

Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra Medico di Medicina Generale e Specialista Epatologo del paziente con epatite cronica da virus dell'epatite B e virus dell'epatite C



ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL FEGATO
(AISF)



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
(SIMG)

A cura di:

Barbara Coco (AISF)

Paolo Caraceni (AISF)

Marco Marzioni (AISF)

Ignazio Grattagliano (SIMG)

Alessandro Rossi (SIMG)

Enzo Ubaldi (SIMG)



Indice

Introduzione. Perché un modello condiviso?	Pag. 4
Sezione 1. “Case finding”	
Scheda 1.1. Quali soggetti sono a rischio di aver contratto un’infezione da virus dell’epatite B (HBV) e dell’epatite C (HCV) e/o devono essere sottoposti a ricerca dei marcatori virali?	Pag. 6
Scheda 1.2. Quali marcatori virologici richiedere per escludere un’infezione (screening) da HBV e HCV?	Pag. 7
Sezione 2. Inquadramento virologico di I livello e definizione dei pazienti da inviare al medico specialista	
Scheda 2.1. Quali esami di I livello richiedere in caso di positività dei marcatori di screening per HBV? Quando inviare allo specialista epatologo un soggetto con infezione da HBV?	Pag. 8
Scheda 2.2. Quali esami di I livello richiedere in caso di positività dei marcatori di screening per HCV? Quando inviare allo specialista epatologo un soggetto con infezione da HCV?	Pag. 10
Sezione 3. “Counselling”	
Scheda 3.1. Quali misure comportamentali/indicazioni sullo stile vita consigliare a un soggetto con infezione da virus HBV o HCV?	Pag. 11
Scheda 3.2. Quali indicazioni dare a familiari/conviventi di soggetti con infezione da HBV o HCV?	Pag. 13
Sezione 4. Definizione del programma diagnostico-terapeutico del paziente con epatopatia cronica HBV e HCV	
Scheda 4.1. Quali sono i ruoli dello specialista Epatologo e del MMG e le loro modalità di interazione nella definizione del programma diagnostico-terapeutico?	Pag. 14
Scheda 4.2. Quali sono i pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che devono essere seguiti prevalentemente dallo specialista Epatologo?	Pag. 15
Scheda 4.3. Quali sono i pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che devono essere seguiti prevalentemente dal MMG?	Pag. 16
Sezione 5. Monitoraggio del paziente con epatopatia cronica HBV e HCV affidato prevalentemente al MMG	
Scheda 5.1. Quali esami di controllo prescrivere ad un portatore inattivo di infezione da HBV?	Pag. 17



Scheda 5.2. Qualora un paziente con epatite cronica da HBV in trattamento con analoghi nucleos(t)idici mantenga una stabile risposta virologica, quali esami di controllo prescrivere? Pag. 18

Scheda 5.3. Qualora un paziente con epatite da HBV abbia ottenuto la sierconversione con perdita di HBsAg e produzione degli anticorpi anti-HBs dopo terapia antivirale, quali esami di controllo prescrivere? Pag. 19

Scheda 5.4. Qualora un paziente con epatite da HCV abbia ottenuto l'eradicazione dell'infezione (HCV-RNA negativo) dopo terapia antivirale, quali esami di controllo prescrivere? Pag. 20

Scheda 5.5. Quali sono i parametri da sorvegliare per escludere una modificazione dello stadio di malattia in pazienti con epatite virale non in trattamento? Pag. 21

Sezione 6. Sorveglianza per epatocarcinoma nel paziente con epatopatia cronica da HBV e HCV.

Scheda 6.1. Quali pazienti sottoporre alla sorveglianza per epatocarcinoma? Pag. 22

Scheda 6.2. Quali esami richiedere per la sorveglianza per epatocarcinoma? Pag. 23

Sezione 7. Quale è il ruolo del MMG nella gestione del paziente con epatite HCV in trattamento antivirale?

Scheda 7.1 Come valutare e quali azioni intraprendere in caso di comparsa di effetti collaterali durante il trattamento antivirale per epatite da HBV? Pag. 24

Scheda 7.2. Come valutare e quali azioni intraprendere in caso di comparsa di effetti collaterali durante il trattamento antivirale per epatite da HCV? Pag. 25

Scheda 7.3. Quali sono i principali farmaci a rischio di interazione con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'epatite da HCV? Pag. 26

Per saperne di più Pag. 28

Introduzione. Perché un modello condiviso?

La gestione del *paziente affetto da malattia cronica* costituisce oggi uno dei principali problemi della medicina. Essa comporta la necessità di sviluppare modelli organizzativi in grado di rispondere al divenire delle specifiche esigenze del paziente lungo il decorso della patologia e pone la necessità di una costante interazione e integrazione tra “*medicina del territorio*” e “*medicina ospedaliera*”.

Le epatiti virali costituiscono un modello patognomonico di patologia cronica: la malattia evolve in genere nell’arco di alcuni decenni e solo una parte dei pazienti affetti arriverà a sviluppare la cirrosi con le sue complicanze.

