

# Atti di Convegni

## VECCHIE E NUOVE TERAPIE NELLA CIRROSI EPATICA OLD AND NEW THERAPIES OF HEPATIC CIRRHOSIS

M. MENGOLI, A. GANDOLFI\*, MV. BERNINI, S. TOLOMELLI

Unità Operativa di Medicina Interna - Ospedale S. Sebastiano - Correggio - AUSL di Reggio Emilia  
\*Medico di Medicina Generale - AUSL di Reggio Emilia - Distretto di Correggio

### INTRODUZIONE

Nonostante le maggiori complicanze della cirrosi (ascite, encefalopatia, varici esofagee) ed il loro trattamento vengano specificamente trattate in altre relazioni, il tema delle “vecchie e nuove” terapie nella cirrosi epatica rimane molto vasto e complesso.

E’ stato quindi necessario fare sottolineature e scelte personali, pertanto del tutto arbitrarie ed opinabili.

Con il termine di “vecchie terapie” si è voluto fare riferimento a conoscenze che fanno parte di un patrimonio culturale ormai consolidato o dell’essenza stessa della professione medica.

Le “nuove terapie” rappresentano invece approcci recenti ed innovativi che aprono a concrete speranze, per un futuro che sembra ormai prossimo, sia nel trattamento di forme molto avanzate di cirrosi che in quelle iniziali, da molti ritenute oggi potenzialmente reversibili.

### LE VECCHIE TERAPIE

La prima, e spesso più efficace fra le vecchie (e sempre nuove) terapie consiste nella capacità di costruire un rapporto positivo con il malato condividendo profondamente i suoi problemi.

---

Atti del corso di aggiornamento “Management della cirrosi epatica e delle sue complicanze” - 21 ottobre 2003 - Correggio.

E’ una difficile sfida quotidiana che vale persona per persona e che prende totalmente; ogni medico dovrebbe conoscere e sperimentare quell’empatia descritta in modo toccante e profondo da W. C. Williams: “*Mi perdevi in loro; in quel momento diventavo loro, chiunque essi fossero, così che quando me ne distaccavo, alla fine di una mezz’ora di intensa concentrazione sulla loro malattia, era come se mi risvegliassi da un sonno. Perché in quel tempo io non ero esistito per me stesso . . .*”.

E’ la traccia di comportamento per quel “medico quasi perfetto” (ma anche quell’infermiere, quell’OTA o, meglio ancora, quell’intera equipe sanitaria, volontari compresi) che si “perde” nei suoi pazienti, che cerca di custodirli con disponibilità, affabilità, capacità di ascolto, capacità di dare speranza.

Noi medici, eterni studenti, dobbiamo avere la perseveranza il buon senso e l’umiltà di imparare da tutti, ma soprattutto dai nostri malati, secondo l’insegnamento di Marcel Proust: “Una gran parte di quanto i medici sanno è insegnato loro dai malati”.

La seconda fra le vecchie terapie della cirrosi epatica, che deve sempre essere tenuta ben presente dal medico e “prescritta” ad ogni paziente con epatopatia in atto o anche solo in presenza di fattori di rischio per tali patologie, è la abolizione di ogni tipo di bevande alcoliche; questa misura deve essere completa e per sempre.

Indipendentemente dalla presenza o assenza di patologie d’organo alcol-correlate permettere o addirittura consigliare la ripresa dell’assunzione di quantità moderate

di alcolici in ex-etilisti, dopo periodi di astinenza anche prolungati, è un errore imperdonabile. Studi osservazionali a medio e lungo termine dimostrano infatti in modo inequivocabile che la percentuale di soggetti che, pur riprendendo a bere, rimangono bevitori moderati (“adeguati”) è minima (< 2%) mentre la grande maggioranza tornerà a sviluppare dipendenza alcolica (1).

