

INFEZIONE CRONICA DA HCV: INQUADRAMENTO CLINICO E POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Brigida Eleonora Annicchiarico, Massimo Siciliano, Antonio Gasbarrini

U.O.C. Medicina Interna e Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche, Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Chronic hepatitis C virus infection: clinical picture and treatment possibilities

It has been estimated that between 1.5 and 2 million people in Italy have anti-HCV antibodies. The vast majority are chronically infected with HCV and are unaware of the infection. Chronic hepatitis C is asymptomatic during most of its course, which lasts decades. The diagnosis is based on anti-HCV antibodies and, subsequently, an HCV-RNA test, to be performed in all subjects with persistently elevated ALT and in those who are at risk of HCV infection. The identification of infected subjects allows prophylaxis of advanced liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma by antiviral treatment, which is effective in about 50% of patients. The current standard of care for chronic HCV infection is the combination of pegylated interferon and ribavirin. Their dosage and the duration of therapy are tailored to the HCV genotype and the time to viral response. The frequent occurrence of adverse events, mainly hematological, requires careful monitoring, dose reduction in some cases, and, rarely, the use of erythrocyte or leukocyte growth factors. A new class of drugs for HCV treatment, the direct acting antivirals, is currently under development. Two of these drugs, the viral protease inhibitors boceprevir and telaprevir, are awaiting registration in Europe for use in association with pegylated interferon and ribavirin. These drugs are expected to ameliorate the virus eradication rates in patients who have not received previous antiviral treatment and, more importantly, to accomplish effective treatment in those patients who are partial responders to the current standard of care.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for the preparation of this article.

KEY WORDS:

Diagnosis,
Hepatitis C,
Treatment

PAROLE CHIAVE:

Diagnosi,
Epatite C,
Trattamento

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Brigida Eleonora
Annicchiarico
U.O.C. Medicina Interna e
Gastroenterologia
Dipartimento di Medicina Interna e
Scienze Mediche Specialistiche
Policlinico Universitario A. Gemelli -
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo A. Gemelli 8
00168 Roma
e-mail: eannicchiarico@libero.it

EPIDEMIOLOGIA

La World Health Organization stima che vi siano, nel mondo, tra 130 e 170 milioni di persone affette da infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV). La prevalenza dell'infezione, estremamente variabile nelle diverse aree geografiche, è compresa tra l'1.03% dell'Europa centro-settentrionale e il 5.3% dell'Africa sub-sahariana (1).

Sebbene al momento non esistano studi epidemiologici che abbiano preso in considerazione un campione certamente significativo dell'intera popolazione italiana, nel nostro Paese la presenza di anticorpi anti-

HCV nella popolazione è, nel complesso, verosimilmente superiore al 4%, con un netto gradiente Nord-Sud (2). Delle persone che sono venute a contatto con il virus, tra il 50 e il 60% è cronicamente infetto (2).

L'HCV presenta sei differenti genotipi (da 1 a 6) e differenti sottotipi per ognuno dei genotipi. I genotipi presentano una differente distribuzione a livello mondiale. In Italia, il genotipo 1 è il più diffuso (circa 75% della popolazione generale) con una nettissima prevalenza del sottotipo b (2).

L'impatto dell'infezione cronica da HCV sulla salute della popolazione generale è particolarmente gravoso non solo per la sua elevata prevalenza, ma anche per il rischio di evoluzione dell'epatite cronica non

trattata in cirrosi scompensata e carcinoma epatocellulare. Purtroppo, è estremamente difficile individuare i soggetti affetti, in quanto, nella maggior parte dei casi, l'infezione da HCV decorre in maniera quasi totalmente silente nell'arco di alcune decadi, rendendosi clinicamente manifesta solo dopo lo scompensamento della cirrosi epatica. Spesso, infatti, la prima manifestazione dell'infezione cronica da HCV è una complicanza severa della cirrosi quale l'emorragia da varici gastroesofagee, l'ascite, l'ittero e l'encefalopatia. Nei soggetti che hanno sviluppato le complicanze della cirrosi epatica, la terapia antivirale è spesso controindicata e coloro che possono essere trattati, a differenza di quanto accade in soggetti trattati prima dello scompensamento epatico, hanno una ridotta probabilità di ottenere l'eradicazione del virus e un maggiore rischio di effetti collaterali indotti dai farmaci.