Gli studi epidemiologici dimostrano come circa il 15% (range 10-17%) della popolazione italiana presenta un’alterazione delle transaminasi (segno biochimico suggestivo di danno epatico). Le cause principali di tale alterazione sono le infezioni sostenute dai virus (HBV, HCV e HDV), l’alcol e la malattia metabolica. Accanto a queste, esistono numerose altre cause meno frequenti di danno epatico, quali, ad esempio, autoimmunità, accumulo di ferro e rame, malattie genetiche.

Si calcola che circa 1.500.000 di residenti in Italia siano anti-HCV positivi e di questi 2/3 abbia un’infezione attiva, mentre 700-800.000 soggetti siano infetti da HBV e di questi circa il 40% presenti una malattia epatica HBV-indotta. La prevalenza dell’infezione da HCV aumenta con l’età, con livelli particolarmente elevati dopo i 60 anni e nelle regioni del Sud. Per quanto riguarda l’infezione da HBV, la campagna di vaccinazione obbligatoria ha protetto la popolazione italiana, ad oggi 2014, sino ai 33 anni; la prevalenza di questa infezione aumenta poi con l’età, in particolare nelle regioni del Sud. Va sottolineato, infine, come i flussi migratori da aree ad alta prevalenza di infezione da HBV e HCV stiano modificando l’epidemiologia di queste infezioni.

Circa il 20-30% dei pazienti con epatite cronica, in un tempo variabile anche di alcuni decenni, sviluppa una cirrosi epatica ed una quota consistente di questi andrà incontro alle complicanze della cirrosi, quali *l’insufficienza epatica e l’epatocarcinoma*. Ne risulta che circa 200.000 Italiani sono affetti da cirrosi epatica, circa 10.000 sono le morti ogni anno causate da epatite da HBV e HCV e oltre 600 trapianti di fegato (>60% del totale) sono effettuati annualmente per cirrosi ed epatocarcinoma correlati a epatite virale.

Le epatiti croniche da virus B e C sono oggi controllabili o curabili.

Da alcuni anni sono disponibili farmaci efficaci e sicuri in grado di inibire stabilmente la replicazione del virus dell’epatite B in quasi tutti i pazienti, mentre sono già in commercio i primi farmaci (e altri ancora più efficaci e sicuri sono in arrivo) ad azione antivirale diretta in grado di eliminare il virus dell’epatite C in oltre l’80% dei pazienti con epatite cronica.

L’efficacia delle terapie ha un’immediata ricaduta pratica in tutti gli stadi della malattia di fegato:

- *nei pazienti con epatite cronica a rischio evolutivo elevato*, un intervento precoce è in grado di indurre una completa guarigione della malattia di fegato.
- *nei pazienti con cirrosi ancora compensata*, un trattamento efficace stabilizza la malattia, favorendone anche la regressione, e previene lo sviluppo di complicanze cliniche (ascite, sanguinamento digestivo, insufficienza epatica, ecc), con l’eccezione dell’epatocarcinoma il cui rischio sembra essere però ridotto.
- *nei pazienti con cirrosi scompensata*, il trattamento antivirale, quando attuabile, riduce significativamente mortalità e morbilità, migliorando l’esito del trapianto per i pazienti in lista di attesa.

Pertanto, appare evidente che l'identificazione precoce del soggetto con epatite virale, la stadiazione della sua malattia e un precoce intervento personalizzato di terapia e/o monitoraggio sono azioni essenziali per la cura ottimale di questi pazienti e per garantire, nello stesso tempo, la sostenibilità economica degli interventi sanitari.

Una gestione condivisa basata sulla stretta collaborazione tra Medico di Medicina Generale (MMG) e specialista Epatologo, attraverso l'individuazione dei rispettivi compiti, appare necessaria affinché il percorso assistenziale complessivo del paziente con epatite virale sia caratterizzato da appropriatezza diagnostico-terapeutica, anche in virtù degli elevati costi di gestione di questo specifico paziente sia per le indagini diagnostiche che per il trattamento.

Il MMG può contribuire in maniera significativa alla gestione di questo percorso assistenziale mediante:

- precoce identificazione e screening dei soggetti a rischio
- informazione del paziente
- identificazione dei pazienti con infezione da virus epatitici da avviare allo specialista Epatologo per completamento diagnostico (caratterizzazione dell'infezione e stadiazione malattia) e definizione del programma di cura e monitoraggio
- integrazione con i servizi ospedalieri per la gestione del paziente epatopatico (aderenza al programma terapeutico e di monitoraggio, gestione delle comorbidità che possono condizionare e/o interferire con la prognosi), incluse anche le fasi più avanzate della malattia (gestione delle complicanze della malattia epatica e del paziente con epatocarcinoma)

Il presente documento elaborato e condiviso dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) costituisce un rapido strumento di consultazione (cartaceo o elettronico) che fornisce semplici e chiare indicazioni sulla gestione quotidiana del paziente con epatite cronica virale B e C.

Il documento è organizzato in 7 sezioni che ripercorrono il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con epatite virale cronica. In ciascuna delle sezioni, sono specificate, sotto forma di domande, le principali azioni che il MMG deve intraprendere per questi pazienti. Per ciascuna domanda, è stata elaborata una scheda di risposta con indicazioni sintetiche e pratiche. E' inoltre possibile approfondire quanto riportato nelle schede andando nella sezione "Per saperne di più", dove è allegata una selezione degli articoli scientifici più rappresentativi.

