



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 03/2014



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni *online* ed *Open Access*, *progressiva* e *multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: [Directory of Open Access Journals \(DOAJ\)](#); [Google Scholar](#); [Academic Journals Database](#);

Comitato Scientifico:

Dr. Nicola Giorgione (Presidente)

Dr. Luciano Bernini (Vice-Presidente)

Dr. Francesco Arena

Dr. Massimo Desperati

Dr. Carlo Arfini

Dr. Ivo Casagrande

Dr. Gabriele Ferretti

Dr.ssa Lorella Gambarini

Dr. Francesco Musante

Dr. Claudio Pesce

Dr. Fernando Pesce

Dr. Salvatore Petrozzino

Dr. Giuseppe Spinoglio

Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi

Dr. Ennio Piantato

Responsabile:

Dr. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.

telefono: +39.0131.206819

email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer*

review). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Titolo: Il trattamento con interferone leucocitario + ribavirina in un paziente di 80 anni con HCV cronica genotipo 2, in fase di cirrosi compensata

Autori: Carbone R.¹

Tipo: Rapporto breve

Keywords: Alfaferone;

Introduzione

Il trattamento dei pazienti anziani (over 65 anni), affetti da epatite cronica C, è da sempre stato oggetto di controversie scientifiche per la difficoltà a quantificare il reale rapporto rischio-beneficio del trattamento stesso.

Le domande che più frequentemente si pone il clinico, quando deve decidere in merito, sono relative agli eventuali vantaggi derivanti dall'eradicazione virale e in che percentuale questa possa favorevolmente influire in termini di aumento di sopravvivenza per riduzione di cirrosi scompensata e riduzione di comparsa di HCC (carcinoma epatocellulare), in pazienti anziani, con epatopatia in fase avanzata e fibrosi 3-4 secondo Metavir (misurata con Fibroscan) o Staging 4-6 alla biopsia epatica, secondo Ishak.

Questi dubbi hanno fortemente limitato l'approccio terapeutico al paziente con età >65 anni e molti colleghi non si sono di fatto dedicati a questa tipologia di pazienti, considerandoli, inoltre, troppo difficili da trattare e con scarsa risposta.

Occorre innanzitutto chiarire cosa si intenda per paziente "anziano". Senza entrare nel merito di concetti prettamente filosofici è però indubbio come il concetto di anzianità si sia profondamente modificato nel corso degli ultimi decenni. Durante i primi trattamenti con

¹ Ambulatorio di Epatologia
Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria
mail: carbone@ospedale.al.it



interferone (IFN), venivano considerati anziani e non eleggibili al trattamento, molti pazienti con età superiore a 60 anni e negli stessi studi registrativi delle terapie con IFN; la scheda tecnica riporta l'utilizzo del farmaco testato in un range di età 18-65 anni.

L'approccio al paziente >65 anni è stato pertanto fortemente limitato dalla giusta prudenza per le incognite sulla tolleranza al trattamento con IFN±ribavirina (RBV) e dalla scarsità di dati sui risultati del trattamento stesso in termini di raggiungimento della SVR nel paziente anziano con fibrosi avanzata e sugli effetti collaterali del trattamento.

Il risultato di questo prudente comportamento del clinico, nei confronti del paziente over 65 anni con HCV (*Hepatitis C virus*) cronica, ha però condotto al risultato di trovare attualmente un numero rilevante di pazienti ultrasettantenni, senza particolari comorbidità e in buone condizioni generali fisiche e psichiche, ma con cirrosi compensata o comunque, con fibrosi avanzata oppure ricoverati per scompenso ascitico o per comparsa di HCC.

Nella mia personale esperienza in merito ho trattato, dal 1996 a oggi, oltre 80 pazienti over 65 anni con fibrosi avanzata o con cirrosi compensata HCV-correlata, con il risultato di avere ottenuto una SVR (sustained virological response) del 25% nei pazienti con genotipo 1 e dell'80% nel genotipo 2.

Nel gruppo dei pazienti trattati, che hanno raggiunto la SVR, non si è registrato a tutt'oggi alcun caso di scompenso epatico e si è registrato un solo caso di HCC a distanza di 10 anni da una SVR ottenuta su fegato cirrotico. I drop-out sono stati inferiori al 3% e si è potuta documentare una netta regressione della fibrosi epatica rilevata al fibroscan dopo il trattamento.

Il ricorso ai fattori di crescita granulocitari o alla eritropoietina è risultato sovrapponibile ai pazienti di età inferiore ai 65 anni. Altrettanto evidente è stato il risultato ottenuto sulla valutazione comparativa, prima e dopo il trattamento, dei valori di attività protrombinica, colinesterasi, sintesi del colesterolo, albuminemia, valore assoluto delle piastrine. Nel trattamento del paziente cirrotico over 65, con genotipo virale 2 i miei risultati, in termini di SVR, sono stati, come già anticipato, dell'80% rispettando però le condizioni di seguito indicate.

