcola che oltre 250.000 persone siano coinfezionate con HCV/HIV solamente negli Stati Uniti. La prevalenza dell'HCV tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa è maggiore di quella associata all'HIV, ma il numero delle persone con coinfezione HIV/HCV sta aumentando in modo preoccupante. Diversi studi riportano una percentuale di coinfezione del 23% rispetto al 75% dei consumatori di sostanze per via endovenosa colpite dall'HCV.

La presenza dell'infezione da HIV può ridurre l'attendibilità del test per la ricerca degli anticorpi all'HCV. Esiste, infatti, un rischio sensibilmente maggiore sia di falsi positivi sia di falsi negativi all'HCV nelle persone sieropositive. Le attuali linee guida americane raccomandano che un primo test positivo all'HCV sia sempre confermato sia dal test RIBA (recombinant immunoblot assay) sia dalla carica virale HCV RNA (PCR). Inoltre, si raccomanda che le persone negative al test HCV, ma con sofferenza epatica senza apparenti spiegazioni, si sottopongano all'HCV PCR.

Diversi studi condotti in epoca precedente all'introduzione degli antiretrovirali hanno dimostrato che, mentre il decorso dell'infezione da HIV nelle persone con coinfezione HIV/HCV non cambia, il decorso dell'epatite C solitamente è più rapido nelle persone sieropositive. Alcuni dati dimostrano che i casi di cirrosi sono significativamente più frequenti nei pazienti con coinfezione HIV/HCV (33%) rispetto ai pazienti con solo HCV (11%).

Una alta carica virale dell'HIV, come un basso numero di CD4, sembrano influenzare la carica virale dell'HCV, aumentandone il valore.

In molti casi di pazienti con coinfezione HIV/HCV sono consigliate le vaccinazioni contro l'epatite A e B, qualora questi pazienti non risultino già immuni. La ragione è che un'epatite acuta, A oppure B, può peggiorare in modo severo il decorso dell'epatite C fino a risultare, in alcuni casi, fatale.

## Trasmissione Materno/ Fetale

.....

Il rischio di trasmissione neonatale dell'HCV è intorno al 5% ma questo può aumentare fino al 25% se la madre è anche affetta da infezione da HIV.

Come per l'infezione da HIV, tutti i figli nati da madri HCV positive risultano positivi ai test anticorpali alla nascita, per la presenza nel loro sangue degli anticorpi materni che attraversano la placenta; solitamente questi anticorpi scompaiono nei primi 18 mesi di vita se il bambino non ha contratto l'infezione. Dopo tale periodo pertanto i bambini "sani" risultano negativi ai test sierologici; solo nei casi di avvenuta trasmissione materno-fetale dell'infezione gli anticorpi permangono nel sangue dei bambini anche oltre i 18 mesi di vita.

**Per le donne che hanno una coinfezione HIV/HCV i metodi utilizzati per evitare la trasmissione verticale (materno/fetale) dell'HIV e cioè il parto cesareo elettivo (ossia programmato prima che inizi il travaglio) e l'allattamento artificiale, sono raccomandabili anche per prevenire la trasmissione dell'HCV, sebbene non siano sufficienti per azzerare il rischio di trasmissione dell'HCV.**

Il virus dell'epatite C non è stato individuato nei campioni di latte materno prelevati da donne HCV positive. Il rischio di trasmissione tramite il latte materno è perciò molto improbabile, contrariamente per quanto avviene per l'HIV, dove l'allattamento al seno costituisce un grave fattore di rischio della trasmissione verticale di HIV dalla madre al figlio, ed è quindi da evitare.

Vari studi sembrano indicare che l'infezione da HCV e la quantità di carica virale (HCV RNA) circolante nel sangue non aumentano le complicazioni o i rischi in gravidanza. La maternità non sembra modificare il decorso della malattia epatica. Anche rispetto all'HIV ormai si può affermare che, in linea di massima, la gravidanza non aggrava la situazione immunologica della donna con HIV/AIDS.

## TRATTAMENTO DELL'HCV

.....

Non esiste a tutt'oggi una terapia specifica e totalmente risolutiva per l'epatite C.

Il trattamento più efficace per questa forma di epatite cronica è rappresentato dall'interferone associato ad altri antivirali.

La valutazione della risposta alla terapia si basa sulla determinazione dei livelli delle transaminasi e della carica virale (HCV RNA) nel siero. L'obiettivo della terapia è ottenere una risposta "sostenuta" al trattamento, con normalizzazione delle transaminasi e negativizzazione della carica virale per almeno 12 mesi dopo la fine del trattamento.