Sezione 1. “Case finding”

Scheda 1.1.

Quali soggetti sono a rischio di aver contratto un'infezione da virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV) e/o devono essere sottoposti a ricerca dei marcatori virali?

Categorie a rischio di infezione da HBV o HCV:

- Tossicodipendenti (attivi o che lo siano stati in passato)
- Consumatori di droghe per via inalatoria

Categorie a rischio a rischio di esposizione a HBV o HCV:

- Emodializzati
- Persone sottoposte a procedure invasive mediche, odontoiatriche o estetiche (tatuaggi) in ambienti a basso standard di sterilizzazione dello strumentario
- Personale sanitario
- Persone emotrasfuse o sottoposte a trapianto d'organo prima degli anni '90
- Emofilici che abbiano ricevuto emoderivati prima degli anni '90
- Familiari e partner sessuali di soggetti con infezione da HBV/HCV
- Bambini nati da madri con infezione da HBV o HCV
- Carcerati
- Soggetti con infezione da HIV
- Soggetti con attività sessuale promiscua o con precedenti malattie sessualmente trasmesse
- Immigrati provenienti da aree ad alta endemia di infezione da HBV/HCV*

Accanto a queste categorie, **la ricerca dei virus dell'epatite B e C deve essere effettuata nei soggetti con:**

- Transaminasi alterate in almeno 2 occasioni
- Malattia epatica da *altra causa* (alcol, sindrome metabolica, malattie autoimmuni)
- Donne in gravidanza
- Prima di intraprendere trattamenti con farmaci immunosoppressivi

*Aree ad alta endemia per HBV: Europa Orientale, Estremo Oriente, Africa sub-sahariana

*Aree ad alta endemia per HCV: Egitto, Pakistan, Afghanistan, Medio Oriente

Scheda 1.2.

Quali marcatori virologici richiedere per escludere un'infezione (screening) da virus HBV e HCV?

Marcatori sierologici di infezione da HBV

<i>Marcatori virali</i>	<i>Categorie diagnostiche</i>
HBsAg	Infezione
Anti-HBs	Immunità
Anti-HBc	Esposizione
HBV-DNA, HBeAg	Replicazione
IgM anti-HBc	Malattia

Per escludere un'infezione da virus dell'epatite B (HBV), richiedere:

- HBsAg
- anti-HBc Ab
- anti-HBs Ab

Marcatori sierologici di infezione da HCV

<i>Marcatori virali</i>	<i>Categorie diagnostiche</i>
Anti-HCV	Esposizione
HCV-RNA	Replicazione

Per escludere un'infezione da virus dell'epatite C (HCV), richiedere:

- anti-HCV Ab

Sezione 2.

Inquadramento virologico di I livello e definizione dei pazienti da inviare al medico specialista

Scheda 2.1.

Quali esami di I livello richiedere in caso di evidenza di positività dei marcatori di screening per HBV? Quando inviare allo specialista epatologo un soggetto con infezione da HBV?

Lo screening virologico di I livello per infezione da HBV può evidenziare tre differenti situazioni:



Tale profilo anticorpale è espressione di *esposizione* a HBV e *immunità spontanea* con efficace controllo dell'infezione. Il soggetto non ha una malattia HBV-indotta e, in assenza di altri cofattori di danno epatico, non ha indicazione ad ulteriori approfondimenti diagnostici.



Tale profilo anticorpale è espressione di *esposizione* a HBV. Il virus, che rimane presente nel fegato come minicromosoma virale in quasi tutti i soggetti che hanno avuto un'infezione (come succede per gli Herpes virus), può riattivarsi in condizione di immunosoppressione primitiva o indotta (ad esempio, prolungato trattamento con steroidi, terapie immuno-reumatologiche o antitumorali) con rischio di riattivazione dell'epatite potenzialmente anche grave.

Il soggetto anti-HBc positivo deve essere inviato a valutazione epatologica specialistica prima dell'inizio di tali trattamenti al fine di definire il rischio di riattivazione virale e impostare un adeguato monitoraggio virologico o trattamento antivirale di profilassi.



Tale profilo anticorpale è espressione di *infezione* da HBV, ma non necessariamente di presenza di malattia epatica HBV-indotta.

Il MMG ha il compito di inviare il paziente allo specialista Epatologo per completare l'inquadramento diagnostico che comporta la definizione della fase d'infezione, la stadiazione della malattia (se presente) e l'impostazione del successivo iter di monitoraggio o terapeutico.

E' utile inviare il soggetto allo specialista unitamente a:

- *HBeAg e anti-HBe* (per completare profilo sierologico HBV) e *anti-HDV IgG* (per escludere coinfezione con epatite da virus delta)
- esami bioumorali di danno e funzionalità epatica (*transaminasi, g-GT, fosfatasi alcalina, protidogramma, bilirubina totale e frazionata, INR, emocromo*);
- ecografia dell'*addome superiore* recente (< 6 mesi). L'ecografia epatica potrebbe essere eseguita direttamente dallo specialista in occasione della 1° visita, in relazione alle differenti realtà locali.

