Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 2 giugno 2017. Anno 18.

effetti editore

sei

quaderni di pratica clinica

HCV beyond the Liver

Spedizione in Abbonamento Postale – 70% - LO/MI

HCV, crioglobulinemia e linfomi

- uno: HCV: malattia sistemica e principali comorbidità
- due: HCV e complicanze nefrologiche
- tre: HCV e comorbidità metaboliche e cardiovascolari
- quattro: HCV e malattie autoimmuni
- cinque: HCV e complicanze neuro-psichiatriche
- sette: HCV e coinfezioni

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: 9788899343330

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

Stampato a luglio 2017.

Indice

Storia naturale della crioglobulinemia HCV correlata p. 4

La terapia antivirale nei pazienti con crioglobulinemia HCV correlata p. 11

I linfomi HCV correlati dal punto di vista epidemiologico, biologico e terapeutico p. 19

Antivirali anti-HCV: profilo gestionale polifarmacologico p. 28

Modelli di interazione farmacologica p. 32

Storia naturale della crioglobulinemia HCV correlata

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV), oltre che epatite cronica, cirrosi ed epatocarcinoma, può determinare lo sviluppo di una serie di disturbi extraepatici tra i quali la crioglobulinemia è particolarmente importante per frequenza e per conseguenze cliniche sul paziente.

Le crioglobuline sono complessi di immunoglobuline che precipitano nel siero a temperature del sangue inferiori a 37°C e si risolubilizzano con il riscaldamento.

Il fenomeno è causato dallo sviluppo di autoanticorpi anomali presenti nel siero di alcuni pazienti. La presenza in circolo di crioglobuline è denominata crioglobulinemia, mentre il termine di vasculite crioglobulinemica è spesso utilizzato per distinguere la presenza asintomatica di crioglobuline dalla condizione in cui le stesse causano patologia precipitando nei vasi sanguigni di piccole e medie dimensioni (1). Sono stati identificati diversi tipi di crioglobuline e le potenziali manifestazioni cliniche variano a seconda del tipo di crioglobulina (2).

L'HCV si associa spesso a crioglobulinemia; circa la metà dei pazienti con questa infezione ha una crioglobulinemia mista

Le crioglobulinemie sono variamente classificate, ma di maggiore utilità pratica è la classificazione di Brouet (3), che le distingue in tre tipi in base alla clonalità e ai tipi di immunoglobuline, in particolare per quanto riguarda l'attività legante il fattore reumatoide (Tabella 1).

La ***crioglobulinemia di tipo I*** è composta da una singola immunoglobulina monoclonale, generalmente IgM, più raramente IgG ed eccezionalmente IgA, che mostra raramente attività di fattore reumatoide (FR), cioè attività anticorpale nei confronti di altre immunoglobuline.

La patologia è principalmente riscontrata nei pazienti con disordini linfoproliferativi (immunocitoma, macroglobulinemia di Waldenstrom, mieloma multiplo), e rappresenta il 10-15% di tutti i pazienti con crioglobulinemia.

È frequentemente asintomatica e, quando presenti, le manifestazioni cliniche sono secondarie a disturbi della viscosità del sangue (acrocianosi, fenomeno di Raynaud).

Nelle ***crioglobulinemie di tipo II e III*** i complessi immuni sono composti da due diverse immunoglobuline: una policlonale (solitamente IgG) e l'altra monoclonale (generalmente IgM) con attività di fattore reumatoide nelle forme di tipo II ed entrambe policlonali, di cui una (solitamente IgM) con attività di fattore reumatoide in quelle di tipo III. L'inci-

TABELLA 1

Classificazione di Brouet delle crioglobulinemie

- **Tipo I (monoclonale)** - singola immunoglobulina monoclonale (tipicamente IgG o IgM, e meno frequentemente IgA o catene leggere libere) associata a patologie ematologiche come il mieloma multiplo e la macroglobulinemia di Waldenstrom. Rappresenta il 10-15% di tutte le crioglobulinemie.

- **Tipo II (miste)** - miscela di IgG policlonali (con attività di autoantigene) e IgM monoclonali (con attività di fattore reumatoide). Questo tipo si associa principalmente alla epatite cronica da HCV, è il tipo più comune e rappresenta il 40-60% di tutte le crioglobulinemie.

- **Tipo III (miste, policlonali)** - composte da IgG policlonali e IgM policlonali non dotate di attività di fattore reumatoide. Questo tipo si associa a varie malattie del tessuto connettivo, e rappresenta il 25-30% di tutte le crioglobulinemie.

Sia il tipo II che il tipo III sono definiti crioglobulinemie miste in quanto entrambe sono costituite da una miscela di IgM e IgG.

denza tra i pazienti con crioglobuline è, rispettivamente del 50-60% per il tipo II e 30-40% per il tipo III.

I tipi II e III, denominati ***crioglobulinemie miste*** (4), presentando entrambi una composizione mista dell'immunocomplesso con una miscela di IgM e IgG, possono essere associati a differenti malattie infettive, immunologiche e neoplastiche (Tabella 2).

L'associazione della crioglobulinemia con una malattia sottostante consente di individuare alcune crioglobulinemie come secondarie, distinguendole da quelle forme che, in assenza di una malattia associata, venivano in passato etichettate come crioglobulinemia essenziale o idiopatica. La stretta associazione tra HCV e crioglobulinemia mista ha progressivamente ridotto le crioglobulinemie essenziali o idiopatiche fino a metterne in dubbio l'esistenza stessa (5). Per un corretto inquadramento della malattia, una valutazione approfondita della causa sottostante è indispensabile perché ogni tipo di crioglobulinemia richiede un diverso approccio al trattamento, che dovrebbe essere quindi adattato alla malattia sottostante, alla sua gravità, ed alle terapie precedenti.

Nella maggior parte dei casi i pazienti con crioglobulinemia rimangono a lungo asintomatici

L'infezione da HCV è di gran lunga la condizione più comunemente associata a crioglobulinemia. Quasi la metà dei pazienti con epatite cronica C ha una crioglobulinemia mista.

Frequenza ed epidemiologia

La prevalenza di crioglobulinemie clinicamente manifeste è stimata pari a circa 1:100.000; è più comune nelle femmine (rapporti maschi:femmine 1:3) e di solito diagnosticata intorno alla 5ª-6ª decade di vita. Di gran lunga la forma più comune è la crioglobulinemia di tipo II, diagnosticabile nel 50-60% dei casi. Individuata la correlazione con l'infezione da HCV (5), è emerso che nell'area mediterranea oltre il 90% dei pazienti crioglobulinemici è infetto con HCV e presenta una crioglobulinemia di tipo II, meno frequentemente di tipo III.

D'altra parte, anche se fino al 50% dei pazienti con infezione da HCV presenta crioglobuline dimostrabili nel siero, manifestazioni cliniche ascrivibili a sindrome crioglobulinemica si manifestano in meno del 10% dei casi, essendo i rimanenti asintomatici.

TABELLA 2

Patologie di base comunemente associate ai vari tipi di crioglobulinemie

Infezioni (tipo II e tipo III)	**Disturbi autoimmuni** (tipo III, tipo II)	**Neoplasie ematologiche** (tipo I)
virali (HCV, HIV, HBV, HAV, EBV, CMV); batteriche (endocardite, Lyme, sifilide); fungine (coccidioidomicosi); parassitarie (malaria, schistosomiasi)	lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, poliarterite nodosa, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, sarcoidosi	mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom, linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, leucemia linfocitica cronica, leucemia mieloide cronica, porpora trombotica trombocitopenica, sindrome mielodisplastica

Altre condizioni associate: trapiantati di rene; forme idiopatiche/essenziali; farmaci (cocaina, interferone alfa); cirrosi alcolica

I sintomi correlano al tipo di crioglobulinemia, sono prevalentemente generali e aspecifici nelle crioglobulinemie miste

HCV e crioglobulinemia

L'esatto meccanismo con il quale HCV conduce ad una crioglobulinemia non è chiaro, ma la frequenza della associazione è tale da far ipotizzare un ruolo patogenetico centrale. Una possibile spiegazione coinvolge la capacità di HCV di influenzare meccanismi immunitari fondamentali, di interagire con i linfociti B (6) e predisporre a patologie autoimmuni e linfoproliferative (7). Nel caso della crioglobulinemia mista, la produzione di IgM con attività reumatoide, che si legherebbero a complessi IgG/antigeni virali, porta alla formazione di immunocomplessi con la capacità di legarsi in modo specifico alle cellule endoteliali attraverso il recettore C1q, con conseguente attivazione della cascata del complemento e produzione della vasculite (8). Si sviluppa in tal modo una malattia da immunocomplessi, istologicamente caratterizzata da lesioni infiammatorie dei vasi coinvolti e da depositi immuni negli organi bersaglio aventi la stessa composizione del crioprecipitato sierico.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche delle crioglobulinemie sono varie ed eterogenee. Nella maggior parte dei casi, i pazienti con crioglobulinemia rimangono a lungo asintomatici e nei casi in cui compaiono sintomi, questi sono correlati al tipo di crioglobulinemia.

Nella ***crioglobulinemia di tipo I*** predominano i sintomi attribuibili a iperviscosità ematica (cefalea, disturbi visivi, porpora, fenomeno di Raynaud, ischemia digitale e, solo raramente, gangrena distale), connessi più alla malattia ematologica di base, che a vasculite; generalmente non si accompagnano a sintomi generali.

Nelle ***crioglobulinemie di tipo II e tipo III (miste)*** si osservano più frequentemente sintomi generali non specifici, come febbricola, dolori articolari, astenia e mialgia, vasculite cutanea e neuropatia periferica.

La *triade di Meltzer* con porpora, astenia e artralgia è molto caratteristica anche se presente in solo un terzo dei pazienti. Le artralgie e l'astenia sono sintomi meno specifici della porpora che rappresenta la manifestazione clinica più caratteristica e frequente (presente in quasi il 100% dei casi). Si associa talora una sindrome sicca, una riduzione della salivazione e della lacrimazione, con un quadro clinico simile a quello della sindrome di Sjögren, anche se nella maggior parte dei casi mancano i segni sierologici e istopatologici tipici della sindrome. In circa un terzo dei casi vi è coinvolgimento del rene (glomerulonefrite o sindrome

TABELLA 3

Sintomi e segni della vasculite crioglobulinemica (% dei casi)

- Porpora >96%
- Neuropatia periferica 80%
- Artralgie 70%
- Astenia 70%
- Nefropatia 30%
- Sindrome sicca 30%
- Ulcere cutanee 19%

FIGURA 1 Porpora palpabile

FIGURA 2 Ulcere cutanee in crioglobulinemia

FIGURA 3 Livedo reticularis

nefrosica), che può esitare in insufficienza renale cronica e costituisce un indice prognostico sfavorevole. Le principali manifestazioni cliniche associate alle crioglobulinemie miste sono riassunte nella tabella 3.

