Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 1 marzo 2017. Anno 18.

effetti editore

quattro

quaderni di pratica clinica

HCV beyond the Liver

HCV e malattie autoimmuni

- uno — HCV: malattia sistemica e principali comorbidità
- due — HCV e complicanze nefrologiche
- tre — HCV e comorbidità metaboliche e cardiovascolari
- cinque — HCV e complicanze neuro-psichiatriche
- sei — HCV, crioglobulinemia e linfomi
- sette — HCV e coinfezioni

Spedizione in Abbonamento Postale – 70% - LO/MI

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006. Poste Italiane Spa

Coordinamento Scientifico
M. Rizzetto, *Torino*

Board Scientifico
L. E. Adinolfi, *Caserta*, A. Aghemo, *Milano*, G. Angarano, *Bari*, L. Arcaini, *Pavia*, E. Bugianesi, *Torino*
G. Di Perri, *Torino*, O.M. Epis, *Milano*, F. Fabrizi, *Milano*, S. Fagiuoli, *Bergamo*, G.B. Gaeta, *Napoli*
C. Giannattasio, *Milano*, P. Invernizzi, *Milano*, M. Lenzi, *Bologna*, G. Missale, *Parma*, E. Paoletti, *Genova*
C.F. Perno, *Roma*, S. Petta, *Palermo,* M. Puoti, *Milano*, F. Scaglione, *Milano*, G. Taliani, *Roma*, R. Torta, *Torino*

EDITORE
Effetti srl - Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: Francesca Tacconi
Coordinamento Scientifico: M. Rizzetto
Coordinamento Redazionale: A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

ISBN: 9788899343316

© Effetti srl 2017
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Stampato a maggio 2017.

Indice

Virus dell'epatite C ed epatite autoimmune p. 4

HCV e malattie delle vie biliari p. 11

HCV, manifestazioni articolari e patologia reumatica p. 17

Antivirali anti-HCV: profilo gestionale polifarmacologico p. 25

Modelli di interazione farmacologica p. 31

Virus dell'epatite C ed epatite autoimmune

L'epatite autoimmune (EAI) è una sindrome clinico-laboratoristica caratterizzata da un quadro di attiva citonecrosi epatica associata alla presenza di autoanticorpi non-organo specifici circolanti (ANOS), ipergammaglobulinemia policlonale ed alterazioni istologiche caratteristiche, ma non patognomoniche, quali un denso infiltrato infiammatorio linfo-plasmacellulare, necrosi periportale con rosette epatocitarie infiammatorie e follicoli linfoidi (1).
In assenza di un *gold standard* diagnostico, l'identificazione della malattia si avvale di sistemi a punteggio che consentono di identificare una diagnosi probabile o certa sulla base del punteggio ottenuto (2,3).

Autoanticorpi non-organo specifici

Fenomeni autoimmuni quali gli autoanticorpi NOS circolanti sono di frequente riscontro nel siero dei pazienti con infezione cronica da HCV (4,5) (Tabella 1). La loro presenza ha ingenerato per il passato una certa confusione nel corretto inquadramento eziologico di queste epatopatie ed ha indotto ad identificare nell'infezione da HCV l'eziologia dell'epatite autoimmune. Questa ambiguità nell'identificazione delle due patologie ha portato ad una non corretta classificazione dei pazienti con infezione da HCV e positività per ANOS che sono stati considerati e trattati senza successo come pazienti con epatite autoimmune a lieve attività, soprattutto nel nostro paese dove la prevalenza dell'infezione da HCV è relativamente elevata. L'acquisizione di un'affidabile sierologia per la diagnosi d'infezione da HCV ha chiarito in gran parte queste situazioni. Tuttavia la presenza di un fenotipo clinico fortemente suggestivo di epatite autoimmune e il conseguimento di uno *score* diagnostico compatibile con la diagnosi di malattia rendono in qualche caso possibile la diagnosi di epatite autoimmune in presenza di una viremia HCV (Tabella 2).

Autoanticorpi non organo-specifici circolanti sono spesso riscontrati nei pazienti con infezione cronica da HCV

Ad ingenerare ulteriore confusione nella gestione di questi pazienti hanno anche contribuito per il passato alcune segnalazioni della letteratura che riportavano la comparsa di *flare* epatitici in corso di trattamento con interferone standard in pazienti con infezione da HCV con associata positività dell'anticorpo anti-LKM1 che è il marcatore sierologico dell'epatite autoimmune di tipo 2 (6,7).
Quindi il concetto di sindrome da *overlap* epatite autoimmune/infezione cronica da HCV è semplice relativamente alla sierologia virale e complesso per quanto riguarda l'identificazione di un fenotipo autoimmune rilevante dal punto di vista clinico.
Mancano infatti elementi differenziali patognomonici della patologia autoimmune e l'associazione di un fenotipo clinico autoimmune ad una sierologia virale può realizzare quadri di non faci-

TABELLA 1

Prevalenza degli autoanticorpi non organo-specifici in corso di infezione da HCV

	Pazienti	Età (mediana)	ALT alterate	Auto-NOS+
Cassani et al. 1997 (8)	290	48	88%	30%
Lenzi et al. 1999 (4)	226	56	37%	25%
Muratori et al. 2003 (5)	170	64	4%	18%

TABELLA 2

Prevalenza di uno score IAIHG positivo per diagnosi di epatite autoimmune in pazienti con infezione da HCV ed autoanticorpi circolanti

	Prevalenza autoanticorpi	IAIHG score positività
Bianchi et al. 1996	n.d.	8/65 (12%)
Toda et al. 1997	n.d.	9/62 (15%)
Dickson et al. 1997	21/30 (70%)	4/21 (19%)
Stroffolini et al. 2004	185/502 (40%)	18/185 (9.8%)
Monti et al. 2005	48 LKM+	4/48 (8%)
Muratori et al. 2009	n.d.	6/143 (4%)

le categorizzazione. Quanto questo poi abbia realmente una ricaduta clinica rimane ancora più difficile da valutare. Nell'ambito dei diversi parametri laboratoristici utilizzati dagli *score* proposti per la diagnosi di epatite autoimmune, due sono di particolare rilevanza nella diagnosi di EAI, l'istologia e la positività per autoanticorpi NOS.

Gli autoanticorpi NOS sono il parametro laboratoristico più classicamente evocativo di EAI. Tuttavia l'infezione cronica da HCV si associa anch'essa ad un'elevata prevalenza (30%) (4) di autoanticorpi circolanti, significativamente superiore a quella riscontrata in altre patologie epatiche croniche sostenute da virus epatotropi.

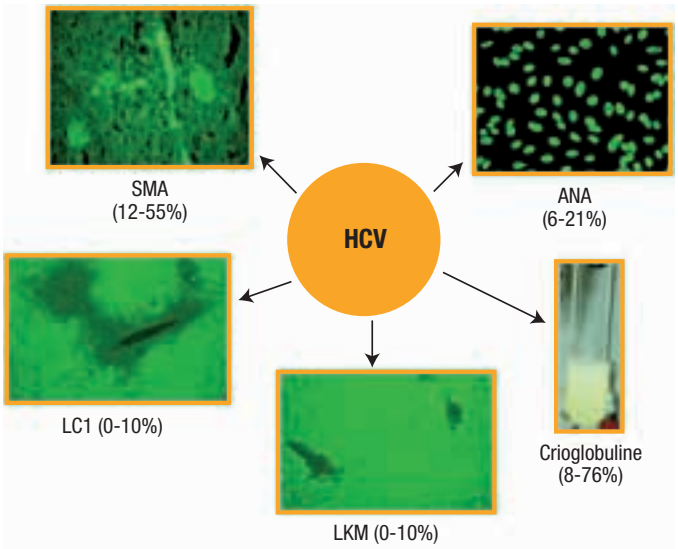
Le caratteristiche delle reattività autoanticorpali riscontrate in associazione all'infezione da HCV, classicamente l'anticorpo anti-nucleare (ANA) presente in circa il 10% dei casi, l'anticorpo anti-muscolo liscio (SMA) presente in circa il 20% dei casi e l'anticorpo anti-microsoma di fegato e rene (LKM1), presente nel 2-3% dei casi, sono simili a quelle riscontrate nell'epatite autoimmune (Figura 1), seppure con prevalenze e titoli significativamente più bassi. Le differenze qualitative sono meno rilevanti sebbene vi siano autoanticorpi presenti solo nell'EAI (anti-SLA) e mai descritti in associazione all'epatopatia da HCV. La presenza di marcatori di autoimmunità nei pazienti con epatite da HCV lascia quindi aperta la possibilità che le due patologie possano coesistere sollevando il problema clinico pratico di identificare il meccanismo prevalente di progressione del danno epatico.

I dati presenti in letteratura sono abbastanza concordi nell'affermare che la presenza di autoanticorpi circolanti in corso di epatopatia cronica da HCV associ con un quadro di malattia epatica più attivo sia sul piano clinico/laboratoristico che istologico rispetto alla semplice malattia senza marcatori (8,9,10). Nonostante questa nozione le nostre attuali conoscenze non consentono di attribuire agli autoanticorpi un sicuro ruolo attivo nel promuovere la progressione della malattia da HCV con, forse, la sola eccezione dell'anticorpo LKM1 il cui antigene bersaglio (CYP2D6) e le omologie di sequenza che questo condivide con HCV (regione NS5 e E2) possono rappresentare l'unico modello di autoreattività HCV-indot-

La presenza di marcatori sierologici tipici dell'epatite autoimmune insieme all'evidenza sierologica di infezione da HCV può generare quadri di non facile categorizzazione

FIGURA 1

Le diverse reattività autoanticorpali riscontrate nei sieri di pazienti con infezione da HCV



ANA, autoanticorpi anti-nucleo; LC1, autoanticorpi anti-citosol epatico di tipo 1;
LKM, autoanticorpi anti-microsomi epatici/renali; SMA, autoanticorpi anti-muscolo liscio

ta sostanziato da dati sperimentali (11). In tempi recenti sono stati chiariti i meccanismi che portano alla comparsa di autoanticorpi in corso di infezione cronica da HCV. E' stato infatti dimostrato che la regione E2 dell'*envelope* di HCV è in grado di interagire con il complesso di costimolazione del linfocita B (CD81, CD19 e CD21) di cui la tetraspannina CD81 (12) è parte del recettore con cui il virus entra ed infetta le cellule (Figura 2).

Questa modalità di interazione che by-passa la classica via di attivazione della risposta immunitaria è un meccanismo appartenente all'immunità innata e consente di abbassare la soglia di attivazione del linfocita B e di realizzare un'attivazione policlonale B. Si tratta di un'attivazione non-antigene specifica e policlonale che può spiegare le manifestazioni extraepatiche caratteristiche dell'infezione da HCV come la produzione di crioglobuline e di autoanticorpi non-organo specifici e che, in soggetti geneticamente predisposti, è responsabile dello sviluppo delle manifestazioni autoimmuni che si riscontrano in corso di epatite da HCV (13).

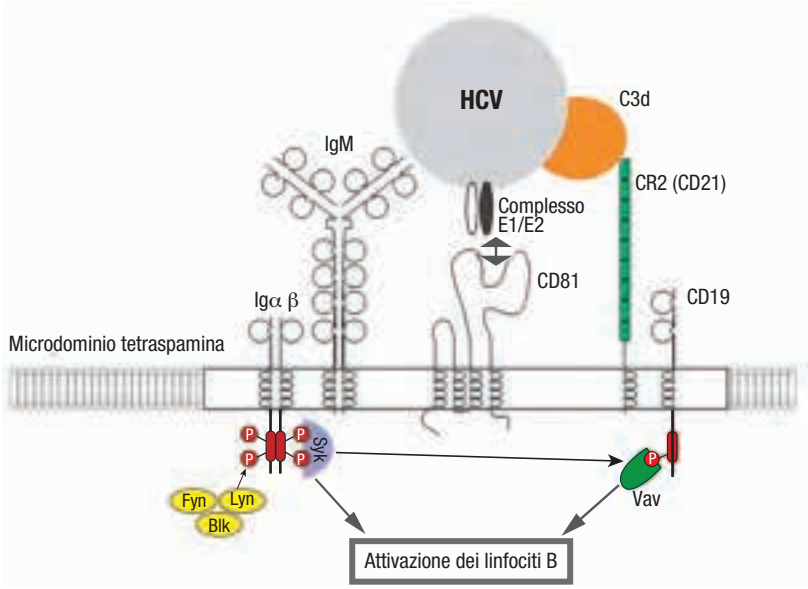
Predisposizione genetica

La predisposizione genetica dell'ospite gioca un ruolo importante nel favorire la comparsa di manifestazioni autoimmuni in corso di infezione virale.

