

Editoriale

EPATITE CRONICA DA HCV: UP-DATE SULLA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO

G. MAGNANI

Unità Operativa di Malattie Infettive - Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia - Reggio Emilia

RIASSUNTO

L'epatite cronica da HCV costituisce una delle principali cause di danno cronico di fegato nel mondo. In Italia si ritiene vi sia circa 1 milione di persone infette, con percentuale variabile dal 3% al 12 % nella popolazione generale. Il trattamento dell'epatite cronica da HCV è notevolmente migliorato negli ultimi anni. Ciò rende indispensabile l'individuazione ed il trattamento precoce dei soggetti che ne possono trarre beneficio. Nel presente articolo vengono analizzati i dati disponibili in letteratura circa le strategie di utilizzo dei test diagnostici e di trattamento dei pazienti naive o relapsers o non responsivi a precedenti terapie di minor efficacia

Parole chiave: HCV, epatite cronica, interferone peghilato

UPDATE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITS C

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) is one of the most important causes of chronic liver disease worldwide. In Italy, it is estimated that 1 million subjects are suffering of chronic HCV infection, with a prevalence ranging from 3% to 12% in the general population. Chronic hepatitis C therapy has greatly improved in recent years. The current issue is how clinicians can identify the patients who

should candidate to the treatment and can use therapy optimally to effect sustained response in as many patients as possible. The purpose of this article is to provide clinicians with approaches to the diagnosis and to therapy with the combination of PEG-ING plus ribavirin for naïve patients or relapsers or non responders to previous less effective treatment.

Key Words: HCV, chronic hepatitis, peg-interferon

INTRODUZIONE

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) interessa circa il 3% della popolazione mondiale, con distribuzione universale, ma frequenza elevata nei Paesi in via di sviluppo. In Europa occidentale e nel Nord America, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, i portatori cronici di HCV sarebbero circa l'1-2% della popolazione ed il virus responsabile del 70% dei casi di epatiti croniche e del 30% dei casi di cirrosi (1,2). In Italia, il numero di soggetti infetti da HCV è di circa 1 milione, con percentuale variabile dal 3% al 12 % a seconda delle aree e dell'età, con un gradiente in crescita in senso nord-sud (3).

Scopo del presente articolo è quello di fornire indicazioni sulla diagnostica e sul trattamento dell'infezione da HCV che costituisce una delle più diffuse ed importanti cause di malattia cronica del fegato, ma, grazie agli ultimi progressi terapeutici, può essere in molti casi guarita.

SCREENING E COUNSELLING

Lo *screening* mediante determinazione degli anticorpi anti-HCV (HCV-Ab), con metodica *enzyme immunoassay* (EIA), va effettuato nelle categorie con fattori di rischio, individuabili, con una attenta anamnesi, in più del 90% dei casi (4). La trasmissione di HCV avviene principalmente con il sangue e la tossicodipendenza per via venosa costituisce la modalità principale di diffusione del virus nei Paesi occidentali (4). Chi ha fatto uso o fa uso di sostanze stupefacenti deve essere sottoposto a *screening*, così come chi ha subito trasfusioni di sangue o di suoi derivati prima del 1992, quando i test per la determinazione di HCV nei donatori avevano una sensibilità inferiore a quella dei test attuali. Anche i rapporti sessuali possono costituire una via di trasmissione del virus. La prevalenza di HCV nei soggetti con partner multipli è più elevata che nella popolazione generale, ma la trasmissione tra *partner* monogami è rara (4). Per questa ragione, le Autorità Sanitarie non consigliano alle coppie discordanti l'uso di protezioni di barriera (ad es. *condom*) nei rapporti sessuali, ma solo lo *screening* periodico del partner sieronegativo per tranquillizzarlo (5). Modalità documentate di contagio sono anche l'esposizione parenterale ripetuta negli operatori sanitari e quella perinatale nei neonati da madre con viremia presente (6-8).

Lo *screening* per HCV va effettuato nei soggetti con valori elevati, non spiegabili delle transaminasi, negli emodializzati, nei soggetti con infezione da HIV (7) ed in chi si è sottoposto a pratiche quali l'agopuntura, le scarificazioni rituali, il *body piercing* ed i tatuaggi, in assenza di adeguate misure igienico-sanitarie (9-12).

Non è indicato lo *screening* nei conviventi, non *partner* sessuali, di soggetti HCV positivi, in quanto i normali contatti e lo scambio di oggetti di uso quotidiano (fatta eccezione per spazzolini da denti, rasoi o altri strumenti igienico-sanitari taglienti) non espongono a rischio (7). Le persone sieropositive per HCV devono essere educate sul come evitare la trasmissione del virus ad altri. Va consigliato l'uso personale dello strumentario igienico-sanitario (taglia unghie, forbici, rasoio da barba, etc) e di ricoprire le ferite sanguinanti. Chi continua a fare uso di sostanze stupefacenti deve evitare di riutilizzare o scambiare siringhe, aghi o altri *parafrenalia*, deve usare materiale a perdere per disinfettare il sito di iniezione e deve eliminare aghi e siringhe in maniera corretta. Le coppie discordanti devono evitare pratiche sessuali a rischio e di avere rapporti non protetti durante le mestruazioni.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Determinazione di HCV RNA

Sono disponibili test per la determinazione sia qualitativa (presenza o meno del virus) che quantitativa (dosaggio) di HCV RNA (13-15). La determinazione qualitativa di HCV RNA viene effettuata utilizzando tecniche di amplificazione genica come la *polymerase chain reaction* (PCR) o la *transcription-mediated amplification* (TMA) che hanno un limite inferiore di sensibilità di 9.6-50 IU/ml a seconda delle metodiche. Il loro utilizzo nella pratica clinica è quello di valutare se il soggetto sieropositivo per HCV-Ab e con valori persistentemente normali delle transaminasi è viremico. La negatività del test può indicare che l'infezione si è risolta oppure che siamo di fronte ad una falsa positività di HCV-Ab. Se sono assenti fattori di rischio per l'infezione, la positività anticorpale in EIA va riconfermata con il *recombinant immunoblot assay* (RIBA), la cui negatività in questo caso è indicativa di una falsa positività del test EIA (15). In rari casi, la determinazione qualitativa di HCV RNA può risultare falsamente negativa per la presenza di bassi livelli (inferiori alla soglia detectabilità del test) o di livelli intermittenti di viremia. La negatività del test qualitativo di HCV RNA andrebbe riconfermata a distanza di qualche mese (14).

