

HCV

HCV: il virus

famiglia Flaviviridae

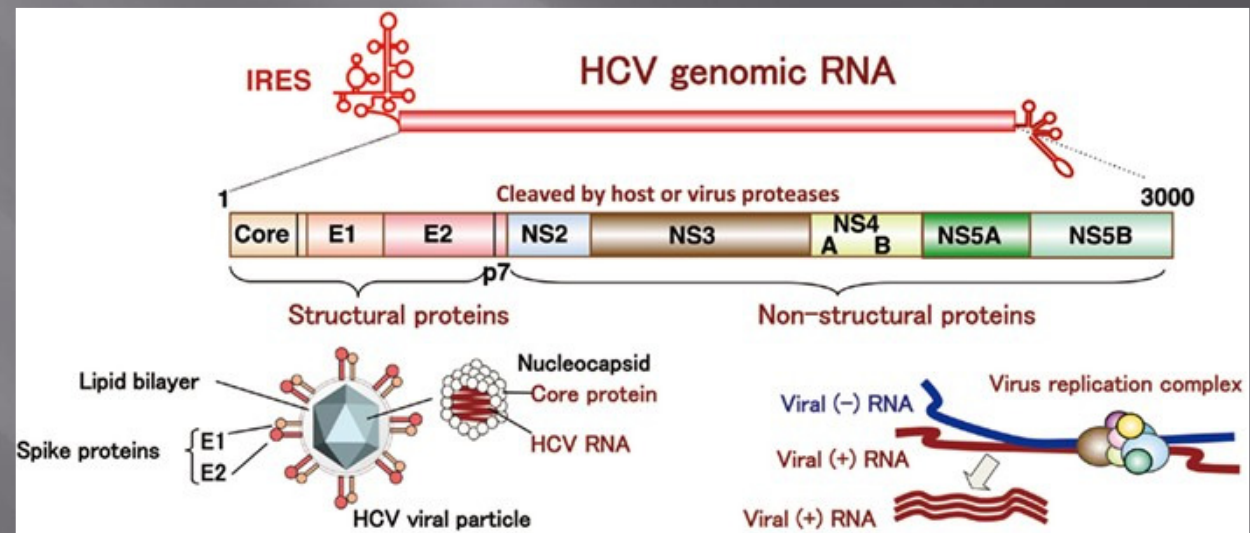
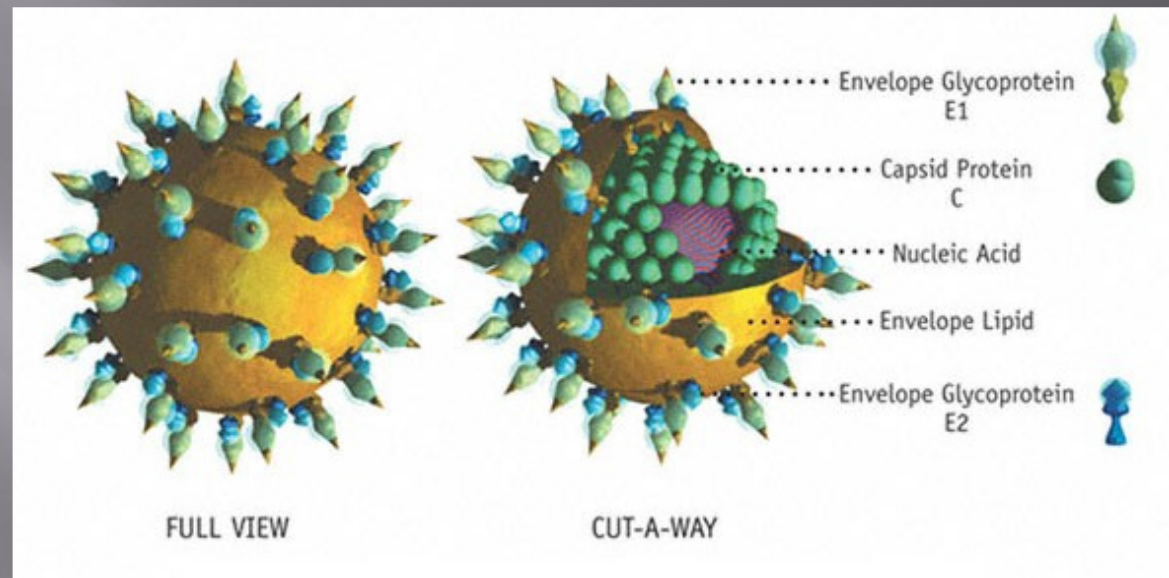
genere Hepacivirus

diametro di 55-65 nm

pericapside a
composizione
prevalentemente lipidica

capside icosaedrico

genoma ad RNA a
filamento singolo con
polarità positiva, lungo
circa 9.4 kb



Genoma di HCV

Costituito da 9500 nucleotidi

Codifica per la sintesi di 10 proteine

❖ Proteine strutturali

- a) 1 per nucleocapside (Gene C)
- b) 2 proteine per il rivestimento esterno (E1 E2)

❖ Proteine non strutturali (replica virale)

- a) 1 proteasi
- b) 1 elicasi
- c) 1 RNA polimerasi RNA dipendente

Eterogenità genetica di HCV

Gli isolati virali che maggiormente differiscono nella sequenza genomica sono stati suddivisi

in **GENOTIPI**.

All'interno di ogni Genotipo sono stati successivamente raggruppati i virus isolati in Sottotipi che, pur tra loro differenti nella sequenza genomica, non lo erano in grado tale da suggerire l'opportunità di una classificazione in un genotipo ulteriore.

In Italia e in Europa vi è una netta prevalenza del genotipo 1b.

I genotipi hanno un diverso significato clinico.

Conseguenze dell'eterogeneità genica dell'HCV e della sua capacità di mutazione genetica sono :

a) La frequente cronicizzazione dell'infezione
(il virus sfugge al sistema immunitario)