Infatti la suscettibilità a sviluppare autoanticorpi non-organo specifici sembra essere strettamente legata al *background* genetico, in particolare ad una stretta associazione con gli stessi alleli HLA che conferiscono suscettibilità nei confronti dell'epatite autoimmune. In particolare gli aplotipi HLA A1-B8-DRB1*0301 e DRB1*0401 sono stati dimostrati in associazione con la presenza di anticorpi anti-nu-

Le caratteristiche delle reattività anticorpali osservate in associazione all'infezione da HCV sono simili a quelle riscontrate nell'epatite autoimmune

FIGURA 2 Attivazione dei linfociti B via CD81



cleo e tiroiditi autoimmuni in soggetti con infezione cronica di HCV sia in casistiche nord americane che cinesi, mentre DQB1*0701 è stato riportato in numerose casistiche di pazienti europei in stretta associazione alla sieropositività per l'anticorpo anti-LKM1. DRB1*11 si ritiene invece svolga un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di fenomeni autoimmuni in corso di infezione da HCV (14).

Come precedentemente accennato, fra i diversi autoanticorpi l'anticorpo LKM1 è quello maggiormente studiato sia sotto il profilo del bersaglio antigenico che della caratterizzazione immunologica; è inoltre l'autoanticorpo che ha sollevato i maggiori problemi legati alla terapia.

Come è noto questo anticorpo è il marcatore dell'EAI di tipo 2 e relativamente al suo *pattern* immunomorfologico la reattività LKM1 che si riscontra in associazione all'infezione da HCV è indistinguibile da quella dell'EAI di tipo 2. L'approfondimento molecolare delle reattività LKM1 autoimmune e virale ha dimostrato che gli epitopi immunodominanti sono differenti nelle due condizioni. L'anti-LKM 1 autoimmune reagisce preferenzialmente con epitopi lineari mentre l'anticorpo associato all'infezione da HCV è diretto contro epitopi conformazionali (15).

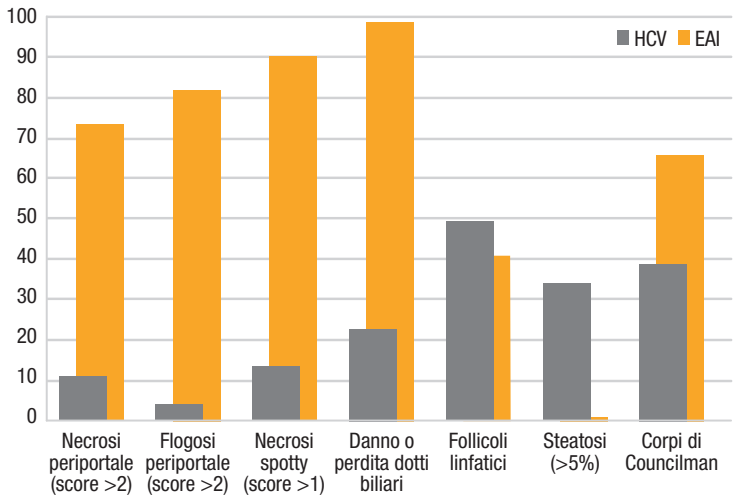
Implicazioni cliniche

L'interesse clinico dell'anticorpo LKM1, pure trattandosi di un anticorpo relativamente raro, è legata ad alcune segnalazioni della letteratura nelle quali pazienti con infezione da HCV positivi per l'anticorpo LKM1 hanno presentato delle esacerbazioni dell'attività di citonecrosi in corso di trattamento con interferone (IFN). Questi episodi, seppure non completamente chiariti sul piano patogenetico, sono stati

Solo di recente sono stati chiariti i meccanismi che portano alla comparsa di autoanticorpi in corso di infezione cronica da HCV

FIGURA 3

Valutazione comparativa delle differenze istologiche fra epatite da HCV ed epatite autoimmune



interpretati come espressione della slatentizzazione di una reazione autoimmune subclinica favorita dalla attività immunomodulatoria dell'IFN, seppure nessuno dei pazienti descritti presentasse un profilo autoimmune attestato da uno IAIHG *score* positivo per la diagnosi di EAI prima della terapia. Il meccanismo è per certi versi analogo a quanto si ipotizza avvenga nell'attivazione della patologia tiroidea in corso di terapia con IFN. Un recente lavoro (7) che riporta l'esperienza di trattamento con IFN di pazienti LKM1 positivi ha tuttavia dimostrato che la riacutizzazione epatitica sembra essere legata all'uso pulsato dell'IFN standard e che l'utilizzo dell'IFN pegilato associato a ribavirina abbia di fatto annullato questo rischio, segnalando ad ulteriore supporto di questa tesi l'acquisizione di una SVR dopo trattamento con IFN pegilato in due pazienti che avevano precedentemente presentato un *flare* epatitico in corso di trattamento con IFN standard.

Anche la positività per l'anticorpo anti-nucleare non sembra precludere la possibilità di raggiungere una risposta al trattamento antivirale con IFN nei pazienti con infezione da HCV(16). Infatti come dimostrato da questo lavoro sudamericano nessuno dei pazienti positivi per ANA presentava uno score IAIHG compatibile con la diagnosi di EAI e la percentuale di SVR nel gruppo dei pazienti ANA positivi è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti ANA negativi. Gli episodi di rialzo di transaminasi in corso di trattamento non hanno mostrato nessuna associazione con l'ANA positività.

Per quanto riguarda l'istologia è nozione comune che l'epatite di interfaccia correli con un'elevata attività infiammatoria e sia quindi evocativa anche se non patognomonica di EAI. E' opportuno innanzitutto ribadire che non esiste alcun parametro morfologico diagnostico per una specifica eziologia e l'intensa attività istologica può essere ri-

La terapia antivirale non è influenzata dalla presenza di autoanticorpi che non determinano generalmente un profilo clinico autoimmune

scontrata, seppure con minore frequenza, anche in corso di epatite cronica da HCV. Un lavoro (17) che analizza l'associazione fra necrosi periportale in corso di infezione da HCV e la concomitanza di marcatori di autoimmunità non trova un'associazione significativa. Gli autori concludono che l'epatite di interfaccia per quanto rara in corso di epatite da HCV non identifica se non eccezionalmente un fenotipo autoimmune (Figura 3).

Tutto questo, tuttavia, rappresenta ormai il passato di questo capitolo delle malattie epatiche perché l'avvento dei nuovi protocolli antivirali con farmaci DAA consentirà l'eradicazione dell'infezione da HCV senza il rischio dell'effetto immunomodulante caratteristico dell'IFN e le considerazioni sin qui fatte hanno rappresentato un'interessante acquisizione della fisiopatologia del sistema immunitario in corso di infezione virale.

Conclusioni

E' possibile affermare che l'*overlap* epatite cronica da HCV/EAI rappresenta un'evenienza piuttosto rara, che non esiste nessun parametro clinico/laboratoristico che consenta di identificarla con sicurezza e che solo occasionalmente il clinico può trovarsi nel dilemma di dovere considerare la coesistenza delle due patologie. La disponibilità dei nuovi farmaci DAA ha significativamente semplificato il problema.

I nuovi protocolli antivirali con DAA consentono un'efficace eradicazione di HCV senza il rischio dell'effetto immunomodulante dell'interferone

Nei pazienti con positività dei marcatori virali per infezione attiva il primo obiettivo è di eradicare l'infezione. Non esistono controindicazioni all'utilizzo di questi farmaci anche in pazienti potenzialmente predisposti a reazioni autoimmuni, né esistono segnalazioni della letteratura che descrivano una delle nuove molecole antivirali come potenziale *trigger* di un'epatite autoimmune.

Una volta eradicata l'infezione da HCV si potrà valutare cosa rimane di attività in termini di malattia autoimmune e trattarla secondo gli schemi proposti dalle linee guida internazionali (18) senza correre il rischio che l'azione immunosoppressiva dello steroide possa peggiorare la replicazione virale e la malattia epatica che ad essa consegue.

Bibliografia

1. Lohse A, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2011;55:171-182.
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929–938.
3. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169–176.
4. Lenzi M, Bellentani S, Saccoccio G, et al. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the

Virus dell'epatite C ed epatite autoimmune
Punti fermi e questioni aperte

La sovrapposizione tra epatite cronica C ed epatite autoimmune è un'evenienza piuttosto rara

Non esistono parametri che permettono un'identificazione sicura della coesistenza delle due patologie

Obiettivo primario è eradicare l'infezione da HCV con i nuovi farmaci che non presentano controindicazioni anche nei pazienti potenzialmente predisposti a reazioni autoimmuni

Dionysos cohort. Gut. 1999; 45:435-441.
5. Muratori P, Muratori L, Stroffolini T, et al. Prevalence of non-organ specific autoantibodies in HCV-infected subjects in the general population. Clin Exp Immunol 2003;131:118-121.
6. Garcıa-Buey L, Garcıa-Monzón C, S. Rodriguez S, et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology, 1995;108: 1770–1777.
7. Ferri S, Muratori L, Quarneti C, et al. Clinical features and effect of antiviral therapy on anti-liver/kidney microsomal antibody type 1 positive chronic hepatitis C. J Hepatol. 2009;50:1093-1101.
8. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. Hepatology. 1997;26:561-566.
9. Chrétien P, Chousterman M, Abd Alsamad I, et al. Non-organ-specific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis. J Autoimmunity. 2009;32:201-205.
10. Marconcini ML, Fayad L, Shiozawa MB, et al. Autoantibody profile in individuals with chronic hepatitis C. Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46:147-153.
11. Bogdanos DP, Lenzi M, Okamoto M, et al. Multiple viral/self immunological cross-reactivity in liver kideny microsomal antibody positive hepatitis C virus infected patients is associated with the possession of HLA B51. Int J Immunopathol Pharmacol 2004;17:83-92.
12. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998;282:938-941.
13. Weng WK, Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. Leuk Lymphoma 2003;44:1113-1120.
14. Ferri S, Muratori L, Lenzi M, et al. HCV and autoimmunity. Current Pharmaceutical Design 2008;14:1678-1685.
15. Muratori L, Lenzi M, Ma Y, et al. Heterogeneity of liver-kidney microsomal antibody type 1 in autoimmune hepatitis and hepatitis C virus related liver disease. Gut 1995;37:406-412.
16. Narciso-Schiavon JL, Freire FC, Suarez MM, et al. Antinuclear antibody positivity in patients with chronic hepatitis C: clinically relevant or an epiphenomenon? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21:350-356.
17. Badiani RG, Becker V, Perez RM, et al. Is autoimmune hepatitis a frequent finding among HCV patients with intense interface hepatitis? World J Gastroenterol. 2010;16:3704-3708.
18. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. J Hepatol 2015,63:971-1004.