Alcune evidenze cliniche suggerirebbero tuttavia che alcune persone possono trarre vantaggio dal trattamento anche in assenza di una risposta sostenuta al trattamento.

### Interferone

.....

L'Interferone (IFN) è un prodotto elaborato geneticamente, approvato nel 1986 per il trattamento delle leucemie. L'IFN standard è somministrato tre volte la settimana tramite iniezione sottocutanea alla dose di 3 milioni di unità per 6 o 12 mesi. Circa il 25% dei pazienti trattati mostra una risposta sostenuta al trattamento.

La somministrazione può essere associata a sintomi di tipo influenzale dopo ogni iniezione (febbre, malessere generale, dolori ossei e muscolari). Un altro possibile effetto collaterale associato all'uso di interferone è la depressione. Inoltre, essendo l'IFN un farmaco immunosoppressore, si può verificare una diminuzione dei globuli bianchi (necessari per combattere infezioni e malattie) ed una diminuzione nel numero delle piastrine, necessarie per la coagulazione del sangue. L'IFN può dare anche problemi alla tiroide.

I fattori che sembrano strettamente associati ad una buona risposta all'interferone sono:

- 1) l'assenza di fibrosi o cirrosi
- 2) un genotipo differente dall'1 (uno)
- 3) livelli di RNA nel sangue più bassi di 2 milioni/ml
- 4) una giovane età e quindi verosimilmente un periodo più breve di

infezione

Recentemente si è resa disponibile una nuova formulazione di interferone, chiamata Peg-Interferon (pegylated-40K interferon alfa-2a), più solubile nell'acqua, con una maggiore biodisponibilità che permette al farmaco di rimanere in circolo più a lungo, consentendo inoltre un rilascio costante e continuo nel tempo del principio attivo, evitando i "picchi" e le "cadute" tipici della terapia con IFN Standard somministrato tre volte la settimana. Queste caratteristiche fanno sì che il PEG – IFN possa essere iniettato una sola volta alla settimana. Gli effetti collaterali sono sostanzialmente simili a quelli dell'IFN standard, forse più blandi, proprio per l'assenza dell'effetto di picco.

## **IFN- Consensus**

è una molecola sintetica di 166 amminoacidi. I risultati nei pazienti mai precedentemente trattati (naive) appaiono simili a quelli ottenuti con IFN standard e la tollerabilità sembra uguale. Recentemente è stato riportato che il Consensus IFN induce risposte anche in pazienti già trattati che non hanno risposto ad un ciclo di terapia con IFN convenzionale.

Poiché l'IFN utilizzato in monoterapia ha una efficacia poco soddisfacente a lungo termine, anche nell'epatite C come nell'HIV sono state proposte nuove strategie di terapia combinata; tra queste quella che allo stato attuale dà migliori risultati è la combinazione di interferone e ribavirina.

## **Ribavirina**

Molti pazienti con epatite C mostrano una netta risposta alla ribavirina (RBV), con un abbassamento dei livelli delle transaminasi. In ogni caso, nemmeno la ribavirina da sola elimina il virus e la ricaduta avviene di solito appena si smette di assumere il farmaco. La ribavirina associata all'interferone ha aumentato la risposta alla terapia dal 10% - 26% al 50%.

Uno degli effetti collaterali tipici della ribavirina è l'Anemia Emolitica. La ribavirina è considerata inoltre un farmaco altamente teratogeno (può causare malformazioni al feto). Per tale ragione è consigliato l'uso del profilattico, sia per la donna sia per l'uomo in trattamento con ribavirina,

fino a sei mesi dopo l'interruzione del trattamento.  
La ribavirina è somministrata per via orale due volte al giorno.

## **Amantadina**

L'amantadina è un farmaco comunemente usato per il Morbo di Parkinson e per la profilassi di malattie causate dal morbo dell'influenza di tipo A. La somministrazione è orale in due somministrazioni giornaliere. Recentemente sono iniziati dei protocolli sperimentali in pazienti con HCV che non hanno risposto ad altri trattamenti. Anche in questo caso si usa amantadina in terapia combinata sia con IFN oppure IFN associato a RBV ed amantadina. Questo secondo gruppo sembra dare risultati migliori.