b) La possibile reinfezione anche con ceppi virali di diverso genotipo

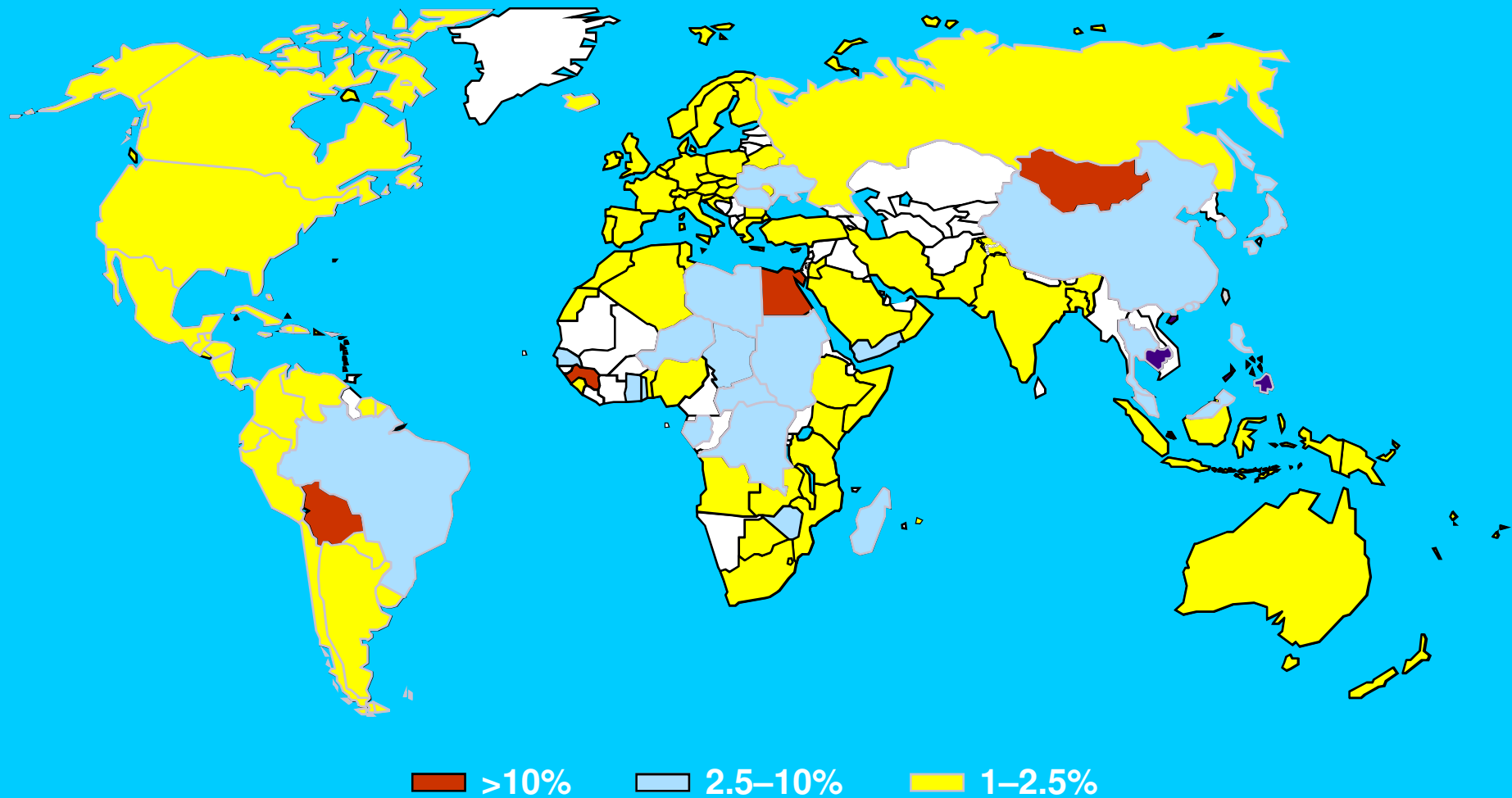
c) La non soddisfacente efficacia della terapia.

d) La difficoltà di allestire un vaccino

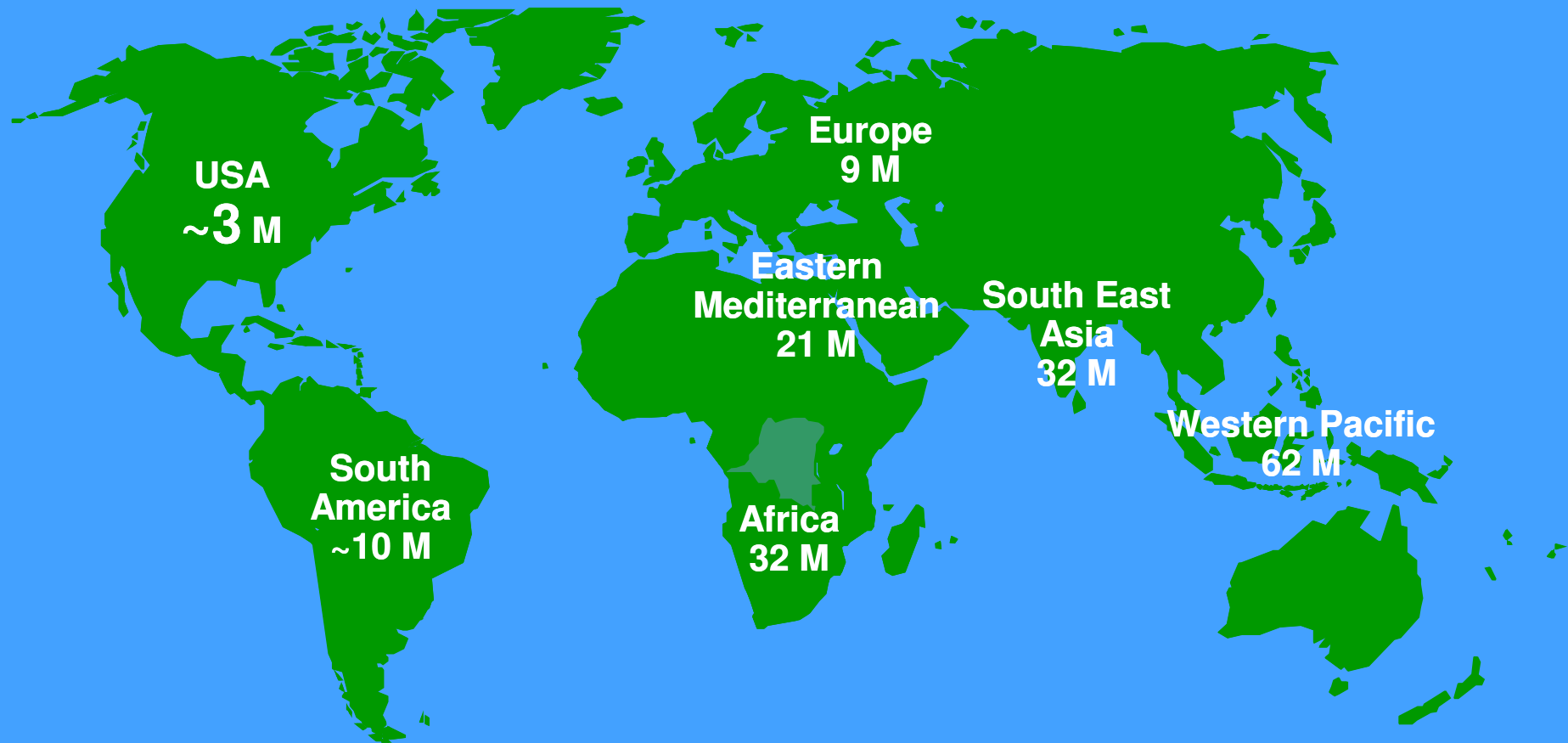
HCV: epidemiologia

- l'epatite da virus C è la più frequente causa di epatopatia cronica, incluse la cirrosi epatica e il carcinoma epatocellulare, ed è la più frequente causa di trapianto di fegato nei paesi industrializzati.
- secondo le stime OMS circa il 2.35% della popolazione mondiale (~170 milioni) è infetto da HCV, con prevalenze variabili da <0.5% nelle regioni a bassa endemicità (nord Europa-USA) fino al 20% nelle aree ad endemia elevata (delta del Nilo in Egitto)
- le differenze epidemiologiche sono verosimilmente correlate alle condizioni igienico sanitarie e socio-demografiche
- si stimano 3-4 milioni di nuovi casi di infezione/anno con incidenza di 0.4/100000 abitanti negli USA e 0.5/100000 abitanti in Italia