A motivo della sua storia naturale, è particolarmente difficile individuare l'infezione cronica da HCV nelle fasi iniziali. Infatti, anche le ALT, segno di sofferenza epatocellulare, possono essere persistentemente entro i limiti della normalità fin nel 40% dei soggetti con infezione cronica da HCV (3). Di fatto, l'unico modo per individuare un'infezione da HCV nelle fasi iniziali è la ricerca degli anticorpi anti-HCV con il successivo dosaggio dell'HCV-RNA.

Per motivi economici, lo screening non è attuabile nella popolazione generale, ma deve essere limitato ai soggetti in cui maggiore è il rischio di aver contratto l'infezione cronica da HCV. Tra questi sono da annoverare i soggetti con ALT elevate, con un lavoro che li pone a contatto con materiale biologico infetto, con, in anamnesi, trasfusioni di sangue o somministrazione di emoderivati effettuate prima che lo screening per l'HCV fosse ampiamente diffuso e con tatuaggi, piercing, agopuntura e uso per via endovenosa di sostanze stupefacenti e in quelli con infezione da HIV, molteplici partner sessuali o che sono conviventi o figli di persone con infezione cronica da HCV (4).

Il dosaggio degli anticorpi anti-HCV si realizza con un test ELISA che presenta una sensibilità del 97-100% e un valore predittivo positivo del 95% in soggetti con fattori di rischio e ALT elevate e del 50% in soggetti senza fattori di rischio e ALT normali. Falsi positivi sono possibili in soggetti a basso rischio per l'infezione e falsi negativi in soggetti con severa immunosoppressione, trapiantati, con infezione da HIV e con insufficienza renale cronica in dialisi (5-7).

STORIA NATURALE

L'infezione acuta da HCV si risolve spontaneamente nel 15-30% dei soggetti, mentre, nei restanti casi, tende a cronicizzare. L'infezione cronica da HCV è asin-

tomatica nella maggior parte dei pazienti (56% dei casi), mentre il principale sintomo riferito dai pazienti sintomatici è l'astenia (80% dei casi) (8).

I livelli dell'HCV RNA sierico e il genotipo virale non sono risultati correlati con i livelli dell'infiammazione epatica, né con il rischio di progressione verso la fibrosi e la cirrosi (9). Al contrario, i fattori che sono risultati strettamente associati con l'evoluzione della fibrosi epatica fino alla cirrosi sono l'età al momento dell'infezione (>60 anni), la durata dell'infezione (≥25 anni), l'assunzione di alcol (>40 g/die per la donna e >60 g/die per l'uomo), il BMI (≥30 kg/m²), la presenza di diabete o steatosi e le ALT elevate (10, 11).

Il gold standard per lo staging e il grading del danno epatico è attualmente la biopsia epatica. Poiché si tratta di una procedura invasiva, sono stati elaborati test non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica basati sulla determinazione di alcuni parametri di laboratorio, indici diretti o indiretti di fibrosi epatica (Fibrotest, Fibrospect II, APRI, Forns fibrosis index, FIB-4) o sulla determinazione della rigidità del fegato, indice indiretto di fibrosi epatica (elastografia epatica). Per quanto alcune di queste metodiche si siano diffuse nella pratica clinica e possano essere utili nel monitoraggio nel tempo del singolo paziente, la qualità dell'informazione che forniscono non è paragonabile a quella della biopsia epatica, in particolare nelle fasi intermedie dell'infezione cronica da HCV (12).

