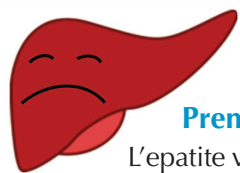


Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

Epatite C: prevenirla o frenarla con lo stile di vita



Premessa

L'epatite virale è un'infezione del fegato causata da un virus, che può presentarsi in cinque forme differenti: A, B, C, D, E. Tutti possono causare infezione a breve termine o epatite acuta, ma le forme B, C e D producono anche infezioni a lungo termine o epatiti croniche, che possono dare fibrosi e anche complicanze mortali, come la cirrosi (cicatrizzazione del fegato), l'insufficienza epatica e il cancro al fegato. L'Italia è tra i Paesi europei con il maggior numero di persone infettate da virus C (HCV): secondo alcune stime circa 1 milione di persone.

Come si trasmette l'infezione

Molti hanno contratto il virus negli anni '70-'80 con trasfusioni di sangue infetto (dal 1992 è stato introdotto il test per rilevare questo virus), o per interventi chirurgici od odontoiatrici con materiali sanitari non sterili venuti a contatto con il sangue. Seguono per importanza tatuaggi (e piercing) con strumenti non sterili o monouso, rapporti sessuali occasionali a rischio o partner positivo^a, una storia di tossicodipendenza, cui aggiungere migranti da aree in cui l'infezione da virus C è diffusa.

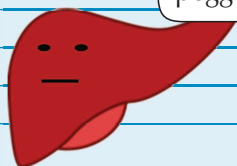
Storia naturale dell'epatite C

La fase acuta è senza sintomi nella maggior parte dei pazienti: ogni 100 persone con infezione da HCV² solo ~25 sperimentano sintomi generici come debolezza, riduzione dell'appetito, nausea, dolori muscolari, prurito. La Tab. 1 mostra l'evoluzione della malattia.

Tab. 1 – Progressione dell'infezione da HCV2

Fase della malattia	N. di persone
Infezione acuta	100
Infezione cronica	~80
Epatite cronica	~65
Evoluzione in cirrosi	5-20
Sviluppo di cancro al fegato	4-6
Morte	1-5

Pensavo anche peggio...



Scheda 105-106/2015

Anzitutto, il 30-40% dei soggetti con infezione cronica da HCV non va incontro a epatite cronica; la cirrosi si sviluppa nel 20% dei pazienti in media dopo 40 anni dall'infezione (dunque 4 infettati su 5 non avranno per l'HCV minor qualità di vita); la mortalità per complicanze della cirrosi e/o cancro al fegato è inferiore al 5%.

La scoperta dell'infezione è di solito accidentale, per ricerca del virus in soggetti con alte transaminasi.

Nel recente passato la cura usava farmaci come interferone e ribavirina, con moderata efficacia e importanti effetti collaterali, per cui era proposta quando la fibrosi del fegato evolveva in cirrosi, dunque in pazienti con maggiori probabilità di ricevere più benefici che danni^{b, 3}.

Fai anche tu lo screening per l'epatite C!

Oggi importanti innovazioni terapeutiche hanno riaperto il dibattito sullo screening.

Allo stato delle conoscenze? No, grazie!



Dott. E. Mola, Presidente Coord. WONCA Italia

Screening dei soggetti infetti?

Per molte malattie si propongono continuamente al pubblico cosiddette *campagne di sensibilizzazione*, basate su consolidate strategie di marketing. Di solito l'iniziativa nasce da società scientifiche specialistiche o da associazioni di pazienti, con il supporto più o meno occulto di sponsor con forti interessi commerciali legati alle malattie di volta in volta in causa. Si dichiara di voler sensibilizzare su problemi di salute che sarebbero sottovalutati, ma si presentano le notizie in modo allarmistico, che fa sentire potenzialmente malati anche i sani, aumentando così gli utilizzatori di certi prodotti (test di screening, prestazioni specialistiche, interventi diagnostici, farmaci...). Una variante suggerisce di rivolgersi al proprio medico, che a sua volta spesso non resisterà a molte richieste di screening, anche per timore che un rifiuto possa essergli contestato.

