

Trapianto di fegato per cirrosi epatica HCV relata in seguito all'introduzione dei farmaci antivirali ad azione diretta contro per l'epatite C: fine di un'epoca?

Alberto Ferrarese

L'avvento dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) contro il virus dell'epatite C ha significativamente modificato la storia naturale dell'epatopatia cronica HCV relata. Numerosi studi hanno dimostrato come l'eradicazione virale sia sicura ed efficace anche nei pazienti con cirrosi epatica scompensata, riducendo il tasso di complicanze epato-correlate e l'incidenza di carcinoma epatocellulare (HCC) (1-3).

L'introduzione su larga scala dei DAA ha determinato una significativa riduzione della percentuale degli inserimenti in lista per trapianto di fegato per cirrosi epatica HCV relata, dapprima nello scenario americano (decremento di circa il 30% delle registrazioni nel periodo 2012-2015 rispetto al periodo precedente(4, 5). Tale andamento si è successivamente verificato anche nel contesto Europeo, con un decremento percentuale delle registrazioni per trapianto (dal 22% al 17%), del numero dei trapianti di fegato (dal 21% al 10%)(6), ed un aumento del tasso di "delisting" (esclusione dalla lista d'attesa per miglioramento della funzione epatica) che avveniva in circa il 20% dei pazienti senza HCC (7).

Uno studio retrospettivo, monocentrico, ha analizzato lo scenario del trapianto di fegato per epatopatia HCV relata presso il Centro Trapianti di Padova(8). Sono stati inclusi tutti i pazienti inseriti in lista per trapianto di fegato dal 2006 al 2017, suddividendoli in due coorti in base all'indicazione trapiantologica (insufficienza epatica terminale \pm HCC vs HCC in malattia epatica compensata), e in due coorti in base alla data dell'inserimento in lista (pre-DAA vs DAA). Lo studio ha confermato come, sebbene nell'arco temporale esaminato l'epatopatia HCV avesse rappresentato la prima indicazione all'inserimento in lista per trapianto di fegato (41%), vi fosse un calo percentuale statisticamente significativo nel triennio 2014-2017 (dal 43.3% al 37.2%). Il decremento era dovuto prevalentemente ai pazienti con malattia epatica scompensata (dal 24.2%

al 15.9% degli inserimenti totali), mentre i pazienti con HCC quale indicazione al trapianto di fegato non presentavano significative variazioni tra i due periodi (dal 19% al 21%; Figura 1a).

Analizzando l'andamento dei trapianti di fegato nel periodo 2006-2017, nonostante HCV fosse rimasta la più frequente indicazione a trapianto di fegato (43.4%), si è verificato un significativo decremento percentuale (dal 46.3% al 39%), dovuto alla riduzione dei trapianti per malattia epatica terminale (Figura 1b); il non significativo decremento dei trapianti di fegato per HCC su cirrosi epatica HCV può essere in parte spiegato dal fatto che l'eradicazione virale riduce, ma non elimina il rischio di carcinoma epatocellulare (9).

Infine, lo studio ha dimostrato che i pazienti che hanno ottenuto risposta virologica sostenuta mediante terapia con DAA durante la permanenza in lista presentavano una sopravvivenza libera da trapianto e un tasso di delisting significativamente superiori rispetto ai pazienti non trattati.

In conclusione, lo studio ha confermato una significativa riduzione della cirrosi epatica HCV relata quale indicazione al trapianto di fegato, confermando i dati recentemente pubblicati in letteratura (10, 11). Tale riduzione potrà probabilmente permettere una maggiore espansione dei criteri trapiantologici per indicazioni innovative, o privilegiando pazienti affetti da cirrosi epatica dismetabolica, la cui prevalenza è in costante aumento anche nel panorama italiano.

1. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.
2. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(4):741-7.
3. Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2017;65(3):777-88.
4. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology*. 2017;65(3):804-12.
5. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1090-9.e1.
6. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018.

7. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol.* 2016;65(3):524-31.
8. Ferrarese A, Germani G, Gambato M, Russo FP, Senzolo M, Zanetto A, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis decreased as indication to liver transplantation since the introduction of direct-acting antivirals: A single-center study. *World J Gastroenterol.* 2018;24(38):4403-11.
9. Reig M, Boix L, Mariño Z, Torres F, Fornis X, Bruix J. Liver Cancer Emergence Associated with Antiviral Treatment: An Immune Surveillance Failure? *Semin Liver Dis.* 2017;37(2):109-18.
10. Berenguer M, de la Rosa Rodríguez G, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. *J Hepatol.* 2018;69(4):966-8.
11. Viganò R, Mazzarelli C, Alberti AB, Perricone G. Change of liver transplantation list composition: Pre versus post direct-acting antivirals era. The Niguarda Hospital experience. *Dig Liver Dis.* 2017;49(3):317.

Figura 1: andamento delle indicazioni al trapianto di fegato nel periodo 2006-2017. a) indicazioni ad inserimento in lista per trapianto di fegato b) indicazioni a trapianto di fegato