Prevalence of infection

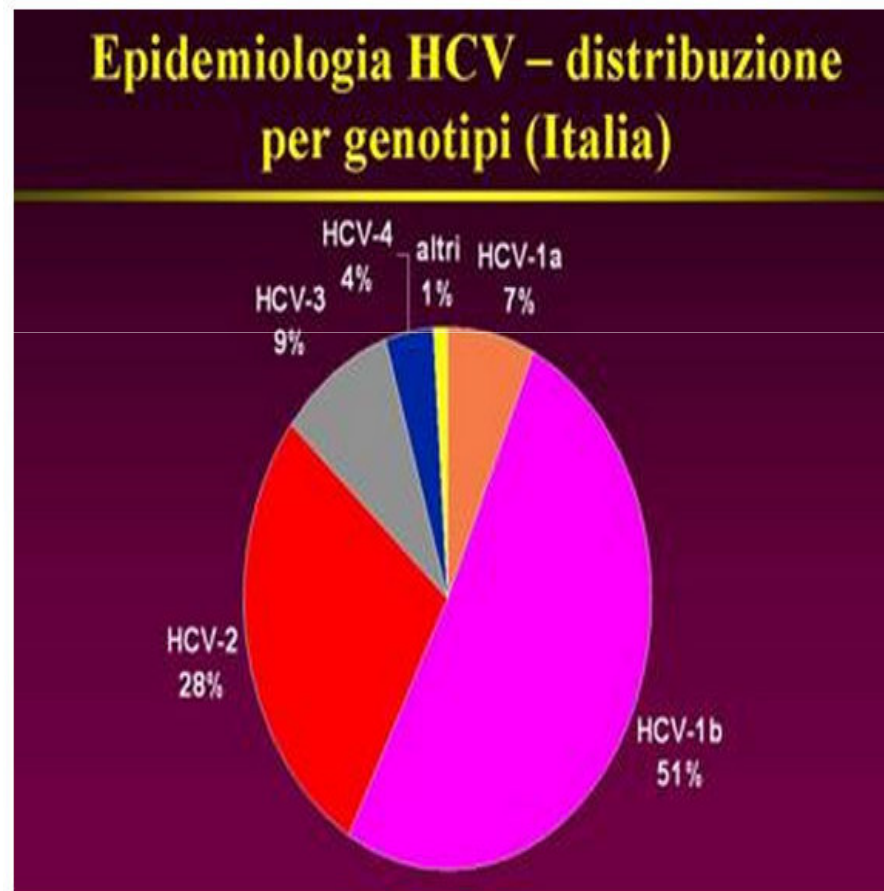


170 million people are chronically infected with HCV



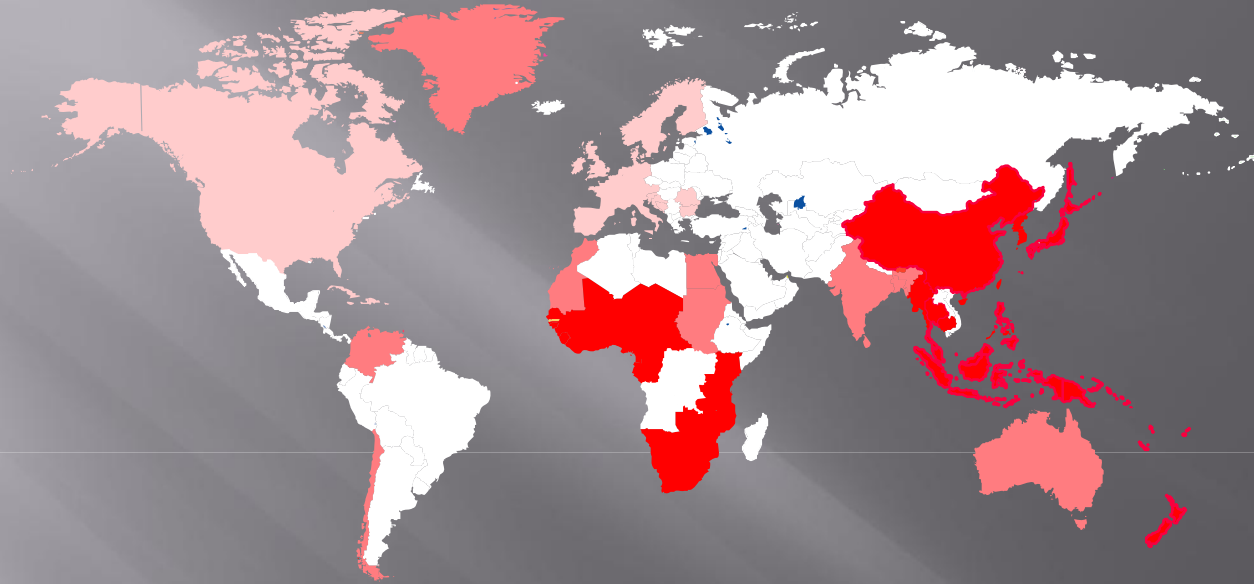
1. WHO. Wkly Epidemiol Rec 1999; 74: 421
2. NIH. Hepatology 2002; 36: S3