Allo stesso modo è una colpa molto grave pensare, e soprattutto lasciarsi sfuggire con i nostri pazienti epatopatici, in particolare cirrotici, la “fatidica frase”: “mezzo bicchiere di vino (rosso!) non fa male a nessuno.

A conferma di ciò esiste un’enorme mole di dati in letteratura a partire da molti decenni or sono. Nel 1968 Powell e Klatskin (2), in uno studio prospettico su pazienti con cirrosi alcolica, avevano dimostrato come differenze assai significative nella sopravvivenza a 5 anni si mantenevano anche nelle condizioni più gravi (scompenso ascitico, ittero, ematemesi) tra il gruppo di pazienti che avevano smesso o che continuavano a bere alcolici.

Il gruppo di Copenaghen per lo studio delle malattie epatiche, guidato da Niels Tygstrup, aveva riportato, all’inizio degli anni ’70 (3), una sopravvivenza media a 5 anni in pazienti con cirrosi alcolica che avevano smesso di bere pari all’83% e di poco più della metà, 45%, in coloro che avevano continuato a bere.

Uno dei dati storici più interessanti ed inequivocabili è quello, riportato da Pequignot nel 1974 (4), relativo all’andamento della mortalità per cirrosi in Francia, a Parigi, nel periodo della seconda guerra mondiale (Figura 1). L’involontaria esperienza di semiproibizionismo determinò un nettissimo calo della mortalità per cirrosi, a fronte di un aumento della mortalità globale correlata agli eventi

bellici, conseguente non certo ad un calo del numero di cirrosi quanto piuttosto al significativo prolungamento della sopravvivenza in pazienti già cirrotici a causa della drastica riduzione o completa cessazione del consumo di alcolici.

Venendo ad anni più recenti molti dati riguardo all’interazione alcol – HCV come agenti epatolesivi vengono da gruppi di ricerca italiani.

Donato e coll. nel 1997 (5) hanno pubblicato i dati di una casistica di epatocarcinomi diagnosticati nella provincia di Brescia; l’elevata introduzione di alcol è risultato il più importante, singolo fattore causale per il tumore del fegato nell’area geografica in cui si è svolto lo studio, seguito dall’infezione da HCV.

Giovanni Corrao, uno degli epidemiologi italiani che maggiormente si sono occupati di epatopatie alcol-correlate, coordinatore fra l’altro del progetto SIDECIR (Studio Italiano Determinanti della Cirrosi epatica della Società Italiana di Alcolologia) ha raccolto molti dati che dimostrano come il rischio di cirrosi aumenta in modo esponenziale con l’aumentare dei consumi alcolici ed in presenza di concomitante infezione da HCV (6).

Ancor più recentemente Vento e Cainelli, in una review pubblicata nel 2002 (7), si sono chiesti se il virus dell’epatite C non sia causa di malattia grave del fegato solo in chi beve alcolici. Al di là del titolo, volutamente provocatorio, nel loro lavoro gli autori sottolineano come, nei pazienti con infezione cronica da HCV che progrediscono a cirrosi ed epatocarcinoma, l’alcol svolga un ruolo fondamentale attraverso svariati meccanismi che provocano aumento della replica virale, della complessità della “quasi-specie virale” HCV e della morte epatocitaria, immunodepressione e sovraccarico di ferro.

L’alcol rappresenta certamente nella popolazione italiana il cofattore più importante nell’accelerare la progressione, abitualmente assai lenta, dell’epatopatia cronica da HCV.

Vento e Cainelli concludono la loro pubblicazione sottolineando l’urgenza di interventi e campagne di informazione alla popolazione generale e, mirate, ai pazienti con infezione cronica da HCV e ai loro dottori per convincerli dell’assoluta necessità dell’astinenza dalle bevande alcoliche se si vuole raggiungere l’obiettivo di ridurre la progressione a cirrosi e lo sviluppo di epatocarcinoma.