Il dosaggio quantitativo di HCV RNA viene effettuato con metodiche che amplificano o il target (PCR o TMA) o il segnale (branched DNA assay). Di recente sono stati messi in commercio test che utilizzano la PCR *real time*, che hanno una sensibilità sovrapponibile a quella dei test qualitativi (limite inferiore 20 UI/ml), ma un costo nettamente superiore. Il test quantitativo nella pratica clinica viene effettuato solo nei pazienti sottoposti a terapia antivirale per monitorare la risposta virologica durante il trattamento: un calo dei livelli di HCV RNA inferiore a 2 log al terzo mese, rispetto ai valori basali, correla invariabilmente con il fallimento terapeutico ed è un parametro utilizzato per la sospensione precoce della terapia (16,17).

Nella Fig.1 viene schematizzato l'algoritmo diagnostico nel soggetto riscontrato sieropositivo per HCV Ab.

La determinazione di HCV RNA può essere effettuata anche in assenza di positività di HCV-Ab, in specifiche e limitate situazioni: per la diagnosi precoce di infezione acuta, in quanto la viremia compare dopo 1-2 settimane, mentre la sieroconversione anticorpale si verifica dopo 8 settimane (18,19) e nei soggetti immunodepressi, in par-

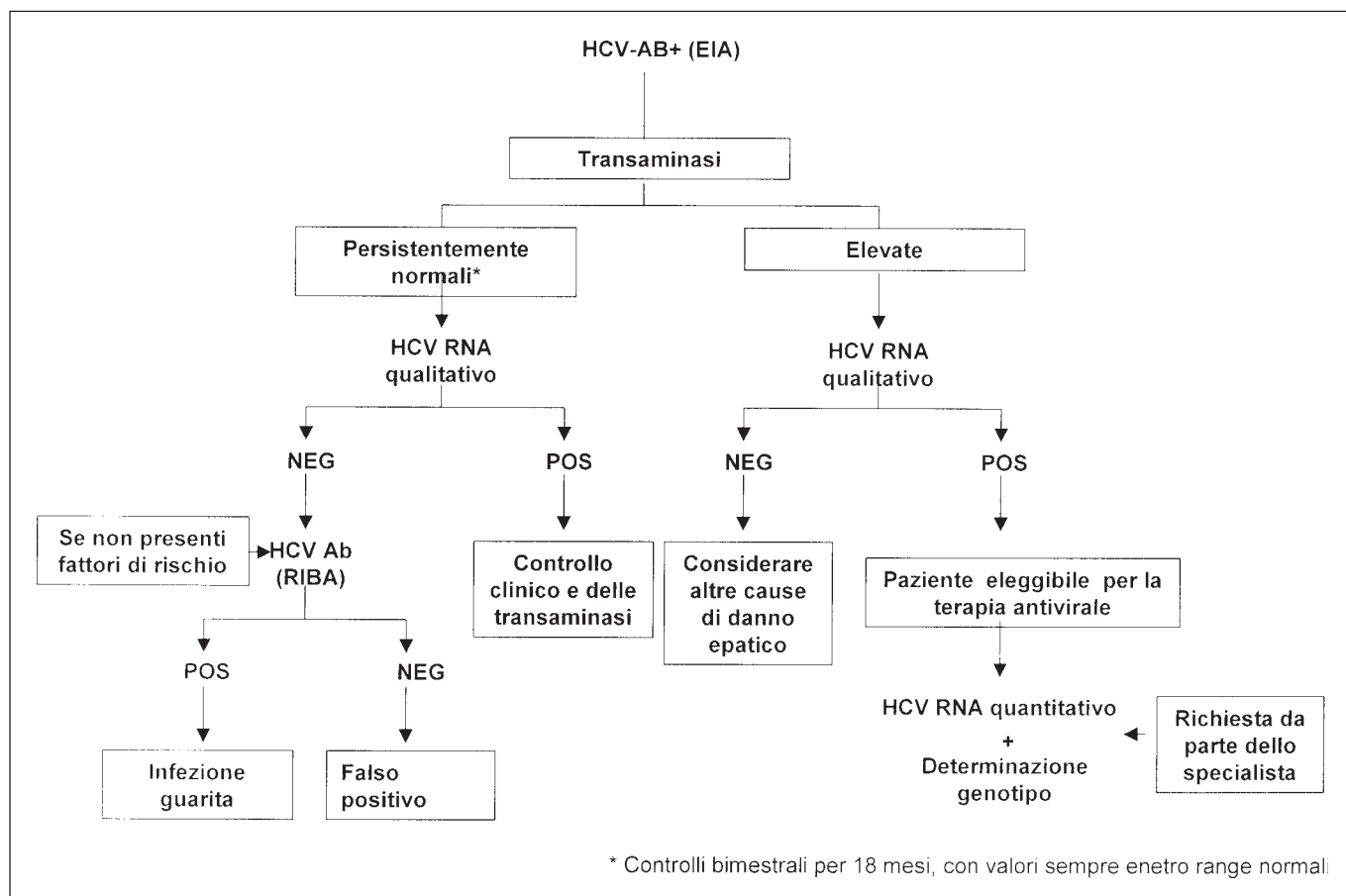


Figura 1 - Algoritmo diagnostico nel paziente con positività per HCV-Ab

icolare in quelli con infezione da HIV e negli emodializzati, che possono presentare una alterata produzione anticorpale (14).

Test di genotipizzazione

Esistono 6 genotipi principali di HCV, che possono essere determinati con tecniche di sequenziamento diretto o di ibridizzazione inversa (20). Solo in una bassa percentuale dei casi (3%) le metodiche attuali non sono in grado di identificare il genotipo (21) e nell'1-4 % dei casi possono evidenziare la presenza contemporanea di più genotipi (22). Il test di genotipizzazione non va ripetuto nel tempo.

Nella pratica clinica, la determinazione del genotipo è utile in previsione di un trattamento, in quanto la risposta al trattamento e la durata del trattamento stesso sono significativamente differenti a seconda del genotipo riscontrato (vedi paragrafo efficacia del trattamento e indicatori di risposta). Viene effettuato un trattamento della durata di 12 mesi, con previsione di risposta favorevole del

42-46% nelle infezione da HCV 1 e 4 e di soli 6 mesi, con previsione di risposta favorevole del 76-82% in quelle da HCV-2 e 3. Non è dimostrata, invece, una influenza del genotipo sulla progressione della malattia epatica (16,23,24).

RUOLO DELLA BIOPSIA EPATICA

La biopsia epatica fornisce informazioni sull'entità del danno e sull'attività della malattia epatica (25-27). Per definire il grado di infiammazione (*grading*) e l'estensione della fibrosi (*staging*) possono essere utilizzati differenti sistemi con *score* numerici, quali il Metavir (28), il sistema di Ishak (29) e quello di Knodell modificato (30). In presenza di fibrosi epatica di grado marcato (*bridging fibrosis* o di grado ≥ 2 secondo lo score del Metavir o di Knodell modificato e di grado ≥ 3 secondo lo score di Ishak) è generalmente indicato il trattamento. In assenza di fibrosi o se presente fibrosi limitata agli spazi

portali, non viene consigliato il trattamento, in quanto la prognosi è eccellente anche senza terapia. La risposta al trattamento nei pazienti senza fibrosi o con fibrosi lieve è, comunque, superiore che nei soggetti con fibrosi di grado severo o con cirrosi (31,32). Il grado di infiammazione epatica è meno affidabile nel fornire indicazioni sul trattamento.