GENOTIPI DI HCV



20/11/18

Incidence of Hepatocellular Carcinoma

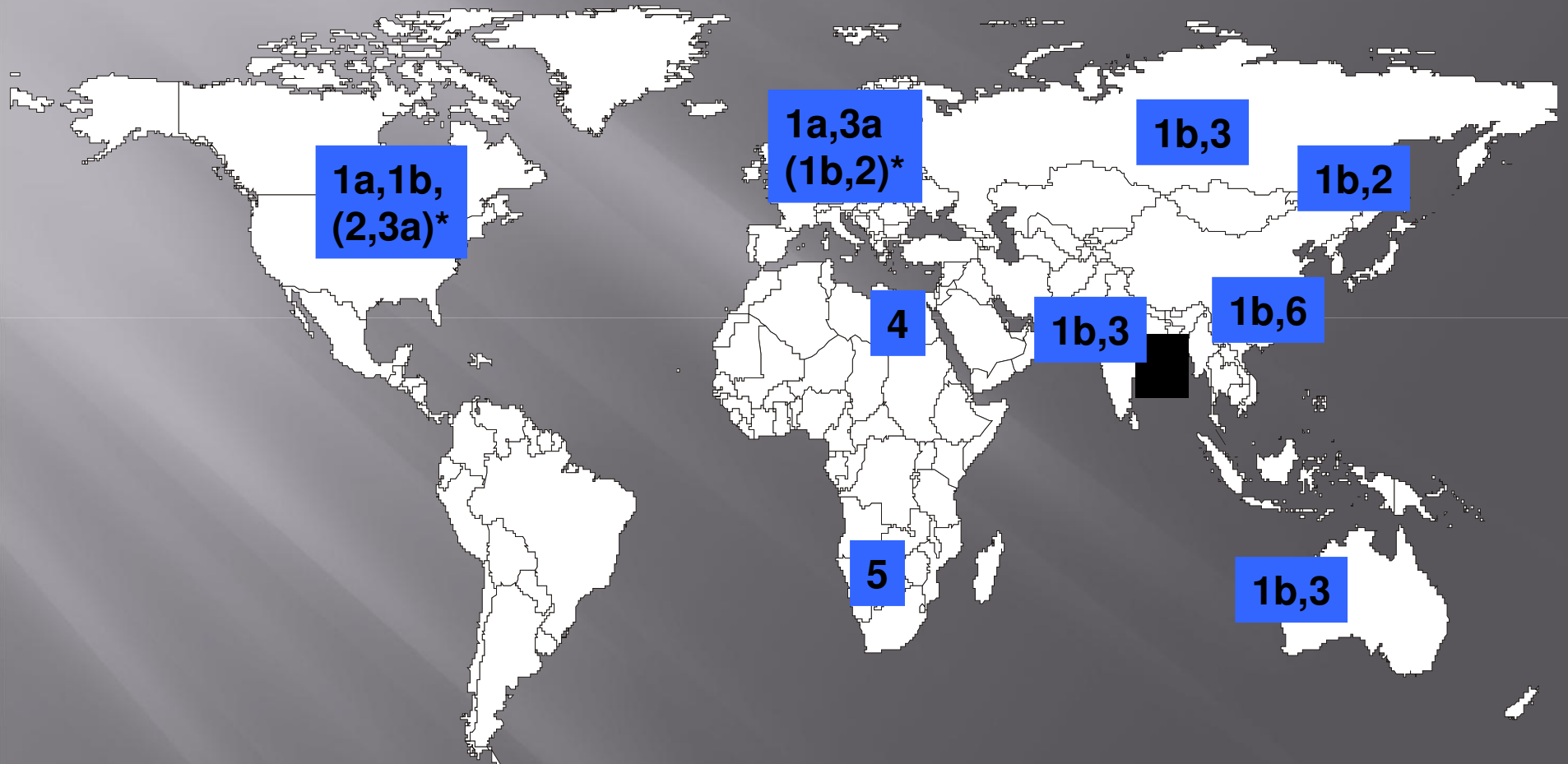


Annual incidence of primary HCC

Cases/100,000 population

- 1-3
- 3-10
- 10-150
- poorly documented

Predominant HCV Genotypes

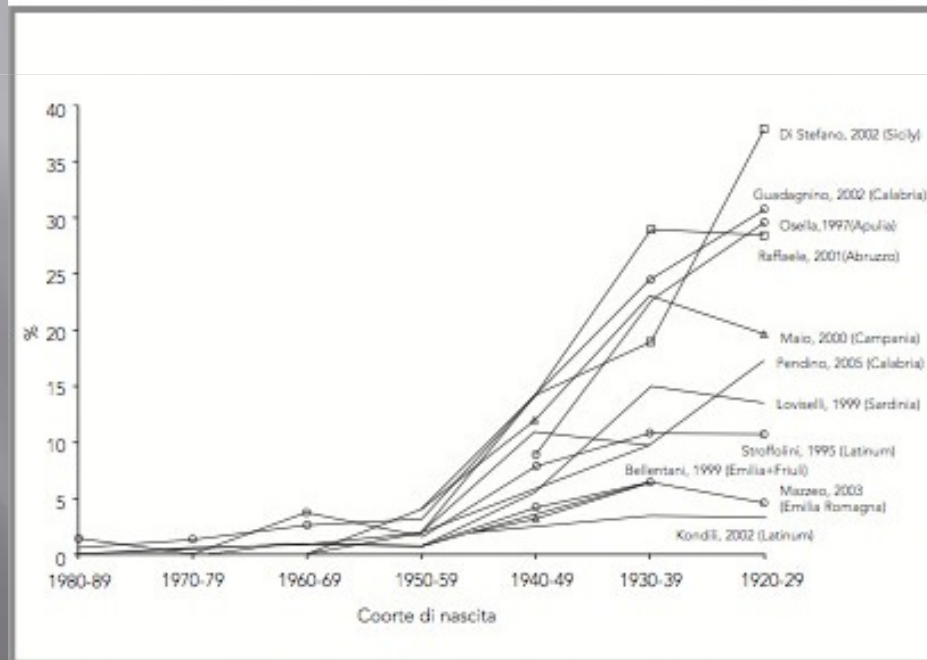


* Genotypes in parentheses account for <20% of new infections

HCV:prevalenza

- In **Italia** le stime della prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale sono state ottenute tramite studi di sieroprevalenza in differenti regioni
- la prevalenza è inferiore al 3% nei soggetti di età inferiore ai 50 anni e aumenta con il crescere dell'età, con punte di oltre il 40% tra gli ultrasessantenni in alcune aree.
- le prevalenze tendono a essere maggiori nel Sud Italia e nelle isole rispetto alle regioni del Nord e del Centro Italia.

Figura 3 - Prevalenza dell'HCV-RNA nella popolazione generale italiana, per corti di nascita.



Fonte: dati provenienti da differenti studi epidemiologici in alcune regioni italiane

Prevalenza delle infezioni da HCV

(ISS consensus conference, 2009)

	Popolazione generale	Soggetti ospedalizzati	Operatori sanitari
HCV	2-	4	2
16%		%	%

HCV

- Acido nucleico RNA
- Incubazione intermedia tra HAV e HBV
- Sintomatologia della fase acuta subdola spesso assente
- Alta percentuale di cronicizzazione
- Spesso associato ad HCC

HCV: modalità di contagio

Modalità di trasmissione

- **parenterale** (trasfusioni di sangue ed emoderivati, trapianto d'organo e riutilizzo di strumentazione medica infetta, consumo di droghe per via endovenosa - modalità a più alto rischio) e **parenterale inapparente**
- **sessuale** (piuttosto rara, il rischio di trasmissione aumenta nei casi di coinfezione con HIV)
- **verticale** (tasso di trasmissione <5% per donne HCV-RNA positive)

HCV: modalità di contagio

Il rischio di contagio dipende da:

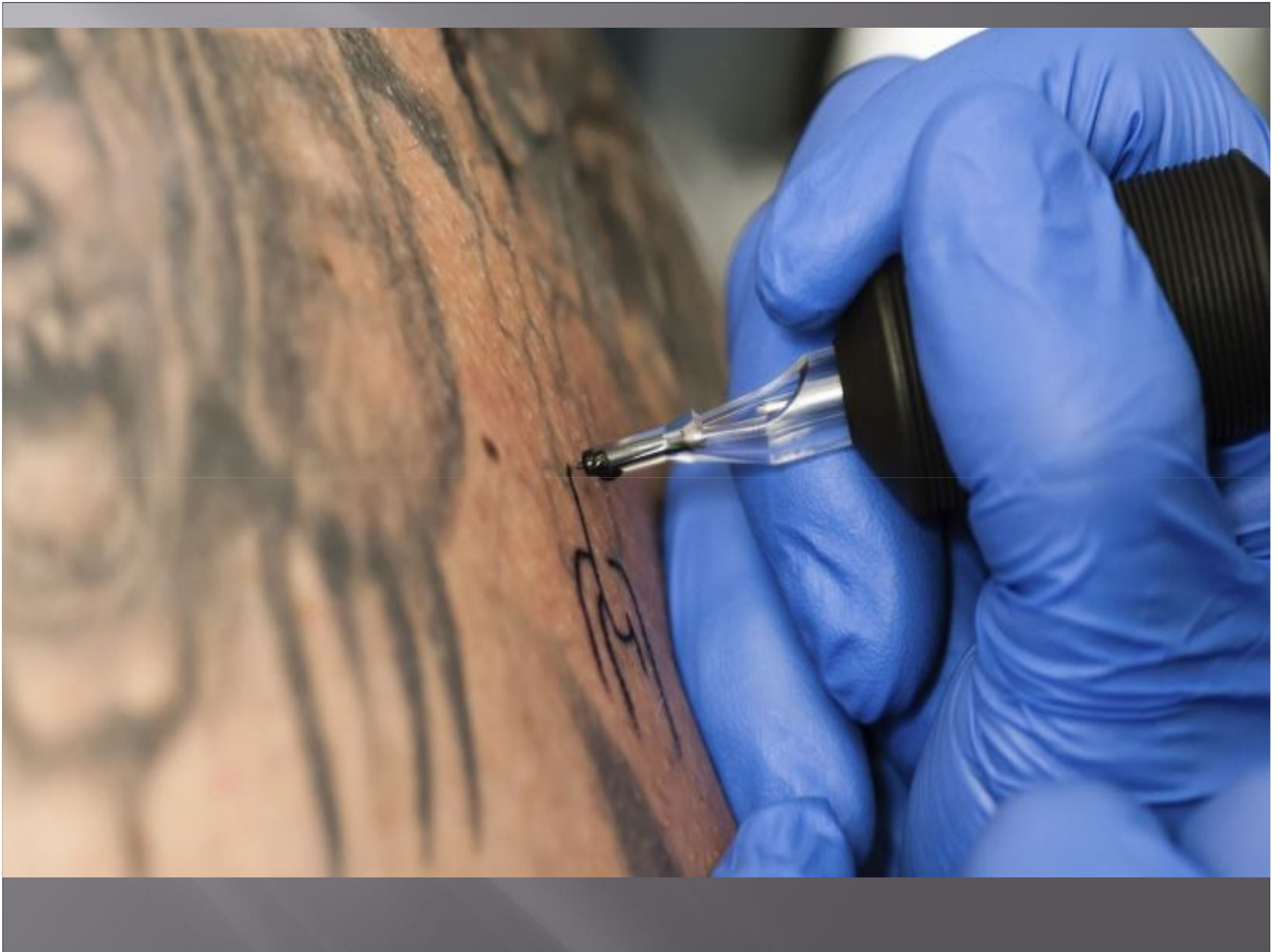
- Variabilità virologiche
- Tipo di esposizione
- Entità di esposizione
- Altri fattori poco noti