Un’altra “vecchia terapia” e, al tempo stesso, misura di prevenzione da attuare con molto scrupolo nei pazienti con epatopatia cronica consiste nella particolare attenzione nell’uso di farmaci convenzionali e prodotti della

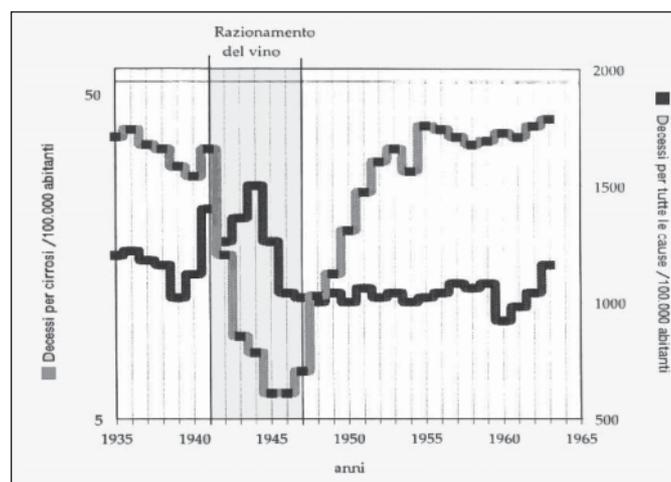


Figura 1

“medicina non convenzionale”.

E' ben noto che i farmaci rappresentano una potenziale e frequente causa di danno epatico, con spettro di gravità molto variabile, a partire da forme totalmente asintomatiche con modesta alterazione degli indici di funzionalità epatica fino a casi di epatite fulminante gravati da elevata mortalità.

La sorveglianza rispetto ai potenziali effetti collaterali di un farmaco che venga aggiunto in terapia ad un paziente con cirrosi epatica deve quindi essere molto rigorosa.

Nella figura 2, oltre a sottolineare come la più completa banca dati sulla epatotossicità da farmaci comprenda, nell'edizione del 2000 (8) 13.670 voci bibliografiche relative a 1148 molecole, è riportato un elenco sommario di alcune categorie e di singoli medicinali che sono da evitare o da usare con particolarissima cautela nei pazienti epatopatici ed in particolare nei cirrotici.

Farmaci anti infiammatori non steroidei e aspirina sono da evitare nei pazienti cirrotici, soprattutto se è presente scompenso ascitico perché, oltre ad aumentare il rischio di sanguinamento digestivo, possono peggiorare la funzionalità renale favorendo la progressione a sindrome epato-renale; anche gli inibitori delle COX 2 hanno una tossicità renale simile.

Il diabete è la malattia più frequentemente associata a cirrosi, circa il 30% dei casi; in questi pazienti il trattamento deve essere attuato unicamente con insulina in quanto sia acarbose che i diversi generi di ipoglicemizzanti orali risultano gravati da elevato rischio di epatotossicità o, per le alterazioni metaboliche conseguenti alla cirrosi, possono aumentare i rischi di ipoglicemie severe. Il paracetamolo può essere utilizzato nei cirrotici però una particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti alcolisti cronici attivi in cui non si devono superare dosi medio-basse del farmaco (2 – 2,5 grammi die).

Un altro fenomeno dei giorni nostri cui il medico deve prestare particolare attenzione è il ricorso alla cosiddetta medicina alternativa o medicina non convenzionale che è andato aumentando in modo esponenziale negli ultimi anni in virtù di una presunta, erronea, totale innocuità dei “farmaci naturali”.

In realtà la potenziale tossicità per apparato cardiovascolare, sistema nervoso, rene e, soprattutto fegato dei prodotti a base di erbe è ben nota e documentata da tempo (9).

Lo spettro di epatopatie indotte da questi prodotti è molto vario, non sono rari i casi severi ed è riportata, per alcune sostanze, una significativa mortalità.