L'epatite C è già stata oggetto di simili *campagne*, che hanno suscitato decise critiche da parte della Medicina

Si ringrazia



Regione Lombardia

Nove Società Scientifiche della Medicina Generale hanno dichiarato:

Screening a tappeto

per l'epatite C? No grazie!

In: *Partecipasalute* 27-10-'06, ecc.

nibilità di nuovi farmaci dai costi stratosferici, che promettono di *eradicare il virus* in più del 90% dei casi.

Efficacia e costo-efficacia del sofosbuvir⁴

Il primo dei nuovi farmaci antiHCV in commercio è stato il **sofosbuvir**. Gli studi che ne hanno valutato l'efficacia sono stati finanziati e realizzati dall'azienda che lo produce, per ora non vi sono studi indipendenti. Non si conosce il reale valore aggiunto del farmaco rispetto a strategie di confronto appropriate. Alcune ricerche hanno limiti metodologici rilevanti. Tutte hanno utilizzato un esito surrogato, la cosiddetta *risposta virologica sostenuta* (SVR) al di sotto della soglia minima identificabile a 24 settimane dall'inizio della cura. La SVR di per sé non garantisce l'eradicazione del virus dal sangue, né permette di escludere la persistenza del virus nei tessuti⁵.

Non vi sono prove di efficacia dirette del sofosbuvir su esiti rilevanti come: evoluzione dell'epatite in cirrosi, scompenso della cirrosi, cancro al fegato, mortalità. Non è nota la probabilità di reinfezione nei pazienti che hanno ottenuto una SVR (e per chi non abbandona comportamenti a rischio).

Alcuni gravi effetti avversi si sono già manifestati⁵, come interazioni con chi assume amiodarone per aritmie cardiache⁶. Non si conoscono però quelli a lungo termine, e nell'epatite C il livello di virus nel sangue non predice con certezza il decorso clinico³. Infatti una parte dei pazienti sviluppa cirrosi scompensata o cancro al fegato nonostante una SVR⁷, e molti pazienti che ottengono una SVR non avrebbero mai sviluppato forme avanzate di malattia anche senza terapia.

Dato che la mortalità nei pazienti con epatite C è bassa e che nessuna ricerca ha dimostrato che il sofosbuvir la riduce, il termine *farmaco salvavita* è improprio e non si dovrebbe più usare.

Nonostante molti autorevoli pareri a favore, uno screening di soggetti senza sintomi è discutibile, perché esporrebbe ai danni delle terapie molti che non ne ricaverebbero benefici. Chi esalta in pubblico l'efficacia di questi nuovi farmaci, oltre a presentare le prove disponibili dovrebbe dichiarare gli eventuali conflitti di interesse.

Sofosbuvir: non è tutt'oro quello che luce.



Dott. Nino Cartabellotta
Presidente Fondazione GIMBE



Generale. Oggi però le proposte di screening hanno ripreso forza, per la disponibilità

Oggi l'unica soluzione accettabile dal punto di vista clinico ed etico, oltre che economico, è definire le priorità in base al rapporto costo-efficacia del sofosbuvir nei vari gruppi di pazienti⁴, come stanno facendo le autorità sanitarie.

Chi non rientra tra le priorità d'accesso alle nuove cure, però, ha molte armi per frenare l'evoluzione dell'epatite. Tutti i pazienti dovrebbero conoscerle, ed essere aiutati a utilizzarle.

Come frenare l'evoluzione dell'epatite

Interrompere l'eventuale uso di droghe

L'eventuale **scambio di siringhe** espone anche ad altre infezioni (da virus B, D, HIV) che aggravano la situazione; **droghe sintetiche** possono provocare al fegato danni permanenti, e anche la **cannabis** fa progredire la fibrosi.



No all'abuso di alcol

Un'ampia coorte rappresentativa della popolazione USA seguita per ~15 anni⁷ ha mostrato che un consumo d'alcol eccessivo

(2 o più drink al giorno)

si associava a una mortalità sia totale sia legata al fegato

più che doppie rispetto a chi beveva da 0 a meno di 2 drink al giorno. Ma in chi aveva anche un'infezione da HCV, l'uso eccessivo di alcol si associava ad aumenti drammatici di **mortalità totale** (di **5 volte**) e **legata al fegato** (di **184 volte!**).