Non sono registrati casi di infezione per esposizione di mucose o cute integra

Il virus è presente :

- Lacrime
- Feci
- Sudore
- Secrezioni vaginali
- Sperma
- Urine
- Saliva

Rischio di infezione stimato per esposizione percutanea 0.5 – 1.8%



HCV : infezione occupazionale

Nello studio SIORH sono state osservate 30 sieroconversioni per HCV (26 dopo puntura con ago cavo) su oltre 7.000 esposizioni percutanee ed altre 2 dopo esposizione congiuntivale a sangue.

Stima del tasso di sieroconversione dopo esposizione occupazionale ad HCV – SIORH 1992 - 2009

Tipo di esposizione	Sieroconvers/espos.	Tasso sieroconver. %	Intervallo confidenza al 95%
Esp. Percutanea	30/7274	0.41	0.26 -0.56
Esp. Mucosa	2/2463	0.08	0.006 – 0.30
Cute lesa	0/1035	0.0	0.0 – 0.36

HCV: infettività e stabilità

HCV è molto meno resistente agli agenti chimici/fisici di HBV

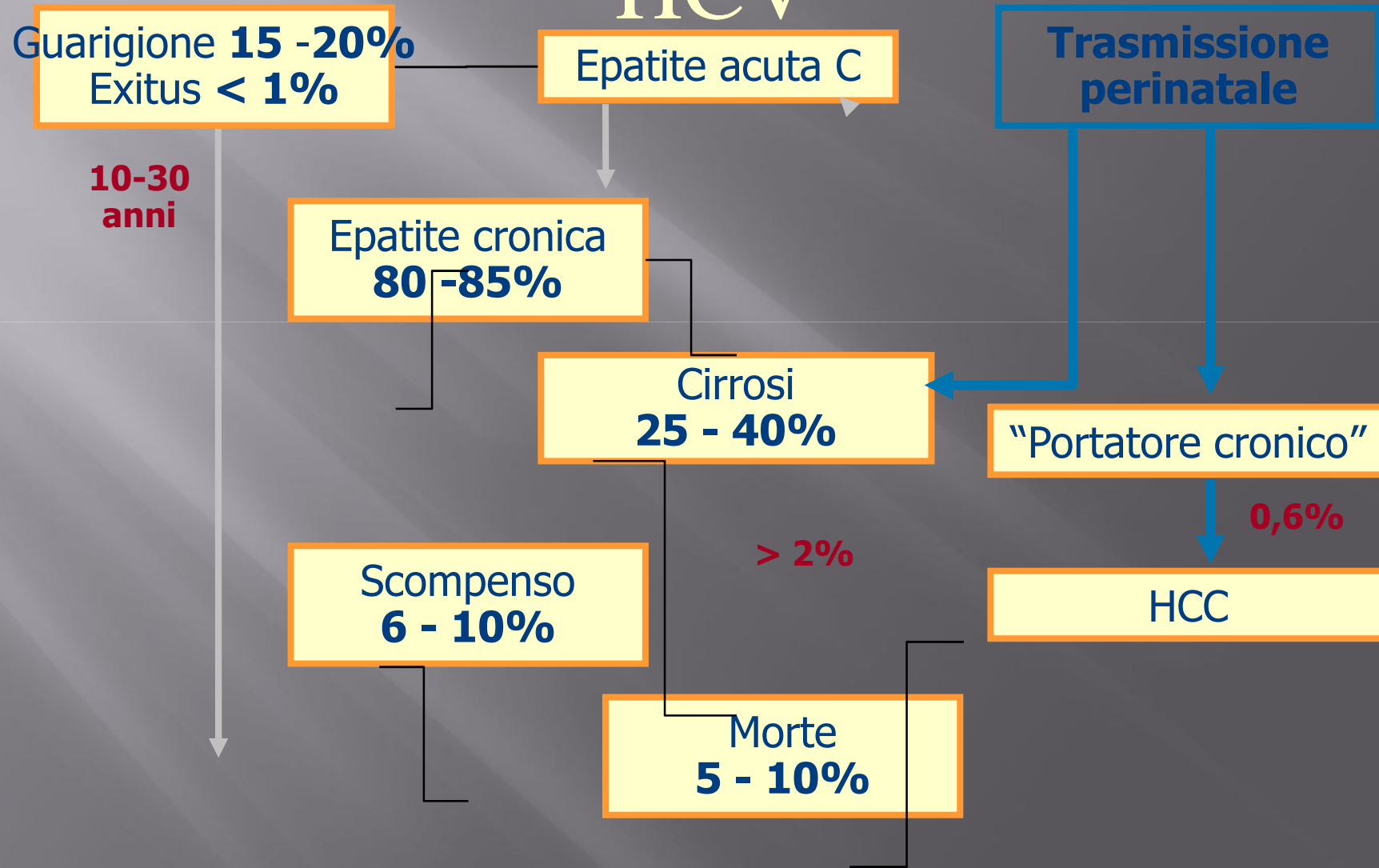
Presente nel sangue coagulato fino a 4 gg

HCV in medium di coltura sopravvive a 37° C e a temperatura ambiente per 2 e 16 giorni rispettivamente, a 4° C per circa 6 settimane.