La valutazione del *grading* e dello *staging* della malattia epatica può essere alterata dalla limitatezza del campione ed è dipendente dalla interpretazione soggettiva dell'osservatore (33).

Quando la risposta al trattamento (interferone in monoterapia) era bassa, la biopsia epatica veniva considerata un mezzo indispensabile per decidere se iniziare o meno il trattamento. Il ruolo della biopsia si è ridimensionato con la disponibilità di combinazioni più efficaci di farmaci (34).

Le indicazioni delle varie *Consensus* sono di effettuare la biopsia epatica, dopo averne valutato i rischi ed i benefici, nei pazienti con genotipo 1 e 4, che hanno una previsione di risposta al trattamento ancora bassa. La biopsia può essere proposta nei soggetti difficili da trattare (età avanzata, scarsa compliance, storia di depressione, infezione HIV) e nei pazienti in cui si sospetti una cirrosi (rischio aumentato per epatocarcinoma rispetto alla semplice epatite cronica) (35,36). La biopsia non è ritenuta necessaria nei pazienti con genotipo 2 e 3, che hanno una previsione di risposta elevata al trattamento (23,35). Nei pazienti senza fibrosi o con fibrosi di grado lieve, non trattati, la biopsia andrebbe ripetuta dopo 4-5 anni, per monitorare la progressione del danno epatico (37). Non vi è indicazione alla biopsia epatica, al di fuori di studi clinici, nei soggetti con valori persistentemente normali delle transaminasi, anche se è riportata da alcuni autori la presenza di fibrosi estesa nel 14-24% di questi pazienti (38,39). La biopsia va evitata nei pazienti con cirrosi clinicamente certa, in quanto non fornisce elementi diagnostici ulteriori ed è più rischiosa che nel soggetto normale.

TERAPIA

Trattamento antivirale

La storia naturale dell'infezione da HCV mostra che il 55-85% dei soggetti che si infettano rimangono portatori del virus. Di questi, il 5-20% sviluppa cirrosi epatica nell'arco di 20-25 anni (40,41). La percentuale del 20% di evoluzione in cirrosi nella popolazione generale potrebbe essere sovrastimata, in quanto il dato è ricavato da

studi condotti in ospedali di riferimento. Le persone con cirrosi hanno un rischio del 30% in 10 anni di manifestare insufficienza epatica terminale e dell'1-2% circa per anno di sviluppare un epatocarcinoma (HCC) (42).

I soggetti con negatività persistente di HCV RNA non sono a rischio di complicanze e non vanno trattati.

Un rischio aumentato di cirrosi è presente nei soggetti che si infettano in età avanzata (soprattutto gli uomini), in quelli che introducono una quantità di alcol > 50 gr/die, negli obesi o in chi presenta steatosi epatica importante e nei co-infetti da HIV (43-45).

L'infezione da HCV può determinare anche manifestazioni extra-epatiche, la principale è la crioglobulinemia mista che può complicarsi con porpora e neuropatia sensitivo-motoria agli arti inferiori e talvolta con danno renale. La presenza di crioglobulinemia sintomatica è una indicazione al trattamento, indipendentemente dalla presenza di danno epatico.

Obiettivi del trattamento e tipo di risposta

Lo scopo del trattamento è l'eradicazione dell'infezione, con conseguente prevenzione di sviluppo di complicanze. La risposta al trattamento viene valutata mediante la determinazione di HCV RNA. L'eradicazione della infezione correla con la risposta virologica sostenuta (RVS), caratterizzata dalla negatività di HCV RNA a sei mesi dalla sospensione del trattamento. I soggetti con RVS presentano invariabilmente, a 12 settimane dall'inizio della terapia, la negativizzazione di HCV RNA o un calo dei livelli di HCV RNA di almeno 2-log (risposta virologica precoce, RVP) e la negatività di HCV RNA alla fine del trattamento (RTT). I pazienti che presentano RTT, ma che alla sospensione del trattamento tornano ad essere viremici sono definiti "*relapser*". Quelli che non presentano calo dei livelli di HCV RNA durante il trattamento sono considerati "*non responder*"; quelli che presentano un calo dei livelli di HCV RNA, ma non la negativizzazione della viremia, vengono definiti "*partial responder*" (46). Nei soggetti trattati con la combinazione interferone o interferone peghilato (peginterferone) e ribavirina è riportato un miglioramento della fibrosi epatica, indipendentemente dalla risposta virologica (47).

Combinazione peginterferone e ribavirina

Vi sono stati, negli ultimi anni, sostanziali miglioramenti nel trattamento dell'epatite da HCV (Fig. 2). Il trattamento ottimale è attualmente costituito dalla combinazione di peginterferone alfa con ribavirina (46,48). Il peginterferone è una formulazione ad azione prolungata di interferone ricombinante, legato ad una molecola di glicole po-

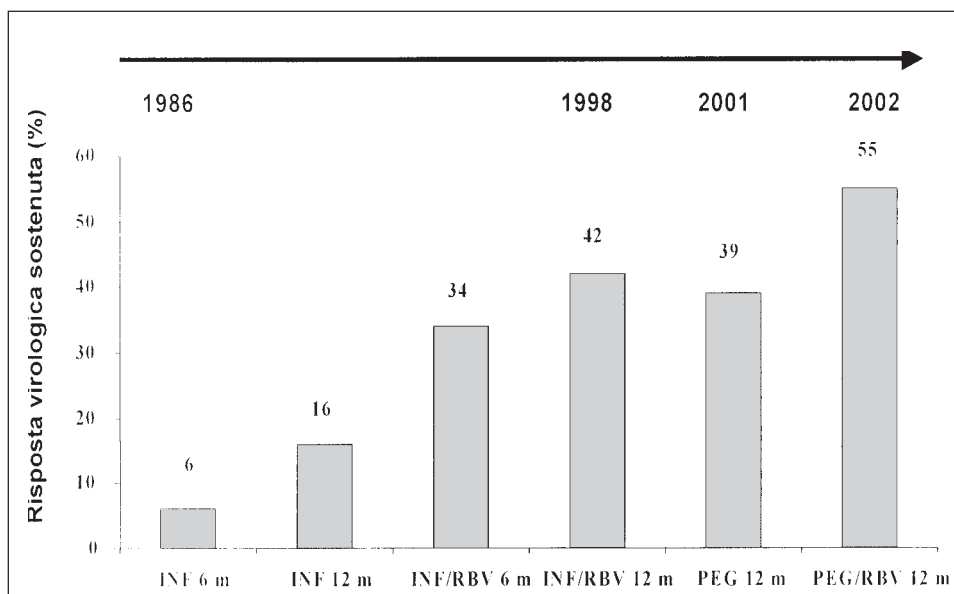


Fig. 2 - Tappe fondamentali nel trattamento dell'epatite cronica da HCV

lietilenico (PEG) che ne diminuisce la *clearance* renale e ne aumenta l'emivita. Vi sono due prodotti disponibili in Italia, il 12KD peginterferone alfa-2b (Schering-Plough Corporation) ed il 40 KD peginterferone alfa-2a (Hoffmann-La Roche); grazie alla prolungata emivita, entrambi i farmaci possono essere somministrati una volta la settimana.