Scheda 2.2.

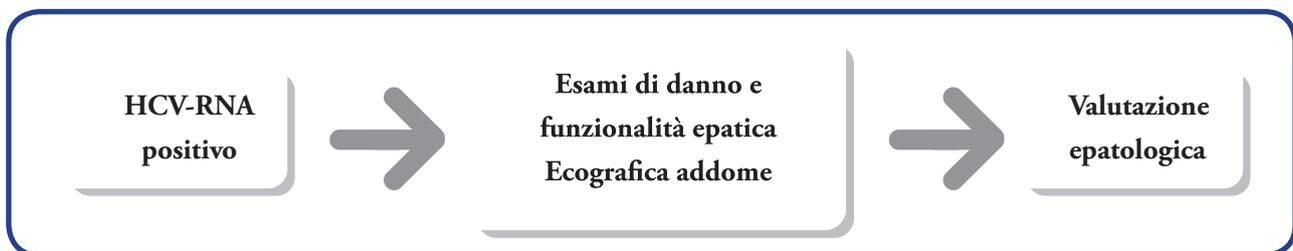
Quali esami di I livello richiedere in caso di evidenza di positività dei marcatori di screening per HCV? Quando inviare allo specialista epatologo un soggetto con infezione da HCV?

In caso di riscontro di positività degli anticorpi anti-HCV è indicato completare l'inquadramento diagnostico mediante la ricerca di HCV-RNA al fine di dimostrare l'attività dell'infezione.



In assenza di attiva replicazione virale (*HCV-RNA negativo*), la positività degli anticorpi anti-HCV è indicativa di pregresso contatto con il virus. E' da sottolineare che gli anticorpi anti-HCV non costituiscono una memoria immunologica protettiva e il soggetto è potenzialmente a rischio di re-infezione.

La negatività dell'HCV-RNA deve essere confermata nel tempo (almeno due determinazioni a distanza di 6 mesi).



In presenza di attiva replicazione virale (*HCV-RNA positivo*), il MMG ha il compito di inviare il paziente allo specialista Epatologo per completare l'inquadramento diagnostico per l'ulteriore caratterizzazione dell'infezione, la stadiazione della malattia e impostare il successivo iter di monitoraggio o terapeutico.

E' utile inviare il soggetto allo specialista unitamente a:

- esami biumorali di danno e funzionalità epatica (*transaminasi, g-GT, fosfatasi alcalina, protidogramma, bilirubina totale e frazionata, INR, emocromo*);
- *ecografia dell'addome superiore* recente (<6 mesi). L'ecografia epatica potrebbe essere eseguita direttamente dallo specialista in occasione della 1° visita, in relazione alle differenti realtà locali.

Sezione 3. “Counselling”

Scheda 3.1.

Quali misure comportamentali/indicazioni sullo stile vita consigliare a un soggetto con infezione da virus HBV o HCV?

Il riscontro di un'infezione da HBV o HCV ha spesso un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, legato alla “paura” di una patologia evolutiva ma asintomatica (dunque scarsamente controllabile) e alla percezione della condizione di “essere infetto e potenzialmente contagioso”.

Ruolo fondamentale del MMG è quello di guidare il paziente ad una consapevole gestione del proprio problema. E' necessario a tal scopo:

- spiegare come l'infezione non è necessariamente causa di malattia epatica. Qualora questa sia presente, illustrare quali sono i rischi evolutivi, la necessità di monitoraggio periodico e le possibilità terapeutiche
- informare sui fattori che possono favorire una più rapida progressione della malattia, motivando il paziente, ove necessario, a modificare le abitudini alimentari e lo stile di vita;
- educare al corretto uso di farmaci e altri prodotti da banco (preparati di erboristeria; integratori, ecc) a potenziale effetto epatotossico.
- educare alla gestione del rischio infettivo.

Abitudini alimentari ed attività fisica

- E' noto che la presenza di cofattori di danno epatico (alcol, obesità, diabete, insulino-resistenza, dislipidemia) sia in grado di accelerare la progressione del danno virus-indotto, riduca le possibilità di successo terapeutico, incrementi il rischio di epatocarcinoma e non ultimo possa condizionare l'eleggibilità al trapianto di fegato.
- Prioritario è motivare il paziente *all'astensione da tutte le bevande alcoliche* (vino, birra, aperitivi, superalcolici).
- E' sempre opportuno consigliare una *dieta varia ed equilibrata*.
- *In caso di sovrappeso*, dislipidemia o accertata insulino-resistenza, motivare il paziente a ridurre l'introito di carboidrati a rapido assorbimento (dolci, pane, pasta, succhi di frutta o altre bevande zuccherate, frutta) e cibi grassi di origine animale.
- *Qualora il calo ponderale da raggiungere sia importante*, è opportuno indirizzare il paziente ad un nutrizionista ed effettuare una valutazione cardiovascolare.
- Contestualmente è necessario motivare il paziente alla pratica costante di *un'attività fisica aerobica compatibile* con le proprie condizioni cliniche generali (nuoto, bicicletta, corsa o anche passeggiate a passo veloce per 40-45 min 2-3 volte/settimana).