Nei soggetti con infezione cronica da HCV, la malattia epatica evolve in cirrosi epatica in circa il 20% dei casi (pari al 17% circa del totale dei soggetti che hanno contratto l'infezione). Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano la cirrosi epatica, la malattia presenta un decorso lentamente progressivo mantenendosi clinicamente asintomatica. In questi soggetti con cirrosi compensata, la sopravvivenza a dieci anni è superiore all'80%.

Nel 25% dei soggetti che sviluppano la cirrosi in corso di infezione cronica da HCV (4% del totale dei soggetti che hanno contratto l'infezione), la malattia evolve fino all'insufficienza epatica o si complica con l'insorgenza del carcinoma epatocellulare. In questi soggetti, dopo lo sviluppo della prima complicanza della cirrosi epatica, la sopravvivenza si riduce a circa il 40% a dieci anni. L'evoluzione dell'infezione cronica da HCV fino alla cirrosi scompensata si realizza in un arco temporale compreso tra i 15 e i 30 anni, in relazione alla presenza o meno di altri fattori di rischio per lo sviluppo di fibrosi (13).

TERAPIA

Il fine della terapia antivirale è quello di impedire l'evoluzione dell'infezione cronica da HCV verso la

cirrosi epatica e il carcinoma epatocellulare. Poiché tale risultato si ottiene nell'arco di alcune decadi, nella pratica clinica la risposta al trattamento deve essere valutata solo sulla base di parametri surrogati biochimici (normalizzazione delle ALT), virologici (HCV RNA nel siero negativo a sei mesi dalla fine della terapia) e istologici (miglioramento >2 punti nell'infiammazione senza peggioramento della fibrosi).

La terapia di combinazione con interferone peghilato e ribavirina per l'infezione cronica da HCV è universalmente accettata nei soggetti con età ≥ 18 anni, con evidenza alla biopsia epatica di fibrosi di stadio moderato-elevato o con cirrosi epatica in fase di compenso e senza severe alterazioni biochimiche ed ematologiche o severe comorbidità (patologie endocrinologiche, cardiache, respiratorie e autoimmuni) che controindichino il trattamento (14).

La decisione terapeutica deve essere, invece, valutata caso per caso e individualizzando i dosaggi sulla base dello stato clinico nei pazienti di età <18 anni, con infezione acuta da HCV, con coinfezione da HIV, senza evidenza alla biopsia epatica di fibrosi o con evidenza di fibrosi lieve, con cirrosi epatica scompensata, con insufficienza renale cronica, sottoposti a precedenti cicli di terapia con interferone *standard* +/- ribavirina o con interferone peghilato senza eradicazione del virus (*non-responders* o *relapsers*) e con uso di alcol o sostanze stupefacenti, sottoposti a trapianto di fegato (14).

La terapia è unanimemente controindicata in pazienti con depressione maggiore non adeguatamente controllata dalla terapia, con malattia tiroidea non trattata, con severe comorbidità (ipertensione non adeguatamente controllata, scompenso cardiaco, coronaropatia severa, diabete non controllato, broncopatia cronica) e trapianto di organi solidi differenti dal fegato (rene, cuore, polmone) e nelle donne in età fertile gravide o che non accettino un'adeguata contraccezione, in caso di età <2 anni e di ipersensibilità ai farmaci antivirali (14).

Le dosi dei farmaci antivirali e la durata della loro somministrazione vengono definite sulla base del genotipo virale. L'interferone peghilato è somministrato per via sottocutanea alla dose di 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$ per l' α -2b o alla dose fissa di 180 $\mu\text{g}/\text{settimana}$ per l' α -2a. La ribavirina è somministrata per via orale alla dose di 1000-1200 mg/die, a seconda del peso corporeo <65 kg o ≥ 65 kg in soggetti con infezione da genotipo 1 o 4, e alla dose fissa di 800 mg in soggetti con infezione da genotipo 2 o 3. La durata *standard* della terapia di combinazione è di 48 settimane in soggetti con infezione da genotipo 1 o 4 e di 24 settimane in soggetti con infezione da genotipo 2 o 3.