## **Trattamento dell'HCV in caso di coinfezione HIV/HCV**

Sebbene vi siano diversi dati che dimostrano che le persone con infezione da HCV corrono maggiori rischi di alterazione delle funzione epatiche a causa della terapia HAART, la maggior parte dei clinici concorda sul fatto che in caso di coinfezione sia possibile trattare contemporaneamente sia l'HIV sia l'HCV. Le raccomandazioni sono di trattare prima l'infezione da HIV, per contare sulle migliori condizioni immunologiche per il trattamento dell'HCV. Tuttavia questi due trattamenti assieme possono causare alla persona che li assume molti effetti collaterali. Esistono inoltre alcune potenziali interazioni farmacologiche tra ribavirina ed inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) come nel caso del Retrovir (AZT). Infatti, è sconsigliato l'utilizzo di AZT in contemporanea alla Ribavirina.

## **Perché la terapia HAART può peggiorare la funzionalità epatica**

Esistono molte ragioni per le quali le transaminasi potrebbero risultare alterate nel corso della terapia HAART:

- La Terapia Antiretrovirale può incrementare i valori delle transaminasi nei primi 4 mesi della terapia
- Nelle persone con epatite cronica l'epatotossicità dei farmaci antiretrovirali è un fenomeno significativamente più frequente
- Diversi studi mettono in relazione l'iperbilirubinemia associata a Crixivan (Indinavir) con l'epatite cronica
- Anche l'utilizzo di Viramune (Nevirapina) sembra essere sconsigliato per quelle persone che abbiano già un danno epatico
- La concentrazione plasmatica degli Inibitori della Proteasi potrebbe essere troppo elevata nelle persone con epatite cronica
- Un aumento della risposta immunitaria e la comparsa della "sindrome da immunoricostruzione" potrebbero riattivare l'epatite cronica e peggiorare il danno epatico dovuto all'infezione da HCV

Tuttavia, esistono alcuni dati che sembrerebbero indicare che l'immunoricostruzione, associata alla terapia HAART, potrebbe favorire la capacità del sistema immunitario nel controllare la replicazione del virus HCV ed il danno epatico associato. In uno studio francese (Benhaumou et Al.) è stato dimostrato un significativo decremento del danno epatico nelle persone con coinfezione da HIV/HCV che assumevano una terapia antiretrovirale comprendente almeno un inibitore della proteasi (IP). Non è ancora chiaro per quale ragione la terapia con IP sia maggiormente associata alla riduzione del danno epatico, rispetto alla HAART senza IP.

## Monitoraggio terapeutico dei farmaci in pazienti HIV in terapia HAART con danno epatico .....

Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, e la modificazione dei dosaggi, corretti in base della concentrazioni ematica, è una strategia terapeutica ben nota e definita: **monitoraggio terapeutico dei farmaci** [in inglese "Therapeutic Drug Monitoring" da cui l'acronimo TDM]. Si tratta di una strategia terapeutica ben nota, anche se poco diffusa nella pratica clinica, che si è dimostrata efficace anche nel caso in cui vi fosse una eccessiva tossicità dovuta a danno epatico.

I pazienti con cirrosi epatica sembrerebbero il target ideale per il TDM.



In questa categoria di pazienti, la variabilità individuale nelle concentrazioni plasmatiche dei farmaci è molto elevata e pertanto, l'aggiustamento del dosaggio, nei pazienti con cirrosi epatica, può essere particolarmente importante vista la ridotta capacità di eliminare il farmaco dall'organismo.

## **Coinfezione HIV/HCV**

### **perché ancora tanti quesiti senza risposta?**

.....

Esistono sino ad ora pochissimi studi che abbiano valutato l'efficacia e la tossicità del trattamento contro l'HCV nelle persone sieropositive.

I (pochi) dati preliminari sembrano indicare una maggiore incidenza di anemia associata all'uso della ribavirina in pazienti in terapia antiretrovirale. Per tale ragione sono attualmente allo studio dosaggi ridotti di ribavirina (da 800 mg a 600) e l'uso di farmaci che favoriscono la produzione dei globuli rossi. Altri dati preliminari consigliano la sostituzione dell'AZT (zidovudina) se è presente nella HAART.

Sebbene vi sia una temporanea riduzione dei CD4 durante il trattamento dell'HCV (come già detto: l'IFN è un farmaco immunosoppressore), solitamente i valori tornano normali subito dopo l'interruzione del trattamento con IFN. Sfortunatamente però la maggior parte delle persone con HIV/HCV ha il genotipo-1 che è associato alla minore risposta al trattamento per l'epatite C.

Rispetto alla possibile depressione umorale causata dall'IFN alcuni medici consigliano anche una profilassi con antidepressivi.

Vari protocolli clinici sul trattamento dell'epatite C che prevedono l'arruolamento delle persone sieropositive sono partiti anche in Italia.