Negli studi registrativi, l'efficacia della combinazione peginterferone alfa in mono-somministrazione settimanale con ribavirina somministrata per os due volte al giorno, è risultata significativamente superiore di quella della combinazione interferone non peghilato, somministrato 3 volte la settimana in associazione a ribavirina o della monoterapia con interferone peghilato (16,23,49). Il peginterferone alfa 2b è stato somministrato a dose individualizzata in base al peso corporeo (1.5 mcg/kg) in combinazione con ribavirina a dose fissa di 800 mg/die (23); il peginterferone alfa-2a è stato somministrato a dose fissa di 180 mcg in combinazione con ribavirina a posologia individualizzata (1.000 mg se < 75 kg e 1.200 mg se > 75 kg) (16). Complessivamente, i risultati in termini di efficacia e di effetti collaterali degli studi di trattamento con i due peginterferoni si sono dimostrati simili. Mancano confronti diretti tra i due farmaci e la differente posologia di ribavirina utilizzata nei vari *trial* rende difficile definirne la relativa efficacia. Per chiarire le differenze in termini di efficacia e di sicurezza dei due peginterferoni, è in corso negli USA uno studio multicentrico, denominato dall'acronimo IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs flat dosing to Assess optimal pegylated inter-

feron therapy), che coinvolgerà 2800 pazienti con infezione HCV-1, assegnati in modo random e controllato al trattamento con peginterferone alfa 2b a dosi individualizzate (1.5mcg/Kg) o con peginterferone alfa 2a a posologia fissa di 180 mcg, entrambi in combinazione con ribavirina a posologia di 1000 mg o 1200 mg a seconda del peso corporeo.

Efficacia del trattamento ed indicatori di risposta

La probabilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione dipende da vari fattori, soprattutto dal genotipo virale. La percentuale di RVS è significativamente superiore nei pazienti con genotipo 2 o 3 rispetto a quelli con genotipo 1. Una risposta superiore è stata riscontrata anche nei soggetti con bassi livelli di HCV RNA pre-trattamento, età < 40 anni, peso < 75 Kg ed assenza di fibrosi estesa o di cirrosi alla biopsia (16,23, 24,50). Le RVS osservate negli studi registrativi per entrambi i peginterferoni sono state del 42- 46% nei pazienti con HCV- 1 e del 76-82% nei pazienti con HCV-2 e 3 (16,23). In presenza di HCV RNA ≥ 800000 IU/mL la risposta nei soggetti con HCV-1 si è ridotta al 41% ed in quelli con HCV- 2 e HCV-3 al 56% (16). Anche i fattori razziali sembrano giocare un ruolo importante nella risposta: in presenza HCV-1, l'eradicazione dell'infezione è risultata significativamente inferiore in soggetti afro-americani che in quelli di razza caucasica (51, 52).

Risposta virologica precoce

La risposta virologica precoce costituisce un elemento predittivo importante di successo terapeutico. In uno stu-

dio con peginterferone alfa-2a in combinazione con ribavirina, l'eradicazione dell'infezione è stata osservata nel 65% dei pazienti con RVP e solo nel 3% di quelli senza RVP (16). Gli stessi dati sono stati confermati in studi con peginterferone alfa-2b e ribavirina, dove si è osservata una RVS del 72% nei pazienti con RVP e dello 0% in quelli senza RVP (17). In assenza di risposta virologica precoce è, pertanto, indicato sospendere precocemente (strategia *stopping rules*) il trattamento (35).

Durata del trattamento e posologia della ribavirina

La durata ottimale del trattamento e la dose di ribavirina da utilizzare sono stati valutati in pazienti trattati con peginterferone alfa-2a a dose fissa di 180 mcg/la settimana, assegnati in modo random a quattro gruppi, distinti per durata di trattamento (24 o 48 sett.) e posologia di ribavirina (800 mg o individualizzata in base al peso corporeo - 1.000 o 1.200 mg/die). Nell'analisi dei risultati sono stati considerati anche i livelli di HCV RNA. Nei pazienti con HCV-1, si è osservata una RVS superiore in quelli trattati con ribavirina a posologia > 800 mg/die e per 48 settimane (del 61%, in presenza di bassi livelli di viremia; del 46%, in presenza di alti livelli di viremia). Non sono state osservate differenze di risposta, indipendentemente dalla viremia, nei pazienti con HCV- 2 e 3. Questi risultati sono stati confermati in pazienti trattati con peginterferone alfa-2b in combinazione con ribavirina a posologia individualizzata per 24 settimane. L'eradicazione dell'infezione è stata ottenuta nel 93% dei pazienti con HCV-2 e nel 79% in quelli con HCV-3 (53). Nei pazienti con genotipo 2 e 3 appare, quindi, sufficiente un trattamento di combinazione di peginterferone con ribavirina alla posologia di 800 mg/die, per una durata di 24 settimane (35, 46, 48).

Effetti collaterali del trattamento

L'incidenza ed il tipo di effetti collaterali osservati nei pazienti trattati con peginterferone è simile a quella riscontrata nei pazienti trattati con interferone non peghilato. Il 75% circa dei pazienti presentano uno o più effetti collaterali generali. Quelli dovuti ad interferone sono febbre, mialgie, cefalea, astenia, irritabilità, depressione, disturbi di concentrazione e di memoria, insonnia, neutropenia, trombocitopenia, ipotiroidismo o ipertiroidismo, disturbi del visus, perdita dei capelli, fibrosi interstiziale. Gli effetti collaterali tipici della ribavirina sono l'anemia emolitica, il prurito ed il rash. La ribavirina può determinare anche la comparsa di gotta e causare malformazioni fetali. Deve essere data indicazione ai soggetti (sia maschio che femmina) trattati con ribavirina di utilizzare in

maniera tassativa mezzi sicuri anticontraccettivi durante il trattamento e sino a mesi dopo il termine. Sono riportati casi aneddotici di decesso correlabili all'uso di interferone e di ribavirina, dovuti a suicidio, infarto miocardio, sepsi ed ictus.