Dunque per i malati di epatite C ricevere aiuto per ridurre/non fare uso di alcol e droghe è un'assoluta priorità.

Un drink (ad es. una birra o un bicchiere di vino piccoli) corrispondeva in questo caso a ~10 g d'alcol.



Fegato grasso e sindrome metabolica

Il **fegato grasso** o **steatosi epatica** (che può evolvere in *steatoepatite* e infine cirrosi) può essere dovuto ad abuso di alcol, oppure alla sindrome metabolica^d. In questo caso uno dei maggiori fattori di rischio sono le **bibite zuccherate**. Ad es. in una delle più celebri ricerche prospettiche⁸, rispetto a chi non consumava bibite, la *malattia da fegato grasso* in chi le consumava è aumentata con la seguente progressione: meno di una bibita a settimana **+16%**; da 1 a settimana a 1 al giorno **+32%**; oltre 1 al giorno **+61%**.

Per contrastare il fegato grasso si sono proposti farmaci come il **pioglitazone** (ma aumenta il peso e il rischio di scompenso, fratture, cancro alla vescica, e può esso stesso provocare epatite) o **alte dosi di vit. E** (ma in dosi innaturali può dare seri problemi⁹, e rischia anche di aumentare resistenza insulinica e trigliceridi). Non pare dunque il caso di ricorrere a farmaci, dato che il fegato grasso risponde bene a

perdita di peso, dieta mediterranea ed esercizio, e – se non progredisce – non fa danni particolari.

Obesità e diabete

Il peso eccessivo si somma all'alcol nel provocare tutta la sequenza progressiva dei danni al fegato. Il rischio di cancro al fegato, ad es., è più che raddoppiato con il **diabete (+130%)**¹⁰ e quasi raddoppia con l'**obesità (+83%)**¹¹: a livello di popolazione il peso di questi due fattori nel provocare il cancro al fegato supera quello dell'alcol, e l'alcol quello delle epatiti C e B.

Comunque, in chi è anche infetto da HCV, il sovrappeso dà un rischio triplo di cancro al fegato.

Carne rossa e grassi animali

In un'enorme ricerca su quasi 500.000 pensionati USA¹² un alto consumo di **carne rossa** è risultato associato con un aumento di **epatiti croniche (+159%)** e di **cancro al fegato (+74%)**. L'associazione con i **grassi saturi** (provenienti soprattutto da cibi animali: carni e latticini) è stata anche più forte, e in parte indipendente da quella con la carne rossa.

Per ridurre il rischio di malattie del fegato sono preferibili **carni bianche** o **pesce**.

Latte e formaggi

L'enorme ricerca prospettica EPIC, su quasi 480.000 partecipanti da 10 paesi europei, Italia inclusa, seguiti per 11 anni¹³ ha rilevato un'associazione significativa con il cancro al fegato per il **latte (+51%)** e i **formaggi (+56%)**, e al contrario una tendenza alla protezione per lo **yogurt (-6%)**. Il contenuto in calcio, vit. D, grassi dei latticini non spiega questa associazione, che può invece essere dovuta ai più alti livelli circolanti del **fattore di crescita IGF-I**.

L'aumento di rischio di cancro al fegato con latte e formaggi era evidente anche negli infetti da virus C e B, che dunque dovrebbero limitarsi allo yogurt.

Non fumare o smettere subito

Il **fumo** è un fattore di rischio riconosciuto sia per **cirrosi** che per **cancro al fegato** (~+70%, anche nei soggetti infettati da virus dell'epatite – Report of the Surgeon General, 2014). Chi ha smesso di fumare ha un rischio minore.

Farmaci che danneggiano il fegato

Chi ha il fegato malato dovrebbe limitare i farmaci allo stretto indi-

spensabile, e fare particolare attenzione a quelli di seguito indicati.

- **Paracetamolo**. è il più usato degli analgesici, indicato da linee guida come 1^a linea per dolori da artrosi, anche se fa poco meglio del placebo¹⁴. Spesso è **abusato** per lievi mal di testa, o per febbre da infezioni, che invece di norma andrebbe rispettata, essendo un utile strumento di difesa contro i microbi. è **lesivo per il fegato** se usato a piena dose analgesica, o peggio se assunto insieme ad

alcol, o alla caffeina, che ne potenzia l'effetto. Negli USA è implicato in quasi metà delle insufficienze epatiche acute.