Figura 2

In alcuni centri trapianti degli Stati Uniti l'uso di prodotti a base di erbe rappresenta la causa più frequente (35 – 50%) di indicazione al trapianto di fegato per epatite acuta fulminante nella popolazione adulta (10).

Un altro fenomeno assai diffuso e che potenzialmente può amplificare gli effetti iatrogenici è l'aggiunta fraudolenta di farmaci sintetici ai prodotti a base di erbe (steroidi, FANS, diuretici, benzodiazepine, ipoglicemizzanti orali, warfarin, sildenafil ecc.) (11).

## LE NUOVE TERAPIE

Molte delle potenziali nuove terapie nelle forme avanzate di epatopatia si sono sviluppate seguendo tre indirizzi principali di ricerca.

Il primo riguarda i possibili interventi terapeutici nella fibrosi epatica, il secondo e il terzo fanno riferimento alla terapia antivirale di combinazione (Interferon e Ribavirina) rispettivamente nella fibrosi e cirrosi epatica e nella prevenzione dell'epatocarcinoma.

Una rassegna molto aggiornata e stimolante sui possibili interventi terapeutici nella fibrosi epatica è apparsa recentemente sul British Medical Journal (12).

In questa pubblicazione John Iredale, oltre a puntualizzare il ruolo chiave delle cellule stellate epatiche nella patogenesi della fibrosi e dell'ipertensione portale, passa in rassegna tutti gli indirizzi terapeutici sperimentali e già applicati in ambito clinico per ridurre ed eventualmente risolvere la fibrosi epatica.

La lettura di questo articolo è una di quelle che possono

veramente aiutarci a cambiare modo di pensare aprendo la nostra mente alla possibilità che, in alcuni casi, la cirrosi sia davvero una condizione potenzialmente reversibile.

Per quanto riguarda i risultati della terapia antivirale sulla fibrosi e cirrosi epatica si vanno accumulando quantità di dati, talora contrastanti; i principali risultati di uno degli studi più importanti ed autorevoli, ma anche, forse, fin troppo ottimistico (13) sono riassunti nella figura 3.

La casistica esaminata proveniva da 4 diversi studi clinici controllati, 3010 pazienti naive con epatite cronica +/- cirrosi da HCV sottoposti a biopsia epatica pre e post-trattamento, e confrontava numerosi diversi regimi terapeutici con interferone pegilato da solo o in associazione a ribavirina.

La risposta virologica sostenuta alla terapia rappresenta il fattore essenziale per ottenere una riduzione della fibrosi e/o una regressione della cirrosi (avvenuto nello studio in circa il 50% (!) dei pazienti trattati con terapia di combinazione ad alto dosaggio).

Leggendo questa pubblicazione ci siamo sentiti esattamente nella condizione così ben descritta nell'editoriale di commento (14): *“Immagino di sentirti dire: ma questo è impossibile, la cirrosi non è reversibile. Se è così questo lavoro ed altri studi possono aiutarti a cambiare il tuo modo di pensare . . .”*.

Dobbiamo tutti cercare di sforzarci di pensare la fibrosi ed anche la cirrosi, almeno nelle fasi iniziali, come processi dinamici che possono progredire o regredire nel tempo soprattutto a seconda che la causa di danno epatico si mantenga o venga rimossa.

Risultati come quelli riportati da Poynard e coll (13) necessitano di ulteriori conferme che possono derivare solo da studi prospettici e multicentrici; nel frattempo si sta molto sviluppando un filone di ricerca per identificare altri agenti terapeutici da affiancare ad interferon e ribavirina così da completarne e potenziarne l'azione antifibrotica.

Il possibile ruolo della terapia antivirale nella prevenzione dell'epatocarcinoma è stato ed è tuttora oggetto di numerose ricerche.

Lavori come quello del “programma nazionale giapponese di sorveglianza sulle cirrosi ed epatiti croniche da HCV (15) avevano dato risultati molto incoraggianti.