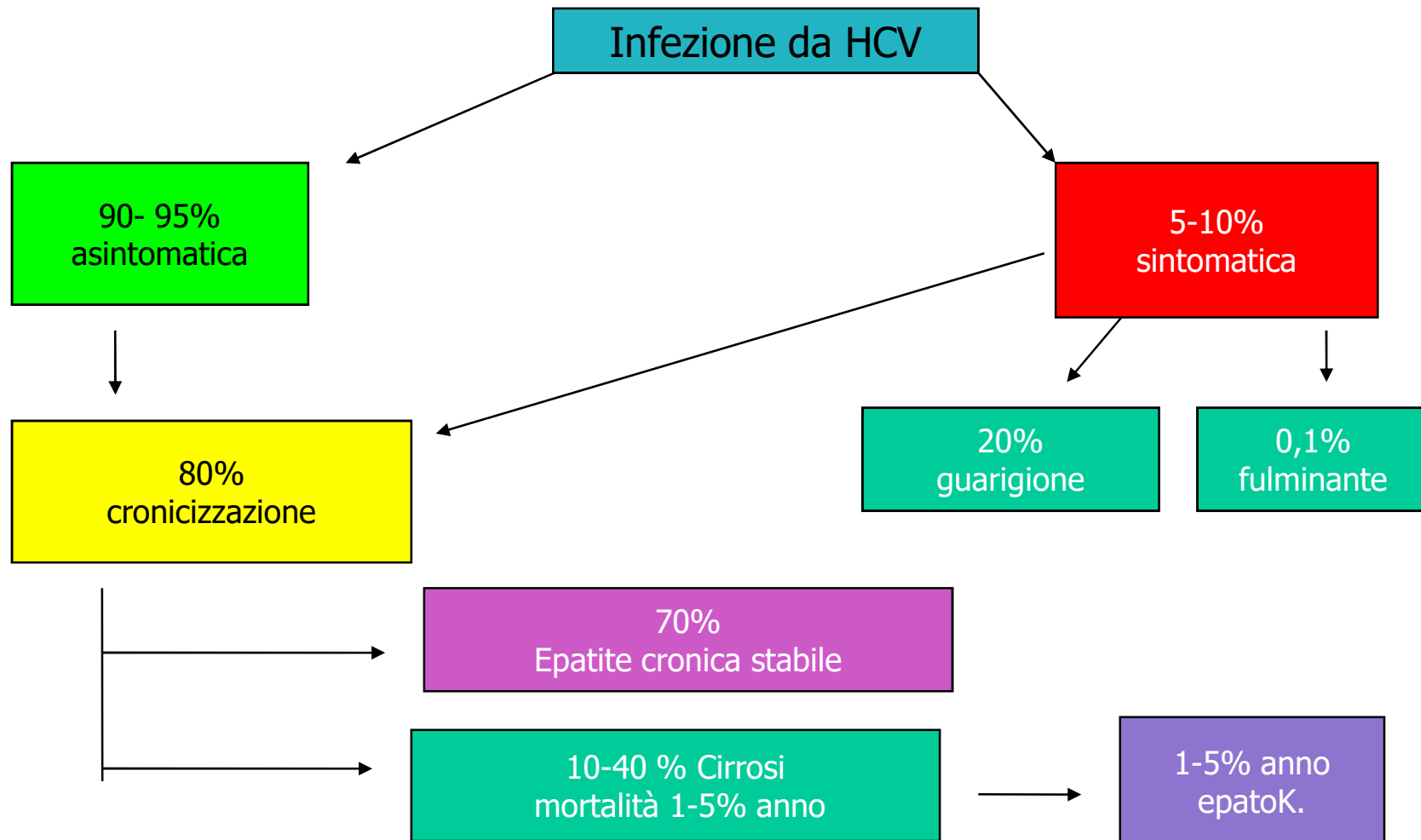
HCV è inattivato da:

- calore a 60° C per 30 minuti o a 100° C per 5 min
- irradiazione con UV per 2 min (lunghezza d'onda= 253.7 nm, intensità 450 μ W/cm²)
- esposizione a formaldeide, glutaraldeide, detergenti ionici o non ionici

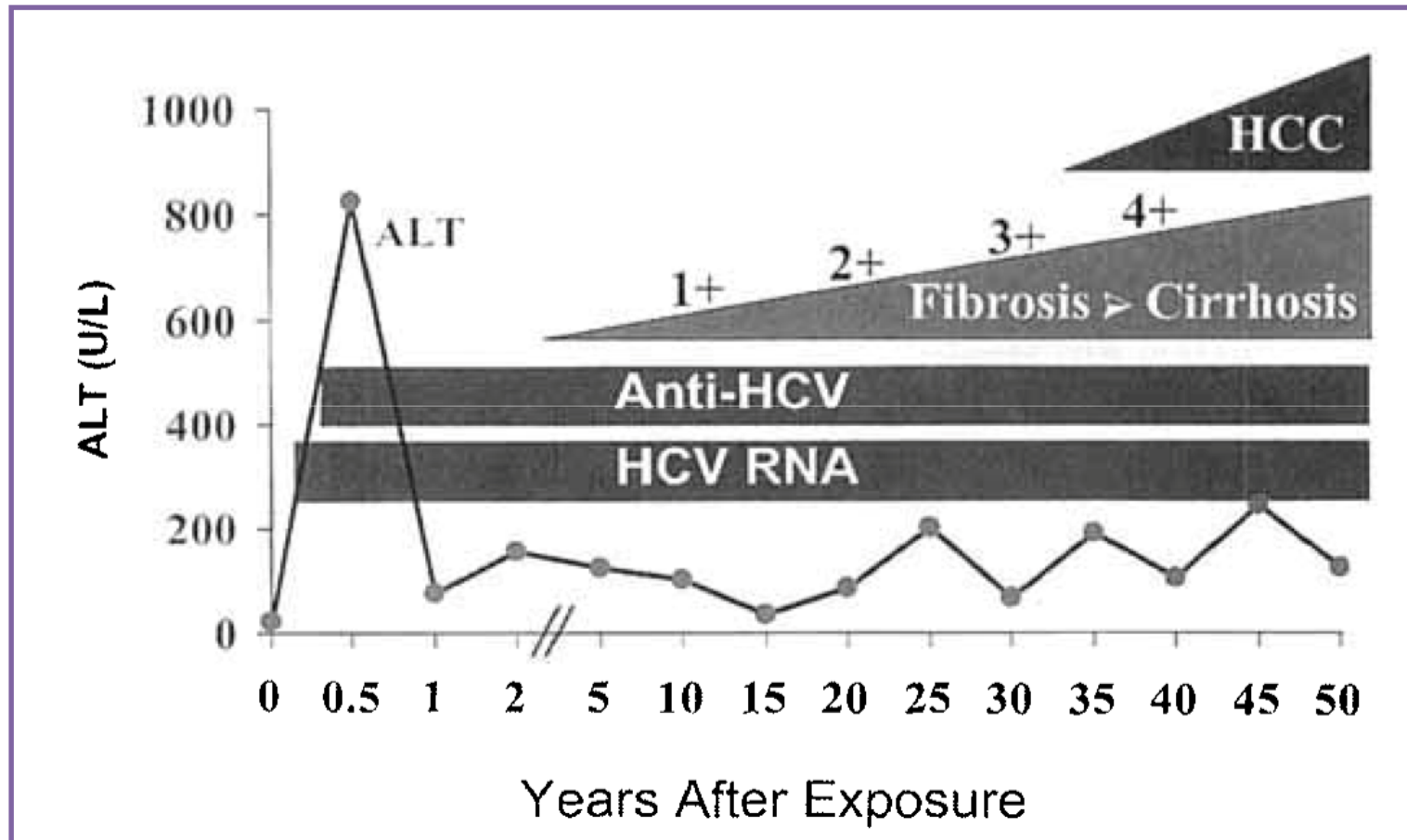
Storia naturale dell'infezione da HCV



Storia naturale infezione HCV

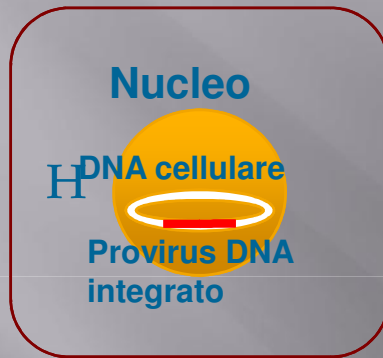


Natural history of HCV chronic infection over 50 years



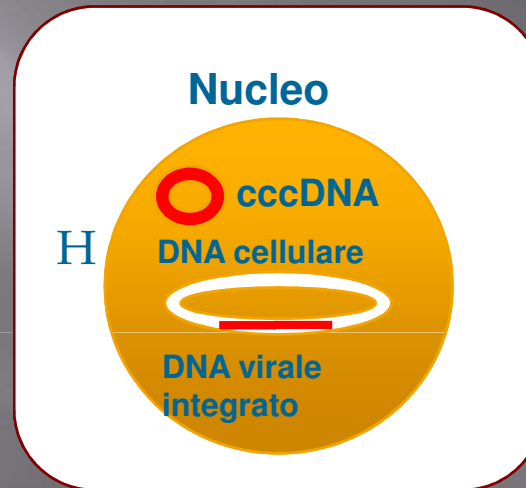
HIV, HBV e HCV obiettivi a confronto

HIV¹



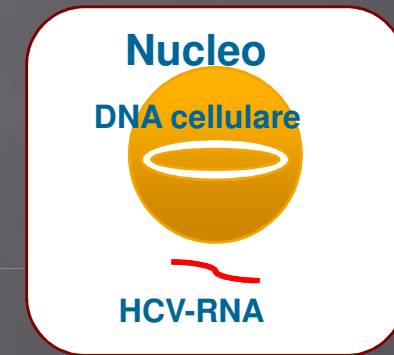
Soppressione
replicazione virale
(« life-long »)
No eradicazione

HBV^{1,2}



Soppressione
replicazione virale
a lungo termine
No eradicazione

HCV^{1,3}



SVR
=
Eradicazione

1. Soriano V, et al. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1-4.
2. Locarnini S and Zoulim F. *Antiviral Therapy* 2010;15 (suppl 3):3-14.
3. Sarrazin C and Zeuzem S. *Gastroenterology* 2010;138:447-462.

