Cirrosi epatica virus correlata: è utile la terapia antivirale?

Gianfranco Elia, Carlo Ferrari
Unità Operativa Malattie Infettive ed Epatologia
Azienda Ospedaliera di Parma

Le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) e B (HBV) sono oggi la causa più frequente di malattia cronica di fegato. In circa un terzo dei casi l'infezione cronica evolve in cirrosi con possibilità di sviluppo di epatocarcinoma (HCC) e/o di scompenso della malattia epatica con successivo exitus.
Obbiettivi principali della terapia antivirale nella cirrosi sono pertanto la prevenzione delle complicanze della malattia, la prevenzione dell'HCC ed il miglioramento della sopravvivenza. Questi obbiettivi possono essere valutati con follow up a breve-medio termine nei pazienti con cirrosi scompensata (sopravvivenza a 5 anni <50%). Nella cirrosi compensata (sopravvivenza a 5 anni >80%) vengono utilizzati i cosiddetti "markers surrogati", fra i quali il più affidabile risulta la soppressione persistente della replicazione virale.
Anche se la terapia dell'epatite C e B ha subito negli ultimi 10 anni un'evoluzione molto significativa, in letteratura sono tuttora riportati pochi studi, per lo più non randomizzati, sul trattamento antivirale della cirrosi. La maggior parte dei dati sono ricavati dall'analisi di sottogruppi di pazienti arruolati nei grandi trias, che includono anche pazienti con cirrosi, ed in cui i dati sono cumulati con quelli di pazienti con fibrosi severa.
Nella cirrosi da HCV la terapia combinata con interferone (IFN) e ribavirina determina una risposta virologica sostenuta (SVR)(HCV RNA negativo al VI mese di follow up post terapia) in oltre un terzo dei casi. La risposta al trattamento è inferiore nel genotipo 1. Non è stata dimostrata una chiara differenza fra IFN standard, a pronto rilascio, ed IFN pegilato, a lento rilascio, il cui trattamento è peraltro gravato da maggiori effetti mielotossici. È riportato un miglioramento istologico ed in alcuni casi una regressione della cirrosi anche in pazienti non responders (NR). Questi rilievi costituiscono il razionale per due studi randomizzati e multicentrici (HALT-C ed EPIC-3) tuttora in atto, tesi a verificare gli effetti di un trattamento con IFN pegilato a lungo termine in soggetti NR ad un precedente ciclo terapeutico. Studi con lungo follow up post trattamento (disponibili solo per pazienti trattati con solo interferone) dimostrano che i pazienti con risposta virologica sostenuta presentano una migliore sopravvivenza ed un minor rischio di sviluppare l'HCC rispetto ai pazienti NR o ai controlli. Il trattamento antivirale di pazienti con cirrosi scompensata è controindicato per il rischio di peggioramento della malattia epatica o per la comparsa di gravi infezioni. Può essere intrapreso solo sotto stretta sorveglianza in ambiente specialistico ed in pazienti che si prevede possano essere trapiantati in meno di 6 mesi per ridurre il rischio di successiva reinfezione dell'organo trapiantato.
Nella cirrosi da HBV la terapia con IFN porta a SVR in circa un terzo dei casi. Studi con lungo follow up post terapia dimostrano una migliore sopravvivenza nei SVR rispetto ai NR e controlli, mentre non sembra emergere alcun effetto sul rischio di sviluppare HCC. L'IFN è controindicato nei pazienti con cirrosi scompensata per il rischio di insufficienza epatica da flares epatitici immunomediati. In questi pazienti la lamivudina è il farmaco di scelta per la rarità dei flares epatitici, la mancanza di mielotossicità e l'ottima tollerabilità. Nella maggior parte dei casi la lamivudina è in grado di reprimere ma non di eradicare l'infezione da HBV e pertanto deve essere somministrata a lungo, se non indefinitamente, con il rischio di emergenza di mutanti farmaco-resistenti, la cui percentuale di comparsa è direttamente proporzionale alla durata della terapia stessa. Nei pazienti con cirrosi scompensata la soppressione virale porta a miglioramento dei parametri clinici e biochimici con significativo miglioramento della classe di Child-Pugh, della sopravvivenza e con minore necessità di trapianto epatico. Problema da verificare su larga scala e

con adeguato follow up è quello delle resistenze virali, che nel caso della lamivudina può oggi essere superato con l'utilizzo dell'adefovir.
In conclusione, la cirrosi epatica virus correlata è una malattia lentamente ma inesorabilmente evolutiva verso gravi complicanze e l'exitus. Nei pazienti con cirrosi compensata gli studi con lungo follow up, disponibili per il solo trattamento con IFN, mostrano che la soppressione sostenuta dell'infezione è in grado di migliore la sopravvivenza e di prevenire o ritardare la comparsa delle complicanze della malattia cirrotica. Nei pazienti con cirrosi scompensata il trattamento con IFN è controindicato; nelle forme HBV correlate la lamivudina migliora l'outcome dei pazienti. In ogni caso, il trattamento di elezione rimane sempre il trapianto epatico e l'eventuale terapia antivirale va decisa di concerto con il Centro Trapianti di riferimento.