Nei pazienti con epatite cronica, l'eradicazione dell'HCV è ottenuta nel 42-46% dei soggetti con in-

fezione da genotipo 1 e nel 76-82% dei soggetti con infezione da genotipo 2 o 3 (15, 16).

Prima di iniziare la terapia antivirale, è essenziale un'attenta disamina dei fattori predittivi della buona riuscita della terapia, cioè della definitiva eliminazione del virus. Tra questi fattori, il maggiore potere predittivo positivo è attribuito al genotipo virale (genotipo non-1) e al valore basale dell'HCV-RNA (≤ 600.000 UI/mL). Recentemente, è stata dimostrata una significativa associazione tra alcuni polimorfismi presenti a livello della regione genica dell'interleuchina 28B (rs8099917 TT e rs12979860 CC) e la minore frequenza di cronicizzazione dell'infezione acuta da HCV e la maggiore frequenza di SVR alla terapia antivirale (17). Fra gli altri fattori predittivi positivi sono da annoverare la dose di interferone (1.5 vs 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$), la dose di ribavirina (>10.6 mg/kg), il sesso femminile, l'età <40 anni, la razza caucasica, il basso peso corporeo (≤ 75 kg), l'assenza di insulino-resistenza, livelli elevati di ALT (3 volte il limite normale) e l'assenza di fibrosi avanzata o di cirrosi (15, 16, 18, 19).

La conoscenza dei fattori predittivi positivi di risposta alla terapia è utile per motivare il paziente e per prospettargli le possibilità di ottenere l'SVR. L'assenza di tali fattori non è un motivo per non iniziare il trattamento antivirale quando questo è indicato.

Nel corso della terapia antivirale, il paziente deve essere sottoposto a frequenti e regolari controlli clinici e a degli esami di laboratorio, al fine di valutare la risposta virologica e di individuare precocemente gli effetti collaterali. La determinazione dell'emocromo, della creatinina, delle ALT e dell'HCV RNA deve essere eseguita alla 4^a, 12^a, 24^a e 48^a settimana di terapia e 24 settimane dopo la fine della terapia. La funzione tiroidea deve essere valutata ogni 12 settimane. Le visite cliniche devono essere eseguite ogni mese per i primi 3 mesi e, in seguito, ogni 2-3 mesi fino alla fine della terapia.

La determinazione dell'HCV RNA in corso di terapia antivirale è utile al fine di valutare la risposta virologica e di determinare la durata ottimale del trattamento. La negativizzazione dell'HCV RNA a 12 settimane individua i soggetti con risposta virologica precoce (EVR), mentre la sua assenza individua i *non-responders*. L'assenza di EVR correla strettamente con la mancata SVR in tutti i genotipi virali: il 97-100% dei soggetti senza EVR non ottiene l'SVR, perciò i soggetti senza EVR dovrebbero interrompere la terapia. Ottenere l'EVR ha un minor valore predittivo positivo per l'SVR: il 65-72% dei pazienti con EVR ottiene l'SVR (15, 16). Più importante dell'EVR, nel predire l'SVR, è la risposta virologica rapida (RVR) cioè la negativizzazione dell'HCV RNA a 4 settimane. Il valore dell'RVR nel predire l'SVR è indipendente dal genotipo virale e dal regime terapeutico. L'ottenimento dell'RVR è, comunque,

più frequente nei genotipi virali 2 e 3 (66%) che nel genotipo 1 (15-20%). Nei soggetti che non ottengono l'RVR, la terapia deve comunque essere continuata.

La determinazione dell'HCV RNA sei mesi dopo la fine della terapia antivirale consente di valutare l'ottenimento della definitiva eradicazione dell'HCV RNA (SVR) o la recidiva dell'infezione (*relapse*).