Manifestazioni cutanee

Le manifestazioni cutanee sono in assoluto le più comuni e caratteristiche. Episodi recidivanti di porpora palpabile (leggermente rilevata e che non scompare alla digitopressione) (Figura 1), normalmente localizzata agli arti inferiori, non pruriginosa, con *poussèes* ricorrenti della durata da tre a dieci giorni, sono presenti in oltre il 90% dei pazienti. Molto variabile per intensità ed estensione, la porpora generalmente rappresenta la prima manifestazione della malattia. L'esame istologico caratteristico è quello di una vasculite leucocitoclastica. Gli episodi di porpora, localizzata quasi sempre agli arti inferiori, con il loro ripetersi, conferiscono alla pelle una colorazione brunastra da depositi di emosiderina. Possono associarsi ulcere cutanee dolorose e di difficile guarigione localizzate principalmente alle regioni malleolari (Figura 2). Meno frequenti sono l'orticaria a frigore e la comparsa di papule, pustole o bolle emorragiche, porfiria cutanea tarda e *lichen planus*. Fra le manifestazioni dermatologiche, relativamente frequenti sono anche edema, orticaria, acrocianosi e *livedo reticularis* (Figura 3). Turbe vasomotorie, tipo fenomeno di Raynaud, si osservano in circa il 20% dei pazienti e riguardano soprattutto le estremità (mani e piedi), ma possono anche coinvolgere labbra, orecchie, punta del naso. L'evoluzione in gangrena è rara. La video-capillaro-scopia periungueale può evidenziare segni aspecifici di ridotta densità capillare ed aree emorragiche.

Manifestazioni muscoloscheletriche

Mialgie e artralgie delle piccole e medie articolazioni (simmetriche, migranti) sono sintomi comuni e precoci (il 75% dei pazienti con crioglobulinemie miste), mentre miosite e artrite vera e propria (mani, ginocchia e gomiti, a volte asso-

Le manifestazioni cutanee sono in assoluto più frequenti e comuni nei pazienti con crioglobulinemie miste

ciata a esposizione al freddo) sono molto meno frequenti. Il liquido sinoviale non ha caratteristiche infiammatorie e talvolta contiene cristalli di crioglobuline.

Manifestazioni neurologiche

Una neuropatia periferica colpisce un'alta percentuale (90%) di pazienti con crioglobulinemia mista, a differenza dei pazienti con crioglobulinemia di tipo I nei quali è rara, ma solo nel 20% dei pazienti la neuropatia periferica risulta clinicamente rilevante. Si tratta di una polineuropatia sensoriale e/o motoria, simmetrica o asimmetrica, o di una mononeurite multipla con formicolio, sensazione di dolore urente, riduzione della sensibilità, riduzione della forza muscolare spesso localizzata alle estremità inferiori e spesso esacerbata durante la notte.

Il decorso della neuropatia è di solito insidioso e progressivo nonostante il trattamento.

Istologicamente, oltre alla degenerazione assonale, possono evidenziarsi alterazioni vascolari da vasculopatia cronica, occlusioni ischemiche o franca vasculite. Il coinvolgimento vasculitico dell'encefalo è più raro, ma può determinare in maniera insidiosa deficit funzionali di tipo cognitivo.

Manifestazioni renali

La malattia renale colpisce circa il 30% dei pazienti ed è una delle più importanti cause di morbidità. Il coinvolgimento renale è spesso tardivo, rappresentato da una glomerulonefrite progressiva con aumentati livelli di creatinina plasmatica, ipertensione, retinopatia ipertensiva, proteinuria, ematuria, cilindri ematici, piuria, sindrome nefrosica e, infine, insufficienza renale terminale. Il tipo istologico più comune è la glomerulonefrite membranoproliferativa diffusa, seguita dalla forma proliferativa mesangiale, dalla membranosa e dalla glomerulosclerosi focale segmentale. Insufficienza renale acuta, acidosi tubulare renale e necrosi papillare sono manifestazioni più rare.

La diagnosi di crioglobulinemia richiede un'attenta analisi combinata dei dati clinici, di laboratorio e patologici

Neoplasie

Linfomi, neoplasie della tiroide, in particolare carcinoma papillare, ed epatocarcinoma insorgono con maggior frequenza nei pazienti con crioglobulinemia ed in particolare in quelli con crioglobulinemia mista che, secondo alcuni ricercatori, deve essere considerata una sindrome paraneoplastica; perciò i pazienti crioglobulinemici dovrebbero essere monitorati adeguatamente per giungere ad una diagnosi precoce di queste potenziali complicazioni (9).

Tra i pazienti con crioglobulinemia di tipo II, l'incidenza di linfoma non-Hodgkin è stimata essere 35 volte superiore rispetto alla popolazione generale (10).

Alterazioni di laboratorio e diagnosi

Pazienti con crioglobulinemia di tipo I presentano spesso alterazioni di laboratorio secondarie alla malattia ematologica sottostante, come citopenie, ipercalcemia, iperproteinemia monoclonale, paraproteinemia e iperviscosità.

Nei pazienti con crioglobulinemia mista è possibile riscontrare citopenie, riduzioni marcate delle componenti C3 e C4 del complemento; l'attività del fattore reumatoide è in

genere molto elevata. La modalità di esecuzione degli esami di laboratorio è particolarmente delicata, essendo necessario mantenere il sangue a 37°C per evitare di perdere crioglobuline durante la preparazione del campione e conseguenti alterazioni dei risultati (11). Questo è importante sia per la determinazione del criocrito che per l'emocromo e tutti i dosaggi che coinvolgono le immunoglobuline.

Non vi sono criteri diagnostici universalmente accettati, perciò il ritrovamento di crioglobuline circolanti e di bassi livelli di C4 nel siero di un paziente con porpora dovrebbe suggerire la possibilità di una crioglobulinemia.

La dimostrazione di una vasculite leucocitoclastica dei vasi di piccolo o medio calibro in una biopsia cutanea è tipica della malattia.

A volte la diagnosi di crioglobulinemia può essere resa difficile dal grande polimorfismo e dalla somiglianza clinica con altri disturbi del sistema immunitario non associati alla malattia. In questi casi la diagnosi richiede un'attenta analisi combinata dei dati clinici, di laboratorio e patologici.

Pur non esistendo un consenso sui criteri diagnostici, i seguenti sembrano generalmente utili sul piano pratico:

- dimostrazione di un criocrito persistentemente elevato (> 1 per cento per tre-sei mesi)

Più uno o più dei seguenti:

- indicatori clinici di vasculite o trombosi crioglobulinemiche, come la porpora dell'arto inferiore, specie se con evidenza di vasculite leucocitoclastica su biopsia o diminuzione della concentrazione sierica di C4
- evidenza diretta di crioglobuline da campioni patologici di trombi o vasculitici.

In assenza di prove certe, il medico può basare la diagnosi sulla presenza di episodi di porpora e su sintomi aspecifici, come astenia o artralgie, associate alla presenza di crioglobuline sieriche. In questi casi, la dimostrazione di una patologia frequentemente associata, come l'infezione da HCV o una malattia sistemica clinicamente evidente (ad es., sindrome sicca), può rendere più sicura la diagnosi.

Decorso

Nel 50% dei pazienti, la crioglobulinemia mista si comporta come una malattia lentamente progressiva. Un terzo dei pazienti ha un decorso moderato-grave con prognosi non favorevole a causa dell'insufficienza renale ed epatica.

L'età avanzata, il sesso maschile, e il coinvolgimento renale sono considerati i più importanti fattori che possono incidere negativamente sulla sopravvivenza. La sopravvivenza media è di circa il 70 per cento a 10 anni dall'insorgenza dei sintomi.

L'insufficienza epatica è stata a lungo la causa principale di morte ed è prevedibile che le nuove terapie ad azione diretta anti-HCV incideranno positivamente sulla sopravvivenza.

Alcune complicanze delle crioglobulinemie come l'insufficienza renale o lo sviluppo di un disturbo linfoproliferativo o di una neoplasia hanno una prognosi peggiore. In definitiva, quindi, la prognosi è condizionata dalle eventuali complicanze in atto più che dalla malattia in sé.

Un terzo dei pazienti ha un decorso moderato-grave con prognosi sfavorevole a causa dell'insufficienza renale ed epatica

Storia naturale della crioglobulinemia HCV correlata
Punti fermi e questioni aperte

Nell'area mediterranea, oltre il 90% dei pazienti crioglobulinemici - soprattutto con crioglobulinemia di tipo II - è HCV positivo

La frequenza dell'associazione è tale da assumere un ruolo patogenetico centrale di HCV

La diagnosi può essere resa difficile dall'eterogeneità delle manifestazioni e dalla somiglianza clinica con disturbi del sistema immunitario non associati a HCV

E' prevedibile che le terapie con farmaci ad azione diretta contro HCV incideranno favorevolmente sulla prognosi dei pazienti crioglobulinemici HCV positivi

Bibliografia

1. Ferri C, Zignego AL, Pileri S. Cryoglobulins (review). J Clin Pathol. 2002;55:4-13.
2. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lancet; 2012;379(9813):348-60.
3. Brouet J-C, Clauvel J-P, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 1974;57(5):775-788.
4. Dammacco F, Sansonno D. Mixed cryoglobulinemia as a model of systemic vasculitis. Clin Rev Allergy Immunol 1997;15:97.
5. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N Engl J Med 1992; 327:1490-1495.
6. Charles ED, Brunetti C, Marukian S, et al. Clonal B cells in patients with hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia contain an expanded anergic CD21low B-cell subset. Blood 2011;117:5425-37.
7. Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. Kidney Int 2009;76:818-24.
8. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. Lancet Infect Dis 2005;5:227-236.
9. La Civita L, Zignego A, Monti M, et al. Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. Arthritis Rheum 1995;38:1859-60.
10. Saadoun D, Sellam J, GhillaniDalbin P, et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with nonhepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia. Arch Intern Med 2006; 166:2101-8.
11. Shihabi ZK. Cryoglobulins: an important but neglected clinical test. Ann Clin Lab Sci 2006;36:395-408.

La terapia antivirale nei pazienti con crioglobulinemia HCV correlata

Oltre alle complicanze associate al danno epatico (1), l'infezione da HCV espone i pazienti al rischio di manifestazioni extraepatiche (2). La mortalità correlata al danno epatico è pari a circa 350.000 morti/anno; due terzi dei pazienti infettati possono andare incontro a disordini autoimmuni e/o linfoproliferativi che vanno dalla crioglobulinemia mista al linfoma oltre ad altre problematiche extraepatiche di natura cardiovascolare, renale, metabolica, dermatologica e neurologica (3, 4).

HCV ha un impatto sulla mortalità complessiva, includendo anche cause indirettamente correlate all'infezione come le malattie cardiovascolari e le complicanze associate alla sindrome metabolica (5).