HCV e malattie delle vie biliari

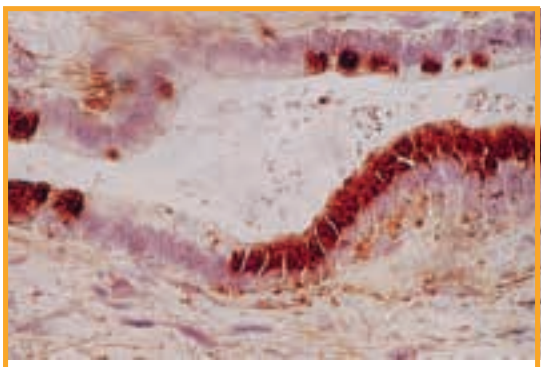
Il ruolo del virus dell'epatite C (HCV) nella genesi delle malattie delle vie biliari è misconosciuto.
Il danno biliare è un riscontro istologico caratteristico dell'epatite cronica C (1,2) ed è associato ad infiammazione portale e lobulare. Alcuni autori suggeriscono che il danno biliare sia un marcatore importante di epatite cronica C e marcatore surrogato di cattiva prognosi. Tuttavia non è chiaro il meccanismo di sviluppo di lesioni biliari in questo contesto.
In questo capitolo riportiamo le evidenze scientifiche di associazione dell'infezione da HCV con le malattie delle vie biliari.

Nonostante il riscontro istologico di danno biliare nei pazienti con epatite cronica C, non sono chiari i meccanismi attraverso cui HCV esercita l'azione lesiva

Danno biliare HCV-correlato

Nello studio di *Haruna e coll.* (3) è stata analizzata la bile di 12 pazienti sottoposti a chirurgia epatica, con positività anticorpale per HCV. Di essi, 8 pazienti erano HCV-RNA positivi su sangue. In 5 è stato isolato l'HCV-RNA nella bile. In questi ultimi era presente alta carica virale su sangue (> 2.5mEq/ml), rispetto agli altri 3 (< 1.1 mEq/ml). Inoltre, in 5 pazienti (3 HCV-RNA positivi, 2 HCV-RNA negativi) è stata ricercata la presenza del virus nei colangiociti: nei 3 HCV-RNA positivi (ed allo stesso tempo anche HCV-RNA biliare positivi) la biopsia evidenziava la positività per la colorazione dell'HCV sia nei colangiociti sia negli epatociti, a differenza degli altri 2 (Figura 1) (3).
Da questo studio si può evincere che 1) i colangiociti sono infettati dal virus HCV e la bile può contenere una alta carica virale pari a quella presente nel siero. Gli autori speculano che il virus venga rilasciato dagli epatociti infetti e che la bile possa causare la diffusione dell'infezione nel fegato; 2) é verosimile un danno diretto da virus dell'epatite C sui colangiociti; 3) le feci potrebbero essere un mezzo di trasmissione dell'infezione, come evidenziato dal rilevamento di HCV nelle feci (4).

FIGURA 1 Immunostaining delle proteine del core HCV (in rosso) nell'epitelio biliare



Haruna Y, et al. Hepatology 2001

Autoanticorpi e HCV

Autoanticorpi sono stati descritti in associazione all'infezione da HCV: gli anticorpi anti-nucleo (ANA), gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) ed il fattore reumatoi-

de (FR) sono tra quelli più frequentemente rilevati (5). Gli anticorpi anti-mitocondrio (AMA), specifici per la colangite biliare primitiva (CBP), sono più raramente descritti.
Nello studio di *Ramos-Casals e coll.* gli AMA erano positivi in 18 pazienti su 237 affetti da HCV (8%). Tutti i pazienti erano donne, di età media 66 anni, 14 pazienti (78%) degli AMA-HCV presentavano almeno una delle caratteristiche diagnostiche della CBP: 9 avevano AMA-M2 positivi, 6 avevano fosfatasi alcalina (FA) elevata (>2 volte il limite superiore della norma), 5 avevano IgM elevate e 4 avevano pattern istologico compatibile con CBP (6).
Nello studio di *Floreani e coll.* (7) su 170 pazienti affetti da CBP, di cui 135 erano AMA positivi, 14 pazienti erano positivi per HCV (8.2%), di cui 13 donne. Tre pazienti avevano un quadro clinico di *overlap* di CBP-epatite autoimmune.

TABELLA 1

Fattori di rischio per il colangiocarcinoma

Fattori di rischio per il colangiocarcinoma:

- Cirrosi epatica (di qualunque eziologia)
- Epatite virale B e C
- Colangite sclerosante primaria (PSC)
- Malattie cistiche delle vie biliari, compresa la *malattia di Caroli*
- Infezioni parassitarie: *Opisthorchis viverrini e Clonorchis sinensis*
- Epatolitiasi
- Tossine: *Thorotrasto*
- Consumo elevato di alcool
- Diabete
- *Obesità, fumo, coledocolitiasi, malattie infiammatorie intestinali (IBD) senza CPS associata

**Possibili fattori di rischio, non ancora del tutto validati*

Tyson GL, et al. Hepatology 2011

Gli AMA, specifici per la colangite biliare primitiva, sono scarsamente rappresentati tra gli autoanticorpi descritti in associazione all'infezione da HCV

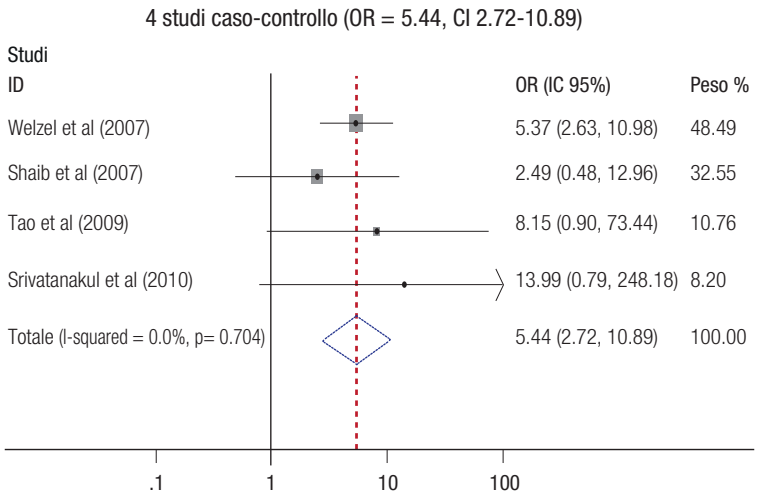
I pazienti con HCV-CBP avevano una FA, GGT e IgM più basse dei pazienti senza HCV senza CBP ($p<0.01$). La prevalenza degli ANA era più elevata in coloro AMA negativi rispetto agli AMA positivi e agli HCV-CBP. Nelle biopsie, non sono stati trovati reperti patologici differenti da quelli caratteristici per la CBP oppure tipici dell'infezione da HCV. I pazienti sono stati seguiti con follow-up di 8.3 ± 5.7 anni.
L'epatocarcinoma (HCC) si è presentato più frequentemente nei HCV-CBP (3/14 vs 4/135, $p<0.05$). Tuttavia la sopravvivenza tra gli HCV positivi e negativi era sovrapponibile (7).

Colangiti virali

In letteratura sono riportate colangiti virali, meno comuni e meno clinicamente eclatanti delle colangiti batteriche. Malattie virali sistemiche, come HIV ed Herpes virus, sono associate a colangiti e duttopenia, in pazienti immunocompetenti ed immunocompromessi (8). L'epatite C è diventata il prototipo di epatite virale con lesioni colangitiche che sono generalmente infiltrati linfocitari ed aggregati linfoidi o follicoli senza danno duttale (2).
Queste lesioni associate a virus sono reversibili e non

causano duttopenia. Clinicamente questi pazienti non hanno segni rilevanti di colestasi e la prognosi e la risposta terapeutica non sono associati con la presenza di queste lesioni. Rimane tuttavia poco chiaro se il danno colangitico associato a virus HCV risulti da invasione virale o danno immuno-mediato.

FIGURA 2 Aumento del rischio di colangiocarcinoma nei pazienti affetti da HCV



Li H, et al. World J Surg Oncol 2015

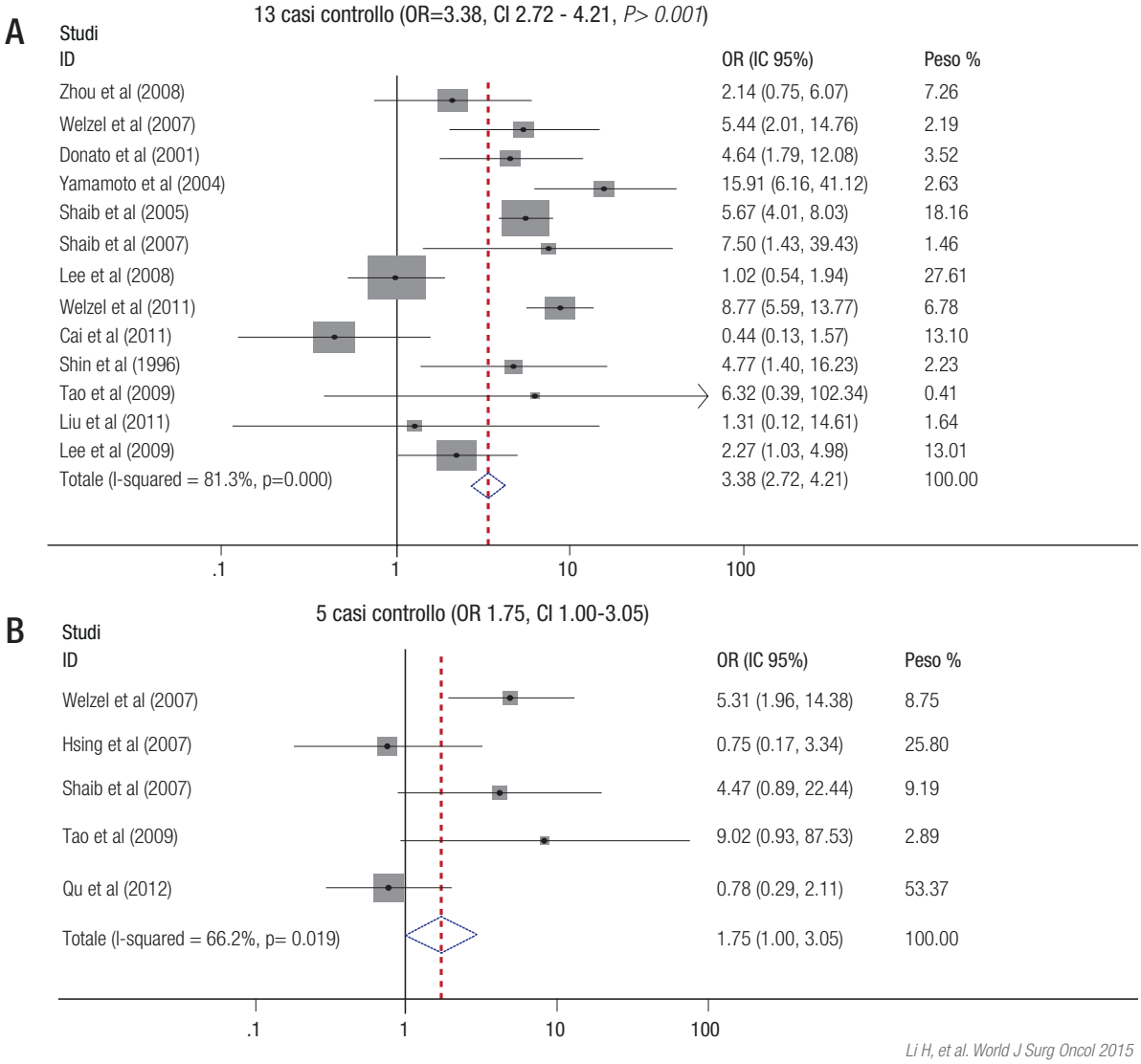
HCV e colangiocarcinoma

Il colangiocarcinoma (CCA) costituisce il 3% di tutti i tumori gastrointestinali e la seconda neoplasia epatica primitiva più frequente. E' un tumore che origina dall'albero biliare ed ha una prognosi infausta, con una sopravvivenza media < 10% a 5 anni (9). Sebbene la maggior parte dei pazienti con CCA si presenti senza che ne possa essere evidenziata una causa apparente, vi sono una serie di fattori favorenti. Tra questi la colangite sclerosante primitiva (CSP), anomalie epatiche congenite (ad esempio la malattia di Caroli), parassitosi delle vie biliari, rettocolite ulcerosa, l'esposizione al torotrasto. Tra i vari fattori di rischio (Tabella 1) (10) tuttavia, le epatiti virali, in particolare l'epatite C (11), rimangono uno dei più controversi (12,13). El-Serag ha condotto uno studio di popolazione su 146.394 veterani HCV positivi e 572.293 HCV sieronegativi che avevano accesso al *Veterans Affairs Health Care Facilities* (12). Il rischio di sviluppare epatocarcinoma era molto elevato (hazard ratio [HR] 15.09; 95% confidence interval [CI], 13.44, 16.94).