Gestione del rischio infettivo

Il MMG ha il compito di aiutare paziente e conviventi ad affrontare razionalmente il rischio infettivo, evitando eccessivi allarmismi ma al contempo correggendo eventuali comportamenti a rischio.

Entrambi i virus HBV e HCV si trasmettono per contatto diretto di sangue, che può essere però misconosciuto, come può avvenire attraverso oggetti da taglio personali.

Il virus HBV si trasmette attraverso i rapporti sessuali, mentre il rischio di infezione per il virus HCV nel

caso di rapporti sessuali monogami è molto basso.

Pertanto, è opportuno:

- evitare l'uso promiscuo di oggetti potenzialmente infetti, quali forbicine, rasoi o altre oggetti personali da taglio
- praticare tatuaggi e piercing in ambienti non controllati
- rapporti sessuali non protetti con partner multipli o potenzialmente ad elevato rischio di infezione, ecc..

Vaccinazioni consigliate

- I pazienti con epatite da HCV non esposti a HBV devono effettuare la *vaccinazione anti-epatite B*.
- Tutti i soggetti con epatite da HBV e/o HCV devono effettuare lo screening per epatite A (HAV IgG) ed in caso di mancata esposizione devono effettuare la *vaccinazione anti-epatite A*.
- I pazienti con cirrosi epatica, se non presenti controindicazioni specifiche, devono essere sottoposti a *vaccinazione stagionale contro l'influenza e vaccinazione anti-pneumococcica*.

Scheda 3.2.

Quali indicazioni dare a familiari/conviventi di soggetti con infezione da HBV o HCV?

- L'azione di counseling del MMG deve essere estesa anche a familiari e conviventi.
- I familiari/conviventi di soggetti con infezione da HBV e HCV devono essere sottoposti a *screening sierologico*.
- I familiari/conviventi senza marcatori di esposizione al virus HBV devono effettuare la *vaccinazione*.
- I bambini di madri con infezione da HBV devono essere vaccinati alla nascita
- Per quanto riguarda la gestione del rischio infettivo, vedi la scheda 3.1.

Sezione 4.

Definizione del programma diagnostico-terapeutico del paziente con epatopatia cronica HBV e HCV

Scheda 4.1.

Quali sono i ruoli dello specialista Epatologo e del MMG e le loro modalità di interazione nella definizione del programma diagnostico-terapeutico?

- La definizione della fase d'infezione, la stadiazione della malattia e l'impostazione del successivo iter di monitoraggio o terapeutico sono responsabilità dello specialista Epatologo, che deve condividere le scelte con il MMG.
- *L'indicazione al trattamento antivirale e la definizione del programma terapeutico devono essere poste dallo specialista Epatologo, tenendo in considerazione il rischio individuale di progressione di malattia, le probabilità di successo terapeutico legate alla disponibilità attuale e futura di farmaci antivirali e, non ultimo, le condizioni generali del paziente e le comorbidità eventualmente presenti.*
- *Il MMG deve informare lo specialista Epatologo riguardo lo stato di salute generale del paziente, con particolare riferimento a patologie extra-epatiche (cardiache, metaboliche, renali, psichiatriche), alle terapie in corso assunte ed alla presenza di condizioni personali o familiari che possano influire negativamente sull'aderenza al programma diagnostico-terapeutico.*
- *Lo specialista Epatologo deve informare con regolarità ed in maniera esaustiva il MMG sulla situazione clinica del paziente utilizzando i sistemi disponibili nella realtà locale (referti scritti, sistemi informatici integrati, ecc). E' altresì importante che si stabilisca sin dall'inizio un canale di comunicazione diretto e rapido tra lo specialista Epatologo e il MMG (via mail o telefono).*

Scheda 4.2.

Quali sono i pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che devono essere seguiti prevalentemente dallo specialista Epatologo?

- Pazienti con infezione da HBV o HCV nel periodo di inquadramento diagnostico (definizione della fase dell'infezione e stadiazione dell'epatopatia)
- Pazienti con epatite da HBV o HCV in attesa di iniziare un trattamento antivirale
- Pazienti con epatite da HBV durante il trattamento antivirale con IFN e nei 12 mesi di follow-up post-terapia
- Pazienti con epatite da HBV coinfecti con HDV e/o HCV e/o HIV.
- Pazienti con epatite da HBV in trattamento con analoghi nucleos(t)idici nel primo anno di terapia e/o fino al conseguimento di una stabile soppressione della replica virale. Successivamente, tali pazienti possono essere presi in carico dal MMG per la gestione del programma di monitoraggio bioumorale, virologico e strumentale (ecografia) e dovranno effettuare annualmente una visita epatologica, per rivalutazione dello stadio di malattia e rivalutazione del programma terapeutico.
- Pazienti con epatite da HCV durante il trattamento antivirale e nei 6 mesi di follow-up post-terapia
- Pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (ad esempio, crioglobulinemia sintomatica)
- Pazienti con cirrosi scompensata, ovvero che abbiano presentato almeno un episodio di ascite, encefalopatia epatica, ittero, sanguinamento digestivo
- Pazienti con epatocarcinoma

Scheda 4.3.

