



Documento intersocietario SIMG-AISF-SIMIT sul virus dell'epatite C

**Alessandro Rossi, Enzo Ubaldi, Claudio Cricelli, Antonio Gasbarrini*, Daniele Prati*,
Giampiero Carosi**, Massimo Puoti**, Francesco Mazzotta****

SIMG; * AISF; ** SIMIT

1. Cosa è il virus dell'epatite C? Quanti tipi se ne conoscono?

Il virus HCV (*Hepatitis C Virus* – Virus Epatite C) è stato classificato tra gli *Hepacivirus*, un genere della famiglia dei *Flavivirus*. La sua organizzazione genomica consiste in una molecola di RNA a singola elica di 9,6 kb, che codifica per una poliproteina di 3010-3033 aminoacidi. HCV possiede un'estrema variabilità genomica che ha portato alla distinzione di 6 diversi genotipi, caratterizzati da un'omologia di sequenza all'interno di ogni singolo gruppo del 65%, entro i quali si identificano diversi sottotipi, dove l'omologia è superiore al 90%.

I genotipi 1, 2 e, in misura minore 3, sono quelli maggiormente diffusi in Europa e negli Stati Uniti. In Italia l'infezione da parte dei genotipi 1, 2 e 3 copre oltre il 90% dei casi di infezione da HCV.

2. Qual è la prevalenza e l'incidenza dell'infezione da virus dell'epatite C oggi in Italia?

Le stime più accreditate per l'Italia riportano una prevalenza di circa il 3%, con una frequenza di HCV che però risulta variabile a seconda dell'area geografica considerata. Frequenze maggiori si osservano nel Centro e al Sud (12) rispetto al Nord.

L'incidenza dell'infezione nella popolazione generale è molto difficile da stimare. Il registro nazionale SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta), che raccoglie i dati relativi ai casi di epatite acuta in Italia, riporta tassi di circa 1 per 100.000. Il dato è tuttavia certamente una sottostima, in quanto gran parte delle infezioni primarie da HCV non è accompagnata da alcuna sintomatologia acuta e quindi non viene diagnosticato e denunciato alle autorità sanitarie.

3. Esistono fasce di età con maggiore prevalenza?

La prevalenza d'infezione HCV in Italia correla fortemente con l'età, secondo un "effetto coorte": raggiunge cioè punte particolarmente elevate (oltre il 30%) nella popolazione anziana di alcune regioni del Sud Italia. Nei bambini e negli adolescenti la prevalenza di anti-HCV è al contrario molto bassa (0,4%).

4. Quali sono le modalità di trasmissione del virus dell'epatite C?

L'infezione da HCV si trasmette molto efficacemente attraverso la via parenterale.

Nei paesi occidentali, l'epidemia di HCV da causa iatrogena (trasmessa cioè attraverso le trasfusioni di sangue e le pratiche mediche o chirurgiche) è da considerarsi in fase di conclusione, grazie a due fattori chiave: il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie (abolizione dell'uso delle siringhe di vetro, impiego di materiale sanitario monouso) e, soprattutto, la disponibilità di test di laboratorio efficaci per la selezione di donatori di sangue a partire dall'inizio degli anni Novanta.

La diffusione tra tossicodipendenti rappresenta a oggi la principale via di trasmissione del virus, almeno nei paesi sviluppati. Meno comunemente il virus si trasmette in ambito ospedaliero in occasione di interventi chirurgici o a seguito di trattamenti estetici, come piercing e tatuaggi eseguiti con strumenti non adeguatamente sterilizzati. La trasmissione sessuale è rara e non quantificabile sul piano epidemiologico.

Il contagio perinatale si verifica in circa il 5% dei bambini nati da madri HCV-RNA positive. Il rischio è aumentato in presenza di coinfezione da HIV. Non vi è ad oggi alcuna evidenza che le modalità del parto (per vie naturali o attraverso taglio cesareo) e il tipo di allattamento (naturale o artificiale) influenzino il rischio di trasmissione.

5. Esiste un vaccino?

Non è disponibile attualmente alcuna vaccinazione contro il virus dell'epatite C.

6. Quali misure preventive dell'infezione deve consigliare il medico di medicina generale ed a chi?

Il medico di medicina generale (MMG) nella prevenzione dell'infezione da HCV ha il ruolo di:

- proporre il test per la ricerca degli anticorpi anti-HCV nei pazienti con segni clinici e/o biochimici di malattia di fegato ed in tutti coloro che presentano fattori di rischio per l'infezione, specialmente quando si ritiene che possa essere attuato un trattamento antivirale specifico;

- b. informare le persone sui comportamenti e sulle procedure a rischio per l'infezione da HCV;
- c. notificare i casi di epatite acuta da HCV alle strutture sanitarie di riferimento.