Il rischio di CCA intraepatico era molto elevato in presenza di HCV (HR = 2.55; CI, 1.31, 4.95). Tale rischio persisteva dopo stratificazione per la presenza di cirrosi, diabete, malattia infiammatoria intestinale, epatite B ed epatopatia alcolica. Invece il rischio di CCA extraepatico non era significativamente aumentato (HR = 1.50; CI 0.60, 1.85). Recentemente *Li e coll.* hanno eseguito una metanalisi sul rischio di sviluppare CCA relativo al virus HCV (13).
Sedici studi caso-controllo sono stati selezionati. Le stime di rischio complessivo mostravano un aumento del rischio di CCA con un odds ratio (OR) = 5.44, CI, 2.72,10.89. Il rischio di sviluppare CCA intraepatico aveva un OR =

FIGURA 3

Aumento del rischio di colangiocarcinoma intra (A) ed extraepatico (B) nei pazienti affetti da HCV



Li H, et al. World J Surg Oncol 2015

3.38, CI, 2.72,4.21, superiore a quello del CCA extraepatico (OR = 1.75, CI, 1.00, 3.05) (Figura 2 e 3).

In una sottoanalisi, il rischio emerso negli studi nordamericani era superiore che in quelli asiatici (6.48 versus 2.01) (13).

I dati epidemiologici sono robusti nel dimostrare come l'HCV sia un fattore di rischio per il CCA, in particolare la variante intraepatica. Tuttavia la patogenesi non è ancora chiara.

L'infezione diretta del virus nel colangiocita potrebbe portare allo sviluppo e alla selezione di cloni tumorali, grazie all'iper-espressione di proteine proto-oncogene ed alla soppressione dei meccanismi di apoptosi (14,15), nei colangiociti allo stesso modo che negli epatociti. Un'altra possibile spiegazione è che il virus dell'epatite C possa infettare le cellule progenitrici sia dell'epatocita che del colangiocita, portando poi ad una diversa espressione tumorale (16,17).

Una metanalisi ha di recente confermato che il rischio di colangiocarcinoma intraepatico è due volte superiore nei pazienti con epatite cronica C

Conclusioni

I limitati dati di letteratura rendono plausibile considerare il virus HCV come cofattore nella patogenesi delle malattie delle vie biliari. La sovrapposizione di HCV in pazienti con malattie croniche delle vie biliari aumenta morbidità e mortalità ed aumenta il rischio di HCC e CCA.

Non è chiaro se il danno sia virus-mediato oppure diretto.

La bassa prevalenza delle malattie colestatiche croniche sovrapposte ad infezione da HCV rende difficile eseguire solidi studi epidemiologici.

Bibliografia

1. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis. Hepatology 1992;15:572-577.
2. Lefkowitch JH, Schiff ER, Davis GL, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. Gastroenterology 1993;104:595-603.
3. Haruna Y, Kanda T, Honda M, et al. Detection of hepatitis C virus in the bile and bile duct epithelial cells of hepatitis C virus-infected patients. Hepatology 2001;33:977-980.
4. Heidrich B,Steinmann E, Plumeier I, et al. Frequent detection of HCV RNA and HCVcoreAg in stool of patients with chronic hepatitis C. J Clin Virol. 2016;80:1-7.
5. Palazzi C, Buskila D, D'Angelo S, et al. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. Autoimmunity Reviews 2012;11:659-663.
6. Ramos-Casals M, Pares A, Jara LJ, et al. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: description of 18 cases and review of the literature. J Viral Hepat. 2005;12(6):648-54.
7. Floreani AR, Baragiotta A, Leone MG, et al. Primary biliary cirrhosis and hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 2003;98:2757-2762.
8. Bouche H, Housset C, Dumont JL, et al. AIDS-related cholangitis: diagnostic features and course in 15 patients. J Hepatol. 1993;17:34–9.
9. Brandi G, Venturi M, Pantaleo MA, et al. Cholangiocarcinoma: current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: a review of the literature and a long-standing experience of a referral center. Dig Liv Dis. 2016;48:231-241.
10. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors of cholangiocarcinoma.

HCV e malattie delle vie biliari
Punti fermi e questioni aperte

Il virus C è un probabile cofattore nella patogenesi delle malattie delle vie biliari

L'infezione da HCV in pazienti con malattie croniche delle vie biliari aumenta il rischio di sviluppare colangiocarcinoma e carcinoma epatocellulare

Non è ancora accertato se il danno lesivo associato a HCV sia diretto oppure immuno-mediato

Hepatology 2011;54:173-184.

11. Kobayashi M, Ikeda L, Saitoh S, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Cancer 2000;88:2471-7 pp. 2471–7.
12. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans Hepatology 2009;49:116-23.
13. Li H, Hu B, Zhou ZQ et al. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies. World Surgi Oncol 2015;13:161.
14. Chen RF, Li ZH, Zou SQ, Chen JS. Effects of hepatitis C virus core protein on modulation of cellular proliferation and apoptosis in hilar cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2005;4:71-4.
15. Zeng B, Li Z, Chen R, et al. Epigenetic regulation of miR-124 by hepatitis C virus core protein promotes migration and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by targeting SMYD3. FEBS Lett. 2012;586:3271-8.
16. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. Oncogene. 2006;37:1211-6.
17. Oishi N, Yamashita T, Kaneko S. Molecular biology of liver cancer stem cells. Liver Cancer. 2014;3:71-84.

HCV, manifestazioni articolari e patologia reumatica

La coesistenza tra infezione da virus dell'epatite C e malattie reumatiche infiammatorie e immuno-mediate comporta problemi di ordine classificatorio/diagnostico, vuoi per il ruolo patogenetico di HCV nel determinare manifestazioni articolari, vuoi per l'elevata prevalenza di tali condizioni nella popolazione generale. La difficoltà di discriminare tra manifestazioni HCV-correlate e forme primarie di patologia reumatica si riflette nel dilemma che coinvolge reumatologi, epatologi e infettivologi nel momento in cui sono chiamati a decidere modi e tempi dell'intervento terapeutico, considerando che solo fino a poco tempo fa l'interferone era l'unica terapia eziologica disponibile e la potenziale epatotossicità dei farmaci immunosoppressori.
La rivoluzione che ha caratterizzato la farmacopea anti-HCV rappresenta quindi una importate occasione per ridurre l'impatto che l'infezione da HCV e le malattie reumatiche riversano sulla società e sui pazienti. In questo contesto, lo scambio di informazioni e la stretta collaborazione tra gli specialisti è condizione indispensabile per assicurare il miglior trattamento eziologico e/o patogenetico-sintomatico al paziente.

La prevalenza di malattie reumatiche infiammatorie e immuno-mediate nei pazienti con infezione da HCV è elevata in particolare nei paesi dell'area mediterranea come l'Italia

HCV e manifestazioni reumatiche

La stimolazione cronica esercitata da HCV sul sistema immunitario svolge un ruolo chiave nella patogenesi di un ampio spettro di disturbi autoimmuni e linfoproliferativi che, clinicamente evidenti nel 40-70% dei pazienti con infezione da HCV, sono costituiti in un'elevata percentuale di casi da manifestazioni articolari (1). Oltre alla sindrome crioglobulinemica classica (*vedi Quaderno HCV cinque*), altre malattie reumatiche presentano un'associazione variabile con il virus C (Figura 1).

Il Registro HISPAMEC ha raccolto i dati di 1020 pazienti, provenienti da Asia, Australia, Europa e Stati Uniti, per definire le caratteristiche cliniche e immunologiche delle malattie sistemiche autoimmuni nei pazienti con infezione da HCV. In questa importante casistica, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico sono riportate con maggior frequenza (Tabella 1), con il 70% dei casi concentrati in Spagna, Francia, Italia (2). Oltre alla variabilità geografica, lo studio conferma l'associazione tra HCV e specifiche patologie autoimmuni. Evidenzia inoltre una significativa sovrapposizione delle caratteristiche di

FIGURA 1 Associazione tra infezione da HCV e malattie reumatiche

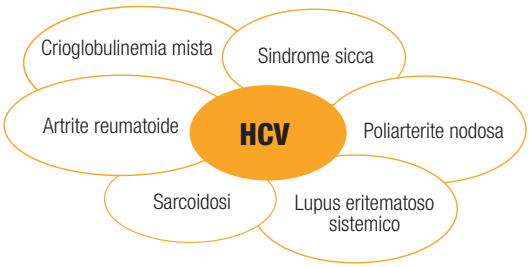


TABELLA 1

Registro HISPAMEC: malattie autoimmuni sistemiche nei pazienti con infezione da HCV

Malattie autoimmuni sistemiche	Pazienti, n (%)
Sindrome di Sjögren	483 (47.5)
Artrite reumatoide	150 (14.7)
Lupus eritematoso sistemico	129 (12.6)
Poliarterite nodosa	78 (7.6)
Sindrome da antifosfolipidi	59 (5.8)
Miopatie infiammatorie	39 (3.8)
Sarcoidosi	28 (2.7)
Sclerosi sistemica	11 (1.1)
Malattia di Behçet	10 (< 1)
Arterite temporale	7 (< 1)
Glomerulonefriti-ANCA	5 (< 1)
Orticaria-vasculite	4 (< 1)
Spondilite anchilosante	3 (< 1)
Granulomatosi di Wegener	3 (< 1)
Sindrome di Churg-Strauss	2 (< 1)
Purpura di Henoch-Schönlein	2 (< 1)
Vasculite del sistema nervoso centrale	1 (< 1)
Policordite recidivante	1 (< 1)
Poliangite microscopica	1 (< 1)
Polimialgia reumatica	1 (< 1)
Malattia mista del tessuto connettivo	1 (< 1)
Arterite di Takayasu	1 (< 1)
Sindrome di Goodpasture	1 (< 1)
Totale	**1020 (100)**

Ramos-Casals M, et al. Rheumatol 2009

tali manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV con gli attuali criteri di classificazione delle patologie sistemiche autoimmuni. In particolare, il 61% dei pazienti era positivo al test degli anticorpi antinucleo (ANA), il 57% al fattore reumatoide (FR), il 52% mostrava ipocomplementemia e il 52% crioglobuline.

Nel 2016 è stata pubblicata la prima valutazione complessiva dell'impatto epidemiologico ed economico delle manifestazioni extraepatiche associate a HCV, mediante revisione sistematica della letteratura e metanalisi separate per singola manifestazione extraepatica. Secondo lo studio di *Younossi e coll.* la prevalenza cumulativa dell'artrite associata a HCV negli individui HCV positivi era dell'1%, mentre nei controlli non HCV dello 0.09%, con un costo annuo di circa 10 milioni di dollari (anno di riferimento 2014). Il rischio di sviluppare artrite simil-reumatoide era 2 volte più elevato rispetto ai controlli. Per la sindrome di Sjögren la prevalenza è stata dell'11.9%, con un rischio di sviluppare malattia del 2.29 rispetto ai non infetti e un costo totale annuo di 83.43 milioni di dollari (3) (Tabella 2) .