- Durata ottimale del trattamento: 24 o 48 settimane, a seconda della rapidità della risposta virologica.
- Dosaggio ottimale del trattamento.
- Gestione e correzione tempestiva degli effetti collaterali.
- Tolleranza soggettiva al trattamento, che permetta di portare a termine il trattamento stesso.



Il gold standard, nel trattamento dell'epatopatia cronica HCV-correlata genotipo 2 e 3 è certamente rappresentato dall'associazione di INF peghilato (Peg-IFN)-alfa-2a o alfa-2b + RBV, ma una delle cause possibili di interruzione di tale trattamento è proprio l'intolleranza soggettiva al Peg-IFN.

L'intolleranza spesso migliora spontaneamente con il proseguimento della terapia o con la riduzione posologica dell'IFN-alfa-2a, da 180 µg/sett. a 135 µg/sett. e dell'IFN-alfa-2b a 1 µg/kg/sett. A volte, però, la riduzione dell'IFN non risolve il problema dell'intolleranza soggettiva. In questi precisi casi l'utilizzo dell'IFN leucocitario rappresenta una preziosa risorsa, che permette di portare a termine la terapia, rispettandone i tempi previsti di trattamento.

Il caso clinico

Il paziente T.L. di 80 anni, italiano, accede per la prima volta presso il nostro Ambulatorio di Epatologia nel mese di novembre del 2011, in seguito al recente occasionale riscontro di positività all'HCV durante accertamenti preoperatori per un intervento di plastica aortica.

L'accertamento di altre patologie indicava un'ipertrofia prostatica.

Ottime risultavano le condizioni generali complessive, fisiche e psichiche del paziente, che è totalmente autonomo. Le terapie in atto sono: acido acetilsalicilico, tamsulosina, atenololo, enalapril da 5 mg. Viene completato il corretto inquadramento diagnostico.

Esami di laboratorio e strumentali

A febbraio del 2012, la situazione risulta come di seguito indicato.

- Epatopatia cronica HCV-correlata, genotipo 2, in cirrosi compensata.
- HCV-RNA: 1.848.000 UI.
- AST e ALT aumentate di 1,5 i valori normali, con inversione del rapporto AST/ALT.
- Pregressa epatite A.
- Recettivo per HBV: praticata vaccinazione.
- Emocromo nella norma; PLT, nella norma.
- ETG addome con fegato aumentato di volume a struttura disomogenea e steatosica, e milza, nei limiti.
- Elastografia epatica, con riscontro di F 4 e Stiffness di 21,5 Kpa.
- Funzionalità renale, tiroidea, nella norma.



- Autoanticorpi: assenti.
- Crioglobuline: assenti.
- Peso kg 74.00, H 170 cm.

La decisione terapeutica

Il paziente, adeguatamente informato sullo stadio della patologia epatica e sulle problematiche connesse a un'eventuale terapia, risultava determinato ad affrontare il ciclo terapeutico con Peg-IFN-alfa-2b alla posologia di 1,5 µg/kg/sett. + RBV 4 cp die da 200 mg. La durata del piano terapeutico veniva fissata in 24 settimane, prorogabili eventualmente a 48, sulla base della risposta virologica e della tolleranza.

Il trattamento

La terapia veniva iniziata a febbraio 2012 con Peg-IFN-alfa-2b 1,5 µg/kg/settimana + RBV 800 mg/die. Tolleranza soggettiva al trattamento da subito scarsa, non miglioramenti nel corso del trattamento stesso, pur senza particolari ripercussioni sulla crasi ematica, tranne una progressiva piastrinopenia, irrilevante sul rischio emorragico. Febbre, artromialgie, inappetenza e calo ponderale. Non tosse, non dermatite. Risposta virologica alla terapia, buona, ma non ottimale, senza raggiungere infatti la RVR. Gli effetti collaterali erano quindi imputabili esclusivamente al Peg-IFN.

Nella tabella I vengono riportati i principali parametri rilevati al baseline e dopo 4 settimane e 12 settimane, utilizzando Peg-IFN-alfa-2b +RBV.

*Tabella I.
Principali parametri rilevati al basale e dopo 4 settimane
dopo trattamento con Peg-IFN alfa-2b+RBV.*

Parametri di laboratorio	Al baseline	Dopo 4 settimane	Dopo 12 settimane
Globuli bianchi	5,000 mcl	4,300 mcl	4,200 mcl
Globuli rossi	5,300,000 mcl	4,150,000 mcl	4,096,000 mcl
Emoglobina	15,2 g/dl	12 g/dl	11,7 g/dl
PLT	229,000 mcl	108,000 mcl	88,000 mcl
AST	78 U/I (0-40)	22 U/I	24 U/I
ALT	68 U/I (0-45)	18 U/I	19/U/I
HCV-RNA	128,000 UI/ ml	30 UI/ml	<15 UI
Peso kg		74	71
			70

Tolleranza soggettiva pessima, con astenia marcata e artromialgie diffuse, inappetenza e calo ponderale di 4 kg in 12 settimane. Febbre per 2 giorni dopo ogni somministrazione di Peg-IFN, pur ridotto dalla 8a settimana di terapia a 1 µg/kg/settimana.

