

## Epatite C cronica: progressi e successi

*La moderna terapia dell'infezione da HCV basata sulla combinazione di peginterferone alfa-2a e ribavirina consente di ottenere elevate percentuali di successo, con risposte virologiche sostenute nei due terzi dei pazienti*

In Italia si stima che almeno 1.800.000 persone siano infettate dal virus dell'epatite C (HCV). Come noto, la storia naturale dell'infezione porta il 20-40% dei pazienti a sviluppare cirrosi epatica, che nell'1-4% dei casi/anno evolve in tumore del fegato. Studi epidemiologici multicentrici hanno dimostrato che il 60-75% delle diagnosi di cirrosi ed epatocarcinoma sono associate alla presenza di HCV. Dall'infezione alla comparsa dei sintomi di epatite C trascorre solitamente un lungo periodo, spesso superiore a vent'anni, ma il decorso della malattia da HCV può essere influenzato da vari fattori quali l'età al momento dell'infezione, le modalità con cui è stato contratto il virus, l'abuso alcolico, la coinfezione con altri virus epatici e con l'HIV, fattori genetici, la carica virale e il genotipo infettante (i genotipi 1 e 4 sono più resistenti alle terapie dei genotipi 2 e 3, e il genotipo 1b sarebbe associato a una forma più acuta dell'infiammazione del fegato e a un suo decorso più aggressivo).

### ■ Evoluzione della terapia

L'obiettivo della terapia dell'epatite cronica C è eradicare il virus, contrastare la progressione della malattia, migliorare l'istologia epatica, ridurre il rischio di carcinoma epatocellulare e migliorare la qualità di vita del paziente. Il successo della terapia si ottiene quando, al termine del trattamento e dopo ulteriori 6 mesi di follow-up, il virus nel sangue del paziente ha raggiunto livelli così bassi da non essere più rilevabile. Si parla allora di "risposta virologica sostenuta". Non esiste oggi un vaccino per l'epatite C, soprattutto perché il virus è veloce e aggressivo, ha molte facce e quando si replica cambia in continuazione. La terapia a base di interferone ri-

combinante, in associazione a ribavirina, ha permesso di alzare il tasso di guarigione definitiva dall'infezione virale a circa il 40% dei trattati.

L'introduzione dell'interferone peghilato, caratterizzato da una maggiore durata d'azione e da una migliore tollerabilità rispetto all'interferone convenzionale, ha consentito di aumentare l'aderenza del paziente al trattamento anti-HCV. La combinazione terapeutica a base di interferone peghilato e ribavirina ha consentito a più del 50% dei pazienti di negativizzare il virus a lungo termine e quindi di bloccare la progressione della malattia.

Oggi la terapia di elezione per il trattamento dell'epatite C è a base di peginterferone alfa-2a (40KD), somministrato in associazione a ribavirina o in monoterapia (nei casi in cui sia impossibile utilizzare la ribavirina).

### ■ Il peginterferone alfa-2a

L'introduzione della tecnica di "pegilazione ramificata" dell'interferone alfa-2a (molecola di base), ha permesso di migliorarne l'efficacia. Nella sintesi dell'interferone peghilato alfa-2a (40KD) la molecola di interferone alfa-2a è ricoperta da una molecola di polietilenglicole (noto come PEG, polimero inerte, non tossico e facilmente eliminato nelle urine) di tipo "ramificato" che la protegge dalla degradazione enzimatica e le permette di rimanere in circolo nell'organismo più a lungo. In questo modo l'interferone può svolgere per un periodo di tempo più lungo il suo effetto antivirale. Sull'azione di un interferone peghilato nell'organismo influiscono anche la grandezza e la struttura del PEG e la saldezza del suo legame con la molecola dell'interferone. Nel peginterferone alfa-2a (40KD) le dimensioni del PEG e il suo legame con la molecola sono tali da accrescere ulteriormente l'e-

fficiacia del farmaco nell'organismo, aumentandone così ulteriormente l'efficacia contro il virus, e consentendo una monosomministrazione settimanale a dose fissa di 180 mg, indipendentemente dal peso del paziente.

Nei pazienti con epatite cronica C la terapia con peginterferone alfa-2a (40KD), sia utilizzato in monoterapia che in associazione a ribavirina, ha fatto registrare percentuali di successo molto elevate. In particolare la terapia di combinazione peginterferone alfa-2a (40KD) e ribavirina ha dimostrato di ottenere, in combinazione con ribavirina, il 66% di risposta virologica sostenuta in pazienti con epatite C cronica e del 60% in quelli con genotipo 1, più difficili da trattare. La terapia con peginterferone alfa-2a (40KD) e ribavirina ha dimostrato anche di ridurre gli effetti collaterali associati alla terapia di combinazione, essendosi registrati meno sintomi depressivi (-9%), meno sintomi simil-influenzali (-13%), meno dolori muscolari (-8%).

Il peginterferone alfa-2a (40KD) è disponibile in forma di siringhe pre-riempite ed è di pronta somministrazione. Viene somministrato una sola volta alla settimana e l'azione antivirale rimane costante per sette giorni, semplificando di molto la vita del paziente, in passato costretto invece a tre somministrazioni alla settimana. L'indipendenza della dose dal peso corporeo del paziente rappresenta un'ulteriore semplificazione che, oltre ad una maggior comodità, evita anche il rischio di errori di dosaggio.

Per il futuro il peginterferone alfa-2a si candida a essere componente di terapie a base di antivirali più selettivi rispetto a ribavirina, che identificano come target terapeutici due diversi processi del ciclo di replicazione del virus HCV: l'enzima proteasi e l'enzima polimerasi.