Sindrome di Sjögren/sindrome sicca

La sindrome sicca è segno caratteristico della sindrome di Sjögren primaria, ed è stata descritta nel 20-30% dei pazienti con infezione da HCV (4), con caratteristiche cliniche non distinguibili da quelle della sindrome di Sjögren primaria (1). La possibile associazione tra sindrome di Sjögren e HCV è sostenuta da numerosi studi che hanno individuato la presenza del virus nelle ghiandole salivari, dimostrando che HCV è in grado di infettare e replicarsi nei tessuti delle ghiandole salivari dei pazienti con sindrome sicca/

Il rischio di sviluppare artrite simil reumatoide è due volte più elevato nei pazienti HCV positivi rispetto ai soggetti senza infezione da HCV

TABELLA 2

Costi annui totali associati alle manifestazioni extraepatiche (MEE) di HCV

	Tasso prevalenza MEE, %			Costi sanitari diretti, $		
	Prevalenza in HCV	Analisi di sensibilità, range	Prevalenza al basale da sottrarre	Per paziente per anno	Totale annuo, milioni	Costo annuo, analisi di sensibilità, millioni, range
CM sintomatica, vasculite	4.9	4.2-5.7	0.0	913	120.26	101.85-138.67
Malattia renale cronica	16.2	15.5-17.0	13.2	189	15.39	11.71-19.07
Insufficienza renale terminale	0.21	0.20-0.22	0.17	71124	74.53	56.71-92.35
Diabete mellito tipo 2	15.0	14.0-17.0	9.3	2903	443.39	365.6-598.96
Linfoma	0.38	0.35-0.41	0.24	6804	26.03	20.40-31.65
Lichen planus	1.9	1.6-2.2	1.1	127	2.73	1.53-3.58
Sindrome di Sjögren	11.9	9.8-14.1	0.7	278	83.43	67.42-99.45
Porfiria cutanea tarda	0.5	0.3-0.6	0.0	2166	29.02	17.41-34.83
Artrite simil-reumatoide	1.0	0.6-1.6	0.1	409	9.86	4.93-15.89
Depressione	24.5	19.3-29.7	17.2	2201	430.66	123.89-737.43
Malattie cardiovascolari	12.1	11.3-13.1	10.3	4066	197.47	113.99-303.23
Ictus	1.9	1.7-2.3	1.4	5589	72.86	36.37-133.25

Sulla popolazione presunta di 2.68 milioni di pazienti con epatite cronica C negli USA.

Younossi Z, et al. Gastroenterology 2016

sindrome di Sjögren (5). Di recente, uno studio epidemiologico ha evidenziato la prevalenza dell'infezione da HCV nel 13% in circa 800 pazienti con sindrome di Sjögren, mentre una metanalisi ha stimato che il rischio di sviluppare sindrome di Sjögren/sindrome sicca è maggiore di 3 volte nei pazienti con infezione da HCV rispetto ai controlli non infetti (5). Nonostante le similitudini tra sindrome sicca HCV-correlata e la "*vera*" sindrome di Sjögren primaria, i pazienti HCV positivi con sindrome sicca hanno un'età più avanzata e maggiori probabilità di presentare fotosensibilità e vasculite crioglobulinemica rispetto ai pazienti con sindrome di Sjögren primaria (4).

Artralgie/artriti

Le articolazioni sono spesso coinvolte nei pazienti con infezione da HCV, in conseguenza delle alterazioni immunitarie indotte dal virus. Uno studio francese ha documentato artralgie nel 23% di 1614 pazienti HCV positivi (6).

Le manifestazioni reumatiche dell'infezione da HCV hanno un importante peso economico in termini di costi diretti per la società

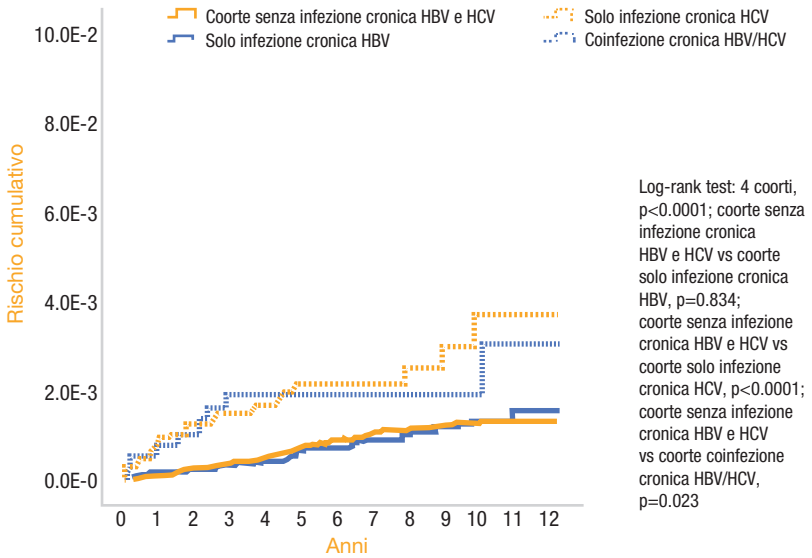
Tuttavia, l'impiego di ultrasonografia in 29 pazienti HCV positivi senza sintomatologia reumatica ha evidenziato segni indicativi di infiammazione a carico delle articolazioni maggiori (ginocchio, anca e spalla) nel 96.5% dei casi (7), dimostrando l'efficacia diagnostica dello studio ultrasonografico rispetto all'esame fisico.

Considerando che l'indagine escludeva la valutazione delle piccole e medie articolazioni, è possibile ipotizzare che quasi tutti i pazienti HCV positivi possano presentare, anche in assenza di sintomi, infiammazione delle articolazioni (1,8). Al contrario, solo il 4-5% dei pazienti HCV positivi presenta artrite sintomatica (1,8). Ciò nonostante, l'artrite nelle sue differenti espressioni cliniche - reumatoide, psoriasica, indifferenziata - è da sempre un ambito speculativo di grande interesse.

E' possibile ipotizzare infiammazione delle articolazioni, anche in assenza di sintomi, in quasi tutti i pazienti HCV infetti

Dalla scoperta di HCV, un gran numero di studi si è occupato di stabilire l'associazione tra artrite e infezione da HCV. Tra i più recenti, uno studio di coorte basato sulla popolazione generale di Taiwan ha valutato il rischio di sviluppare artrite reumatoide (AR) in pazienti con infezione cronica da HCV (n=10.253), da HBV (n=36.652), con coinfezione HBV/HCV (n=3987) e in 199.568 controlli (9). A 10 anni di follow-up, la sola infezione da HCV è risultata significativamente associata all'elevato rischio di AR (HR=2.03, IC95% 1,27-3.22) (Figura 2), anche dopo aver ristretto l'analisi ai soli pazienti che assumevano DMARD (*disease modifying antirheumatic drug*).

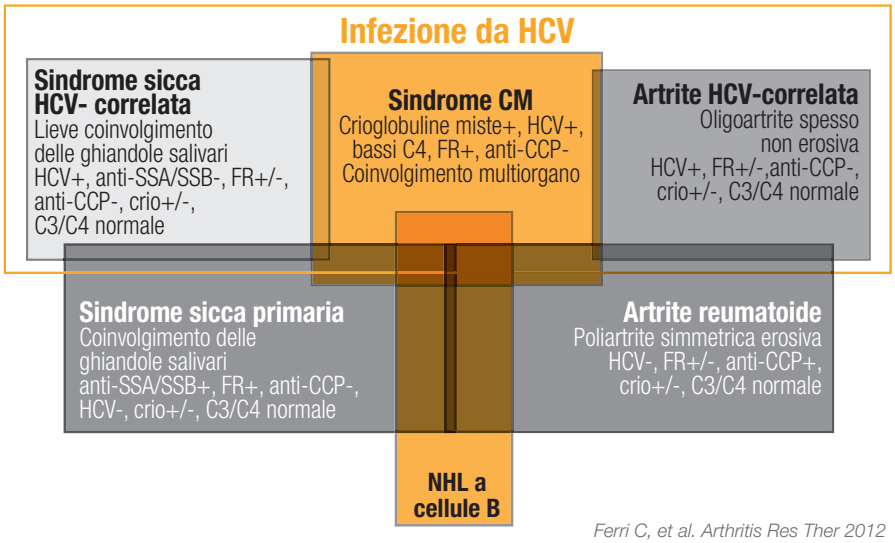
FIGURA 2 Infezione da HCV e rischio di artrite reumatoide



Su FH, et al. Plosone 2014

I dati del Registro HISPAMEC forniscono anche informazioni sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dei pazienti con AR correlata a HCV: il 98% dei 150 pazienti presentava coinvolgimento in più di 3 articolazioni, il 95% coinvolgimento delle articolazioni delle mani, il 95% simmetricità, il 99% positività per FR, l'89% segni radiografici, il 67% rigidità mattutina e il 7% noduli reumatoidi (2), evidenziando come sia facilmente possibile classificare l'artrite correlata a HCV come AR primaria. Inoltre, la crioglobulinemia causa artrite e si associa a positività per FR, rendendo ancor più complicata l'esigenza di differenziare le condizioni reumatiche nei pazienti con infezione da HCV (Figura 3).

FIGURA 3 Diagnosi differenziale tra le principali malattie reumatiche HCV-correlate



Ferri C, et al. Arthritis Res Ther 2012

La poliatrite simmetrica e la mono-oligoartrite intermittente sono le sottocategorie di artrite correlata a HCV

Aspetti diagnostici

Sono state, quindi, identificate due sottocategorie di artrite correlata a HCV: la più comune poliartrite simmetrica e la mono-oligoartrite intermittente. La poliartrite simmetrica condivide alcuni aspetti con l'AR: coinvolgimento simmetrico di mani e polsi, FR positivo in più del 50% dei pazienti e aumento degli indici infiammatori (4,8). Tuttavia, rispetto all'AR, il decorso clinico è molto meno aggressivo, non deformante, non erosivo e non associato a noduli reumatoidi (1,4,10). Se la positività per FR non è specifica, l'assenza di anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) è utile per differenziare tra AR e artrite correlata a HCV (4,8). Gli anticorpi anti-CCP sono infatti raramente rilevati nell'artrite associata a HCV (4.5-7%), mentre sono presenti nel 60-75% dei pazienti con AR, con specificità del 96-98%. Gli anticorpi anti-CCP

Il profilo di efficacia e sicurezza dell'interferone ha ostacolato il trattamento nei pazienti con malattia reumatica e infezione da HCV

sono predittivi delle forme aggressive ed erosive di AR e sono il marcatore di laboratorio più affidabile per differenziare l'artrite associata HCV (1,10). La mono-oligoartrite intermittente coinvolge le articolazioni di medie e grandi dimensioni, principalmente degli arti inferiori, in particolare le anche (1). L'esordio è strettamente associato a crioglobuline circolanti e a manifestazioni vascolari (porpora e petecchie) localizzate sulle gambe (1). Ha decorso generalmente acuto con frequenti ricadute. Spesso le riacutizzazioni della mono-oligoartrite intermittente si verificano in contemporanea alle riacutizzazioni cutanee della vasculite crioglobulinemica (4).