La vasculite crioglobulinemica si manifesta nel 10-15% dei pazienti con infezione da HCV

Inoltre, laddove la fibrosi epatica non è importante, la presenza di manifestazioni associate alla vasculite crioglobulinemica assume significato prognostico in termini di sopravvivenza (6).

La vasculite da crioglobulinemia mista è una vasculite sistemica che colpisce i piccoli vasi; è espressione di un'attivazione B linfocitaria con produzione di immunoglobuline IgG ed IgM con specificità verso HCV e attività di fattore reumatoide verso la porzione Fc delle immunoglobuline. Si formano immunocomplessi che possono depositarsi sulla parete dei vasi (Figura 1) o nei glomeruli (Figura 2).

Le crioglobuline sono presenti nel 40-50% dei casi di infezione da HCV, la vasculite crioglobulinemica o crioglobulinemia sintomatica si manifesta nel 10-15% dei casi.

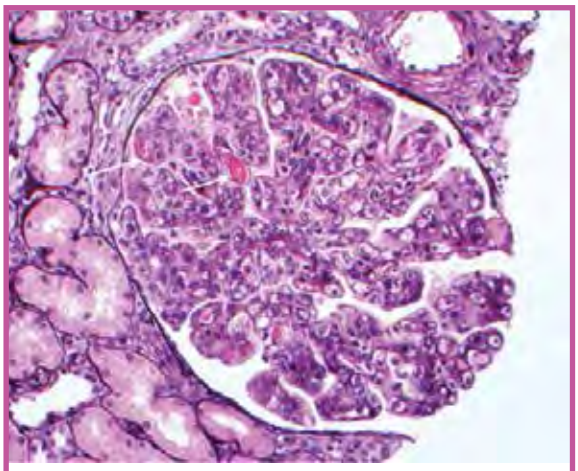
Gli organi più interessati sono la cute, i reni, l'intestino, il sistema nervoso periferico e le articolazioni con un danno

FIGURA 1 Manifestazioni cutanee della vasculite crioglobulinemica

a) manifestazione vasculitica lieve; **b**) aspetto istologico della vasculite leucocitoclastica necrotizzante; **c**) esito cutaneo di ripetuti episodi di porpora; **d**) manifestazione vasculitica grave; **e**) ampia ulcera cutanea

Ferri C. Orphanet J Rare Dis 2008

FIGURA 2 Glomerulonefrite crioglobulinemica



Muchtar E, et al. Blood 2017

da lieve a grave e un interessamento distrettuale o sistemico (7).

La scoperta di HCV e del suo ruolo patogenetico nella vasculite crioglobulinemica ha permesso un trattamento eziologico per controllare e in molti casi risolvere le manifestazioni cliniche, associando la terapia antivirale all'uso di farmaci immunosoppressori nelle forme più gravi e rapidamente progressive.

I trattamenti immunosoppressivi tuttavia possono comportare importanti effetti collaterali in pazienti con infezione virale cronica parzialmente controllata dalla risposta immunitaria. L'efficacia di una terapia eziologica si è dimostrata evidente sin dall'era dei primi trattamenti dell'epatite da HCV con l'interferone alfa più o meno associato alla ribavirina. Queste terapie, oltre a bassa efficacia antivirale ed un alto tasso di recidive, erano gravate da una serie di problematiche come l'insorgenza di fenomeni autoimmuni, che potevano portare a peggioramento clinico delle manifestazioni crioglobulinemiche, quali ulcere cutanee e neuropatia periferica (8).

Nei casi in cui si rilevavano controindicazioni per comorbidità, stadio avanzato della malattia di fegato o il rischio di fenomeni autoimmuni, l'unico trattamento allora disponibile era limitato dalla possibilità di successive riattivazioni. Gli inibitori di NS3/NS4A boceprevir e telaprevir, comunque somministrati in associazione con peginterferone e ribavirina, hanno aumentato l'efficacia antivirale ma con importanti effetti collaterali.

L'avvento dei nuovi antivirali ad azione diretta (DAA), dapprima sofosbuvir in associazione con ribavirina, successivamente i trattamenti di combinazione mirati a diverse fasi del ciclo replicativo virale e, più recentemente, la disponibilità di antivirali utilizzabili in pazienti con insufficienza renale, ha portato ad un radicale miglioramento dell'efficacia terapeutica (9, 10), allargandone l'indicazione a pazienti prima difficilmente trattabili.

Tale nuovo scenario ha determinato un impatto molto positivo sulla crioglobulinemia HCV correlata e le sue complicanze.

Il trattamento eziologico permette di controllare e risolvere le manifestazioni cliniche nei pazienti con vasculite crioglobulinemica

Sindrome crioglobulinemica HCV correlata e terapia antivirale con interferone e ribavirina

La correlazione tra risposta sostenuta antivirale e risoluzione della crioglobulinemia asintomatica e sintomatica e peggioramento clinico è risultata evidente già col trattamento con peginterferone (PegIFN) e ribavirina (Rbv) e prima ancora con interferone non peghilato, pur con le limitazioni sopra descritte, prima fra tutte un'efficacia compresa tra il 25 e il 65% (9, 10).

In alcuni casi si assisteva a remissione di manifestazioni vasculitiche anche in assenza di risposta antivirale, probabilmente per l'effetto anti-proliferativo dell'interferone (11), tuttavia la risposta clinica nei pazienti con complicanze neurologiche e danno renale era insoddisfacente (12, 13).

Gli studi sono spesso stati condotti su piccole casistiche e con periodi di osservazione post-trattamento limitati nel tempo, in una patologia caratterizzata da periodi di remissione e successiva riattivazione spontenee. Pochi gli studi randomizzati controllati (RCT).

Una revisione della *Cochrane Collaboration* sull'efficacia del trattamento con interferone e ribavirina nella polineuropatia sensitivo-motoria da vasculite crioglobulinemica HCV correlata, ha identificato solo 4 studi clinici randomizzati; pur dimostrando una maggiore efficacia del trattamento rispetto a rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD19 che determina una deplezione dei linfociti B, non risultava conclusiva per *bias* di diversa natura nei 4 studi selezionati (14). Uno studio italiano ha protratto il periodo di osservazione da 3 ai 10 anni in pazienti con crioglobulinemia mista sia asintomatica sia sintomatica, includendo anche un gruppo di controllo senza crioglobulinemia (11). All'analisi multivariata la crioglobulinemia rappresentava un fattore di mancata risposta virologica; vi era tuttavia una stretta correlazione tra la risposta virologica in 38/121 pazienti con crioglobulinemia sintomatica, e la risoluzione dei sintomi a lungo termine in 36 pazienti (solo 2 pazienti non mostravano miglioramento clinico). I risultati evidenziavano l'effetto positivo della *clearance* virale sulla vasculite e sui sintomi anche a lungo termine, e quindi la necessità di trattamenti antivirali sempre più efficaci per ottenere questi risultati nel maggior numero di pazienti.

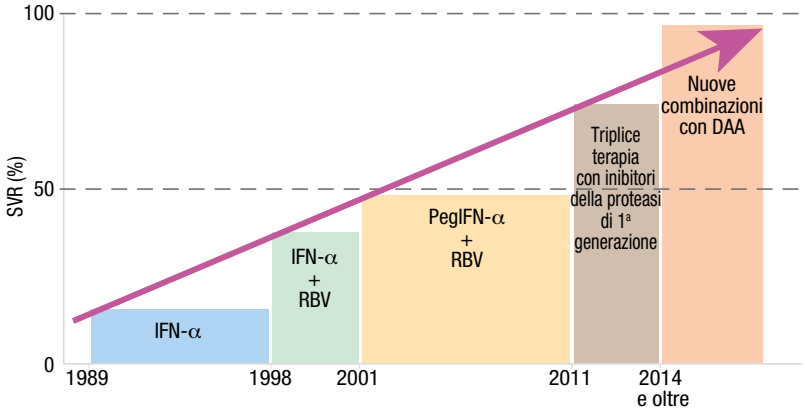
Già l'impiego di PegIFN e Rbv ha evidenziato un effetto positivo della clearance virale su vasculite e risoluzione dei sintomi a lungo termine

Sindrome crioglobulinemica HCV correlata e terapia antivirale con boceprevir e telaprevir

I primi antivirali diretti utilizzati in clinica sono stati gli inibitori di prima generazione della proteasi di HCV, boceprevir e telaprevir. Il trattamento era condotto in associazione con interferone peghilato e ribavirina; questa triplice terapia ha portato a un aumento dell'efficacia antivirale al prezzo tuttavia di effetti collaterali frequenti, anche gravi in alcuni casi (15).

Anche nei pazienti con vasculite crioglobulinemica la triplice terapia ha portato a un miglioramento dei tassi di risposta antivirale sostenuta (16, 17). Uno studio di coorte prospettico su 30 pazienti con vasculite crioglobulinemica dimostrava una significativa associazione tra l'effetto antivirale ottenuto in 20 pazienti, i livelli di crioglobuline e

FIGURA 3 Il progresso del trattamento dell'epatite cronica da HCV



Baid-Agrawal S, et al. Am J Transplant 2014

la risposta clinica, ma al costo di severi effetti collaterali (in 14 pazienti trattati) che hanno comportato la necessità di emotrasfusioni, eritropoietina e fattori di crescita per i granulociti (16). Un altro studio di coorte prospettico con 23 pazienti (18) dimostrava una correlazione significativa tra cinetica virale e crioglobuline oltre a una significativa riduzione di porpora, artralgie e proteinuria con la terapia; non era tuttavia significativo l'effetto misurato per la polineuropatia. Anche in questo studio gli effetti collaterali di grado severo erano frequenti, presenti nel 43% dei casi e tali da costringere l'interruzione del trattamento in un terzo dei casi.

Studi recenti dimostrano l'efficacia della terapia con DAA nel paziente con crioglobulinemia e sulle manifestazioni extraepatiche della sindrome crioglobulinemica

Sindrome crioglobulinemica HCV correlata e terapia antivirale con DAA

Gli antivirali ad azione diretta rappresentano la terapia ideale per la loro efficacia, che ha ormai superato il 90% indipendentemente dal tipo di trattamento basato sull'associazione di molecole attive su due o tre fasi del ciclo replicativo di HCV, e per l'ottimo profilo di tollerabilità (Figura 3) (19). In particolare non vi è più attivazione dei fenomeni autoimmunitari dovuti all'interferone e non vi sono più limitazioni dovute allo stadio di malattia epatica o altre comorbidità.

Gli studi registrativi che hanno arruolato grandi numeri di pazienti, come paziente *difficile* hanno principalmente preso in considerazione il paziente *cirrotico*, escludendo altre problematiche associate all'infezione da HCV, come l'interessamento vasculitico crioglobulinemico e l'insufficienza renale.