In corso di terapia antivirale, gli effetti collaterali indotti dai farmaci sono estremamente frequenti. Praticamente tutti i pazienti presentano almeno un effetto collaterale durante la terapia, per quanto di severità estremamente variabile e, nella grande maggioranza dei casi, lieve o moderata (14).

Gli effetti collaterali sono la principale causa per cui i pazienti rifiutano di sottoporsi alla terapia o per cui la interrompono (14). Nei *trials* di registrazione gli eventi avversi da farmaci sono stati causa d'interruzione della terapia nel 10-14% dei pazienti (15, 16).

Gli effetti collaterali più frequenti, presenti in più del 50% dei casi, sono rappresentati da una sindrome simil-influenzale con astenia, cefalea, febbre e brividi che compaiono alcune ore dopo la somministrazione dell'interferone. Con frequenza minore, per quanto sempre elevata (circa 30% dei casi), si registrano effetti collaterali di tipo psichiatrico quali depressione, irritabilità e insonnia (15, 16).

Tra gli effetti avversi da farmaci antivirali, particolarmente importanti sono le alterazioni dei parametri di laboratorio, in particolare di quelli ematologici, che sono anche la causa più frequente di riduzione del dosaggio dell'interferone e della ribavirina. L'interferone determina neutropenia (granulociti neutrofili $<1500/\text{mm}^3$) nel 18-20% dei pazienti. Comunque, una neutropenia severa (granulociti neutrofili $<500/\text{mm}^3$) si registra solo nel 4% dei soggetti e infezioni severe sono piuttosto rare, così come inconsueto è il ricorso ai fattori di crescita leucocitari (20).

Altro effetto collaterale frequente dell'interferone è la piastrinopenia (piastrine $<100.000/\text{mm}^3$), sebbene valori di piastrine $<50.000/\text{mm}^3$ siano piuttosto rari; la piastrinopenia è un effetto collaterale più frequente nei soggetti con fibrosi avanzata o cirrosi. In un gruppo di pazienti piastrinopenici, l'uso dell'*eltrombopag*, fattore di crescita delle piastrine, si è mostrato in grado di aumentare i valori delle piastrine tanto prima della terapia antivirale, così da consentirne l'inizio, quanto alla 12^a settimana di trattamento, così da aumentare la possibilità di completarla (21).

La ribavirina è causa di anemia (emoglobina <12 g/dL) in circa il 30% dei soggetti per quanto un valore di emoglobina <10 g/dL si registri solo nel 9-15% dei casi; il valore più basso dell'emoglobina è, di solito, registrato tra la 6^a e l'8^a settimana di terapia antivirale. Attualmente, è approvato l'uso dell'eritropoietina umana ricombinante per il trattamento dell'anemia in

corso di terapia antivirale, allo scopo di evitare riduzioni della dose di ribavirina.

In alcuni gruppi di pazienti, la risposta alla terapia antivirale risulta inferiore che nella popolazione generale dei soggetti trattati. Tra i fattori predittivi di ridotta risposta alla terapia antivirale, oltre al genotipo virale e alla carica virale, vi sono il tipo di risposta virologica a precedenti trattamenti antivirali e la severità della malattia epatica sottostante.

Nei soggetti *non responders* e *relapsers* a un precedente ciclo di terapia con interferone *standard* e ribavirina, la frequenza di SVR con la terapia di combinazione con interferone peghilato e ribavirina è rispettivamente dell'8-18% e del 40-50%, mentre, nei soggetti *non responders* al solo interferone *standard*, la risposta con la terapia di combinazione attualmente consigliata è del 20-30% (22-25).

Una modalità per incrementare la probabilità di ottenere l'SVR nei pazienti che non hanno risposto a un precedente trattamento con interferone peghilato e ribavirina consiste nel prolungare il trattamento fino a 72 settimane. In questo modo, si può ottenere l'SVR nel 16% dei soggetti (26).