Quali sono i pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che devono essere seguiti prevalentemente dal MMG?

- Paziente portatore inattivo di infezione da HBV (previa adeguata caratterizzazione da parte dello specialista)
- Paziente con epatopatia cronica HBV con risposta virologica stabile (acquisita da almeno 1 anno) in terapia con analoghi nucleo(s)tidici*
- Paziente con epatopatia cronica HBV che abbia ottenuto la sierconversione con perdita di HBsAg e produzione degli anticorpi anti-HBs dopo terapia antivirale
- Paziente con epatite cronica HCV che abbia eradicato l'infezione dopo terapia antivirale
- Pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che per età e presenza di comorbidità non hanno indicazione a trattamento antivirale*
- Pazienti con cirrosi compensata*

*In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze e della ricerca farmacologica, è auspicabile che, anche in assenza di modificazioni del profilo di malattia, *i pazienti con epatite virale con cadenza annuale e cirrosi epatica compensata con cadenza semestrale effettuino una visita specialistica*, al fine di rivalutare lo stadio e le caratteristiche della malattia e/o riconsiderare le eventuali indicazioni terapeutiche.

Sezione 5.

Monitoraggio del paziente con epatopatia cronica HBV e HCV affidato prevalentemente al MMG

Di seguito sono suggeriti dei profili di monitoraggio per ciascuna tipologia di paziente la cui gestione è affidata al MMG. Variazioni del quadro clinico epatologico osservate in corso di monitoraggio pongono indicazione ad una rivalutazione del paziente da parte dello specialista.

Scheda 5.1.

Quali esami di controllo prescrivere ad un portatore inattivo di infezione da HBV?

Un portatore inattivo di infezione da HBV, se già ben caratterizzato dal punto di vista virologico (vedi Sezione 2), ha scarse probabilità di riattivazione spontanea della malattia. Tale evento può verificarsi invece in condizioni di immunosoppressione primitiva o indotta da farmaci (steroidi, farmaci immunoreumatologici e/o antitumorali).

In assenza di altre concause di danno epatico, è sufficiente effettuare un controllo **a cadenza annuale** di:

- transaminasi
- HBsAg (se possibile con metodica quantitativa)
- HBV-DNA
- ecografia epatica

Qualora fosse necessario avviare trattamenti immunosoppressivi, il paziente deve essere inviato a valutazione epatologica specialistica prima dell'inizio di tali trattamenti al fine di definire il rischio di riattivazione virale e impostare un adeguato monitoraggio virologico o trattamento antivirale di profilassi.

Scheda 5.2.

Qualora un paziente con epatite cronica da HBV in trattamento con analoghi nucleos(t)idici mantenga una stabile risposta virologica, quali esami di controllo prescrivere?

Il trattamento con analoghi nucleos(t)idici è efficace nel prevenire lo sviluppo di cirrosi nei pazienti con epatite e lo sviluppo di complicanze cliniche nei pazienti con cirrosi compensata, *tranne quello dell'epatocarcinoma*. Anche nei pazienti con cirrosi scompensata tale trattamento può consentire una stabilizzazione e miglioramento della malattia.

Lo sviluppo di resistenze virali con Entecavir e Tenofovir è molto basso (<1% a 5 anni), mentre è più elevato con gli analoghi di prima e seconda generazione ormai di limitato utilizzo (Lamivudina, Adefovir, Telbivudina).

Adefovir e Tenofovir presentano un rischio di danno renale in caso trattamento prolungato, con necessità di adeguamento del dosaggio in funzione dei livelli di clearance renale.

Per tali ragioni, un paziente con epatite cronica da HBV con stabile (da almeno 1 anno) soppressione della replica virale in corso di terapia con analoghi nucleos(t)idici deve effettuare i seguenti controlli periodici:

- *Transaminasi e HBV-DNA* ogni 6 mesi al fine di verificare il mantenimento della risposta virologica
- *Funzionalità epatica completa* ogni 12 mesi nei pazienti con epatite cronica e ogni 6 mesi nei pazienti con cirrosi
- *Ecografia addome* ogni 12 mesi nei pazienti con epatite cronica lieve e ogni 6 mesi nei pazienti a rischio di sviluppare epatocarcinoma (vedi Sezione 6)
- *Funzionalità renale e fosforemia* ogni 12 mesi (in caso di terapia con Adefovir e Tenofovir); la frequenza di monitoraggio dovrà essere più ravvicinata in caso di evidenza di riduzione della clearance renale

Anche in assenza di variazioni del quadro clinico è opportuno che tale paziente venga rivalutato dallo specialista a cadenza annuale.

Scheda 5.3.

Qualora un paziente con epatite da HBV abbia ottenuto la sieroconversione con perdita di HBsAg e produzione degli anticorpi anti-HBs dopo terapia antivirale, quali esami di controllo è necessario prescrivere?

- Controllo delle transaminasi ed ecografia epatica annualmente

In presenza di cause concomitanti di danno epatico e/o evoluzione fibro-cicatrizziale della malattia (epatite cronica con setti fibrotici e cirrosi), il paziente dovrà continuare il monitoraggio epatologico sulla base del programma diagnostico-terapeutico impostato dallo specialista Epatologo e il programma di sorveglianza ecografica per epatocarcinoma (vedi Sezione 6).