Solo negli ultimi due anni sono stati condotti studi di efficacia della terapia antivirale nel paziente con crioglobulinemia e sulle manifestazioni extraepatiche della sindrome crioglobulinemica, ed altri studi sono in corso di

TABELLA 1

Risposta clinica della vasculite crioglobulinemica al trattamento con DAA

		Settimana 24			Settimana 36 (SVR 12-24)		
Sintomi	Basale n	Scomparsa n (%)	Miglioramento n (%)	Persistenza n (%)	Scomparsa n (%)	Miglioramento n (%)	Persistenza n (%)
Porpora	31	31 (100)	_	_	31 (100)	_	_
Artralgie	26	26 (100)	_	_	26 (100)	_	_
Neuropatia periferica	21	2 (9.5)	17 (80.1)	2 (9.5)	8 (38.1)	11 (52.4)	2 (9.5)
Ulcere cutanee	7	7 (100)	_	_	7 (100)	_	_
Interessamento renale	5	2 (40)	1 (20)	2 (40)	3 (60)	1 (20)	1 (20)
Miocardite	1	1 (100)	_	_	1 (100)	_	_
Interessamento intestinale	1	1 (100)	_	_	1 (100)	_	_

Saadoun D, et al. Gastroenterology 2017

pubblicazione. Il quadro emergente è di grande interesse e risponde alle nuove aspettative anche per questa condizione clinica, con importante impatto sulla qualità della vita dei pazienti e sulle risorse economiche disponibili in quanto, ai costi del trattamento antivirale, si contrappone il risparmio dovuto alla riduzione di terapie immunosoppressive, plasmaferesi e ospedalizzazioni (20).

Nello studio VASCUVALDIC 24 pazienti sono stati trattati con sofosbuvir e ribavirina per 24 settimane, metà di essi con cirrosi epatica, tutti con manifestazioni da crioglobulinemia che includevano porpora e neuropatia periferica, ulcere cutanee, artralgie e glomerulonefrite. Nell'87% dei pazienti si è ottenuta una completa risposta clinica della vasculite a 24 settimane dalla fine del trattamento, con riduzione significativa dei livelli di crioglobuline e consensuale aumento dei livelli di complemento (C4) (21). In una serie retrospettiva di 12 pazienti (50% con cirrosi epatica) con vasculite crioglobulinemica trattati con un regime basato su sofosbuvir (4 pazienti anche con rituximab) si

I dati disponibili suggeriscono che il trattamento antivirale può rappresentare la strategia terapeutica principale in questi pazienti

TABELLA 2

Strategie terapeutiche della crioglobulinemia mista HCV correlata

Era Interferone + Ribavirina	
Asintomatica	Monitoraggio
Moderata-lieve (porpora, astenia, artralgie, neuropatia sensitivo motoria lieve)	Bassi dosaggi di immunosoppressori ± dieta a basso contenuto antigenico
Moderata-severa (ulcere cutanee, glomerulonefrite)	PegIFN/Rbv, immunosoppressori
Severa-rapidamente progressiva (glomerulonefrite, neuropatia sensitivo motoria, vasculite sistemica)	Plasmaferesi + immunosoppressori o rituximab
Era "Interferon free"	
Asintomatica	DAA
Moderata-lieve (porpora, astenia, artralgie, neuropatia sensitivo motoria lieve)	DAA
Moderata-severa (ulcere cutanee, glomerulonefrite)	DAA
Severa-rapidamente progressiva (glomerulonefrite, neuropatia sensitivo motoria, vasculite sistemica)	DAA, plasmaferesi + immunosoppressori o rituximab

è ottenuta la riduzione dei livelli di crioglobuline nell'89% dei casi (22).

Uno studio italiano ha valutato una coorte di 44 pazienti (39% con cirrosi epatica) anche in questo caso trattati con sofosbuvir, con risposta virologica e clinica nel 100% accompagnata da una caduta dei valori di criocrito dal 7,2% all'1,8% (23).

Un altro studio retrospettivo, che includeva anche trattamenti con interferone e DAA (sofosbuvir, telaprevir, boceprevir), in pazienti con crioglobulinemia sintomatica (18 pazienti) e asintomatica (65 pazienti), ha mostrato ottima risposta virologica ma insoddisfacente risultato sui sintomi della vasculite, con miglioramento delle lesioni cutanee nel 39% dei casi e solo nell'11% della neuropatia e della funzionalità renale; in 4 pazienti è stato osservato anche peggioramento della vasculite (24).

Tre studi prospettici pubblicati nel 2017 hanno confermato l'efficacia del trattamento con DAA in termini di risposta antivirale e clinica relativa alla vasculite crioglobulinemica. Due studi hanno valutato la risposta solo in pazienti con vasculite (25, 26), il terzo in un gruppo con crioglobulinemia sintomatica e asintomatica (27). In due studi la risposta clinica, intesa come miglioramento del danno di tutti gli organi interessati senza ripresa di malattia, ha avuto luogo in 37/41 (90%) (25) (Tabella 1) e in 24/27 (89%) pazienti (26).

Negli stessi studi veniva valutato il fenotipo dei linfociti B e T circolanti, dimostrando che il trattamento e la risposta clinica si associavano a una riduzione dei linfociti T ad attività proinfiammatoria e dei linfociti B memoria con un consensuale aumento della risposta immune regolatoria, testimoniata da una maggiore frequenza di lin-

fociti T regolatori (FoxP3+). Nel terzo studio la risposta clinica si otteneva nel 71% dei pazienti (25/35 pazienti con crioglobulinemia sintomatica); in questo studio circa la metà dei pazienti al momento dell'arruolamento era in trattamento immunosoppressivo (corticosteroidi o rituximab), a differenza dei precedenti dove solo due pazienti erano in trattamento con rituximab.

In conclusione, anche se gli studi condotti con DAA riguardano ancora un piccolo numero di pazienti, i dati disponibili suggeriscono che il trattamento antivirale può rappresentare la strategia terapeutica principale, limitando l'uso di immunosoppressori ai casi di maggiore gravità (Tabella 2). L'obiettivo del prossimo futuro sarà trattare anche i pazienti HCV asintomatici, che rimangono comunque a rischio di sviluppare nel tempo problematiche extraepatiche.

Bibliografia

1. WHO Hepatitis C. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/
2. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis 2008; 3:25.
3. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum 1999;42:2204-12.
4. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. Blood 2017;129:289-298.
5. Shiffman ML, Gunn NT. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health. Liver Int 2017;37 (Suppl 1):13-18.
6. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, et al. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. Arthritis Rheum 2011;63:1748-57.
7. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia vasculitis. Am J Med 2015;128:950-5.
8. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. Arthritis Rheum 2006;54:3696-706.
9. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. Lancet 2015;385(9973):1124-35.
10. Ward JW, Mermin JH. Simple, effective, but out of reach? Public health implications of HCV drugs. N Engl J Med 2015;373:2678-80.
11. Gragnani L, Fognani E , Piluso A, et al. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. Hepatology 2015;61:1145-53.
12. Calabrese LH, Cacoub PP . For patients with rheumatic disease and hepatitis C infection: the end of interferon. RMD Open 2015;1(1):e000008.
13. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. Blood 2010;116:343-53.
14. Benstead TJ, Chalk CH, Parks NE. Treatment for cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus infection. Cochrane Database Syst Rev 2014;(12):CD010404.
15. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC)-NCT01514890. J

La terapia antivirale nei pazienti con crioglobulinemia HCV correlata

Punti fermi e questioni aperte

Il ruolo patogenetico di HCV è il razionale per l'impiego della terapia antivirale nella vasculite crioglobulinemica

Il radicale miglioramento di efficacia e sicurezza con i DAA consente di allargare il trattamento antivirale ai pazienti con sindrome crioglobulinemica, prima difficilmente trattabili

L'impiego dei DAA limita l'uso di immunosoppressori ai casi di maggior gravità e rende possibile trattare i pazienti asintomatici comunque a rischio di sviluppare manifestazioni extraepatiche

Hepatol. 2013;59:434-41.

16. Saadoun D, Rigon MR, Pol S, et al. PegIFNα/ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. J Hepatol 2015;62:24-30.
17. Virlogeux V, Pradat P, Bailly F, et al. Boceprevir and telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C: virological efficacy and impact on kidney function and model for end-stage liver disease score. J Viral Hepat 2014;21:e98–e107.
18. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, et al. Peg-IFNα/ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. Ann Rheum Dis 2014;73:831-7.
19. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: what's new? Am J Transplant 2014;14:2206-20.
20. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, et al. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis treatment: from interferon-based to direct acting antivirals era. Liver Int 2017 May 3. [Epub ahead of print]
21. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. Ann Rheum Dis 2016;75:1777-82.
22. Sise ME, Bloom AK, Wisocky JL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. Hepatology 2016;63:408-417.
23. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Hepatology 2016;64:1473-1482.
24. Emery JS, Kuczynski M, La D, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia. Am J Gastroenterol 2017 Mar 14. [Epub ahead of print].
25. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. Gastroenterology 2017 Mar 10. [Epub ahead of print].
26. Comarmond C, Garrido M, Pol S, et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. Gastroenterology 2017 Mar 5. [Epub ahead of print].
27. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:575-583.

I linfomi HCV correlati dal punto di vista epidemiologico, biologico e terapeutico

Il virus dell'epatite C (HCV, *Hepatitis C virus*) è stato associato ad un ampio spettro di manifestazioni extraepatiche. A causa della linfotropismo di HCV, alcune malattie linfoproliferative come la crioglobulinemia mista (MC, *Mixed Cryoglobulinemia*) ed i linfomi non-Hodgkin a cellule B (B-NHL, *B-cell non-Hodgkin's lymphomas*) sono state collegate al virus.

Negli ultimi 20 anni, numerosi studi biologici ed epidemiologici, oltre ad osservazioni terapeutiche, hanno fornito prove concrete a favore dell'associazione tra HCV e B-NHL. In particolare, l'HCV è stato associato a B-NHL indolenti, specialmente a quelli originati dalla zona marginale, nonché a linfomi aggressivi, soprattutto al linfoma B diffuso grandi cellule (DLBCL, *Diffuse Large B-cell Lymphoma*). Più recentemente, studi interventistici hanno dimostrato che nei pazienti HCV positivi affetti da linfoma indolente, l'eradicazione dell'HCV con trattamento antivirale induce direttamente la regressione del linfoma, fornendo un forte argomento a favore di un legame causale tra HCV e linfoproliferazione (1).

Epidemiologia

Diversi studi epidemiologici sono stati condotti a partire dagli anni '90 per indagare il legame tra HCV e linfoma. Questi studi, condotti a volte sulla base di numero relativamente limitato di casi, hanno suggerito un significativo aumento del rischio di sviluppare un linfoma nei soggetti HCV positivi, soprattutto nei paesi con alta prevalenza di infezione da HCV, come l'Italia, l'Egitto ed il Giappone.