Per contrastare gli effetti ematologici dei due farmaci possono essere utilizzati l'eritropoietina ed i fattori di crescita dei granulociti. Non vi sono, tuttavia, dati sufficienti per consigliare l'uso routinario di questi prodotti, come mezzo per evitare la riduzione di dose di peginterferone o di ribavirina. Gli effetti collaterali sono più severi nelle prime settimane di trattamento e possono essere controllati con paracetamolo o antinfiammatori non steroidei, con antidepressivi (ad es. inibitori del *re-uptake* della serotonina) ed occasionalmente con fattori di crescita.

Selezione dei pazienti

Le raccomandazioni sul trattamento si basano su dati ricavati da studi registrativi. Le persone incluse in questi studi sono generalmente selezionate in modo da escludere condizioni che possono pregiudicare la risposta. Le informazioni che ne derivano sono quindi applicabili ad un paziente "ideale", non sempre riscontrabile nella pratica clinica. Poche informazioni sono disponibili per pazienti con co-morbidità, depressione o tossicodipendenza attiva (situazioni frequenti nei soggetti infetti da HCV). Non vi sono dati sul trattamento dei bambini e dei neonati. Scarse sono le informazioni per il trattamento dei pazienti con infezione da genotipo 4, 5 e 6. In definitiva, la decisione se e come trattare il paziente deve essere presa, spesso, caso per caso.

Pazienti mai trattati in precedenza (*naive*)

Le indicazioni all'effettuazione di biopsia epatica prima del trattamento e sul come trattare di questi pazienti si basano su ampie evidenze disponibili in letteratura e sono schematizzate nelle Fig. 3-4.

Pazienti che hanno fallito ad un precedente trattamento

I pazienti che hanno recidivato dopo monoterapia con interferone (*relapsers*) hanno una possibilità di RVS del 50-70% con un ritrattamento con interferone alfa non peghilato più ribavirina (54). Mancano dati sull'efficacia di peginterferone alfa in combinazione con ribavirina; è presumibile, tuttavia, che la risposta sia quanto meno sovrapponibile a quella della combinazione con interferone non peghilato. I fattori predittivi favorevoli di risposta sono il genotipo 2 e 3 e la presenza di bassi livelli di

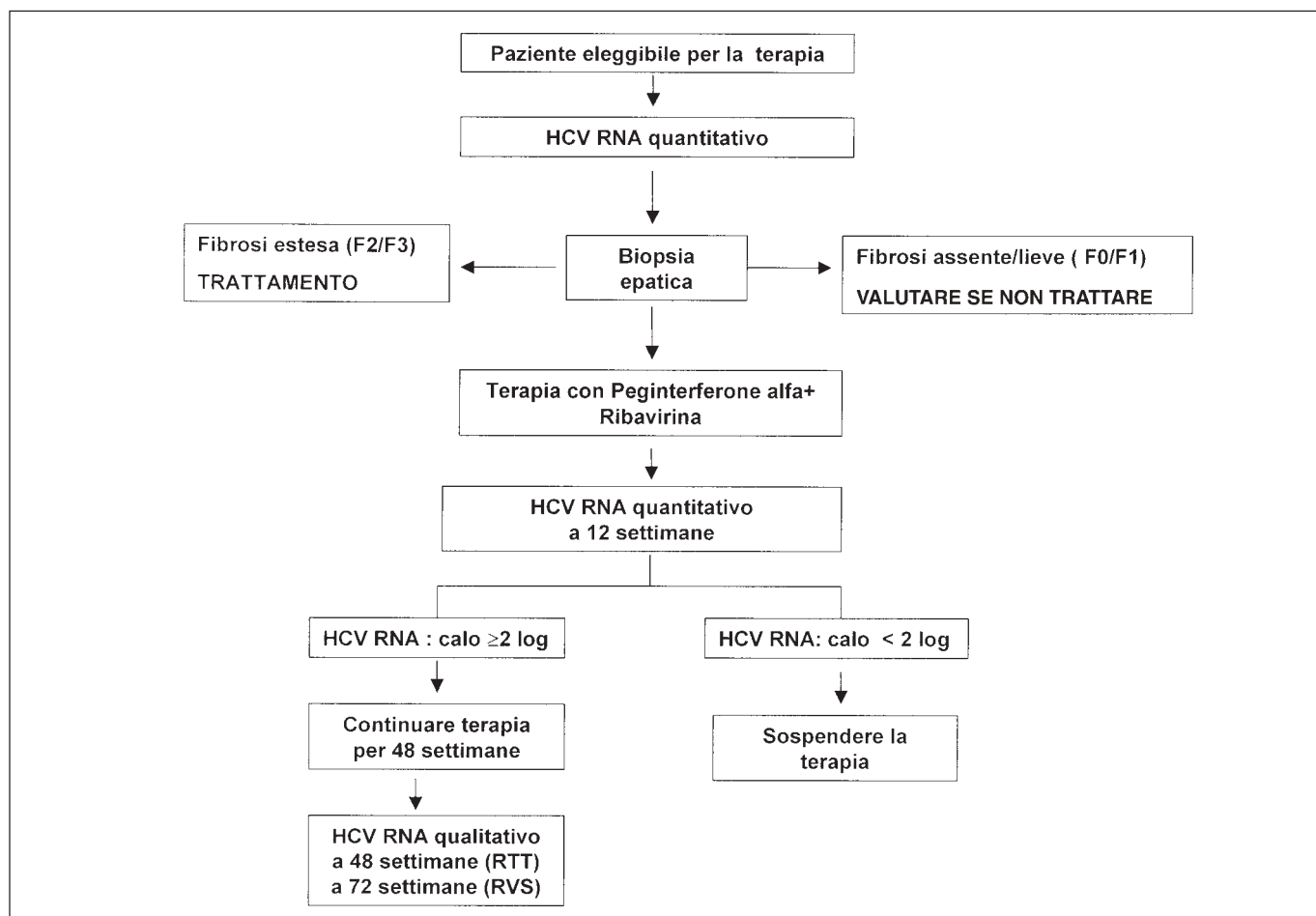


Fig 3. - Trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1 o 4

HCV RNA.

Una RVS può essere ottenuta nel 25-40% dei pazienti che non hanno risposto ad una precedente monoterapia con interferone e nel 10% di quelli che non hanno risposto alla combinazione interferone alfa più ribavirina (55-56). In quest'ultimo caso, i criteri di selezione dei pazienti da ritrattare dovranno essere più restrittivi di quelli utilizzati per i pazienti *naïve*, proponendo un nuovo ciclo terapeutico in presenza di evidenti segni di malattia avanzata o rapidamente progressiva ed in assenza di importanti effetti collaterali durante il precedente trattamento. I fattori predittivi di risposta favorevole sono il genotipo non 1 e la presenza di bassi livelli di HCV RNA, di fibrosi di grado lieve e la razza caucasica (56).