Scheda 5.4.

Qualora un paziente con epatite da HCV abbia ottenuto l'eradicazione dell'infezione (HCV-RNA negativo) dopo terapia antivirale, quali esami di controllo dovrà effettuare negli anni successivi?

- Controllo annuale di transaminasi, HCV-RNA ed ecografia addome per i primi 2 anni dal termine della terapia antivirale, poi non vi è indicazione ad ulteriori controlli.

In presenza di cause concomitanti di danno epatico e/o evoluzione fibro-cicatriziale della malattia (epatite cronica con setti fibrotici e cirrosi), il paziente dovrà continuare il monitoraggio epatologico sulla base del programma diagnostico-terapeutico impostato dallo specialista Epatologo e il programma di sorveglianza ecografica per epatocarcinoma (vedi Sezione 6).

Scheda 5.5.

Quali sono i parametri da sorvegliare per escludere una modificazione dello stadio di malattia in pazienti con epatite virale non in trattamento?

- Un paziente con epatite virale da HBV o HCV non in trattamento deve effettuare un controllo delle transaminasi *ogni 3-6 mesi ed almeno annuale* degli indici di funzionalità epatica e dell'ecografia epatica (controlli semestrali in caso di cirrosi).
- In caso di epatite da HBV è indicato anche un controllo *ogni 3-6 mesi* della replica virale (dosaggio di HBV-DNA).
- Nel monitoraggio del paziente con epatite da HCV, il controllo della replicazione virale (dosaggio di HCV-RNA) *non* è indicato al di fuori del trattamento antivirale e successivamente alla terapia.
- Particolare attenzione deve essere posta al monitoraggio delle donne in fase peri-menopausale, in quanto durante tale periodo non è infrequente assistere a modificazioni del profilo della malattia epatica.

Nota bene: In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze e della ricerca farmacologica, è auspicabile che il paziente con epatite virale, anche in assenza di modificazioni del profilo di malattia, effettui annualmente una visita specialistica al fine di rivalutare lo stadio e le caratteristiche della malattia e riconsiderare le eventuali indicazioni terapeutiche.

Sezione 6.

Sorveglianza per epatocarcinoma nel paziente con epatopatia cronica da HBV e HCV

Scheda 6.1.

Quali pazienti sottoporre alla sorveglianza per epatocarcinoma?

La sorveglianza per epatocarcinoma (HCC) deve essere effettuata in quanto costo-efficace nelle seguenti categorie di pazienti:

- Pazienti con cirrosi in classe A o B di Child-Pugh
- Pazienti con cirrosi in classe C di Child-Pugh in attesa di trapianto di fegato
- Pazienti non-cirrotici con epatite cronica da HBV o HCV e fibrosi epatica \geq F3 Metavir (o ≥ 10 Kpa all'elastografia [Fibroscan])
- Pazienti con epatite cronica HBV o HCV, trattati con successo (viremia negativa a 6 mesi dal termine del trattamento), ma appartenenti a una delle categorie sopra elencate prima dell'inizio del trattamento.

Nota bene: condizione essenziale per tutte le categorie di pazienti sopra elencate è quella di non presentare controindicazioni al trattamento radicale o palliativo efficace dell'epatocarcinoma.

Scheda 6.2.

Quali esami richiedere per la sorveglianza per epatocarcinoma?

- La sorveglianza deve basarsi sull'impiego dell'*ecografia epatica ripetuta ogni 6 mesi*.
- L'ecografia dovrebbe essere eseguita *sempre* da un operatore medico esperto di ecografia epatica.
- Il dosaggio ematico dell'alfa-fetoproteina (AFP) *non* è un test efficace per la sorveglianza.

Sezione 7.

Quale è il ruolo del MMG nella gestione del paziente con epatite HCV in trattamento antivirale?

È necessario che il MMG conosca le indicazioni e gli effetti collaterali dei farmaci impiegati nel trattamento dell'infezione da HBV (Interferone o analoghi nucleos(t)idici) e da HCV (Interferone e Ribavirina; Inibitori delle proteasi Boceprevir e Telaprevir) ai fini di una corretta gestione integrata con lo specialista Epatologo, specialmente per quanto attiene al monitoraggio degli effetti collaterali, delle interazioni farmacologiche e dell'aderenza alla cura.

Scheda 7.1

Come valutare e quali azioni intraprendere in caso di comparsa di effetti collaterali durante il trattamento antivirale per epatite da HBV?