Nei pazienti con cirrosi epatica scompensata, la negativizzazione dell'HCV sierico permette di ridurre nel lungo termine l'incidenza di alcune complicanze della malattia epatica (27-29); inoltre, nei soggetti in lista d'attesa per trapianto di fegato, l'assenza nel siero dell'HCV RNA consente di preservare l'organo impiantato dalla reinfezione virale (30-33).

Rispetto ai soggetti con epatite cronica, la terapia antivirale nei pazienti con cirrosi epatica scompensata è, però, gravata da una maggiore frequenza di effetti collaterali anche pericolosi per la vita, a fronte di una minore probabilità di ottenere l'SVR.

Nei soggetti con cirrosi scompensata la frequenza di SVR è del 40% circa in presenza di infezione da genotipo 2 o 3 e del 7% circa in presenza di infezione da genotipo 1, con una SVR complessiva che non supera il 20% (27).

Nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato, la reinfezione da HCV può essere efficacemente trattata con la terapia di combinazione con interferone peghilato e ribavirina. La frequenza dell'SVR può arrivare fino al 45% con un rischio di effetti collaterali non significativamente aumentato rispetto a quanto si registra nei soggetti non trapiantati (34-39).

Nei pazienti con malattia renale, la terapia con interferone peghilato e ribavirina può essere iniziata a dosaggio pieno fino a una creatinina *clearance* di 60 mL/min. La dose di ribavirina andrà ridotta, come per i soggetti con normale funzione renale, in caso di anemia moderata o severa. Per i soggetti con una creatinina *clearance* tra 60 e 15 mL/min, viene consigliata una dose iniziale di interferone peghilato α -2a

di 135 µg/settimana o di interferone peghilato α-2b di 1 µg/kg/settimana e una dose iniziale di ribavirina tra i 200 e gli 800 mg/die. In questi soggetti, è consigliabile dosare i livelli plasmatici di ribavirina, oltre che provvedere a uno stretto controllo dell'emocromo.

Nei soggetti dializzati, è possibile utilizzare con discreto risultati l'interferone standard alla dose iniziale di 3 MU tre volte a settimana oppure l'interferone peghilato agli stessi dosaggi impiegati nei soggetti con creatinina clearance tra 60 e 15 mL/min (14).

Due farmaci antivirali inibitori delle proteasi virali, il boceprevir e il telaprevir, sono in attesa di registrazione in Europa per essere utilizzati in associazione con interferone peghilato e ribavirina. Nei trials di registrazione, questi due farmaci antivirali sono stati utilizzati in pazienti con infezione da genotipo virale 1 sia naïve che non responders a un precedente ciclo di terapia antivirale.

Tanto nei pazienti naïve quanto in coloro che avevano solo parzialmente risposto a un precedente trattamento, boceprevir (40, 41) e telaprevir (42, 43) hanno dimostrato di essere significativamente più efficaci dell'attuale standard terapeutico, al punto da far prospettare la possibilità anche per il genotipo virale 1 di trattamenti antivirali "brevis" per quei pazienti che ottengono una rapida risposta alla terapia.

RIASSUNTO

Si stima che in Italia vi siano tra 1.5 e 2 milioni di individui con anticorpi anti-HCV, la maggioranza dei quali con infezione cronica e ignara di essere infetta. Per lunga parte della sua evoluzione, che si misura in