Un'altra questione aperta riguarda i trapianti di fegato nelle persone sieropositive. A tutt'oggi le persone con HIV/HCV non sono generalmente ammesse al trapianto del fegato, sebbene si stia discutendo la possibilità di inserire persone sieropositive in fase asintomatica, ossia che non abbiano già sviluppato malattie opportunistiche maggiori, nelle liste di trapianto. Le maggiori perplessità avanzate finora riguardavano le scarse aspettative di vita delle persone sieropositive prima dell'avvento della HAART, la scarsità di organi disponibili, i costi dei trapianti d'organo e, non ultimo, i possibili effetti dei farmaci immunosoppressore necessari per evitare il rigetto dell'organo trapiantato sulle persone con infezione da HIV. Tuttavia la migliore situazione immunologica e clinica delle persone sieropositive raggiunta negli ultimi anni fa sperare che un prossimo obiettivo sia quello

di includere anche le persone con coinfezione HIV/HCV nei programmi di trapianto di fegato.

Per motivi di spazio non abbiamo adeguatamente trattato tutto l'universo dell'HCV e della coinfezione. Abbiamo citato solo alcune delle tante molecole in sperimentazione oggi e che in futuro potrebbero essere utilizzate per la cura dell'HCV come ad esempio gli Inibitori della Proteasi, gli Inibitori della Elicasi e tanti altri. Ci auguriamo che ciò che sembra oggi promettente diventi presto una valida opzione terapeutica per i pazienti con Epatite C e anche per le persone con coinfezione HIV/HCV.

Molte persone con HIV e HCV utilizzano terapie naturali e trovano in queste terapie un beneficio generale.

**Esistono, purtroppo, pochi studi di efficacia sulle *Terapie Complementari Non Convenzionali* (Medicina Tradizionale Cinese, Omeopatia, Ozonoterapia ecc...). Se decidete di utilizzare terapie naturali è consigliabile anche in questo campo, come per altro nella medicina convenzionale, rivolgersi a professionisti qualificati, bene informati e con una solida esperienza.**

Molti Dietologi ed esperti di alimentazione che lavorano nel campo dell'epatite C pensano che, con la sola esclusione dell'Alcool, la dieta abbia uno scarso effetto sull'attività del virus e sulla progressione della malattia. Tuttavia l'alimentazione e la funzione epatica sono connessi tra loro in molti modi.

**Ogni cosa che noi mangiamo, respiriamo, oppure assorbiamo attraverso la pelle deve essere purificata dal fegato: un'attenzione speciale all'alimentazione e alla dieta può aiutare a mantenere il fegato in buona salute.**

## Le fonti scientifiche che abbiamo utilizzato per questo opuscolo sono: .....

- [www.epac.it](http://www.epac.it) un sito specifico e molto dettagliato sull'epatite C curato da medici e pazienti che gestisce una newsletter sull'HCV
- The Hepatitis Report " A Critical Review of the Research and Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) and Hepatitis & HIV Coinfection" by Michael Marco and Jeffrey Schouten, M.D Treatment Action Group [www.TreatmentActionGroup.org](http://www.TreatmentActionGroup.org)
- Nadir HIV Treatment Group Website <http://nadir.freeurl.com>
- Nadir Notizie – mailing list a cura di Nadir HIV Treatment Group. Per iscriversi è sufficiente inviare una mail a: [nadirnotizie-subscribe@yahoogroups.com](mailto:nadirnotizie-subscribe@yahoogroups.com) oppure collegarsi al sito <http://nadir.freeurl.com> e compilare il modulo di registrazione

Questa edizione è stata curata da:

Alessandra Cerioli (*LILA Bologna*),

Mauro Guarinieri (*Nadir HIV Treatment Group*)

consulenza scientifica:

*Dott.ssa Marina Tadolini (Dipartimento di medicina specialistica e sperimentale, Sezione di Malattie Infettive, Policlinico S. Orsola - Bologna)*



LEGA ITALIANA  
PER LA LOTTA  
CONTRO L'AIDS

Via Agucchi 290/A 40131 Bologna

Tel. 051 6347644/646 Fax 051 6347640

**Info-line 051 6350025 - [lilabo@libero.it](mailto:lilabo@libero.it)**

c/c postale 27442409

c/c bancario 11618/7 CARISBO Ag. P.zza Maggiore

ABI 6385-9 CAB 02408-3

Edizione a cura della  
Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS - Bologna  
Editing: Antonia Babini  
Impaginazione e Grafica: Diego Scudiero

Dicembre 2001

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo di



**FARMACIE COMUNALI DI BOLOGNA**