Considerazioni terapeutiche

I pazienti con malattie reumatiche e infezione cronica da HCV sono stati finora spesso sottotrattati. Nonostante l'efficacia riconosciuta del trattamento dei pazienti con artrite HCV-relata non responsivi a diverse combinazioni di FANS e farmaci antireumatici, l'uso dell'interferone è stato limitato dal rischio di esacerbare o favorire la comparsa di malattie autoimmuni correlate a HCV (artrite, psoriasi, neuropatia periferica, vasculiti e nefropatia) (11) e a causa degli effetti collaterali del farmaco, difficilmente distinguibili dai sintomi della patologia reumatica sottostante (1,12). D'altro lato, l'impiego di terapie antireumatiche risente della scarsità di informazioni disponibili in pazienti HCV positivi e, soprattutto, l'approccio terapeutico è sommariamente empirico nei pazienti con artrite correlata a HCV (1,4). Idrossiclorochina e corticosteroidi a basse dosi sono sufficientemente efficaci e sicuri per il trattamento a lungo termine, mentre la somministrazione di FANS è potenzialmente dannosa, soprattutto se prolungata (1). Metotrexate e leflunomide sono cointroindicati, perché farmaci potenzialmente epatotossici (1,4,11-13). Ciclosporina può essere un'utile alternativa per la sua attività antivirale, ma il suo impiego è comunque limitato da un potenziale nefrotossico e ipertensivo (1). Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza dei farmaci anti-TNF in pazienti con AR e concomitante infezione da HCV. In particolare, *Lin e coll.* hanno dimostrato che la sicurezza di un anno di terapia con anti-TNF è simile nei pazienti con o senza infezione da HCV (14). L'efficace e sicuro trattamento a breve termine con etanercept e adalimumab è stato recentemente riportato anche in pazienti con artrite psoriasica e infezione da HCV (15). Nonostante la sicurezza di questi farmaci nell'AR con infezione da HCV concomitante, il loro ruolo nell'artrite correlata a HCV è speculativo, vista la natura solitamente lieve e non erosiva di questo tipo di artrite (1,4). Infine, rituximab rappresenta il trattamento di prima linea dei pazienti con artrite associata a crioglobulinemia mista (4).

Implicazioni cliniche

Con i nuovi regimi senza interferone, e anche senza ribavirina, si ottengono tassi di eradicazione compresi tra il 93% e il 100% nei pazienti infetti dai diversi genotipi di HCV e in presenza di variabili tradizionalmente associate a scarsa efficacia terapeutica (16). Alcuni regimi con farmaci ad

azione antivirale diretta (DAA) possono essere impiegati in protocolli di breve durata (anche di 8 settimane) e, soprattutto, hanno un ottimo profilo di sicurezza, con un impatto minimo in termini di effetti collaterali, il che rappresenta un rilevante vantaggio per i pazienti in cui la coesistenza di infezione da HCV e malattie reumatiche è indotta dal virus o è concomitante.

Come indicato nelle prime raccomandazioni per il trattamento delle manifestazioni extraepatiche da HCV, occorre considerare l'impiego in prima linea dei regimi *interferon-free* poiché l'eradicazione virale è l'obiettivo principale del trattamento dei pazienti con artrite HCV-correlata (4,17), mentre il recente aggiornamento delle linee guida di trattamento per l'AR sottolinea la fattibilità di poter trattare efficacemente un crescente numero di pazienti con AR e infezione da HCV data l'elevata efficacia dei DAA (13).

Esperti e Società scientifiche hanno dovuto necessariamente confrontarsi con i rapidi e inauditi sviluppi che hanno caratterizzato in breve tempo il trattamento dell'infezione da HCV. I reumatologi devono attentamente considerare la necessità di screenare per il virus C tutti i pazienti con sintomatologia reumatica, nella maggior parte dei quali l'infezione da HCV è invece sottodiagnosticata, come dimostrato in una coorte si pazienti con AR in cui solo l'8% era stato sottoposto a screening completo per l'epatite (18). Nei pazienti con infezione da HCV nota, è necessario valutare l'anamnesi, eseguire l'esame obiettivo e i controlli strumentali per differenziare tra le forme di artrite HCV-correlata e di artrite concomitante.

Per le più recenti linee guida, l'eradicazione di HCV è prioritaria nei pazienti con manifestazioni o comorbidità reumatiche

La gestione del paziente con malattia reumatica e infezione da HCV è di competenza sia del reumatologo sia dell'epatologo/infettivologo; in assenza di un quadro reumatologico, con disturbi correlabili alla sola infezione da HCV, la gestione del paziente è di competenza epatologica/infettivologica. La collaborazione tra specialisti è cruciale nelle situazioni in cui la priorità dell'approccio non eziologico, ad esempio per il trattamento dell'AR, richiede la somministrazione a lungo termine di farmaci che possono potenzialmente interagire con la terapia antivirale.

In questi casi, lo scambio di informazioni è dirimente per poter adattare il trattamento antivirale e antireumatico a misura di paziente, riprogrammando i tempi di intervento e/o modificando le terapie con farmaci alternativi.

Bibliografia

1. Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, et al. An update on the management of hepatitis C virus-related arthritis. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(14):2039-45.
2. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). J Rheumatol. 2009 ;36(7):1442-8.
3. Younossi Z, Park H, Henry L, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. Gastroenterology. 2016;150(7):1599-608.
4. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. Autoimmun Rev.

HCV, manifestazioni articolari e patologia reumatica
Punti fermi e questioni aperte

I sintomi articolari nell'infezione da HCV e nelle malattie reumatiche possono essere simili come simili sono le caratteristiche immunologiche

L'avvento delle terapie antivirali interferon-free ha semplificato la gestione terapeutica dei pazienti con infezione da HCV e malattie reumatiche

E' necessario considerare lo screening per HCV in tutti i pazienti con sintomatologia reumatica

2017 Mar 7. [Epub ahead of print].
5. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. Autoimmun Rev. 2016;15(12):1145-1160.
6. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum. 1999;42(10):2204-12.
7. Iagnocco A, Coari G, Mammarella A, et al. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(1):43-8.
8. Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, et al. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: indications for a correct diagnosis. World J Gastroenterol. 2016;22(4):1405-10.
9. Su FH, Wu CS, Sung FC, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan. PLoS One. 2014;9(11):e113579.
10. Sayiner ZA, Haque U, Malik MU, Gurakar A. Hepatitis C virus infection and its rheumatologic implications. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10(5):287-93.
11. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(6):348-57.
12. Louthrenoo W. Treatment considerations in patients with concomitant viral infection and autoimmune rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;29(2):319-42.
13. Singh JA, Saag KG, Bridges SL , et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26.
14. Lin KM, Cheng TT, Lin JC, Chen CJ. Tumor necrosis factor-α antagonist therapy for concomitant rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a case series study. Clin Rheumatol. 2015;34(6):1039-46.
15. Caso F, Cantarini L, Morisco F, et al. Current evidence in the field of the management with TNF-α inhibitors in psoriatic arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. Expert Opin Biol Ther. 2015;15(5):641-50.
16. Calabrese LH, Cacoub PP. For patients with rheumatic disease and hepatitis C infection: the end of interferon. RMD Open. 2015;1(1):e000008.
17. Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, et al.Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2017 Feb 17. [Epub ahead of print].
18. Conway R, Doran MF, O'Shea FD, et al. The impact of hepatitis screening on diagnosis and treatment in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2014;33(12):1823-7.

Antivirali anti-HCV: profilo gestionale polifarmacologico

L'infezione da HCV si associa con frequenza elevata ad alcune patologie croniche di natura infiammatoria/immunitaria, con un ruolo di co-fattore proteiforme di variabile peso specifico in funzione delle specifiche morbosità e del modo di essere di quest'ultime nel singolo paziente.
In una visione virus-centrica possiamo ammettere come i pazienti con infezione da HCV presentino manifestazioni extraepatiche fino al 70% dei casi, ed in particolare vasculiti, sindrome sicca, atralgie/artriti e fibromialgia. Benché si sia in una fase preliminare per quanto riguarda la valutazione degli effetti della *clearance* dell'infezione da HCV sull'esito di questi disordini, l'opportunità di eradicare la noxa cronica virale si configura comunque come un vantaggio, con ricadute potenzialmente significative sulla condizione complessiva del paziente.
L'impiego di farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) attivi nei confronti del virus HCV introduce in questo scenario un pur transitorio periodo di potenziale complessità per quanto riguarda la compatibilità fra le terapie croniche già in corso di assunzione da parte del paziente ed i DAA.
Un incontro fra specialisti dei vari settori ha analizzato i vincoli potenziali legati alla compatibilità della terapia con DAA e farmaci dell'area reumatologica, cercando di individuare eventuali criticità.
Ne è scaturita una disamina largamente orientata alle possibili inferenze circa gli effetti di specifiche co-somministrazioni, in quanto esistono pochi dati clinico-farmacologici a cui far riferimento.
La tematica comprende da una parte i DAA e dall'altra farmaci antiinfiammatori, antimetaboliti ed i cosiddetti biologici. Fra gli antiinfiammatori occorre distinguere fra i corticosteroidi e gli antiinfiammatori non steroidei (FANS). Fra i biologici una distinzione strutturale è rappresentata dalla presenza o meno nel preparato di un anticorpo monoclonale.

L'ambito delle comorbidità reumatiche non sembra porre particolari ostacoli all'impiego delle terapie con farmaci antivirali ad azione diretta

Steroidi

Fra gli steroidi più frequentemente impiegati troviamo il prednisone, il cui metabolismo si caratterizza per la posizione di substrato del CYP3A4; in una condizione di uso cronico che precede l'introduzione dei DAA, nel caso di co-somministrazione di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBT/PTV/RTV) o di simeprevir (SMV), l'inibizione esercitata sull'attività di questo isoenzima potrebbe aumentare l'esposizione allo steroide.
Trattandosi di dosaggio di norma individualizzato quest'ultimo può esser opportunamente ridotto sulla base del monitoraggio clinico. Le stesse considerazioni valgono per il metilprednisolone.
Il desametazone è al tempo stesso substrato del CYP3A4 ed induttore dello stesso; in assenza di dati clinico-farmacologici occorre considerare il rischio di sovraesposizione del desametazone nel caso di co-somministrazione di

In base al monitoraggio clinico è possibile individualizzare il dosaggio di prednisone e metilprednisolone

OBT/PTV/RTV e SMV, e dall'altra la possibilità che lo stesso determini una riduzione dell'esposizione farmacocinetica dei substrati dello stesso isoenzima, quali daclatasvir (DCV), grazoprevir/elbasvir (GZV/ELB) e lo stesso OBT/PTV/RTV. In assenza di risultanze cliniche, in considerazione della disponibilità di altre molecole di categoria, il desametazone può essere efficacemente sostituito.

Per quanto concerne il triamcinolone, substrato anch'esso del CYP3A4, è disponibile un minimo di esperienza clinica nell'area HIV con RTV, che di fatto ne sconsiglia l'uso per la sensibilità di questo steroide all'azione inibitrice del RTV sull'isoenzima.

Al momento questa controindicazione si estende a OBT/PTV/RTV e parzialmente anche a SMV; in alternativa può essere proposto il beclometazone, metabolizzato nel plasma per via idrolitica e quindi estraneo ad eventuali influenze funzionali sul citocromo P450.

Antiinfiammatori non steroidei (FANS)

Derivati dell'acido propionico/Arilpropionici

L'ibuprofene è un substrato del CYP2C9 ed in quanto tale, benché non vi siano dati clinici, risulta immune da interazioni metaboliche con i DAA; in termini inferenziali vale a proposito quanto documentato nel caso della co-somministrazione di OBT/PTV/RTV e warfarin, altro substrato del CYP2C9, con minime modifiche farmacocinetiche dei due enantiomeri del warfarin.

Considerazioni del tutto sovrapponibili anche per flurbiprofene (altro substrato del CYP2C9), mentre per quanto concerne ketoprofene l'assenza di interazioni con i DAA si basa sul fatto che il farmaco è un substrato di molteplici enzimi glucuronanti e l'interattività prevedibile è del tutto trascurabile; le stesse considerazioni valgono anche per il fenoprofene. Lo stesso naprossene risulta inerte al riguardo in quanto substrato del CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ed alcuni enzimi glucuronanti.

