

# Combined interferon $\alpha 2b$ and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial

## Associazione interferon $\alpha 2b$ e ciclosporina A nel trattamento dell'epatite cronica C: trial controllato

K. Inoue, K. Sekiyama, M. Yamada, T. Watanabe, H. Yasuda, M. Yoshida

*J Gastroenterol* 2003; 38:567-572

Commento a cura di A. Dovito, A. Crisanti, F. Bellisai, M. Galeazzi

### RIASSUNTO

Solo il 15-20% dei pazienti con epatite C cronica presenta una risposta virologica protratta dopo terapia con solo interferon (IFN). Lo scopo di questo studio è di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'IFN in combinazione con ciclosporina A (CsA) orale con l'IFN in monoterapia nel trattamento dell'epatite C cronica. 120 pazienti affetti da epatite C cronica hanno ricevuto la dose standard Giapponese di IFN  $\alpha 2b$  da solo per 24 settimane o questa dose di IFN  $\alpha 2b$  in combinazione con CsA, alla dose di 200 mg/die per le prime 4 settimane e poi di 100 mg/die per altre 20 settimane. In tutti i pazienti sono stati valutati la sicurezza, l'efficacia e la tolleranza alla fine delle settimane 4, 12, 24 e 48. L'efficacia è stata valutata mediante la scomparsa dei livelli sierici del genoma di HCV (RNA-HCV) ricercato con reazione polimerasica a catena (PCR), e la normalizzazione delle transaminasi. L'end point primario era il mantenimento della risposta virologica; cioè il mantenimento di RNA-HCV a livelli sierici indosabili fino alla 48esima settimana. Il grado di mantenimento della risposta virologica è stata significativamente più alto nel gruppo con terapia combinata, IFN-CsA, rispetto al gruppo con IFN in monoterapia ( $p = 0.01$ ). Il grado di mantenimento della risposta biochimica era più alto nel gruppo con terapia combinata rispetto a quello con monoterapia ( $p = 0.017$ ). Nei pazienti con genotipo virale 1 di HCV ed alta carica virale, il grado di mantenimento della risposta virologica era marcatamente più alto nel gruppo con terapia combinata rispetto al gruppo con IFN in monoterapia ( $p = 0.006$ ). Il profilo di effetti collaterali era simile nei due gruppi. In pazienti con epatite C cronica il trattamento combinato IFN-CsA è più efficace rispetto alla monoterapia con IFN, soprattutto nei pazienti con genotipo virale 1 di HCV ed alta viremia.

Altri studi in vitro hanno recentemente dimostrato che la CsA, a differenza di altri immunosoppressori, possiede anche effetti antivirali specifici sulla replicazione di HCV e sulla soppressione dell'espressione dei prodotti (proteine) del genoma di HCV nelle cellule infettate.

Reumatismo, 2005; 57(2):128-129

Prendiamo spunto da questo studio per porre l'attenzione dei lettori sul discusso problema del trattamento dei pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche con concomitante infezione da virus dell'epatite C (HCV).

Nella pratica clinica, il riscontro, non così raro, di

una infezione da virus dell'epatite C può complicare il decorso di diverse malattie autoimmuni sistemiche (Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica, Sindrome di Sjogren, Crioglobulinemia Mista, etc.) in trattamento con farmaci immunosoppressori. Questa eventualità spesso richiede la riduzione del dosaggio e/o la sospensione dell'immunosoppressore, aumentando così il rischio di peggiorare la prognosi della malattia autoimmune. D'altronde la terapia immunosoppressiva, anche a basse dosi, può aumentare notevolmente il rischio di una riattivazione della persistente infezione virale con possibile insorgenza di gravi epatopatie

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Mauro Galeazzi  
Sezione di Reumatologia  
Policlinico Le Scotte  
Università di Siena  
Viale Bracci, 53100 Siena  
E-mail: galeazzi@unisi.it

(epatite cronica, cirrosi o epatocarcinoma). In questi casi, è necessaria l'attuazione di una adeguata terapia antivirale efficace. Attualmente la terapia più efficace nel trattamento dell'infezione cronica da HCV è quella che utilizza l'interferon (IFN) in associazione con la Ribavirina. Purtroppo, l'elevato numero di recidive alla sospensione del trattamento lascia aperto il problema di una terapia eradicante efficace.