Nel 2003 una meta-analisi ha valutato 48 studi (5.542 pazienti) con una prevalenza media dell'infezione da HCV pari al 13%. In 10 studi caso-controllo esaminati, la prevalenza dell'epatite C in B-NHL era del 17% ed era del 1,5% nei soggetti sani (OR = 10,8) (2). In una meta-analisi aggiornata su 15 studi caso-controllo, il rischio relativo di linfoma tra i soggetti HCV positivi è risultato essere intorno a 2. Nel complesso, la frazione di linfomi attribuibili a infezione da HCV varia per area geografica, raggiungendo il 10% nei paesi ad alta endemia (3).

Una limitazione importante di questi studi era la difficoltà di stabilire una chiara correlazione tra HCV e istotipi specifici di linfoma. Nello studio Epilymph, i sottotipi associati con l'infezione da HCV sono risultati il DLBCL, il linfoma della zona marginale (MZL, *Marginal Zone Lymphoma*) ed il linfoma linfoplasmacitico (LPL, *Lymphoplasmacytic Lymphoma*) (4). Inoltre, il consorzio InterLymph, con sede in Europa, Nord America e Australia, ha condotto uno studio caso-controllo sui dati di 7 studi precedenti: tra i 4.784 casi di LNH e 6.269 controlli, l'infezione da HCV è stata rilevata nel 3,6% dei casi di LNH e 2,7% dei controlli (5). I risultati di una recente meta-analisi sono riportati nella figura 1.

HCV e linfomi indolenti

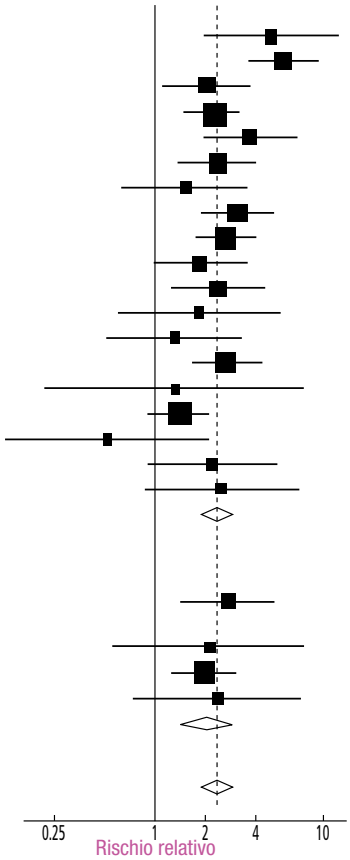
Diversi studi clinico-patologici hanno valutato l'associazione dell'infezione da HCV con specifici sottotipi di linfoma indolente. In particolare, l'associazione con l'infezione da HCV è stata particolarmente caratterizzata in MZL. Molti agenti infettivi sono stati coinvolti nella patogenesi di

HCV è associato soprattutto allo sviluppo di linfomi indolenti della zona marginale e linfomi aggressivi come il linfoma B diffuso a grandi cellule

FIGURA 1

Rischio di sviluppare un linfoma nei soggetti HCV positivi

Studio	Casi HCV+/ HCV- (osservati)	Controlli HCV+/ HCV- (attesi)	RR	IC95%
Zuckerman, 1997 (Stati Uniti)	29/94	6/108	4.98	1.96-12.65
Vallisa, 1999 (Italia)	65/110	32/318	5.87	3.65-9.44
Mizorogi, 2000 (Giappone)	17/117	34/482	2.06	1.11-3.82
Pioltelli, 2000 (Italia)	48/252	66/781	2.25	1.51-3.35
Montella, 2001 (Italia)	28/83	17/209	3.70	1.90-7.20
Imai, 2002 (Giappone)	23/164	(10)	2.39	1.41-4.05
Kim, 2002 (Corea Sud)	7/207	19/846	1.51	0.63-3.62
Mele/Bianco, 2003/2004 (Italia)	83/447	22/374	3.16	1.93-5.15
Cowgill, 2004 (Egitto)	94/126	52/170	2.70	1.80-4.05
Engels, 2004 (Stati Uniti)	32/781	14/670	1.89	1.00-3.57
Iwata, 2004 (Giappone)	15/117	29/539	2.38	1.24-4.57
Morton, 2004 (Stati Uniti)	8/456	5/529	1.86	0.60-5.77
Sève, 2004 (Francia)	6/206	20/954	1.31	0.51-3.37
Talamini, 2004 (Italia)	44/181	45/459	2.64	1.62-4.30
Vajdic, 2006 (Australia)	3/594	2/520	1.32	0.22-7.92
Nieters, 2006 (Europa)	43/1304	41/1747	1.40	0.91-2.17
Sonmez, 2007 (Turchia)	3/106	28/523	0.53	0.13-2.16
Schollkopf, 2008 (Danimarca, Svezia)	20/2333	7/1849	2.20	0.90-5.38
Spinelli, 2008 (Canada)	19/776	5/692	2.57	0.89-7.42
Tutti studi caso-controllo	584/8454	454/11770	2.40	1.96-2.95
Test di eterogeneità tra studi caso-controllo: χ^2 (18df) = 33.65; P = 0.014				
Studi di coorte				
Rabkin, 2001 (Stati Uniti)	0/57 (osservati)	0/95 (attesi)	2.72	1.46-5.05
Oshawa, 1999 (Giappone)	(4)	(1.9)	2.10	0.57-7.74
Duberg, 2005 (Svezia)	(24)	(12)	1.98	1.27-3.09
Ulcikas Yood, 2007 (Stati Uniti)	(3)	(0.8)	2.36	0.74-7.53
Tutti studi di coorte	(31)	(14.8)	2.03	1.37-3.02
Test di eterogeneità tra studi di coorte: χ^2 (2df) = 0.08; P = 0.961				
Tutti			2.30	1.83-2.88
Test di eterogeneità per disegno dello studio: χ^2 (1df) = 0.54; P = 0.462				



Pozzato G, et al. World Journal of Hepatology 2016

specifici tipi di linfoma della zona marginale: *Helicobacter pylori* nel linfoma gastrico del MALT, *Borrelia burgdorferi* per il linfoma cutaneo del MALT, *Chlamydophila psittaci* per linfoma MALT dell'orbita, *Campylobacter jejuni* per il linfoma intestinale del MALT (6). In questi scenari clinici, l'eliminazione dell'agente infettivo dopo la terapia antimicrobica può portare ad una regressione del linfoma.

Anche la stimolazione cronica da HCV può giocare un ruo-

lo nello sviluppo di un sottogruppo di casi di MZL; tuttavia, il ruolo di HCV nella linfomagenesi può riflettere differenze geografiche, considerando la relativamente alta prevalenza in alcune serie di MZL e la rarità dei casi HCV positivi in altre. Il linfoma splenico della zona marginale (SMZL, *Splenic Marginal Zone Lymphoma*) è un linfoma indolente, che rappresenta meno del 2% di tutti i LNH. In un'ampia serie italiana, la sierologia HCV era positiva nel 19% dei casi (7). Nel 2005, autori francesi hanno descritto 18 pazienti con linfoma splenico a linfociti villosi ed infezione da HCV; tutti i pazienti presentavano crioglobulinemia mista (sintomatica in 13); questi casi di linfoma splenico a linfociti villosi potrebbero appartenere allo spettro di disturbi linfoproliferativi indotti da crioglobulinemia mista associata ad HCV (8). Il linfoma del MALT (gastrico e non-gastrico) rappresenta circa l'8% di tutti i LNH; è malattia tipicamente indolente dell'età medio-avanzata; la malattia diffusa è presente in quasi un terzo dei casi. Tre sedi particolari di linfoma MALT hanno mostrato una prevalenza elevata di infezione da HCV: ghiandole salivari, cute ed annessi ed orbita (9). Una peculiare presentazione è quella dei linfomi extranodali del MALT del sottocute: dal punto di vista clinico, l'aspetto benigno di queste lesioni *lipoma-like* ed il loro comportamento indolente può risultare in un ritardo nella diagnosi corretta (10).

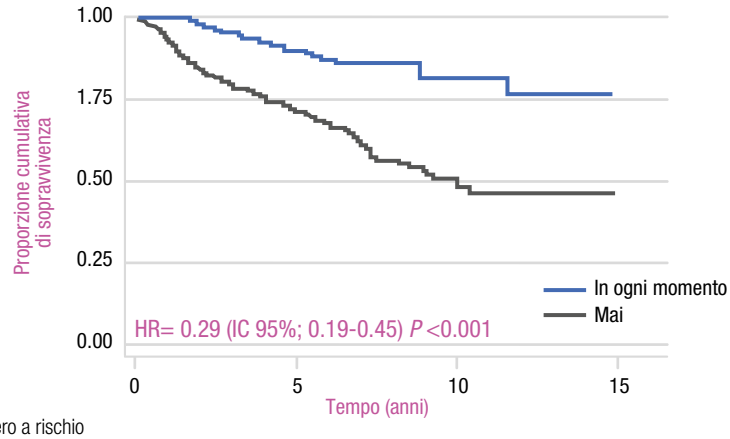
HCV e linfoproliferazione

I meccanismi della linfoproliferazione nei soggetti con infezione da HCV non sono univoci; molti modelli sono stati proposti e possono non essere mutualmente esclusivi. Il ruolo di HCV nella linfomagenesi può essere correlato alla stimolazione antigenica cronica, analogamente allo sviluppo del linfoma gastrico del MALT indotto da *Helicobacter pylori*. In modo analogo, l'infezione cronica da HCV può sostenere un'evoluzione *multi-step* da crioglobulinemia ad un linfoma a basso grado/indolente fino ad un linfoma ad alto grado/aggressivo. Durante questo processo, l'indipendenza dalla stimolazione antigenica si può sviluppare a causa di ulteriori aberrazioni genetiche. Per quanto riguarda la stimolazione antigenica, la componente monoclonale in corso di MC è spesso IgM con attività di fattore reumatoide; ciò rispecchia l'espansione di una popolazione linfocitaria clonale di linea B non solo nel midollo osseo, ma anche nei follicoli epatici. Anche la proteina E2 dell'*envelope* può svolgere un ruolo nella linfomagenesi, interagendo con il CD81, presente anche sulla superficie delle cellule B, abbassando la soglia e portando ad un'attivazione policlonale delle cellule B. Un ruolo nello sviluppo delle malattie linfoproliferative HCV correlate potrebbe essere svolto anche da alterazioni cromosomiche: per esempio, la crioglobulinemia con o senza linfoma è caratterizzata dalla traslocazione t(14;18) con conseguente sovraespressione della proteina antiapoptotica BCL-2 (11). È stato anche dimostrato che le cellule infette da HCV mostrano una maggiore frequenza di mutazione in alcuni geni, quali la catena pesante dell'immunoglobulina, BCL-6, p53, e beta-catenina (12).