Questo ottimismo è stato parzialmente ridimensionato dai risultati della meta-analisi condotta da Calogero Cammà e coll. del gruppo di Palermo nel 2001 (16) che ha preso in esame 3 studi clinici controllati e 15 non controllati

## Terapia antivirale

nella fibrosi e cirrosi epatica

**PEG-Interferon + Ribavirina** (ad alto dosaggio):

- eradicazione del virus > 50% dei pazienti
- miglioramento attività di malattia 73%
- peggioramento fibrosi 8%
- **regressione della cirrosi nella meta' dei pazienti**

**Conclusioni:**

PEG-IFN/Ribavirina possono ridurre morbilità e mortalità nell'epatite cronica da HCV **riducendo la progressione della fibrosi** e l'incidenza di cirrosi.

Nei pazienti affetti da infezione cronica da H **possibile una regressione della cirrosi.**

Poynard T et al. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-13

Figura 3

relativi a pazienti con cirrosi da HBV ed HCV.

Tralasciando i risultati, negativi, sulle cirrosi da HBV si possono sintetizzare i risultati di questa ricerca nelle cirrosi da HCV nel modo seguente: i pazienti non responder (NR) non presentano alcun vantaggio significativo; i pazienti “relapser” al termine della terapia presentano qualche vantaggio sull'attività istologica ma non sulla fibrosi; i pazienti con risposta virologica sostenuta (SVR) presentano vantaggi complessivamente modesti, ma che in alcuni casi sono clinicamente rilevanti, sia su attività che su fibrosi.

Sembra quindi di poter concludere che la possibile strada di chemioprevenzione del tumore del fegato nelle cirrosi da HCV passi attraverso l'eliminazione del virus; il problema quindi, si sposta e si allarga, senza trovare per ora risposte definitive, a quante cirrosi trattate con interferon pegilato e ribavirina sfociano in risposte virologiche sostenute, quante volte il trattamento antivirale di combinazione provoca effetti collaterali gravi, potenzialmente letali nel paziente cirrotico ecc.

Il trapianto di fegato rappresenta l'unica opzione terapeutica risolutiva in una vasta gamma di pazienti con insufficienza epatica “end-stage”.

Si sente spesso affermare che i trapianti d'organo in generale e quello di fegato in particolare sono terapie vittime del proprio successo.

Per alcuni aspetti questa affermazione è sicuramente vera; basti infatti pensare che negli Stati Uniti entra in lista d'attesa per trapianto d'organo circa un paziente ogni quindici minuti; a fronte di circa 70.000 individui in lista d'attesa vengono eseguiti circa 20.000 trapianti all'anno;

per il fegato dei 17.000 circa in lista d'attesa vengono trapiantati, da cadavere, circa 5000 pazienti ogni anno. Una proporzione simile è presente anche nel nostro paese: 8500 circa in lista d'attesa per trapianto d'organo e circa 2500 trapianti all'anno di cui circa 1000 trapianti di fegato eseguiti in oltre 20 centri trapianti; ancora inaccettabile è in Italia la mortalità in lista d'attesa, circa 15 – 30% all'anno per il fegato.

Per altri versi questa terapia non proprio “nuova”, se si pensa che il primo tentativo di trapianto di fegato fu eseguito da Tomas Starzl a Pittsburgh 40 anni fa, ha subito profondissime trasformazioni e miglioramenti sia delle tecniche operatorie che delle terapie anti-rigetto.

I “trapiantologi” non hanno certo difettato in fantasia per cui oggi, accanto al “tradizionale” trapianto ortotopico da cadavere vengono eseguite numerose varianti come lo “split”, il “domino” o il “trapianto di fegato ausiliario parziale, utilizzato con una certa frequenza soprattutto in casi pediatrici.

Considerata la carenza di donazioni rispetto alle necessità sta poi divenendo sempre più frequente il ricorso a trapianto di fegato da donatore vivente.