Non venendo raggiunta la risposta virologica precoce (RVR), ma avendo comunque raggiunto la completa negativizzazione della carica virale alla 12^a settimana e trattandosi di un paziente con fibrosi avanzata, si proponeva di protrarre il trattamento per complessive 48 settimane.

In considerazione della cattiva tolleranza soggettiva alla terapia con Peg-IFN, veniva illustrata, al paziente, una diversa opzione curativa, con la sospensione del Peg-IFN stesso e il passaggio all'INF leucocitario, meglio tollerato, con la finalità di condurre a termine il programmato ciclo terapeutico di 48 settimane.

Il cambio del Peg-IFN con IFN leucocitario

Si proponeva quindi al paziente di modificare la terapia, sostituendo il Peg-IFN-alfa-2b, già utilizzato alla posologia ridotta di 1,0 µg/kg/settimana, con IFN leucocitario, 3 MU a di alterni (alfaferone), mantenendo la RBV al dosaggio precedente di 4 cp die da 200 mg.

Veniva quindi redatto un nuovo piano terapeutico per la durata di 36 settimane, per completare le 48 settimane complessive di trattamento, in un paziente cirrotico, senza raggiungimento della risposta virologica precoce.

Tabella II
Principali parametri di laboratorio
(16a,24a e 48a settimana di terapia con alfaferone 3 MU a di alterni+RBV 44 cp/die da 200 mg).

Parametri di laboratorio	16 ^a settimana	24 ^a settimana	48 ^a settimana
G.b.	4,250 mcl	4,350 mcl	3,860 mcl
G.R.	4,176,000 mcl	4,250,000 mcl	3,650,000 mcl
Hb	11,2 g/dl	11,9 g/dl	11,4 g/dl
PLT	134,000 mcl	142,000 mcl	146,000 mcl
AST/ALT	nei limiti, ma invertite	nei limiti, ma invertite	nei limiti, ma invertite
HCV-RNA	<15 UI	<15 UI	<15 UI

Andamento della terapia e tolleranza al nuovo trattamento

La tolleranza soggettiva alla nuova terapia con IFN leucocitario si mostrava da subito ottima e tale si manteneva nelle rimanenti 36 settimane di terapia, con scomparsa della febbre, delle artromialgie, miglioramento dell'astenia e dell'appetito, con progressiva ripresa del peso, pur senza raggiungere quello del baseline. Nella tabella II vengono riportati i valori dei principali



parametri di laboratorio alla 16^a, 24^a e 48^a settimana di terapia, con alfaferone 3 MU a di alterni + RBV 4 cp/die da 200 mg. terapia di 36 settimane con IFN leucocitario 3 MU a di alterni + RBV 800 mg/die, terminava il 2 febbraio 2013 e iniziava il previsto follow-up semestrale.

Al controllo a distanza di 6 mesi dal termine del trattamento (agosto 2013) indicava i valori di seguito indicati.

- HCV-RNA: negativo.
- Risultato del trattamento: risposta virologica sostenuta (SVR).
- Elastografia epatica di controllo, passata da 21,5 Kpa (F 4) a 7,1 Kpa (F 1).
- ETG di controllo: fegato e milza, nei limiti, non lesioni focali.

Conclusioni

Il passaggio in corso di trattamento all'IFN leucocitario ha permesso di condurre a termine una terapia su un paziente cirrotico anziano, che diversamente avrebbe interrotto il trattamento precedentemente impostato, alla 12^a settimana.

Le sole 12 settimane di trattamento con Peg-IFN+RBV, in un paziente con fibrosi avanzata, elevata replicazione virale al baseline (1.848.000 UI) e non raggiungimento della negativizzazione virologica alla 4^a settimana di terapia, non potevano in alcun modo portare a una SVR. Tale favorevole risultato è stato ottenuto esclusivamente con il passaggio all'IFN leucocitario che, nel caso specifico essendo stato ottimamente tollerato, ha permesso di portare a termine un corretto trattamento di complessive 48 settimane.

Il follow-up del paziente proseguirà con un controllo semestrale della funzionalità epatica + alfa 1 fetoproteina + ETG (ecotomografia) addome superiore, come previsto per i pazienti con pregressa documentata fibrosi F 4.

Tutta la documentazione relativa a questo caso clinico e ai restanti 79 pazienti trattati con IFN e RBV, secondariamente a un'epatopatia cronica HCV-correlata con fibrosi avanzata ed età >65 anni, è disponibile presso il mio archivio cartaceo e informatico, nell'Ambulatorio di Epatologia dell'Ospedale Civile di Alessandria e sarò lieto di fornirla a chiunque fosse interessato a unirla e confrontarla con altre analoghe esperienze per uno studio sul paziente "diversamente giovane" con epatite cronica C.