Il rischio di sviluppare linfoma nei soggetti HCV positivi aumenta nei paesi ad alta prevalenza di infezione da HCV

FIGURA 2

Sopravvivenza globale dei pazienti con linfoma indolente HCV-associato in base al trattamento antivirale (serie italiana)



Numero a rischio				
In ogni momento	225	102	32	6
Mai	465	153	33	9

Arcaini L, et al. Ann Oncol 2014

La terapia antivirale nei linfomi indolenti

A partire dall'inizio degli anni 2000, molti studi hanno dimostrato che la terapia antivirale deve essere considerata come l'approccio di prima linea standard nei linfomi indolenti HCV-associati quando non vi è necessità immediata di trattamento convenzionale. L'avvento dei nuovi farmaci ad azione diretta rende questa strategia ancora più attraente.

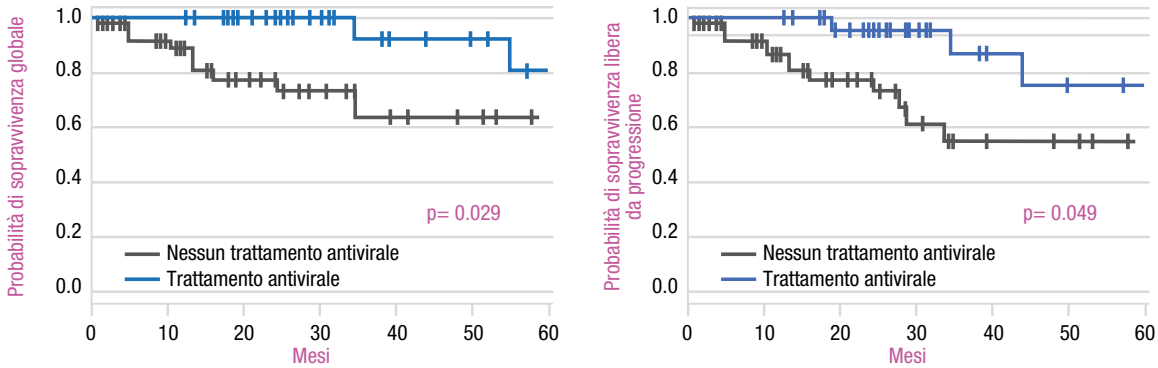
E' dimostrato che la risposta ematologica nei pazienti con linfoma indolente è associata all'eradicazione di HCV

Trattamento antivirale nell'era dell'interferone

Nel 2002 *Hermine e coll.* hanno pubblicato i dati sull'uso della terapia antivirale per i linfomi indolenti HCV correlati; nello specifico 9 pazienti con linfoma splenico a linfociti villosi sono stati trattati con interferone (1). Oltre alla risposta virologica, la terapia antivirale è stata in grado di indurre una risposta completa del linfoma in 7 pazienti su 9. L'aggiunta successiva di ribavirina è stata in grado di ottenere la *clearance* del virus ed una risposta ematologica completa ed una parziale. Al contrario, nessuna risposta del linfoma è stata rilevata nel gruppo di confronto di 6 pazienti HCV negativi con linfoma splenico trattati con interferone, suggerendo che l'attività antivirale e non l'attività anti-proliferativa dell'interferone può essere considerata responsabile della regressione del linfoma. Un successivo studio multicentrico italiano è stato condotto sui linfomi indolenti trattati con terapia antivirale: 12 pazienti HCV positivi con vari tipi di linfoma indolente hanno ricevuto peginterferone e ribavirina. Nel complesso, 9 pazienti sia con linfoma della zona marginale sia con altri istotipi non marginali hanno raggiunto una risposta (7 risposte complete e 2 parziali, risposta globale del 75%). Di rilievo è il riscontro di una stretta correlazione tra eradicazione HCV e risposta del linfoma (13). La più ampia serie di linfomi indolenti HCV-as-

FIGURA 3

Sopravvivenza globale e libera da progressione dei pazienti con linfoma indolente HCV-associato in base al trattamento antivirale (serie francese)



Michot JM, et al. Am Journal Hematology 2014

sociati trattati con terapia antivirale è stata riportata nel 2014 dalla Fondazione Italiana Linfomi (FIL) (14). Su oltre 700 pazienti è stato osservata una migliore sopravvivenza globale superiore nei pazienti trattati con terapia antivirale in qualsiasi momento rispetto ai pazienti mai trattati. Un trattamento di prima linea con interferone o con peginterferone è stato somministrato a 100 pazienti con linfoma indolente con malattia asintomatica. La terapia antivirale ha indotto una risposta virologica in un'alta percentuale di pazienti (80%), mentre una risposta del linfoma è stata ottenuta nel 77% (44% risposte complete e 33% risposte parziali). In particolare, la risposta del linfoma è risultata essere strettamente associata alla risposta virologica (p = 0,003). I pazienti che hanno risposto hanno mantenuto risposte durature (durata mediana della risposta 33 mesi). Con un follow-up mediano di 3,6 anni, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale a 5 anni erano rispettivamente del 63% e 92%, con solo 2 pazienti deceduti a causa di progressione del linfoma (Figura 2). Questi risultati sono stati ulteriormente consolidati da una recente meta-analisi (15): tra 254 pazienti inclusi nell'analisi, il tasso di risposta ematologica complessiva dopo tera-

La sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione aumentano significativamente nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento antivirale rispetto ai non trattati

TABELLA 1

Caratteristiche di 46 pazienti con malattie linfoproliferative associate ad infezione da HCV e trattati con DAA

	N	(%)
Età (anni), mediana (range)	59 (40 - 78)	-
Maschi/femmine	18/28	39/61
Linfomi della zona marginale	37	80
Splenico	17	37
Nodale	1	2
Extranodale	15	33
Leucemico	4	9
Altri	5	11
Leucemia linfatica cronica	4	9
Stadio di Ann Arbor III-IV	35/42	83
Sintomi B	6	13
ECOG $\geq$ 2	1	2
Emoglobina <12 g/dl	14/45	31
Piastrine <100 x 10^9/L	10/45	22
LDH elevato	10/40	25
β2-microglobulina elevata	20/26	77
Albumina < 3.5 g/dl	6/40	15
Genotipo HCV		
1	29	63
2	12	26
3	3	7
4	2	4
DAA		
Regimi con sofosbuvir	39	85
Altri	7	15

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: lattato deidrogenasi

Arcaini L, et al. Blood 2016

pia antivirale è stata del 73% (IC 95% 67-78%).

È interessante notare che le risposte complessive sono state significativamente più alte nei pazienti che hanno ottenuto una risposta virologica rispetto a coloro che non sono riusciti a eliminare il virus (83% vs 53%, p = 0,0002), ribadendo la stretta relazione tra risposta virologica e la risposta del linfoma. I ricercatori francesi hanno perseguito un'altra strategia per migliorare i risultati: la combinazione di terapia antivirale con rituximab. Nella loro studio prospettico osservazionale ANRS Lympho-C, 14 pazienti HCV positivi con linfoma della zona marginale sono stati trattati con peginterferone e ribavirina, ottenendo una risposta complessiva del 79% (8 risposte complete e 3 risposte parziali), mentre 4 infusioni settimanali di rituximab sono state aggiunte in 8 pazienti con elevata massa tumorale, ottenendo risultati incoraggianti (3 risposte complete e 5 parziali; risposta globale del 100%) (16). Considerando l'endpoint più rilevante nel linfoma, cioè la sopravvivenza globale, la terapia antivirale adottata in qualsiasi momento durante la vita del paziente (cioè come prima linea o come successiva linea di terapia) è in grado di influenzare favorevolmente la prognosi a lungo termine dei pazienti con linfomi indolenti associati ad HCV, riducendo significativamente il rischio di morte (Figura 3).

La risposta virologica sostenuta è stata raggiunta nel 98% dei pazienti con linfomi indolenti trattati con DAA senza interferone

Trattamento con gli agenti antivirali ad azione diretta

Come precedentemente discusso, la terapia antivirale basata sull'interferone induce una regressione del linfoma in quasi il 75% dei casi e la risposta ematologica è strettamente associata all'eradicazione dell'HCV.

A questo riguardo l'uso di regimi con agenti antivirali ad

TABELLA 2

Risposte ematologiche ai DAA nelle malattie linfoproliferative in base all'istotipo

	Risposta completa (n)	Risposta parziale (n)	Malattia stabile (n)
Tutti (n=46)	12	19	11
Linfomi della zona marginale (n=37)	11	16	6
Splenico (n=17)	4	7	5
Extranodale (n=15)	5	7	0
Nodale (n=1)	1	0	0
Leucemico (n=4)	1	2	1
Linfoma follicolare (n=2)	0	2	0
Linfoma linfoplasmocitico (n=2)	0	1	1
Linfoma a basso grado non ulteriomente specificato (n=1)	1	0	0
Leucemia linfatica cronica (n=4)	0	0	4

Arcaini L, et al. Blood 2016

azione diretta (DAA, *Direct-acting Antiviral Agents*) senza interferone consente di valutare la risposta ematologica senza il possibile effetto citotossico dell'interferone. Inoltre, i regimi con DAA solitamente inducono una rapida *clearance* dell'HCV-RNA, richiedono tempi più brevi di terapia (12 o 24 settimane) e sono caratterizzati da una somministrazione semplificata, migliore tollerabilità rispetto ai regimi basati sull'interferone. Le prime prove di potenziale efficacia dei DAA nei linfomi indolenti HCV positivi provengono da alcuni *case report* (17-21).

In uno studio internazionale, sono stati recentemente riportati i dati relativi a 46 pazienti affetti da linfoma indolente o leucemia linfatica cronica (CLL, *Chronic Lymphocytic Leukemia*) e infezione da HCV trattati con terapia antivirale senza interferone; 10 pazienti avevano precedentemente ricevuto chemioterapia e 12 un trattamento con interferone (22) (Tabella 1). La maggior parte dei pazienti (n=39) sono stati trattati con un regime basato su sofosbuvir, mentre 7 hanno ricevuto altre terapie anti-HCV. I DAA hanno mostrato un profilo di sicurezza eccellente, con un solo evento avverso di grado 3 (astenia); una risposta virologica sostenuta è stato ottenuta in tutti i pazienti tranne uno con cirrosi scompensata (98%). Considerando tutti i pazienti, la risposta complessiva (ORR, *Overall Response Rate*) era del 67% (completa nel 26%, parziale nel 41%). Quattro pazienti sono progrediti precocemente, durante (1 paziente) o entro 3 mesi dopo il completamento della terapia antivirale (3 pazienti). Tra i 45 pazienti che hanno ottenuto la risposta virologica, la regressione della malattia linfoproliferativa è stata del 73%, mentre l'unico paziente senza risposta virologica è progredito rapidamente. Considerando i diversi tipi istologici, la

Regressione della malattia linfoproliferativa è stata osservata nel 73% dei pazienti che avevano ottenuto la risposta virologica

ORR era del 73% nei MZL (incluso 69% nel linfoma splenico della zona marginale) e 44% nei sottotipi non-marginali (Tabella 2).