A fronte di tanti progressi nella tecnica e nei risultati di sopravvivenza a medio e lungo termine del trapianto di fegato nel suo complesso deve tuttavia essere ricordato come la cirrosi da HCV sia ormai la principale indicazione ma, al tempo stesso, la situazione in cui si hanno i risultati meno favorevoli (17, 18); la reinfezione del fegato trapiantato si verifica infatti nel 100% dei casi con una notevole percentuale di soggetti che torna a sviluppare cirrosi da HCV nell'organo trapiantato in tempi brevi.

Due modalità “rivoluzionarie” di intervento che stanno prepotentemente entrando a far parte dell'armamentario terapeutico in epatologia, dischiudendo possibilità impensabili fino a pochi anni or sono, sono rappresentate dal trapianto di epatociti, freschi o congelati (19) e dalla terapia genica (20).

Entrambe queste procedure, che sono in realtà dei “microtrapianti”, di cellule in un caso, di materiale genetico nell'altro, rappresentano delle straordinarie occasioni storiche di sviluppo nella epatologia clinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Helzer JE, Robins LN, Taylor JR, Carey K, Miller RH, Combs-Orme T, Farmer A. *The extent of long-term moderate drinking among alcoholics discharged from medical and psychiatric treatment facilities*. N Engl J Med. 1985; 312:1678-82.
2. Powell WJ Jr, Klatskin G. *Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease*. Am J Med. 1968; 44: 406-11.
3. Tygstrup N, Juhl E and Copenhagen study group for liver diseases. *The treatment of alcoholic cirrhosis. The effect of continuing drinking and prednisone on survival*. In Gerok W, Sickinger K, Hennekens HH (Eds): Alcohol and the liver. Stuttgart, Schattauer 1971: 519-23.
4. Pequignot G, Chabert C, Eydoux H, Courcoul MA. *Increased risk of liver cirrhosis with intake of alcohol*. Rev Alcohol 1974; 20: 191-9.
5. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M et al. *Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study*. Hepatology 1997; 26: 579-84.
6. Corrao G, Aricò S. *Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis*. Hepatology 1998; 27: 914-9.
7. Vento S, Cainelli F. *Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol?* Lancet Infect Dis 2002; 2: 303-9.
8. Biour M, Poupon R, Grangè JD, Chazouilleres O. *Hepatotoxicité des médicaments. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs*. Gastroenterol Clin Biol. 2000; 24: 1052-91.
9. De Smet PA. *Herbal remedies*. N Engl J Med. 2002; 347:2046-56.
10. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, Orloff SL. *High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure*. Arch Surg. 2003; 138: 852-8.
11. Ernst E. *Adulteration of chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review*. J Intern Med. 2002; 252: 107-13.
12. Iredale JP. *Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments*. BMJ 2003; 327: 143-7.
13. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z et al. *Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Gastroenterology 2002; 122: 1303-13.
14. Arthur MJ. *Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C*. Gastroenterology 2002; 122: 1525-8.
15. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. *Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program*

- of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Ann Intern Med. 1999; 131: 174-81.*
16. Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. *Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. J Hepatol 2001; 34: 593-602.*
  17. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. *The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology 2002; 122: 889-96.*
  18. Bahr MJ, Manns MP. *Recurrent hepatitis C in transplanted patients: more questions than answers. Dig Liver Dis. 2003;35:2-6.*
  19. Strom S, Fisher R. *Hepatocyte transplantation: new possibilities for therapy. Gastroenterology 2003; 124: 568-71.*
  20. Prieto J, Herraiz M, Sangro B, Qian C, Mazzolini G, Melero I, Ruiz J. *The promise of gene therapy in gastrointestinal and liver diseases. Gut 2003; 52 (Suppl 2): ii49-54.*

*Corrispondenza a:*

Dott Marco Mengoli

Unità Operativa di Medicina Interna,

Ospedale S Sebastiano di Correggio (Reggio Emilia)

Azienda USL di Reggio Emilia