7. Qual è la storia naturale dell'infezione da virus dell'epatite C?

L'infezione da HCV cronicizza nel 70-85% dei soggetti. Un danno epatico cronico è osservabile nella maggior parte dei soggetti con infezione cronica, tuttavia solo il 20-30% dei soggetti con danno epatico cronico sviluppa cirrosi nell'arco della propria vita. Ogni anno il 4-6% dei soggetti con cirrosi presenta uno scompenso clinico od un epatocarcinoma. Uno schema di storia naturale è riportato nella Figura 1.

8. Esistono dei fattori di rischio o aggravanti il decorso?

Nell'evoluzione della malattia giocano un ruolo fondamentale alcuni fattori legati all'ospite. In particolare, diversi sono i co-fattori che possono modificarne il decorso, la gravità e la progressione a cirrosi. Tra questi, i più noti sono l'età più elevata al momento dell'infezione, la via di infezione e quindi la carica virale infettante, le coinfezioni con il virus dell'epatite B (HBV) o con HIV, le alterazioni dello stato immunitario, fattori genetici in gran parte ancora da identificare e soprattutto la coesistenza di altre cause epatolesive come alcol, farmaci e dismetabolismo.

Un cenno a parte va alle cause metaboliche, alle quali negli ultimi anni è stata riconosciuta crescente impor-

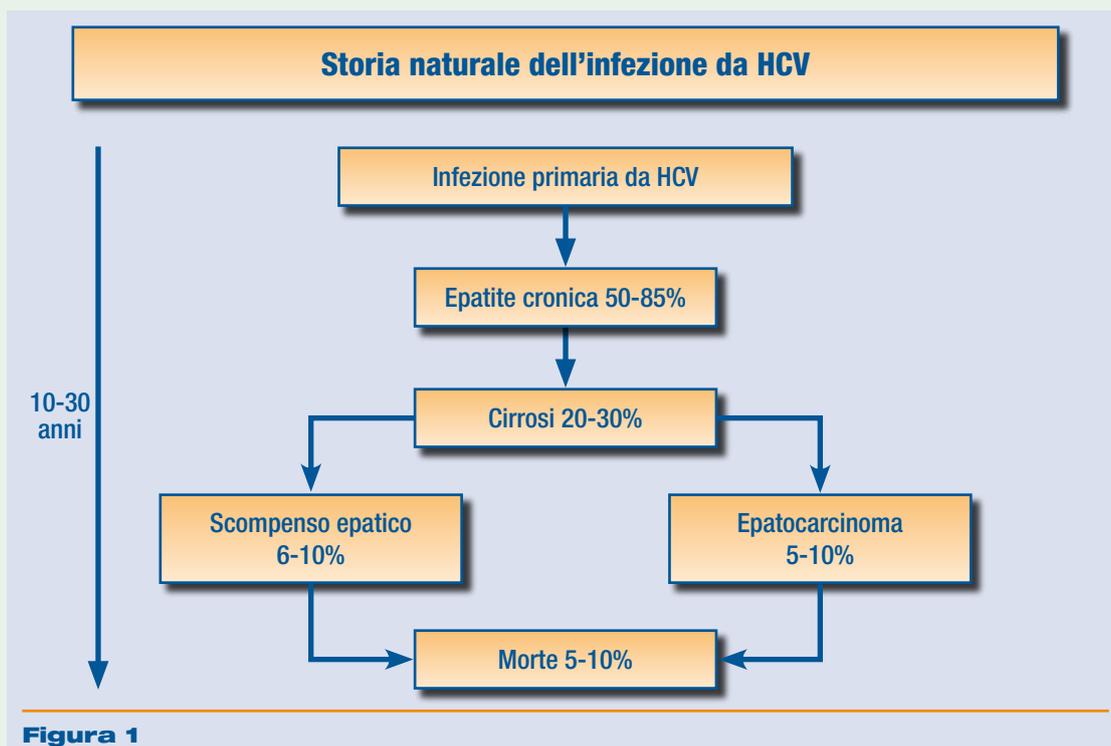
tanza nel processo di aggravamento del decorso della malattia.

9. Quale rapporto esiste con le altre infezioni da virus dell'epatite?

Sia il virus dell'epatite B che quello dell'epatite C sono trasmessi efficacemente per via parenterale. Dunque non è infrequente osservare casi di coinfezione HCV/ HBV. La presenza di entrambi i virus nello stesso soggetto naturalmente aggrava il decorso della malattia di fegato. Anche l'epatite A (HAV) può avere un andamento particolarmente aggressivo se colpisce una persona che è già portatrice di HCV. Su questa base, possiamo ritenere indicato vaccinare i portatori di HCV contro HBV e HAV, in assenza di segni sierologici di infezione pregressa.