La terapia anti HCV rappresenta il primo esempio di possibile eradicazione di una malattia tramite un approccio non preventivo (tipicamente ottenibile tramite vaccinazione) ma farmacologico.

Ciò è reso possibile anche dalla mancanza di reservoir animali la cui presenza come accade per l'influenza e tanti altri virus, rende impossibile l'eradicazione definitiva di un determinato virus patogeno per l'uomo, insieme alla straordinaria efficacia dei nuovi farmaci DAA oggi disponibili.

Ciclo replicativo di HCV

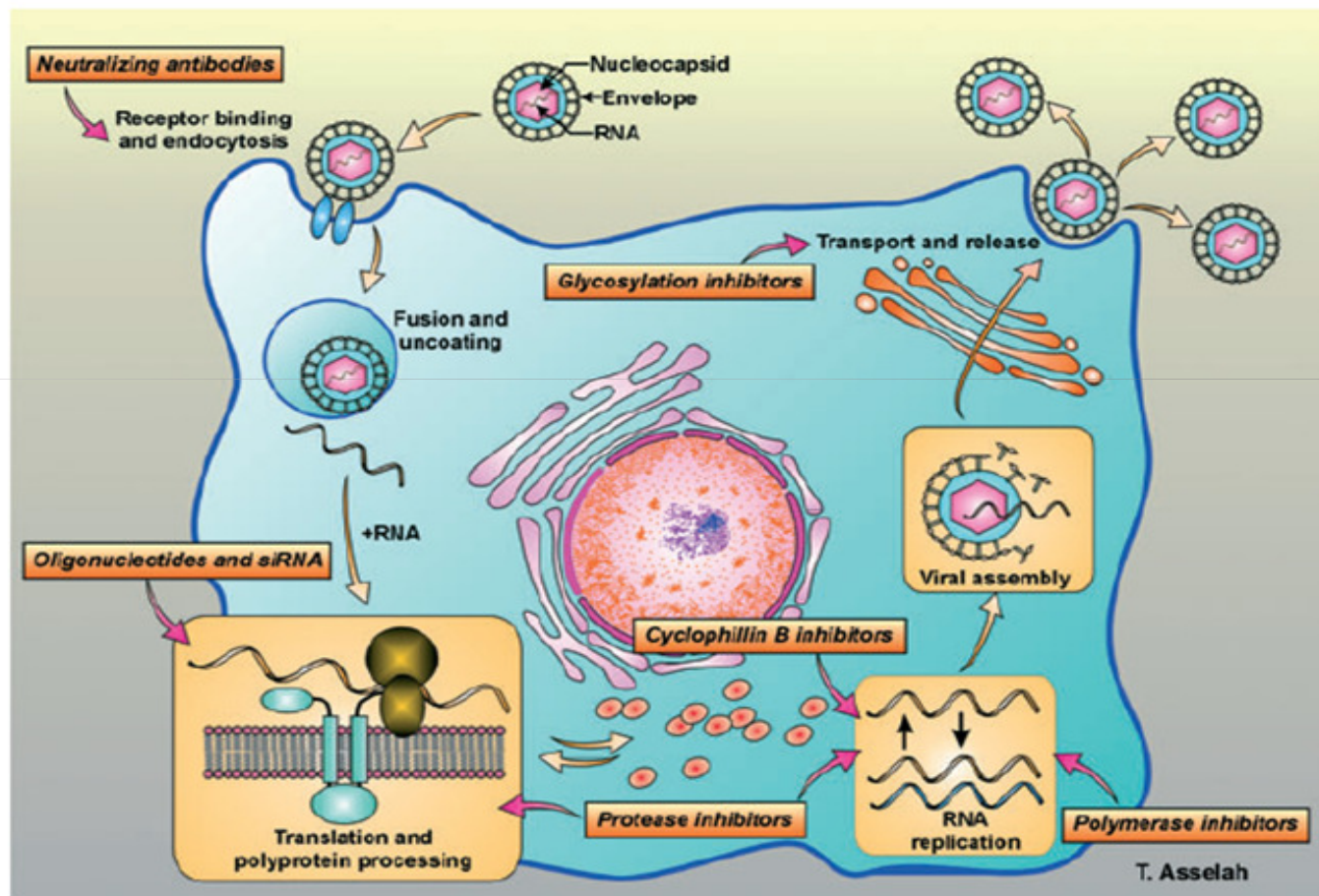
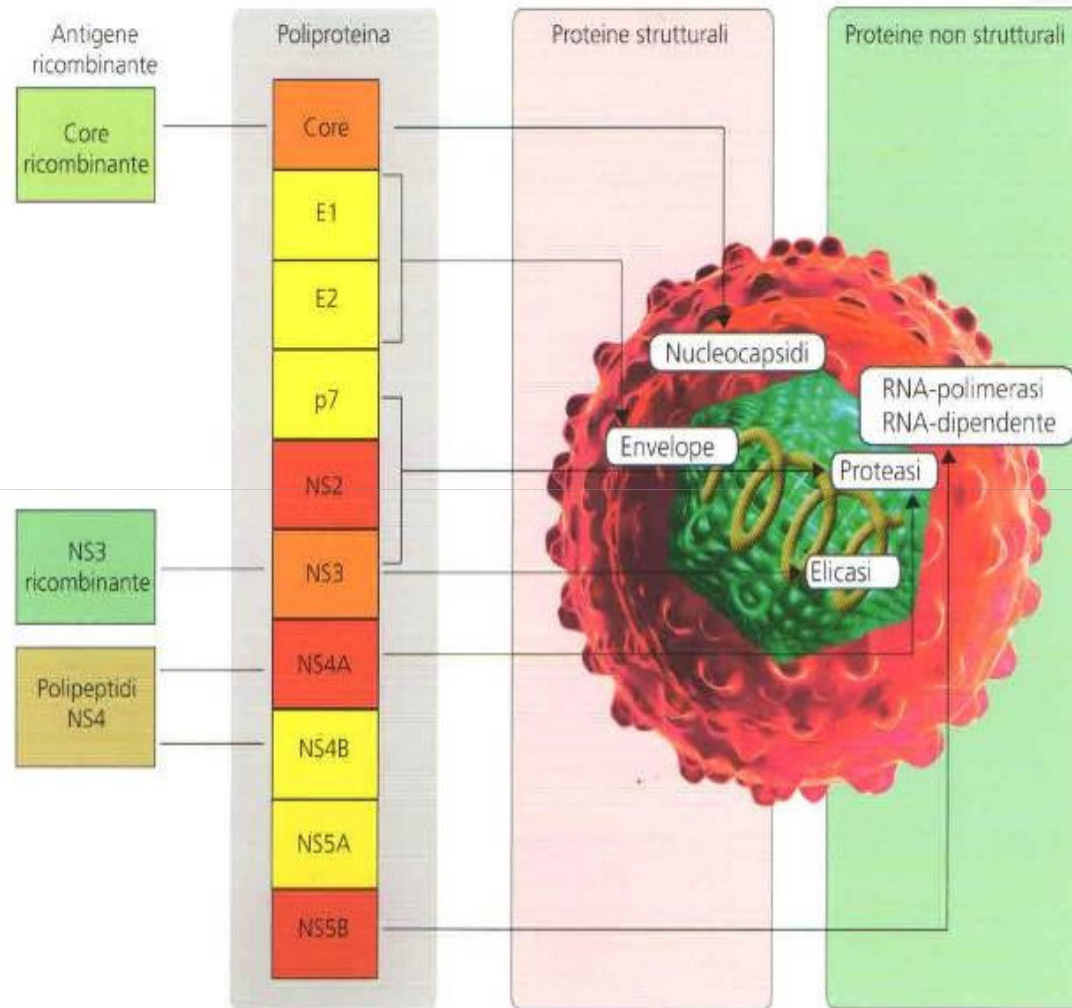
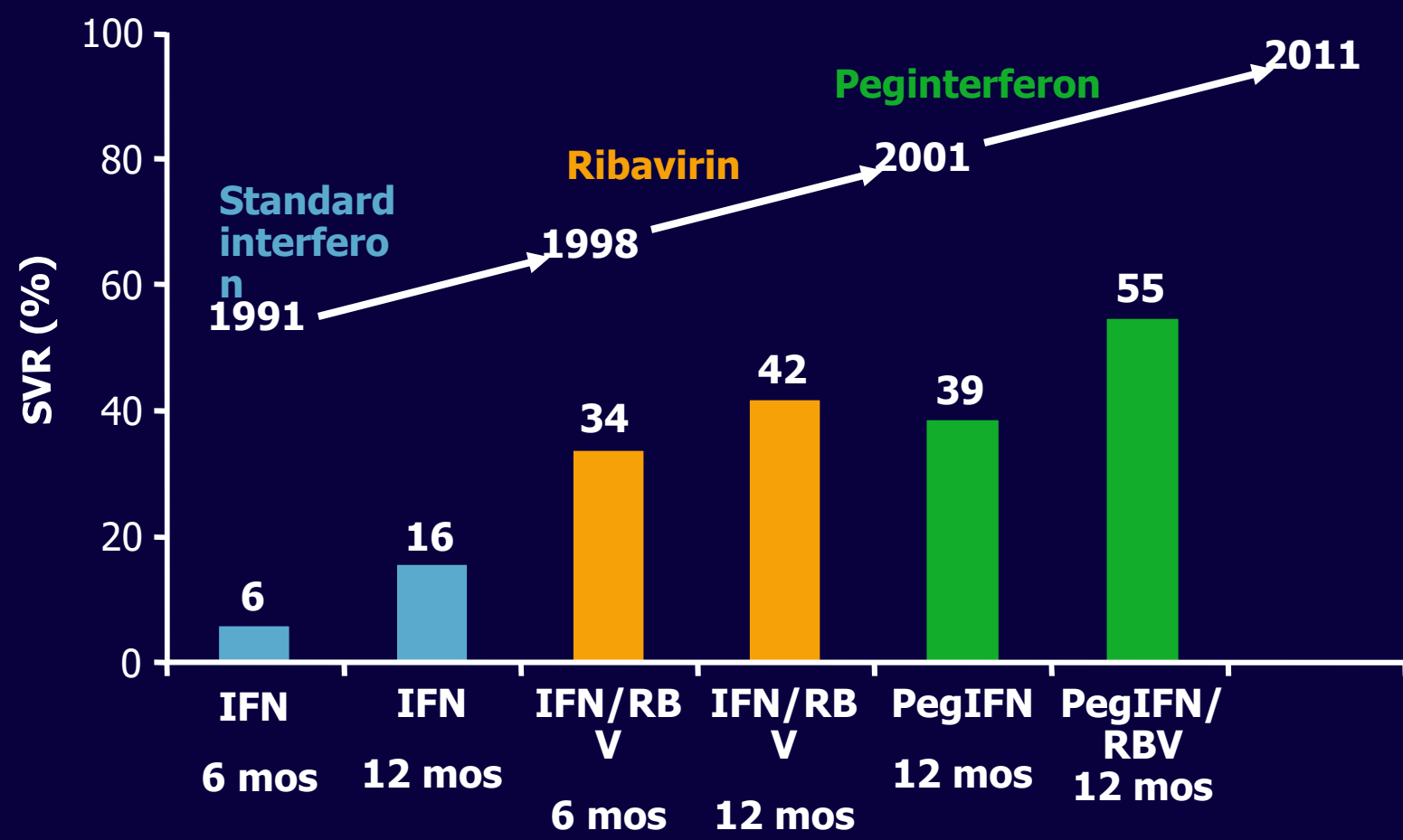