La necessità, quindi, di individuare alternative terapeutiche per i pazienti affetti da HCV ha portato alla scoperta di una attività soppressiva, in vitro, sulla replicazione del virus dell'HCV da parte della ciclosporina A (CsA). Watashi et Al., esaminando gli effetti sulla replicazione di HCV di diversi composti, hanno trovato che la CsA, indipendentemente dalla sua già nota azione immunosoppressiva, possiede un effetto soppressivo sui livelli del genoma di HCV (RNA-HCV) e sull'espressione delle proteine di HCV su cellule transfettate con replicon RNA di HCV, oltre che un effetto inibitore sulla replicazione di HCV in colture di epatociti umani infettate con plasma di soggetti HCV positivi. (CsA suppresses replication of Hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38(5):1282-1288). Un altro studio, in vitro, condotto da Nakagawa et Al., ha valutato gli effetti antivirali della CsA utilizzando cellule di epatoma umano transfettate con un replicon HCV. Il trattamento di tali cellule con CsA è risultato in una soppressione della replicazione del replicon HCV, in maniera dose dipendente, alle dosi abitualmente utilizzate nella pratica clinica. L'assenza di modificazioni sulla crescita e la vitalità cellulari, ha dimostrato che l'effetto della CsA su HCV è specifico e non citotossico. La CsA, inoltre, non ha determinato l'attivazione della risposta genica IFN-stimolata suggerendo che la sua azione è indipendente da quella dell'IFN (Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *BBRC* 2004; 313:42-47).

Un trial clinico ha recentemente dimostrato una

maggiore efficacia della combinazione IFN-CsA rispetto alla terapia con solo IFN nel trattamento dell'infezione da HCV. La riduzione della viremia (risposta virologica, RV) e la normalizzazione delle transaminasi (risposta biologica, RB) sono state osservate in un numero più elevato di pazienti nel gruppo trattato con IFN-CsA rispetto al gruppo trattato con solo IFN, sia alla fine del trattamento (24 settimane) (RV:  $p=0.002$ , RB:  $p=0.12$ ) che alla fine del follow up (48 settimane) (RV:  $p=0.01$ , RB:  $p=0.017$ ). Gli eventi avversi sono stati osservati in modo simile per frequenza e gravità nei due gruppi di trattamento ( $p$  non significativo).

Considerato che la Ciclosporina A, per il suo effetto immunosoppressivo, è da molti anni utilizzata come farmaco di fondo nel trattamento di diverse malattie autoimmuni sistemiche e visto il suo effetto inibente la replicazione virale in vitro, risulta intuibile la possibilità di utilizzare tale farmaco nei casi in cui è presente una concomitante infezione da HCV. Benchè non esistano studi controllati sull'efficacia del trattamento dei pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche ed infezione da HCV, la nostra esperienza suggerisce che la terapia combinata, IFN e CsA, possa risultare efficace e relativamente sicura. Probabilmente questi risultati trovano una plausibile spiegazione nell'effetto bivalente, immunosoppressivo ed antivirale, della CsA. Ulteriori studi saranno comunque necessari per meglio valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia combinata IFN-CsA.

Relativamente al problema del trattamento delle malattie autoimmuni sistemiche complicate dalla presenza di infezione cronica da HCV, la nostra modesta esperienza dimostrerebbe la sostanziale sicurezza e la riduzione della carica virale nei pazienti trattati con CsA (abstract inviato al congresso ACR 2005). Invitiamo quindi tutti coloro che hanno acquisito esperienza in questo campo a segnalarci i loro dati. Potremmo valutare meglio l'ipotesi che la CsA rappresenti una importante opzione terapeutica per il trattamento di questi pazienti.