decadi, l'epatite da HCV decorre asintomatica. La diagnosi, in questa fase, si basa sulla ricerca degli anticorpi anti-HCV e, successivamente, dell'HCV-RNA nelle persone con ALT elevata o che fanno parte di categorie a rischio. L'individuazione delle persone infette permette l'istituzione di un trattamento efficace nell'eradicare l'HCV in circa il 50% dei casi, evitando la progressione della malattia epatica verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. La terapia dell'infezione cronica da HCV si avvale dell'associazione di interferone peghilato e ribavirina. Dosi e durata del trattamento sono individualizzate sulla base del genotipo virale e dei tempi di risposta in corso di trattamento. L'elevata frequenza di effetti collaterali, che sono prevalentemente di natura ematologica, rende necessari l'attento monitoraggio dei pazienti, talora la riduzione delle dosi e, raramente, il ricorso a fattori di crescita eritrocitaria o leucocitaria. Una nuova classe di farmaci, quella degli antivirali ad azione diretta, è in fase di sviluppo. Tra questi, due inibitori della proteasi virale, boceprevir e telaprevir, stanno per essere registrati in Europa per essere utilizzati in associazione con interferone peghilato e ribavirina. Da essi ci si attende una maggiore percentuale di eradicazione dell'HCV nei pazienti mai sottoposti a terapia antivirale e soprattutto un trattamento efficace per quei pazienti che hanno risposto in modo temporaneo o parziale alla terapia standard.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Hepatitis C: Global Prevalence. Update 2003.
- Ansaldi F, Bruzzone B, Salmasso S, et al. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol* 2005; 76 (3): 327-32.
- Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, et al. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology* 1999; 29 (2): 590-6.
- Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 705-14.
- NIH Consensus Statement. Disponibile su: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>. Accesso del 7 Maggio 2009.
- Carithers RL Jr, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000; 20 (2): 159-71.
- Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl. 1): S65-73.
- Unpublished data from MCV Hepatitis Program, 1995.
- Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML. Use of Diagnostic Testing for Managing Hepatitis C Virus Infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl. 2): 9-18.
- Hu SX, Kyulo NL, Xia VW, Hillebrand DJ, Hu KQ. Factors associated with hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of a large cohort of U.S. patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43 (8): 758-64.
- 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 (3): 805-9.
- Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for

- the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128 (2): 343-50.
13. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112 (2): 463-72.
 14. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*; 49 (4): 1335-74.
 15. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358 (9286): 958-65.
 16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975-82.
 17. Rauch A, Kutalik Z, Descobes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138 (4): 1338-45.
 18. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140 (5): 346-55.
 19. Nguyen MH, Trinh HN, Garcia R, Nguyen G, Lam KD, Keeffe EB. Higher rate of sustained virologic response in chronic hepatitis C genotype 6 treated with 48 weeks versus 24 weeks of peginterferon plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (5): 1131-5.
 20. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5): 1273-9.
 21. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357 (22): 2227-36.
 22. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (11): 2453-62.
 23. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126 (4): 1015-23.
 24. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43 (2): 243-9.
 25. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136 (5): 1618-28.
 26. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 (8): 528-40.
 27. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007; 46 (2): 206-12.
 28. Annicchiarico BE, Siciliano M, Iacobellis A, et al. Sustained virological response prevents development and delays progression of portal hypertension in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52 (Suppl. 1): S101.
 29. Annicchiarico BE, Siciliano M, Iacobellis A, et al. Sustained virological response improves survival in HCV-related liver cirrhosis with portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 52 (Suppl. 1): S101-2.
 30. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42 (2): 255-62.
 31. Fornis X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39 (3): 389-96.
 32. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9 (9): 905-15.
 33. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8 (4): 350-5.
 34. Mukherjee S. Pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37 (10): 4403-5.
 35. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004; 40 (4): 669-74.
 36. Castells L, Vargas V, Allende H, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43 (1): 53-9.
 37. Neumann U, Puhl G, Bahra M, et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation* 2006; 82 (1): 43-7.
 38. Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: Viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant* 2006; 6 (10): 2348-55.
 39. Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transpl* 2007; 13 (8): 1100-8.
 40. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (13): 1195-206.
 41. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (13): 1207-17.
 42. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (25): 2405-16.
 43. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (25): 2417-28.