Anche in generale è molto meno sicuro di quanto si pensa¹⁵: si associa infatti a **effetti avversi cardiovascolari, renali e sanguinamenti gastrointestinali**.

- **FANS** (farmaci antinfiammatori non steroidei). Possono essere tutti dannosi anche per il fegato, e in particolare il rischio è alto con **nimesulide**, che proprio per questo non si può assumere per più di 15 giorni (leggere la composizione dei medicinali! Se si bada solo ai nomi di fantasia, si può fare confusione: nimesulide è in commercio anche con 17 **nomi di fantasia**). Tra gli antinfiammatori fa eccezione l'**acido acetilsalicilico** (noto come aspirina), che sembra protettivo.

- **Amoxicillina + acido clavulanico**. è un'associazione antibiotica abusata, anche quando non servirebbero antibiotici o quando, nel caso, basterebbe la sola **amoxicillina**, come nelle comuni infezioni delle alte vie respiratorie. L'acido clavulanico aumenta gli effetti avversi e purtroppo è tossico per il fegato.

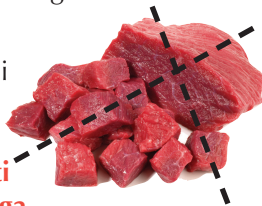
- **Fluorochinoloni**. Anche questi antibiotici sono abusati fuori dall'ospedale e presentano seri effetti avversi. **Moxifloxacin** e **levofloxacin** negli anziani possono dare danni acuti al fegato.

- **Antidepressivi**. Tutti gli antidepressivi possono danneggiare il fegato, anche alle dosi raccomandate, soprattutto in anziani con terapie multiple¹⁶. Fino al 3% dei pazienti trattati può sviluppare elevazioni delle transaminasi senza sintomi, anche a distanza di mesi dall'inizio della cura antidepressiva, la cui necessità va sempre attentamente valutata.

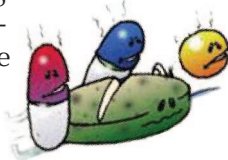
- **Inibitori della pompa protonica**. Questi abusatissimi farmaci aumentano il rischio di **serie infezioni** (polmoniti, batteriemie, diarree da clostridium difficile, peritoniti batteriche) in pazienti con cirrosi scompensata¹⁷.

- **Supplementi**. Integratori dietetici pubblicizzati per **perder peso** o **aumentare la massa muscolare** causano negli USA il 20% dei ricoveri per danni al fegato "da farmaci": si tratta

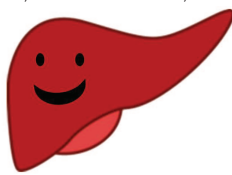
Questa è la volta che dimagrisco...!



Per non sbagliare, ho smesso!



di valori triplicati in pochi anni¹⁸. Anche gli **estratti di tè verde** ad alte dosi sono rischiosi. I sintomi dell'epatite acuta da farmaci/tossici sono in genere perdita di appetito, feci chiare, urine scure, colorazione gialla della pelle e delle sclere degli occhi.



Cosa fa bene al fegato

Caffè

Un buon consumo regolare di caffè (3-4 tazze al giorno. *Ndr: non zuccherato! per non contribuire al fegato grasso...*) **riduce a meno della metà le malattie croniche del fegato**. Ciò vale per le epatiti alcoliche, da sindrome metabolica, da infezioni croniche da virus C¹⁹ e per lo sviluppo di cancro al fegato^{20, 21}.



Fibra alimentare

La citata enorme ricerca EPIC mostra che il rischio di cancro al fegato si riduce (**-35%**) per **ogni 10 g di fibra alimentare** in più²², soprattutto da cereali.



Metformina. Riduce di tre volte il cancro al fegato nei diabetici¹⁰.

Statine? Le statine sono di solito evitate nei malati di fegato, perché possono dare epatite/rialzo delle transaminasi. La loro interazione con farmaci antivirali può aumentare il rischio di danni muscolari, e si sono descritte riattivazioni del virus dell'epatite B. Ma in una recente ampia ricerca retrospettiva²³ chi usava statine aveva meno cancro al fegato (**-45%**), soprattutto in presenza di diabete o di malattie del fegato (**-70%**). È prematuro raccomandarne l'uso, ma chi ne avesse bisogno per rischio cardiovascolare può assumerle anche se ha un'epatite, o una cirrosi compensata²⁴.