In particolare, nonostante la *clearance* del virus, nessuna risposta è stata registrata in 4 pazienti affetti da CLL. All'analisi univariata i livelli ridotti di emoglobina e l'interessamento linfonodale sono risultati associati alla mancata risposta, mentre la malattia extranodale e la presenza di una componente monoclonale sono correlati ad una maggiore possibilità di risposta. All'analisi multivariata la presenza della componente monoclonale è risultata significativamente associata con una maggiore probabilità di risposta. Dopo un follow up mediano di 8 mesi (*range* 2-30) dall'inizio della terapia antivirale, la sopravvivenza libera da progressione ad 1 anno era pari al 75%.

In conclusione, i primi dati a disposizione mostrano che la maggior parte dei pazienti con linfomi indolenti associati ad HCV, in particolare di origine dalla zona marginale, possano beneficiare di un trattamento antivirale; pertanto un trattamento anti-HCV è indicato in tutti i pazienti con linfoma indolente che non necessitano di un trattamento immediato.

Bibliografia

1. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:89-94.
2. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003;125:1723-32.
3. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:2078-85.
4. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. Gastroenterology 2006;131:1879-86.
5. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:451-8.
6. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. Blood 2006;107:3034-44.
7. Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? Blood. 2005;105:74-6.
8. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. Blood 2006;107:4643-9.
9. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Ann Oncol 2007;18:346-50.
10. Paulli M, Arcaini L, Lucioni M, et al. Subcutaneous 'lipoma-like' B-cell lymphoma associated with HCV infection: a new presentation of primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Ann Oncol 2010;21:1189-95.
11. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas.

I linfomi HCV correlati dal punto di vista epidemiologico, biologico e terapeutico

Punti fermi e questioni aperte

L'associazione tra HCV e linfomi non-Hodgkin a cellule B è provata da numerosi studi biologici ed epidemiologici, e da osservazioni terapeutiche

La terapia antivirale nel paziente con linfoma influenza la prognosi nel lungo termine, riducendo significativamente il rischio di morte

Il trattamento anti-HCV è indicato nei pazienti con linfoma indolente, in particolare della zona marginale, che non necessitano di trattamento immediato

Ann Intern Med 2002;137:571-80.

12. Machida K, Cheng KT, Sung VM, et al. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:4262-7.
13. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. J Clin Oncol 2005;23:468-73.
14. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. Ann Oncol 2014;25:1404-10.
15. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Bankov K, et al. The anti-lymphoma activity of antiviral therapy in HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas: a meta-analysis. J Viral Hepat 2016;23:536-44.
16. Michot JM, Canioni D, Driss H, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. Am J Hematol 2015;90:197-203.
17. Rossotti R, Travi G, Pazzi A, et al. Rapid clearance of HCV-related splenic marginal zone lymphoma under an interferon-free, NS3/NS4A inhibitor-based treatment. A case report. J Hepatol 2015;62:234-37.
18. Sultanik P, Klotz C, Brault P, et al. Regression of an HCV-associated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. Blood 2015;125:2446-47.
19. Carrier P, Jaccard A, Jacques J, et al. HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. Liver Int 2015;35:2222-27.
20. Hattori N, Ikeda H, Nakano H, et al. Curative effects for B-cell lymphoma accomplished by direct-acting antiviral agents of hepatitis C. Open Forum Infect Dis 2017;4(2):ofx 057.
21. Maciocia N, O'Brien A, Ardeshna K. Remission of follicular lymphoma after treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2016;375:1699-701.
22. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Blood 2016;128:2527-32.

Antivirali anti-HCV: profilo gestionale polifarmacologico

Dai contributi precedenti si evince come l'infezione cronica da HCV possa rappresentare un fattore indipendente di rischio per disordini immunitari diversi, ivi comprese alcune patologie neoplastiche del sistema linfatico e diverse forme di crioglobulinemia. Se è vero, come alcune osservazioni preliminari suggeriscono, che l'eradicazione dell'infezione da HCV possa di per sé rappresentare un intervento terapeutico definitivo anche in queste ed altre comorbidità associate alla presenza del virus, è anche vero che la terapia dell'infezione da HCV interviene in uno scenario in cui sono già operanti terapie continuative o comunque di lunga durata necessarie al controllo di queste comorbidità. Per quanto riguarda la terapia dei linfomi associati all'infezione da HCV, benché non siano del tutto delineati i protocolli di intervento da adottare con gli antivirali ad azione diretta (DAA) contro il virus, l'uso di quest'ultimi in concomitanza con le diverse misure antineoplastiche appare ormai una realtà in consolidamento. Quella che segue è una disamina delle eventuali criticità legate alle interazioni farmacologiche che possono insorgere con la terapia antivirale.

> La terapia anti-HCV interviene in un contesto di terapie continuative o comunque di lunga durata necessarie al controllo della crioglobulinemia o dei linfomi

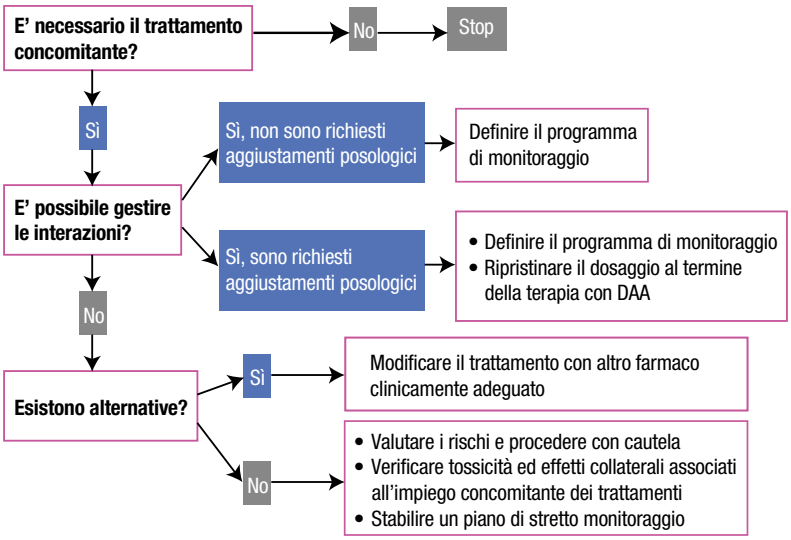
Antiistaminici

Sono i farmaci più numerosi in questo specifico ambito. Fra questi, l'astemizolo e la terfenadina rappresentano substrati significativi dell'isoezima CYP3A4, per cui, pur in assenza di dati clinici, se ne controindica l'uso in presenza di OBT/PTV-r e SMV (rischio di aritmie per eccesso di esposizione farmacocinetica dell'antiistaminico).

Non vi sono sostanziali controindicazioni per la loratadina ed il derivato desloratadina; metabolizzati in parte dal CYP3A4 e substrati della Pgp, pur in caso di aumento delle concentrazioni in presenza di ritonavir (RTV) i due antiistaminici presentano un indice terapeutico piuttosto elevato. In assenza di dati clinici un atteggiamento di vigilanza è comunque consigliabile.

Similmente è da considerarsi il profilo della bilastina per quanto riguarda la sua posizione di substrato della Pgp, in presenza di OBT/PTV-r, ovvero l'associazione viene ammessa senza riserve, così come per SOF, mentre in presenza di SMV, LDV/SOF, ELB/GZV, LDV/VEL e DCV, pur in assenza di dati clinici, l'associazione richiede cautela in funzione dell'attività di inibizione del trasportatore di membrana in oggetto da parte appunto di LDV, VEL, DCV, ELB e SMV, potenzialmente in grado di innalzare le concentrazioni dell'antiistaminico. La clorfenamina, substrato del CYP2D6, non presenta specifiche criticità con nessun DAA, benché l'inibizione dell'isoenzima da parte di RTV richieda, in assenza di dati clinici, un minimo di cautela. Siamo nell'ambito della nuova categoria classificativa delle interazioni da parte del sito dell'Università di Liverpool contraddistinta dal colore giallo (in aggiunta al verde, arancione e rosso), che sta ad indicare una ridotta possibilità di interazione, eventualmente di ridotta magnitudo. La fexofenadina è un substrato della Pgp e di un altro trasportatore di membrana, l'OATP1B1; nel caso di OBT/PTV-r l'effetto

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



dell'inibizione della Pgp ha mostrato scarsi effetti su un substrato già collaudato, la digossina, e pertanto, in considerazione dell'indice terapeutico della fexofenadina rispetto alla digossina non sembra esserci nulla di particolare da prevedere. Tuttavia, l'inibizione dell'OATP1B1 da parte di PTV non permette al momento di escludere interazioni significative, per cui la co-somministrazione va attuata con cautela. Cautela è da ritenersi valida per SMV e per DCV. Difenidramina e prometazina non presentano problemi di potenziali interazioni farmacologiche con i DAA. La cinnarizina infine, metabolizzata dagli isoenzimi 2C9, 1A1, 1A2 e 2A6, può far registrare una riduzione della propria efficacia in presenza di RTV, per l'attività induttrice di quest'ultimo sul CYP1A2 e sul CYP2C9.

Steroidi

Il prednisone, come quasi tutti gli steroidi è substrato del CYP3A4; con il suo uso cronico, occorre tener conto del fatto che nel caso di co-somministrazione di OBT/PTV-r o di 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. Valgono le stesse considerazioni per il metilprednisolone. La relativa omogeneità metabolica della classe degli steroidi propone simili considerazioni per la ciclesonide. Il desametazone è al tempo stesso substrato del CYP3A4 ed induttore dello stesso; in assenza di dati clinico-farmacologici occorre considerare, da una parte, il rischio di sovraesposizione del desametazone nel caso di co-somministrazione di OBT/PTV-r e SMV e, dall'altra, la possibilità che lo stesso determini una riduzione dell'esposizione farmacocinetica dei substrati dello stesso isoenzima, quali DCV,

La disponibilità dei DAA e le diverse strategie terapeutiche disponibili per le comorbidità rendono lo scenario di semplice gestione clinica

Occorre una revisione delle priorità terapeutiche e dell'eventuale sequenza degli interventi, considerando anche la possibilità del trattamento antivirale di durata ridotta

GZV/ELB e lo stesso OBT/PTV-r. 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 ne sconsiglia l'uso per la sua sensibilità all'azione inibitrice del RTV sull'isoenzima così come descritto per la budesonide ed il fluticasone (nell'area HIV sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing in co-somministrazione con RTV, secondaria al calo del cortisolo endogeno). Al momento, quindi, questa controindicazione si estende a OBT/PTV-r e parzialmente anche a SMV; in alternativa può essere proposto il beclometazone, metabolizzato nel plasma per via idrolitica ed estraneo ad eventuali influenze funzionali sul citocromo P450.