A proposito di loxoprofene ed oxaprozina non vi sono dati clinici od inferenziali; entrambi i farmaci vengono esterificati e glucuronati a livello epatico e non è escludibile che possano esserci interazioni farmacologiche (il metabolismo di oxaprozina può essere rallentato dal ketoconazolo, un inibitore metabolico).

Inibitori selettivi delle COX-2

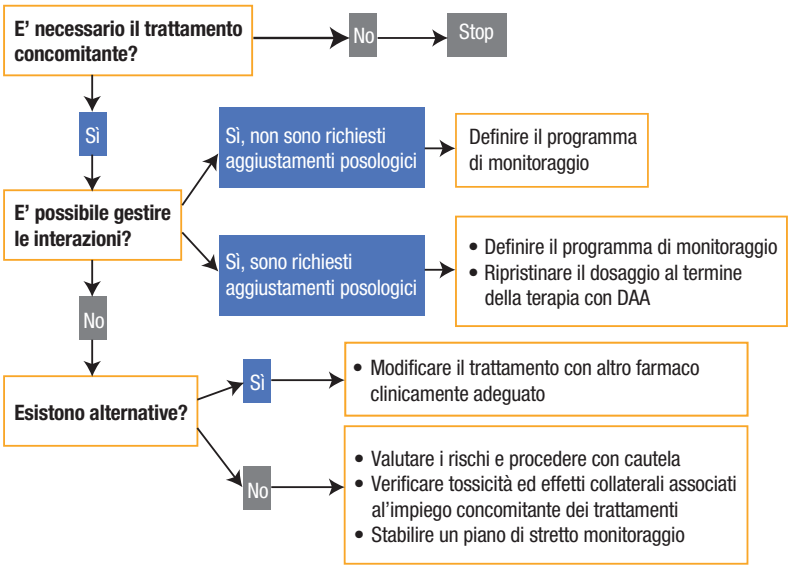
Il celecoxib è metabolizzato dal CYP2C9 e pertanto appare inerte rispetto ai DAA in termini di interazioni metaboliche. Lo stesso etoricoxib, pur substrato del CYP3A4, 2D6, dello stesso 2C9, dell'1A2 e del 2C19, in virtù di questo metabolismo multiisoenzimatico e del ridotto effetto di primo passaggio è improbabile che risenta in misura significativa di interazioni con i DAA.

Acidi arilacetici

Il diclofenac è un substrato plurimo di diverse entità enzimatiche, ovvero CYP2C9, CYP3A4, UGT1A9 ed UGT2B7, ed è quindi improbabile che risenta in misura significativa di interazioni con i DAA.

Minori informazioni metaboliche sono disponibili per l'etodolac il cui metabolismo segue la via principale della glucuronazione.

FIGURA 1 Terapia con DAA: approccio graduale per la gestione delle interazioni farmacologiche



Altri antiinfiammatori

Per la nimesulide non vi sono sostanziali informazioni clinico-farmacologiche od inferenziali; non risultano comunque nel profilo del farmaco specifici passaggi potenzialmente vulnerabili in caso di somministrazione con i DAA. Per l'acido acetil salicilico non risulta probabile alcuna interazione con i DAA.

Farmaci "biologici"

Non è prevista significativa interazione per questa categoria in riferimento ai DAA, sia per i preparati a base di anticorpi monoclonali che per gli altri farmaci che riconoscono un'elevatissima affinità recettoriale ed antagonizzano specifici passaggi biosintetici. Gli anticorpi monoclonali vengono probabilmente metabolizzati a partire da un processo di opsonizzazione a livello del sistema reticolo-endoteliale; non appare prevedibile di interazione metabolica con i DAA.

Recenti studi hanno documentato come la concentrazione plasmatica degli anticorpi monoclonali possa variare al di fuori di quanto previsto dalla loro clearance; in particolare sono stati ripetutamente registrati aumenti di concentrazione successivi alla somministrazione, ovvero all'interno dell'attesa curva di decremento.

Si tratta di fenomeni la cui natura non è chiara, e pare forse riconducibile al parallelo decremento dei bersagli recettoriali per *feedback* negativo e/o al fenomeno di Brambell, ovverosia all'internalizzazione (attraverso il recettore neonatale FcRn) dei monoclonali da parte della cellularità tissutale ed al successivo nuovo rilascio in circolo. Ciò è da tener presente al fine di non incorrere in

I FANS sembrano immuni da interazioni metaboliche con i DAA: solo loxoprofene e oxaprozina potrebbero presentare interazioni

una erronea attribuzione di questi fenomeni ad eventuali interazioni con i DAA. Una cautela infine, di ordine generico, fa riferimento al rischio di epatocitolisi nei pazienti con infezione da HCV che facciano uso di farmaci anti-TNF (etanercept, infliximab).

Antimetaboliti, Immunosopressori

Di frequente uso in quest'area alcuni farmaci ad effetto immunosoppressorio od immunomodulatore.

L'azatioprina viene convertita a 6-mercaptopurina, che entra nel circuito metabolico delle purine, e pertanto risulta estranea a possibili interazioni con i DAA. L'unica eccezione al riguardo non riguarda i DAA ma l'eventuale impiego in associazione della ribavirina; quest'ultima può influenzare il metabolismo dell'azatioprina determinando l'accumulo del metabolita 6-metiltioinosina, associato ad effetti mielotossici. Si consideri in proposito la lunga emivita della ribavirina e quindi la necessità di tenerne conto anche a distanza di tempo dall'interruzione di quest'ultima.

Il metotrexate rappresenta un substrato del trasportatore BCRP, che subisce un effetto inibitorio da parte di GZV/ELB, con potenziale aumento dell'esposizione farmacocinetica, motivo per cui è consigliata cautela ed attento monitoraggio della crasi ematica in caso di co-somministrazione.

Non sono previste interazioni significative per i farmaci biologici con le terapie con DAA

Per lo stesso motivo una possibile interazione appare prevedibile in caso di co-somministrazione con velpatasvir (VEL). Un'altra realtà recettoriale riguarda il trasportatore OATP1B1, di cui il metrotrexate è un substrato; in caso di co-somministrazione di DCV è possibile un aumento delle concentrazioni di metotrexate in virtù dell'inibizione esercitata da DCV su questo trasportatore.

Per gli altri DAA non sembrano prevedibili interazioni metaboliche e possono essere impiegati senza specifiche restrizioni.

L'idrossiclorochina è in parte un substrato di alcuni isoenzimi del citocromo P450 (CYP3A4, CYP2D6), e presenta un teorico potenziale di determinare interazioni metaboliche con i DAA.

Ad onta di queste premesse, l'unica raccomandazione di cautela riguarda SMV, in funzione di un possibile aumento dell'assorbimento dell'idrossiclorochina. In considerazione tuttavia degli effetti collaterali attribuibili all'idrossiclorochina (e.g. retinopatia, aritmie), è importante comunque sottoporre il paziente a monitoraggio clinico e strumentale.

Un farmaco critico in tema di interazioni metaboliche è la ciclosporina, substrato dell'isoenzima CYP3A4. Uno studio su volontari sani ha verificato un aumento dell'esposizione della ciclosporina in presenza di OBT/PTV/RTV compreso fra il 600 ed il 1600%, motivo per cui, oltre ad un dosaggio iniziale consigliato pari ad 1/5 della dose altrimenti selezionata, è raccomandato un monitoraggio stretto delle concentrazioni di ciclosporina.

Per motivi opposti, legati all'inibizione da parte della ciclosporina del trasportatore OATP1B1, l'associazione fra quest'ultima e GZV/ELB è controindicata, in quanto ne ri-

sulta un aumento dell'esposizione farmacocinetica di GZV di circa il 1500%. Per motivi analoghi (inibizione dell'OATP1B1, Pgp e CYP3A4 da parte della ciclosporina), è sconsigliata l'associazione con SMV, la cui esposizione farmacocinetica aumenta fino al 600%.

La sulfasalazina viene metabolizzata attraverso meccanismi multipli (e.g. acetilazione, idrossilazione e glucuronazione), e non sembra dipendere in misura preponderante da un singolo processo, caratteristica quest'ultima che rende meno probabili eventi di interazione metabolica.

E' tuttavia un substrato del trasportatore BCRP e può risentire dell'azione inibitrice da parte di OBT/PTV/RTV, unica circostanza per quanto riguarda potenziali interazioni con i DAA, a richiedere un monitoraggio più stretto.

La leflunomide presenta, indipendentemente dai farmaci impiegati in associazione, l'indicazione al frequente monitoraggio della crasi ematica e delle transaminasi sieriche (ogni 2 settimane nei primi 6 mesi di terapia), di cui occorre tenere conto, considerando che il contesto in oggetto comprende pazienti con epatopatia virale cronica. *In vivo*, la leflunomide viene metabolizzata rapidamente e quasi completamente in A771726, che è attivo *in vitro* e si presume essere responsabile dell'effetto terapeutico, definendo quindi la leflunomide stessa come un profarmaco del proprio metabolita.

Non essendovi dati circa la possibile interazione con i DAA occorre vigilanza in caso di co-somministrazione con quest'ultimi, sebbene studi sulle interazioni, condotti con cimetidina (inibitore non specifico del citocromo P450) e rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450), abbiano evidenziato che, *in vivo*, gli enzimi CYP non sono coinvolti se non in misura ridotta nel metabolismo della leflunomide. Da considerare inoltre la protratta emivita di eliminazione e la mancanza di dati circa la posizione del farmaco o del suo metabolita come eventuali substrati dei trasportatori.

L'uso di farmaci ad effetto immunosoppressore o immunomodulatore può presentare invece criticità

Benché non compreso fra gli antiinfiammatori od immunomodulanti, il tramadolo fa parte di quest'area terapeutica essenzialmente come antidolorifico. Il tramadolo viene metabolizzato dagli isoenzimi CYP3A4, 2B6 e 2D6.

Attraverso l'isoenzima CYP2D6 il tramadolo viene convertito in un metabolita più potente della molecola originale; è ipotizzabile che il ritonavir, compreso nella combinazione OBT/PTV/RTV, possa aumentare le concentrazioni della molecola originale ma ridurre l'esposizione farmacocinetica del metabolita attivo.

E' quindi consigliabile un monitoraggio clinico teso a cogliere sia gli effetti collaterali che quelli analgesici, modificando il dosaggio secondo le circostanze.

Conclusioni

L'ambito di comorbidità preso in esame non sembra porre particolari ostacoli all'impiego dei DAA, considerando fra l'altro l'offerta già ampia in questo contesto nonché il panorama di prossimo ampliamento dell'attuale farmacopea anti-HCV.

Le difficoltà maggiori, nella terapia dei disordini infiamma-

L'eradicazione di HCV è facilitata dall'ampia offerta dei farmaci in area reumatologica e di trattamenti antivirali anche di breve durata

tori cronici, sembrano risiedere nell'alveo stesso della terapia antiinfiammatoria/immunomodulante, sia per gli effetti collaterali a medio-lungo termine, che per la necessità di individualizzare il trattamento su una base che rimane al momento soprattutto empirica.

Come in altri contesti di comorbidità, benché i dati clinici siano ancora nella loro prima infanzia, l'opportunità di rimuovere l'insulto cronico rappresentato dall'infezione cronica da HCV si presenta oggi come un bersaglio alla portata di quasi tutti i pazienti, con ricadute potenziali di grande interesse anche per ciò che concerne il bilancio complessivo delle patologie infiammatorie croniche di base.