Attività fisica/esercizio

È fondamentale per contrastare sovrappeso, sindrome metabolica e accumulo di grasso nel fegato.

Conclusione

Gli enormi interessi finanziari connessi ai nuovi farmaci ad altissimo costo hanno messo ancor più in ombra i **fattori comportamentali che influenzano molto incidenza e progressione dell'epatite C**, con grave sottoutilizzo del loro potenziale preventivo e curativo. Chi ha paura dell'epatite C, a partire da chi sa di avere l'infezione ma di non avere l'accesso prioritario alle nuove cure, può comunque fare tantissimo per proteggersi e migliorare la prognosi in modo sostanziale.

Dott. Alberto Donzelli

Direttore Area EdAp – ASL di Milano



1. Terrault NA et al. Sexual transmission of HCV among monogamous heterosexual couples: the HCV Partners Study. *Hepatology* 2013; 57:881.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C FAQs for Health Professionals. Disponibile a: www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm. Ultimo accesso 25 maggio 2015.
3. Koretz RL. Interferon for non responding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD003617.
4. Cartabellotta A. Efficacia e costo-efficacia del sofosbuvir nel trattamento dell'epatite C. *Evidence* 2015; 7:e1000111. Vedi anche la ricchissima bibliografia di alto livello fornita dall'autore.
5. Koretz RL et al. Is widespread screening for hepatitis C justified? *BMJ* 2015; 350:g7809.
6. Nota maggio 2015 di Gilead Srl, concordata con Autorità regolatorie UE.
7. Younossi ZM et al. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:703.
8. Ma J et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* 2015; 350:g7809.
9. *Pillola di educazione sanitaria* 16/2006.
10. Wang P. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a sys. rev. and meta-analysis. *Diab Metab Res Rev* 2012; 28:109.
11. Chen Y et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 2012; 48:2137.
12. Freedman ND et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *JNCI* 2010; 102:1354.
13. Duarte-Salles T et al. Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) and Nutrition. *Int J Cancer* 2014; 135:1662.
14. Machado GC et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of RCTs. *BMJ* 2015; 350:h1225.
15. Roberts E et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2015; 0:1.
16. Perlemuter G. *Am J Psychiatry* 2013.
17. Lewis JH et al. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:1132.
18. *Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:817.
19. Freedman ND et al. HCV trial group. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50:1360.
20. Bravi F et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007; 46:430.
21. Chen S et al. Coffee and nonalcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection? *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:435.
22. Bradbury KE et al. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the EPIC. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:394S.
23. McGlynn KA et al. Statin use and risk of primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink. *JNCI* 2015; 107:djv009.
24. Mohanty A, International Liver Congress 2015.

(a) La trasmissione sessuale è piuttosto rara, molto inferiore a quella dei virus dell'epatite B o HIV. Ad es. si è calcolato che in coppie eterosessuali con uno dei partner infetto il rischio di trasmissione sia di 1 o 2 per 380.000 episodi di contatti sessuali. Anche in questi il rischio sembra maggiore con rapporti anali o durante le mestruazioni¹.

(b) **Ripetere** la cura con **interferone in chi ha avuto ricadute aumenta addirittura i rischi di morte** rispetto al placebo, benché riduca un poco l'infiammazione e la presenza di virus nel sangue³.

(c) In un'ampia ricerca su 1001 pazienti con grave fibrosi (l'84% aveva cirrosi) con SVR seguiti per 8 anni 50 hanno sviluppato cancro al fegato, con un tasso dell'1%/anno, che è solo circa metà di quanto in media accade nelle cirrosi compensate senza SVR⁵.

(d) Si parla di **sindrome metabolica** in presenza di almeno 3 dei seguenti fattori: giro vita >88 cm nella donna e >102 nell'uomo, glicemia a digiuno >110 mg/dl, colesterolo HDL <50 mg/dl nella donna e <40 nell'uomo, trigliceridi >150 mg/dl, preipertensione.