Terapia di mantenimento

Alcuni studi hanno dimostrato che la terapia di combinazione, indipendentemente dalla eradicazione dell'infezione, può determinare riduzione o regressione della fibrosi

e ritardare lo sviluppo di cirrosi (24,44). Sull'argomento sono in corso studi multicentrici, controllati, non ancora pubblicati in forma estesa.

PAZIENTI CON TRANSAMINASI NORMALI

Circa il 60% dei donatori di sangue e dei tossicodipendenti, riscontrati per la prima volta HCV-Ab positivi, presentano valori di transaminasi normali (57, 58). Un soggetto è ritenuto portatore di transaminasi persistentemente normali se i valori rimangono sempre entro range normale, per un periodo di osservazione di 18 mesi e con valutazione almeno bimestrale. E' necessario definire quali siano i livelli di normalità delle transaminasi, che possono variare da laboratorio a laboratorio e va anche considerato che i valori possono variare in base al *body mass index* (BMI), all'età, alla razza e al sesso (59). Al momento, al di fuori di trial clinici, non vi sono indi-

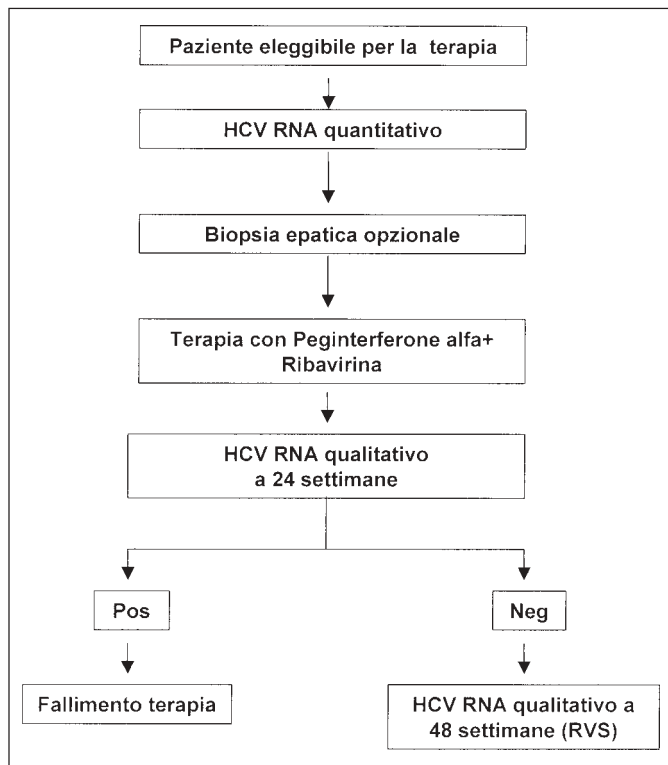


Fig 4. - Trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 2 o 3

cazioni a sottoporre i pazienti con transaminasi persistentemente normali a biopsia epatica ed a trattamento antivirale (35,48).

INDICAZIONI GENERALI DI COMPORTAMENTO

I soggetti con epatite cronica da HCV devono essere informati circa i comportamenti che, indipendentemente dalla terapia, devono mantenere per prevenire la progressione della fibrosi epatica. L'indicazione principale è di eliminare l'introduzione di alcol, ritenuto il principale cofattore di progressione della fibrosi nel soggetto con epatite cronica da HCV. Sono stati pubblicati numerosi studi che evidenziano come l'eccesso di alcol favorisca lo sviluppo fibrosi e di HCC (44,45,60-63). L'eccessiva introduzione di alcol aumenterebbe la replicazione di HCV e può interferire con la risposta al trattamento (64,65). Si discute sulla quantità giornaliera di alcol da concedere ad un soggetto con HCV. Sembra che anche quantità inferiori ai 50 gr/die possano essere tossiche in questi pazienti (66). E' opportuno, pertanto, consigliare l'assoluta astensione da alcolici durante il trattamento o concedere

solo occasionali introduzioni di quantità minime di alcol. Negli etilisti attivi va controllata la dipendenza prima di iniziare il trattamento antivirale. Non costituisce, invece, una controindicazione al trattamento una storia pregressa di alcolismo.

Per i soggetti con tossicodipendenza e.v. attiva, vista la progressione lenta della malattia epatica da HCV, è preferibile controllare la dipendenza (ricovero in comunità terapeutica, trattamento sostitutivo con metadone o con buprenorfina), prima di iniziare il trattamento antivirale. La gestione della terapia in questi pazienti dovrebbe essere condotta in modo multidisciplinare, coinvolgendo lo specialista tossicologo del SeRT e lo psichiatra. Il tossicodipendente in trattamento sostitutivo stabilizzato deve essere controllato frequentemente, per prevenire eventuali *drop-out* terapeutici legati a scarsa *compliance* e ricadute nella tossicodipendenza attiva.

L'obesità e la steatosi epatica non alcolica sono considerati fattori che possono favorire la progressione della fibrosi epatica e interferire con la risposta al trattamento nei soggetti con infezione da HCV (67,68). In chi presenta una BMI >25 va pertanto consigliato di regolare le abitudini dietetiche e di aumentare l'attività fisica in modo da perdere peso, prima di iniziare il trattamento.

E' consigliabile, infine, sottoporre i soggetti con epatite cronica da HCV a vaccinazione contro il virus dell'epatite A (HAV) e dell'epatite B (HBV), se presenti fattori di rischio. Sono descritti casi di epatite fulminante da sovrainfezione da HAV ed è riportata una progressione più rapida della malattia epatica in caso di infezione HCV/HBV (69-72).

CONCLUSIONI

L'epatite cronica da HCV costituisce una problematica di salute pubblica importante nella nostra popolazione, sia residente che immigrata. Come evidenziato dagli studi riportati, è importante l'individuazione precoce dei soggetti infetti, con danno epatico, in quanto sono attualmente disponibili trattamenti altamente efficaci, specie nei pazienti con genotipo 2 e 3, di età < 40 anni e con breve durata della malattia.

Al medico di medicina generale (MMG) è demandato il compito di individuare i pazienti con infezione da HCV, che andranno inviati allo specialista infettivologo/epatologo per valutare l'eleggibilità al trattamento e l'opportunità all'effettuazione di indagini virologiche (test di genotipizzazione ed HCV RNA quantitativo) e della biopsia epatica in previsione del trattamento. E' necessaria

una stretta collaborazione tra specialista e MMG per la gestione degli effetti collaterali e di altre problematiche connesse al trattamento.

Nella tab 1 e nelle Fig. 3-4 sono schematizzate le indicazioni sul trattamento contenute nel “Protocollo per il trat-

tamento delle epatiti croniche virali da HCV e da HBV” elaborato dalla UO di Malattie Infettive dell’ASMN di Reggio Emilia, sia per i pazienti *naive* che per quelli non responsivi ad una precedente terapia (73).