Fig. 1. Hepatitis C virus (HCV) viral cycle. The HCV lifecycle starts with virion attachment to its specific receptor (not clearly identified). The HCV RNA genome serves as a template for viral replication and as a viral messenger RNA for viral production. It is translated into a polyprotein that is cleaved by proteases. Then, viral assembly occurs. Potentially, each step of the viral cycle is a target for drug development.

Genoma del virus dell'epatite C



Milestones in Therapy of Genotype 1 HCV



Adapted from US FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting; April 27-28, 2011; Silver Spring, MD.

HCV therapeutics: cure > 95%





20/11/18

Costi sostenibili

Stand 1. August 2017

Apotheken- verkaufspreis (AVP)	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	Anmerkung
Exviera®+ Viekirax®	17.478,72	34.957,44	52.436,16	
Epclusa®	18.851,40	37.702,80	56.554,20	Hersteller Zwangsrabatt beim AVP bereits abgezogen
Daklinza®	8.964,08	17.928,16	26.892,24	
<u>Harvoni®</u>	17.666,23	35.332,46	52.998,69	Hersteller Zwangsrabatt beim AVP bereits abgezogen
<u>Maviret®</u>	17.478,72	34.957,44	52.436,16	
Olysio®	9.359,53	18.719,06	28.078,59	
<u>Sovaldi®</u>	16.808,56	33.617,12	50.425,68	
Vosevi®	22.260,88	44.521,76	66.782,64	
Viekirax®	15.924,68	31.849,36	47.774,04	Nur GT4
Zepatier®	11.796,59	23.593,18	35.389,77	

20/11/18

HCV: vaccinazione e profilassi post-esposizione

NON
DISPONIBILI



Test per HCV

HCV Ab EIA

- Test di screening
- Alta sensibilità e specificità
- Identifica infezione attiva o pregressa
- Non distingue forma acuta, cronica o risolta
- Falsi positivi

HCV RIBA

- Test di conferma quando EIA positivo o dubbio

HCV RNA in PCR

- Rileva la presenza di RNA virale
- Positivo dopo 1-2 sett. Dal contagio
- Identifica genotipi virali e sottotipi

Diagnosi sierologica di HCV e Limiti

HCV Ab (immunoessay)

Reattivo

Non reattivo

Riba

No infezione HCV

Negativo

Positivo

Infezione acuta fase finestra ?
Infezione in immunocompromesso ?

No infezione

Infezione acuta o pregressa ?


HCV RNA NAT

positiva

negativa

Infezione attiva

Infezione guarita
Infezione cronica bassa viremia
Risultato aspecifico
MTCT

 = Referral in ambiente Specialistico per valutazione approfondita della patologia ed eventuali indicazioni al trattamento