- Il trattamento con *Interferone* espone il paziente con epatite da HBV ad effetti collaterali che possono essere gestiti dal MMG (mialgie, sindrome influenzale, astenia, cefalea) e ad altri che necessitano di valutazione specialistica (leuco-piastrinopenia; infezioni; alterazioni della funzionalità tiroidea). Generalmente la tollerabilità alla cura è migliore rispetto a quanto si osserva per i pazienti con epatite da HCV (in assenza di Ribavirina non si osserva anemia).
- Particolare attenzione deve essere posta ad eventuali modificazioni del tono dell'umore (maggiore irritabilità e nervosismo; tendenza alla depressione; insonnia), talvolta non direttamente rilevati dal paziente, ma riferiti dai familiari/conviventi. Tali condizioni devono essere segnalate allo specialista al fine di valutare l'indicazione ad un consulto psichiatrico ed ad un eventuale trattamento.
- I farmaci antivirali *analoghi nucleos(t)idici* sono generalmente ben tollerati, ad eccezione del rischio di danno renale/osseo, rilevante soprattutto nel paziente anziano o con comorbidità (es. diabete). E' necessario che il MMG collabori con lo specialista al fine di garantire una buona aderenza al trattamento ed un corretto monitoraggio virologico e bioumorale, con particolare riguardo al monitoraggio della funzionalità renale.

Scheda 7.2.

Come valutare e quali azioni intraprendere in caso di comparsa di effetti collaterali durante il trattamento antivirale per epatite da HCV?

- Il trattamento con *Interferone e Ribavirina* può esporre il paziente ad effetti collaterali che possono essere gestiti dal MMG (febbre, mialgia, cefalea) o necessitanti di valutazione specialistica (anemia, leucopiastrinopenia, infezioni, alterazione della funzionalità tiroidea). Particolare attenzione deve essere posta ai sintomi imputabili all'anemizzazione (astenia, facile affaticabilità anche dopo modico sforzo) e, come già descritto nella scheda 7.1, ad alterazioni del tono dell'umore.
- Gli inibitori delle *proteasi attualmente in uso Boceprevir e Telaprevir* possono avere un significativo impatto sulla qualità di vita del paziente, causando: anemia severa, rash cutaneo, infezioni. Tutte queste condizioni necessitano di uno stretto monitoraggio specialistico.

Scheda 7.3.

Quali sono i principali farmaci a rischio di interazione con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'epatite da HCV?

- Gli inibitori delle proteasi Boceprevir e Telaprevir possono interagire con altri farmaci e/o prodotti da erboristeria metabolizzati attraverso il citocromo P450. Prima di prescrivere un farmaco a pazienti in trattamento con tali farmaci occorre verificare le possibili interazioni ed informare il medico specialista.
- Di seguito sono elencate le principali categorie e farmaci a rischio di interazione con cui non somministrare Boceprevir e Telaprevir.
- Per maggiori informazioni si consiglia di consultare il sito www.hep-druginteractions.org.

Antibiotici

Rifampicina

Claritromicina

Eritromicina

Rifabutina

Telitromicina

Antidepressivi, ansiolitici, antipsicotici, neurolettici ed anticonvulsivi

Midazolam

Triazolam

Pimozide

Carbamazepina

Fenobarbital

Fenitoina

Alprazolam

Desipramina

Ipolipemizzanti

Atorvastatina

Lovastatina

Simvastatina

Anticoagulanti

Warfarin

Antipertensivi ed antiaritmici

Amlodipina

Diltiazem

Felodipina

Nicardipina

Nifedipina

Antipertensivi ed antiaritmici

Nisoldipina

Verapamil

Amiodarone

Digossina

Fleicanide

Propafenone

Chinidina

Contraccettivi ormonali

Etinilestradiolo

Noretsterone

Inibitori della PDE-5

Sildenafil

Tadalafil

Vardenafil

Per saperne di più:

- Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Libro bianco AISF 2011. Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi. <http://www.webaisf.org>
- Stroffolini T, Almasio P, Sagnelli E, et al. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a multicentre Italian study. *J Med Virol* 2009; 81: 1999.
- Mele A, Mariano A, Sampaolo L, et al. Expert Consensus Conference. Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 Maggio 2005.
- Cicchetti A, Ruggeri M, Gasbarrini A, et al. Valutazione costo-efficacia del percorso dei pazienti a rischio di epatite B sottoposti a test anti-HBV. *Pharmacoeconomics* 2009; 11: 105.
- Wong T, Lee SS. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ* 2006;174:649.
- Litwin AH, Smith BD, Drainoni ML, et al. Primary care-based interventions are associated with increases in hepatitis C virus testing for patients at risk. *Dig Liver Dis* 2012;44:497.
- Carosi G, Rizzetto M, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liv Dis* 2011; 43: 259. <http://www.webaisf.org>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57: 167. <http://www.easl.eu.clinicalpractice.guidelines>
- Bonino F, Piratvisuth T, Brunetto MR, et al. Diagnostic markers of chronic hepatitis B infection and disease. *Antiviral Therapy* 2010; 15: 35.
- American Association for the Study of Liver Disease. 2014. AASLD Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 60: 392. <http://www.easl.eu.clinicalpractice.guidelines>
- Italian Association for the Study of the Liver. Triple therapy with first generation protease inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: recommendations of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis*. 2014; 46: 18. <http://www.webaisf.org>
- Italian Association for the Study of the Liver, Italian Society of Infectious Tropical Diseases, Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 81. <http://www.webaisf.org>
- European Association for the Study of the Liver and European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL - EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 2011; 56: 908-943 <http://www.easl.eu.clinicalpractice.guidelines>
- Italian Association for the Study of Liver Disease. AISF Position paper: the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liv Dis* 2013; 45: 712. <http://www.webaisf.org>