Antimetaboliti, Biologici, Oppioidi sintetici

L'azatioprina viene convertita a 6-mercaptopurina, che entra nel circuito metabolico delle purine, e pertanto risulta del tutto estranea a possibili interazioni con i DAA.

L'unica eccezione non riguarda i DAA ma l'eventuale impiego in associazione della ribavirina, in quanto 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. Il micofenolato subisce un iniziale metabolismo pre-sistemico ad acido micofenolico, è soggetto a re-circolo entero-epatico e viene quindi glucuronato dagli isoenzimi dell'UGT (UGT1A9 ed UGT2B7). Benché non vi siano studi clinici in proposito, viene consigliato il monitoraggio del micofenolato poiché RTV può intervenire con effetto inibente sul processo di glucuronazione. L'entità dell'interazione prevedibile, come accade nel caso dei substrati della glucuronazione, è tuttavia modesta. La ciclofosfamide viene metabolizzata a livello epatico ed attivata da diversi isoenzimi del citocromo P450 (CYP2A6, 2B6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C18, and 2C19), in particolare dall'isoenzima CYP2B6, fino alla formazione dei metaboliti attivi fosforamide ed acroleina. La ciclofosfamide induce il suo stesso metabolismo, per cui viene eliminata più rapidamente in seguito a somministrazioni ripetute. RTV è al tempo stesso inibitore del CYP3A4 ed induttore del CYP2C19, per cui, in assenza di dati clinici appare azzardato ipotizzare la natura dell'eventuale interazione; l'indifferenza metabolica di RTV con il CYP2B6 farebbe ritenere non elevate la probabilità di un'interazione significativa, tuttavia la natura del farmaco stimola prudenza.

Per l'ifosfamide, analogo della ciclofosfamide, l'inibizione del CYP3A4 da parte di RTV potrebbe portare alla riduzione della formazione del metabolite attivo, riducendo l'efficacia del farmaco. La meperidina viene soprattutto metabolizzata dal CYP2B6, e come nel caso di un altro substrato dello stesso isoenzima, il metadone, non sono da attendersi interazioni farmacologiche con i DAA. Il ri-

tuximab infine, strutturalmente un'immunoglobulina, non presenta potenziali problemi di interazioni metaboliche con i DAA; gli anticorpi monoclonali vengono probabilmente metabolizzati a partire da un processo di opsonizzazione a livello del sistema reticolo-endoteliale, e non appare prevedibile interazione metabolica con i DAA.

Conclusioni

Il perimetro medico preso in considerazione è forse di più semplice gestione rispetto ad altri per quanto riguarda la disponibilità dei DAA da una parte e per le diverse soluzioni strategiche e terapeutiche disponibili sul versante sia delle crioglobulinemie che dei linfomi associati all'infezione da HCV. La sensibilità di questi due disordini associati al ruolo stesso del virus HCV e quindi il cambio di obiettivo terapeutico che la disponibilità dei DAA anti-HCV oggi permette inducono ad una revisione sia delle priorità terapeutiche che dell'eventuale sequenza degli interventi.

La riduzione della durata della terapia anti-HCV, che oggi si avvia ad otto settimane di trattamento, semplifica ulteriormente la gestione di questo come di altri scenari di comorbidità.

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, Sofosbuvir/Velpatasvir

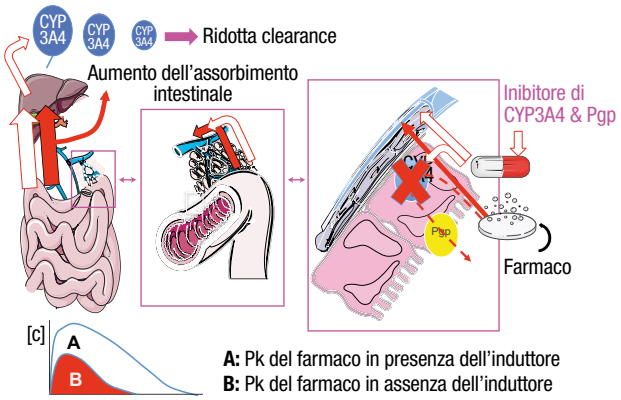
http://www.hep-druginteractions.org LAST REVIEW: June 18, 2017.
COPYRIGHT© 2017 THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL. ALL RIGHTS RESERVED

https://www.drugbank.ca - DrugBank Version 5.0

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

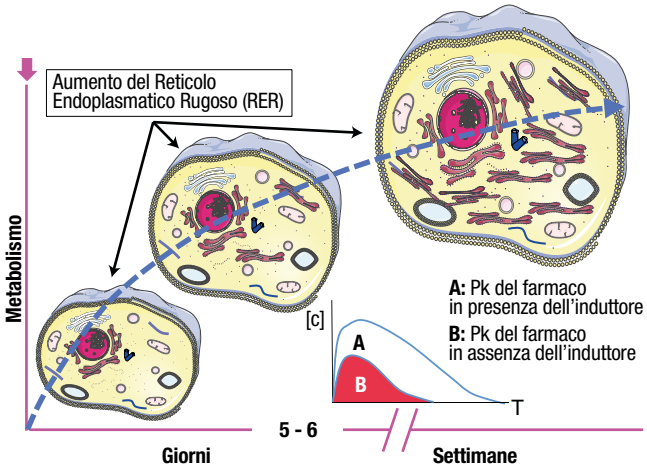
Inibizione del CYP3A4 e PGP



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.

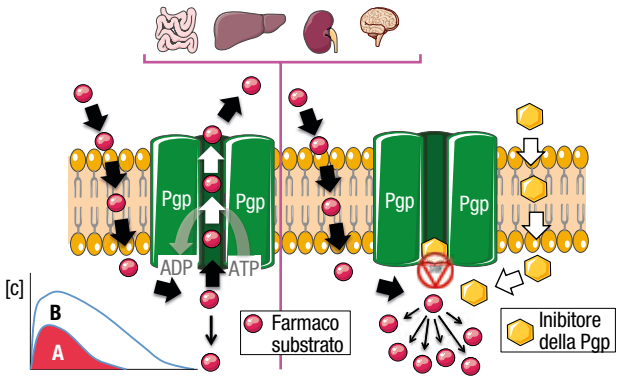
Induzione del CYP3A4



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

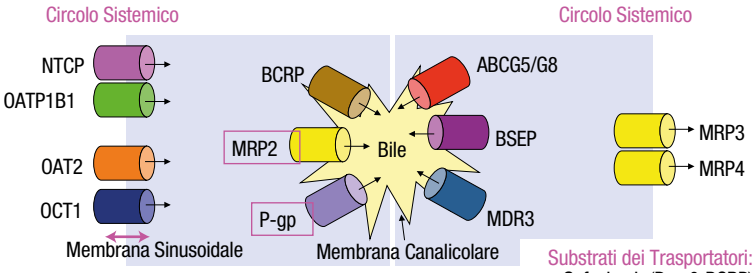
B: Inibizione dell'attività della glicoproteina P (Pgp) in presenza di molecola inibitrice

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.

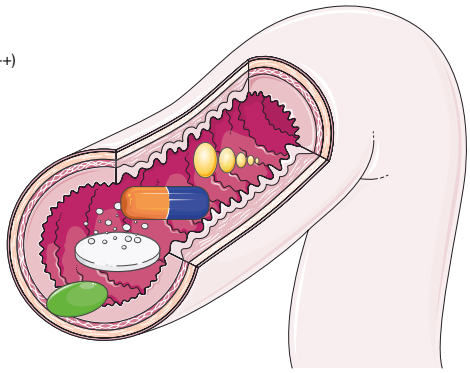
I trasportatori di membrana sono praticamente presenti in ogni interfaccia circolo-cellula.

Meccanismi luminali

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

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

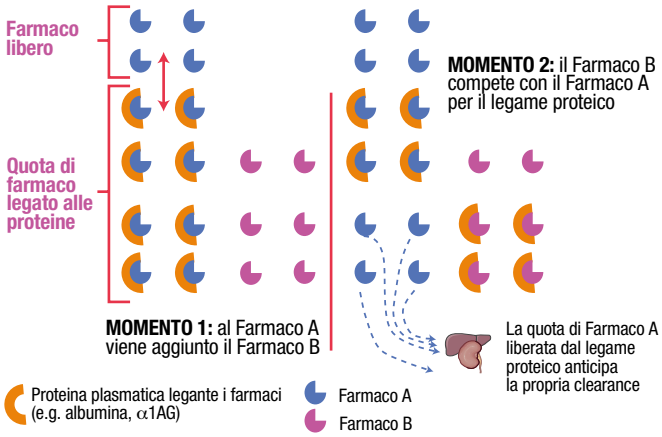
5c) Cibo (es. Ph +/-, assorbimento)



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



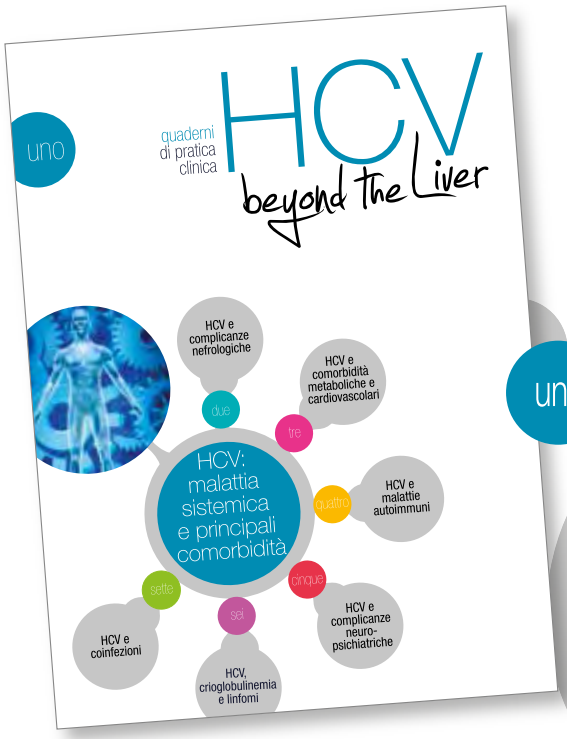
Meccanismo 6

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



uno

HCV e complicanze nefrologiche

due

HCV e comorbidità metaboliche e cardiovascolari

tre

Focus su Malattia sistemica da Virus C

Sette edizioni dedicate alle principali comorbidità

quattro

HCV e malattie autoimmuni

cinque

HCV e complicanze neuro-psichiatriche

sei

HCV, crioglobulinemia e linfomi

sette

HCV e coinfezioni

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