Ulteriori informazioni su:
http://www.hep-druginteractions.org

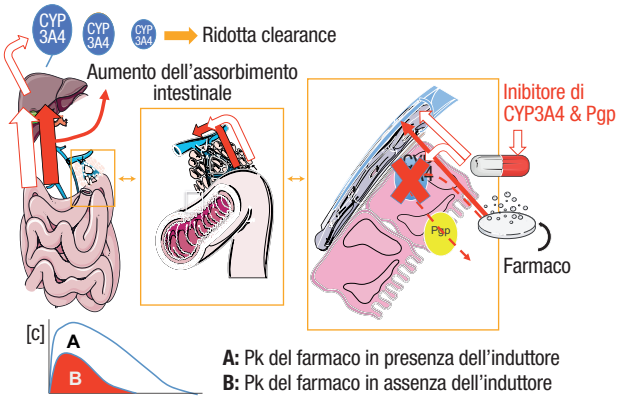
Bibliografia
Highlights for Prescribing Informations of Sofosbuvir, Sofosbuvir/Ledipasvir, Simeprevir, Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir & Dasabuvir, Daclatasvir, Grazoprevir/Elbasvir

http://www.hep-druginteractions.org LAST REVIEW: March 8, 2017
COPYRIGHT © 2017 THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL. ALL RIGHTS RESERVED.

Modelli di interazione farmacologica

La conoscenza dei meccanismi che regolano le interazioni tra farmaci rappresenta un valido aiuto per affrontare il percorso di trattamento quando ci si muove nella situazione delicata e complessa delle comorbidità

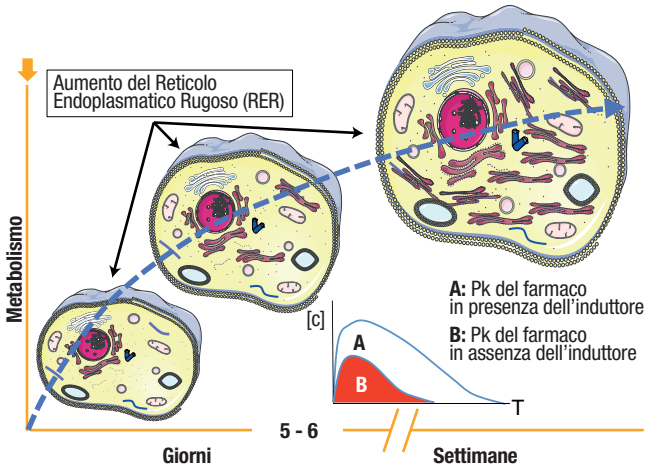
Inibizione del CYP3A4 e PGP



Meccanismo 1

L'inibizione dell'isoenzima CYP3A4 (più frequente) o di altri isoenzimi del sistema delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450) comporta un maggiore assorbimento degli eventuali substrati ed una ridotta clearance degli stessi. Nell'immagine è descritta anche l'azione della glicoproteina P (Pgp) a livello intestinale; la Pgp agisce come pompa da estrusione dei propri substrati presenti all'interno della cellula, e la sua inibizione da parte degli stessi inibitori del CYP3A4 è un fenomeno relativamente frequente, e l'effetto delle due inibizioni consensuale. L'azione indipendente della Pgp è rappresentata nel Meccanismo 3.

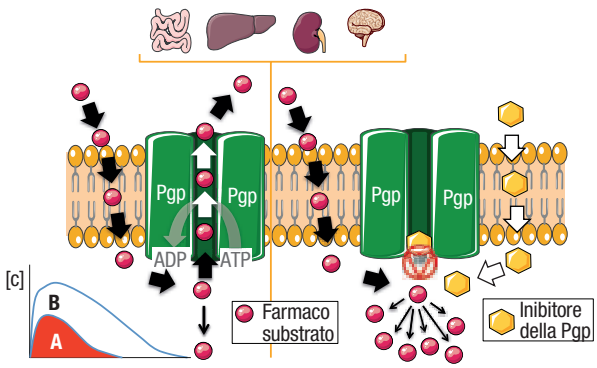
Induzione del CYP3A4



Meccanismo 2

L'induzione dell'isoenzima CYP3A4 (più frequente) o di altri isoenzimi del sistema delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450) comporta un minore assorbimento degli eventuali substrati ed una maggiore clearance degli stessi. Mentre l'inibizione del CYP3A4 (Meccanismo 1) si realizza attraverso il legame recettoriale dell'inibitore e viene rapidamente meno in seguito alla rimozione dell'inibitore, nel caso dell'induzione si assiste ad un incremento biosintetico progressivo degli organelli nei quali avvengono i processi metabolici (reticolo endoplasmatico rugoso, RER). Ciò comporta la necessità di tempo affinché l'aumento delle attività metaboliche giunga ad un livello stabile; del tempo è anche necessario al ripristino del livello di attività metabolica basale in seguito a rimozione dell'induttore.

Azione della glicoproteina P



A: Azione della glicoproteina P (Pgp) in assenza di inibitore

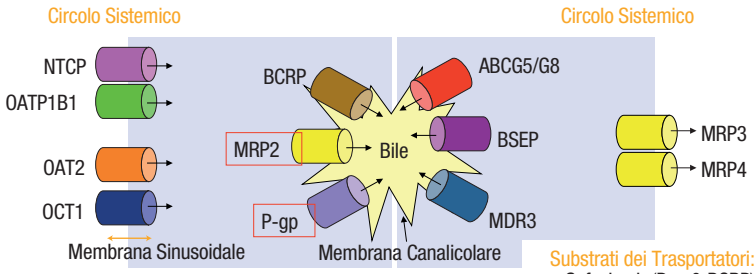
B: Inibizione dell'attività della glicoproteina P (Pgp) in presenza di molecola inibitrice

Meccanismo 3

Nell'immagine è descritta l'azione della glicoproteina P (Pgp) su un substrato in assenza (A) ed in presenza (B) di un inibitore. L'inibizione dell'azione della Pgp comporta generalmente l'aumento dell'esposizione farmacocinetica del substrato e la riduzione della sua clearance.

La Pgp è particolarmente rappresentata a livello del rene, del fegato, dell'intestino e della barriera emato-encefalica.

Trasportatori (pompe) di membrana



Inibitori dei Trasportatori:
Ledipasvir (Pgp & BCRP)
Daclatasvir (Pgp, OATP 1B1 & 1B3, BCRP)
Simeprevir (Pgp, BCRP, OATP 1B1 & 1B3)
Paritaprevir (OATP 1B1 & 1B3)
Dasabuvir (OATP 1B1)
Grazoprevir (BCRP)
Elbasvir (BCRP, Pgp)

Substrati dei Trasportatori:
Sofosbuvir (Pgp & BCRP)
Ledipasvir (Pgp & BCRP)
Daclatasvir (Pgp)
Simeprevir (Pgp, BCRP, OATp 1B1 & 1B3)
Paritaprevir (PgP, OATP 1B1)
Ombitasvir (Pgp)
Dasabuvir (Pgp)
Grazoprevir (OATP1/3, Pgp)
Elbasvir (Pgp)

Meccanismo 4

Nell'immagine è descritto uno scenario complesso nel quale i protagonisti sono rappresentati da diversi trasportatori di membrana ad azione mono- o bi-direzionale.

Numerosi farmaci (compresi i DAA) risultano substrati od inibitori delle diverse funzioni dei trasportatori di membrana.

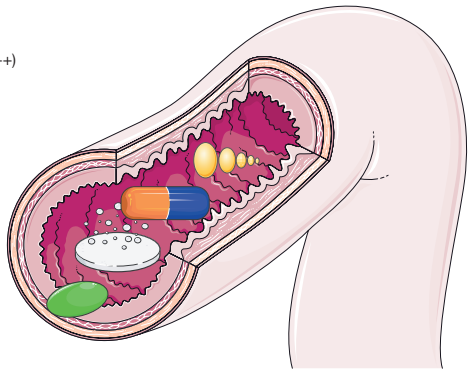
I trasportatori di membrana sono praticamente presenti in ogni interfaccia circolo-cellula.

Meccanismi luminali

5a) Ph intestinale (es. Pka > or < Ph)

5b) Chelazione (cationi polivalenti, es. Ca++, Mg++)

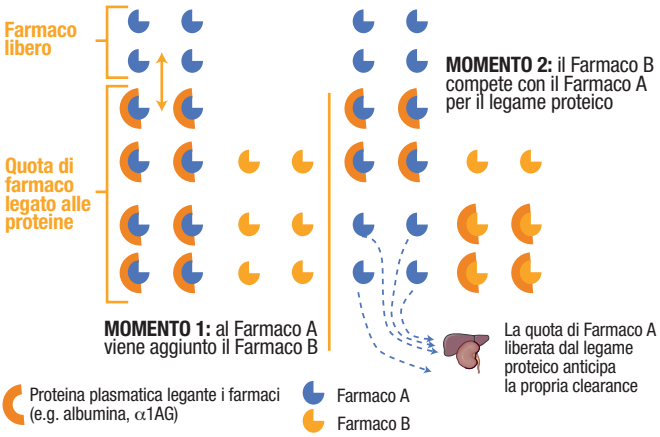
5c) Cibo (es. Ph +/-, assorbimento)



Meccanismo 5

Nell'immagine sono rappresentati i meccanismi (luminali) principali attraverso i quali può modificarsi la quota di farmaco assorbito. Le declinazioni più frequenti riguardano l'uso di antiacidi, inibitori della pompa protonica e l'effetto dell'assunzione di cibo.

Il fenomeno dello spiazzamento competitivo



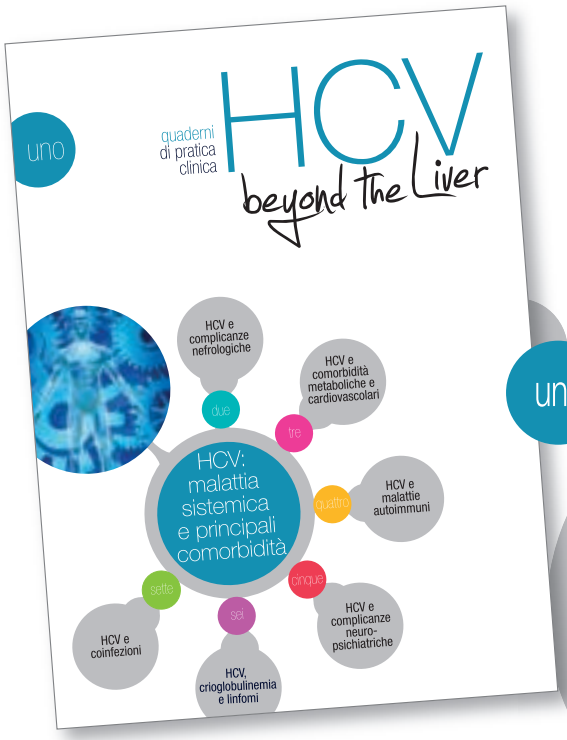
Meccanismo 6

Nell'immagine è rappresentato schematicamente il fenomeno dello spiazzamento competitivo dei farmaci dal legame proteico, con liberazione secondaria di una quota di farmaco in forma libera da legame proteico. Questo tipo di interazione merita considerazione in particolare in quegli stadi di malattia epatica avanzata nei quali la sintesi da parte del fegato dell'albumina può risultare deficitaria.

HCV beyond the Liver

edito da **effetti**

LA NUOVA COLLANA DI QUADERNI DI READ FILES



Coordinamento Scientifico
M. Rizzetto, *Torino*

Board Scientifico
L. E. Adinolfi, *Caserta*
A. Aghemo, *Milano*
G. Angarano, *Bari*
L. Arcaini, *Pavia*
E. Bugianesi, *Torino*
G. Di Perri, *Torino*
O. M. Epis, *Milano*
F. Fabrizi, *Milano*
S. Fagiuoli, *Bergamo*
G. B. Gaeta, *Napoli*
C. Giannattasio, *Milano*
P. Invernizzi, *Milano*
M. Lenzi, *Bologna*
G. Missale, *Parma*
E. Paoletti, *Genova*
C. F. Perno, *Roma*
S. Petta, *Palermo*
M. Puoti, *Milano*
F. Scaglione, *Milano*
G. Taliani, *Roma*
R. Torta, *Torino*

Iniziativa editoriale sponsorizzata da
abbvie

Iniziativa editoriale sponsorizzata da

abbvie