TABELLA 1: Schemi di terapia dell’epatite cronica da HCV

Tipo di pazienti	Schemi di terapia	Commento
Paziente <i>naive</i> HCV-2 e 3	• Peginterferone alfa 2b 1.5 µg/Kg la settimana + ribavirina 800 mg/die per 6 mesi • Peginterferone alfa 2a 180 µg/la settimana + ribavirina 800 mg/die per 6 mesi • Interferone alfa 3 MU/3 volte la settimana + ribavirina 1000 mgr (< 75 Kg) o 1200 mg (> 75 Kg)/die per 6 mesi	• Durata di trattamento di 12 m, in caso di fibrosi severa (F3/F4) • Può essere sufficiente una posologia di Peginterferone alfa 2b di 1.2 µg/Kg la settimana • Non indicato controllo della risposta virologica precoce
Paziente <i>naive</i> HCV-1 e 4	• Peginterferone alfa2b 1.5 µg/Kg la settimana + ribavirina 800 mg (< 75 Kg) o 1000-1200 mg (> 75 Kg)/die per 12 mesi • Peginterferone alfa 2a 180 µg la settimana + ribavirina 1000-1200 mg/die per 12 mesi	• Importante l’aderenza alla terapia: almeno l’80% della dose, per l’80% del tempo previsto • Importante il dosaggio pieno dei farmaci nei primi 2-3 mesi • Sospensione della terapia al 3 mese in caso di mancata risposta virologica precoce • Utilizzabili i fattori di crescita leucocitaria e l’eritropoietina in caso di anemia o di leucopenia grave, per mantenere i dosaggi ottimali dei farmaci (note AIFA 2004)
Paziente <i>naive</i>, controindicazioni a Ribavirina	• Peginterferone alfa2b 1.5 µg/Kg la settimana per 48 sett. • Peginterferone alfa2a 180 µg la settimana per 48 settimane	
<i>Relapsers</i> Non responders a monoterapia con interferone, HCV-2 o 3	• Peginterferone alfa2b 1.5 µg/Kg la settimana + ribavirina 800 mg (< 75 Kg) o 1000-1200 mg (> 75 Kg)/die per 6 mesi • Peginterferone alfa 2a 180 µg la settimana + ribavirina 1000 1200 mg/die per 6 mesi • Interferone alfa 3 MU/3 volte la settimana + ribavirina 1000-1200 mg (< 75 Kg) o 1200 mg (> 75 Kg)/die per 6 mesi	• Durata del trattamento di 12 m, in caso di fibrosi severa (F3/F4)

(Continua a pag. 10)

(Segue da pag. 9)

Tipo di pazienti	Schemi di terapia	Commento
Relapsers Non responders a monoterapia con interferone, HCV-1 o 4	• Peginterferone alfa2b 1.5 µg/Kg la settimana + ribavirina 800 mg (< 75 Kg) o 1000-1200 mg (> 75 Kg)/die x 12 mesi • Peginterferone alfa 2a 180 µg la settimana + ribavirina 1000-1200 mg/die per 12 mesi • Interferone alfa 5-6 MU/3 volte la settimana + ribavirina 1000 mg (< 75 Kg) o 1200 mg (> 75 Kg)/die per 12 mesi	• Sospendere la terapia in caso di mancata risposta virologica precoce (HCV RNA qualitativo): al 3 mese se in terapia con peginterferone o al 6 mese se in terapia con interferone non peghilato.
Relapsers Non responders a monoterapia con interferone e con controindicazioni a Ribavirina	• IFN alfa 5-6 MU/3 volte la settimana per 12 mesi • PGE-IFN alfa2b 1.0-1.5 µg/Kg sett o PEG-IFN alfa2a 180 µg/sett. per 48 sett.	• Sospendere la terapia al 3 mese in caso di mancata risposta virologica precoce (HCV-RNA qualitativo)

Controindicazioni al trattamento

Controindicazioni ad interferone: malattia epatica avanzata o scompensata (albumina < 3 g%, AP < 60%, bilirubina coniugata > 2 mg%; varici esofagogastriche ad elevato rischio emorragico; presenza o anamnesi positiva per ascite, emorragie da ipertensione portale, encefalopatia epatica); severe patologie neuropsichiatriche o depressione severa; malattie autoimmuni, malattie tiroidee non controllate; gravidanza o allattamento; incapacità ad una contracccezione efficace; patologie associate clinicamente rilevanti, quali malattia coronarica instabile, epilessia non ben controllata, diabete scompensato o male controllato farmacologicamente, ipertensione arteriosa non ben controllata; tossicodipendenza o alcoolismo attivi; leucopenia (orientativamente PMN < 1500 mmc) e/o trombocitopenia (< 80.000 mmc)

Controindicazioni a Ribavirina: HB < 12 g%; insufficienza renale; malattie cardiovascolari severe, incapacità a utilizzare sicuri mezzi contraccettivi, sia per l'uomo che per la donna, per tutta la durata della terapia e per i 6 mesi successivi alla sospensione (rischio di malformazioni fetali)

BIBLIOGRAFIA

1. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Mover LA et al. *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994*. N Engl J Med. 1999;341:556-62.
2. Kim WR. *The burden of hepatitis C in the United States*. Hepatology 2002;36 (5 Suppl. 1):S30-4.
3. ISS Epatite virale. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/epatite.htm>
4. Alter MJ. *Prevention of spread of hepatitis C*. Hepatology 2002; 36 (Suppl. 1):S93-8.
5. Terrault NA. *Sexual activity as a risk factor for hepatitis C*. Hepatology 2002;36 (5 Suppl. 1):S99-105.
6. *Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease*. CDC. MMWR Recomm Rep 1998;47(RR-19):1-39.
7. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. *Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections*. Am J Infect Control 1995;23:273-7.
8. Jonas MM. *Children with hepatitis C*. Hepatology 2002;36 (5 Suppl. 1):S173-8.
9. Mele A, Corona R, Tosti ME, Palumbo F, Moiraghi A, Novaco F et al. *Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy*. Scand J Infect Dis. 1995;27:441-4.
10. Sun DX, Zhang FG, Geng YQ, Xi DS. *Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women*. Lancet 1996;347:541.
11. Briggs ME, Baker C, Hall R, Gaziano JM, Gagnon D, Bzowei N, Wright TL. *Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection at an urban Veterans Administration medical center*. Hepatology 2001;34:1200-5.
12. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, Melppolder J, Shakil AO, Viladomiu L. *Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection*. N Engl J Med. 1996;334:1691-6.
13. Carithers RL Jr, Marquardt A, Gretch DR. *Diagnostic testing for hepatitis C*. Semin Liver Dis. 2000; 20:159-71.
14. Pawlotsky JM. *Use and interpretation of virological tests for hepatitis C*. Hepatology 2002;36(5 Suppl.1):S65-73.
15. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, et al. *What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus Infection in clinical laboratories?* Hepatology 1998;27:1700-2.

16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med. 2002;347:975–82.
17. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J Albrecht J. *Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology 2003;38:645–52.
18. Hoofnagle JH. *Course and outcome of hepatitis C*. Hepatology 2002; 36 (5 Suppl. 1):S21–9.
19. Puoti M, Zonaro A, Ravaggi A, Marin MG, Castelnovo F, Cariani E. *Hepatitis C virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis C virus infection*. Hepatology 1992;16:877–81.
20. Simmonds P. *Viral heterogeneity of the hepatitis C virus*. J Hepatol. 1999; 31(Suppl. 1): 54–60.
21. Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ, Klion FM, Lebovics E, Freilich B et al. *Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States*. J Viral Hepat. 2000;7:196–202.
22. Nolte FS, Green AM, Fiebelkorn KR, Caliendo AM, Sturchio C, Gruwald A, Healy M. *Clinical evaluation of two methods for genotyping hepatitis C virus based on analysis of the 5' noncoding region*. J Clin Microbiol. 2003;41:1558–64.
23. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar E et al. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial*. Lancet 2001;358:958–65.
24. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin et al. *Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose*. Ann Intern Med. 2004; 140:346–55.
25. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. *The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C*. Hepatology 1996;23:1334–40.
26. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot B, Zylberberg H, Brechot C, Pol S. *Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C*. Hum Pathol. 2001;32:904–9.
27. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. *Fibrosis and disease progression in hepatitis C*. Hepatology 2002; 36 (5 Suppl. 1):S47–56.
28. Bedossa P, Poynard T. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C*. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1996;24:289–93.
29. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. J Hepatol. 1995;22:696–9.
30. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology 1981; 1; 431–5.
31. Davis GL, Lau JY. *Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C*. Hepatology 1997;26 (3 Suppl. 1):S122–7.
32. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. *Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet 1998;352:1426–32.
33. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. *Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection*. Am J Gastroenterol. 2002;97: 2614–8.
34. Garcia G, Keeffe EB. *Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective*. Am J Gastroenterol. 2001;96:3053–5.
35. National Institutes of Health. *Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C: 2002*. June 10–12, 2002. www.consensus.nih.gov
36. Dienstag JL. *The role of liver biopsy in chronic hepatitis C*. Hepatology 2002; 36 (5 Suppl. 1): S152–60.
37. Wong JB, Koff RS. *Watchful waiting with periodic liver biopsy versus Immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis*. Ann Intern Med. 2000;133:665–75.
38. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P et al. *Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study*. Hepatology 2002;36 (4 pt 1):973–7.
39. Hui CK, Belaye T, Montegrande K, Wright TL. *A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminases*. J Hepatol. 2003;38:511–7.
40. Strader DB, Seeff LB. *The natural history of chronic hepatitis C infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8:324–8.
41. Seeff LB, Hoofnagle JH. *National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002*. Hepatology 2002;36 (5 Suppl. 1):S1–2.
42. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati F, Tremolada F, Nevens F et al. *Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C*. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). J Hepatol. 1997;27:201–5.
43. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. *Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients*. The Multivirc Group. Hepatology 1999;30:1054–8.
44. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C*.

- The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups.* Lancet 1997;349:825-32.
45. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. *The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse.* Ann Intern Med. 2001;134:120-4.
 46. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases et al. *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C.* Hepatology 2004; 39: 1147-71.
 47. 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.
 48. Associazione italiana per lo studio del fegato. *Linee guida per il trattamento della infezione da HCV.* 2002. www.webaisf.org
 49. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lay MY, Gane E, et al. *Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C.* N Engl J Med. 2000; 343: 1666-72.
 50. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. *Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis.* N Engl J Med. 2000; 343: 1673-80.
 51. McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, Gordon SC, Reid AE, Dienstag J, et al. *The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C.* The International Hepatitis Interventional Therapy Group. Gastroenterology 2000;119:1317-23.
 52. Theodore D, Shiffman ML, Sterling RK, Bruno CJ, Weinstein J, Crippin JS, et al. *Intensive interferon therapy does not increase virological response rates in African American with chronic hepatitis C.* Dig Dis Sci. 2003;48:140-5.
 53. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcelin P, Sanchez-Tapias J et al. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3.* J Hepatol. 2004; 40: 993-9.
 54. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. *Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C.* International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med. 1998;339:1493-9.
 55. Jacobsen IM, Ahmed F, Russo MW, et al. *Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results [Abstract].* Gastroenterology 2003;124:A540.
 56. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. *Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment.* Gastroenterology 2004; 126:1015-23.
 57. Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E, et al. *High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus.* Ann Intern Med. 1991;115: 443-9.
 58. Prieto M, Olaso V, Verdu C, Cordoba J, Gisbert C, Rayon M, et al. *Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction.* Hepatology 1995;22:413-7.
 59. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, et al. *Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features.* The Hepatitis C Study Group. Ann Intern Med. 1995;123:330-7.
 60. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. *Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection.* Hepatology 1998;28:805-9.
 61. Corrao G, Arico S. *Independent and combined action of hepatitis C virus infections and alcohol consumption on the risk of symptomatic cirrhosis.* Hepatology 1998;27:914-7.
 62. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. *Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study.* Gut 1999;44:874-80.
 63. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K, Yamada Y, Kasahara A, Hayashi N, et al. *Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma—its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion.* Alcohol Clin Exp Res. 1996;20 (Suppl.1):95A-100A.
 64. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Niapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. *Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C.* Hepatology 1998;27:1717-22.
 65. Romero-Gomez M, Grande L, Nogales MC, Fernandez M, Chavez M, Casteo M. *Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption.* Dig Liver Dis. 2001;33:698-702.
 66. Westin J, Lagging LM, Spak F, Aires N, Svensson E, Lindh M, et al. *Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection.* J Viral Hepat. 2000;9:235-41.
 67. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, et Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. *Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis.* Hepatology 1999;29:1215-9.
 68. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. *Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression.* Am J Gastroenterol. 2002;97:2408-14.
 69. Akriviadis EA, Redeker AG. *Fulminant hepatitis A in intravenous drugusers with chronic liver disease.* Ann In-

- tern Med. 1989;110:838–9.
70. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E. *Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C*. N Engl J Med. 1998;338:286–90.
71. *Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1999;48(RR-12);1–37.
72. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH. *Independent and additive effect modification of hepatitis B and C virus infection on the development of chronic hepatitis*. J Hepatol. 1996;24:271–6.
73. Massari M. “*Protocollo per il trattamento delle epatiti croniche virali HCV,HBV,HDV*”. www.asmn.re.it/Clinica/ProtocolloHCV.pdf

Corrispondenza a:

Dr. Giacomo Magnani
Direttore UO di Malattie Infettive
Az. Ospedaliera SMN di Reggio Emilia
Via Risorgimento 80, Reggio Emilia
Tel. 0522-296452
E mail: Giacomo.Magnani@asmn.re.it

B