10. Come altera gli esami di funzionalità epatica (transaminasi in particolare) l'infezione da virus dell'epatite C?

Secondo studi recenti, circa la metà dei soggetti con infezione cronica da HCV presenta livelli di ALT (alanina-aminotransferasi) che si posizionano ripetutamente nel cosiddetto intervallo di normalità. Questi soggetti sono stati per lungo tempo considerati come "sani" o "asintomatici". Entrambi gli aggettivi sono ormai da abbandonare. Infatti, anche se i tempi di progressione della fibrosi sono circa raddoppiati rispetto ai pazienti con una franca alterazione delle aminotransferasi, una malattia istologicamente significativa è presente in circa il 20-30% dei pazienti con livelli normali di ALT.





11. Quali sono i test virologici per la diagnosi di infezione?

La diagnosi dell'infezione da HCV si basa su due tipi di marcatori:

1. marcatori indiretti di infezione (test anticorpali);
2. marcatori diretti di infezione (determinazione della viremia con ricerca di HCV-RNA).

Nell'ambito dei marcatori indiretti, il test immunoenzimatico di terza generazione (EIA III) per il rilevamento degli anticorpi anti-HCV assicura un'ottima performance diagnostica, raggiungendo, nei soggetti immunocompetenti, una sensibilità superiore al 99%. Queste motivazioni, in aggiunta alla sua economicità, lo rendono particolarmente idoneo e utile a scopo di screening.

Il test di conferma sierologica utilizza la tecnica RIBA (*recombinant immunoblot assay*). Il RIBA trova una qualche utilità solo nei soggetti risultati negativi alla determinazione di HCV-RNA qualitativo. In quest'ultimo caso, il risultato del RIBA permette infatti di distinguere tra infezione pregressa e falsa positività di laboratorio, fornendo un'informazione che può essere utile nel counselling del soggetto con positività anti-HCV.

I marcatori diretti dell'infezione si basano sulla ricerca del genoma virale (HCV-RNA) nel plasma o nel siero del paziente mediante tecnologie molecolari molto sensibili, come la *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) e la *transcription-mediated-amplification* (TMA).

Nella diagnosi di infezione cronica in soggetti immunocompetenti, la determinazione di HCV-RNA qualitativo deve essere richiesta solo in presenza di positività anti-HCV. È da sottolineare però, che in caso di immunosoppressione o qualora si sospetti un'infezione recente, la ricerca dell'HCV-RNA dovrebbe essere eseguita indipendentemente dal risultato del test anti-HCV.

Solo nei soggetti con immunosoppressione o in caso di epatite acuta, la ricerca dell'HCV-RNA dovrebbe essere eseguita indipendentemente dal risultato del test anti-HCV. Il test per il dosaggio quantitativo dell'HCV-RNA non è necessario per la conferma della diagnosi di epatite cronica e non deve essere eseguito periodicamente per controllare l'andamento clinico dell'epatite cronica. La determinazione quantitativa dell'HCV-RNA è utile per il monitoraggio della risposta al trattamento antivirale.

Un altro test virologico che fa ricorso alla tecnologia biomolecolare è quello per la determinazione del genotipo virale che serve per decidere le dosi e i tempi del trattamento antivirale.

12. Chi sottoporre ai test diagnostici?

Tutti i pazienti con segni e sintomi di malattia epatica ed indipendentemente da ciò anche:

- chi fa o ha fatto uso di stupefacenti per via endovenosa;
- soggetti sottoposti ad emodialisi;
- chi ha ricevuto emotrasfusioni o trapianti d'organo prima del 1992;

- chi ha ricevuto fattori della coagulazione emoderivati prima del 1987;
- i conviventi o chi abbia convissuto con individui con infezione da HCV;
- soggetti con attività sessuale promiscua;
- soggetti che presentano una storia di malattie sessualmente trasmesse;
- bambini nati da madre anti-HCV positiva;
- soggetti con crioglobulinemia mista essenziale;
- soggetti con tatuaggi e body piercing (se eseguiti in ambienti non igienicamente protetti, ad esempio carceri o istituti non certificati);
- soggetti con infezione da HIV e/o da HBV;
- soggetti immigrati provenienti da regioni ad endemia elevata.

13. Quali ulteriori test effettuare nel soggetto con riscontro di positività degli anticorpi anti-virus dell'epatite C?

Lo Schema 1 è proposto a pagina successiva.

14. Quali sono i test consigliati per il monitoraggio del paziente e con quale periodicità?

Ai fini di un primo inquadramento clinico e nel corso del monitoraggio di pazienti non ancora sottoposti a trattamento antivirale, può essere utile servirsi di uno schema pratico.

Storia clinica ed esame obiettivo completo, con attenzione a eventuali manifestazioni extraepatiche dell'infezione

Esami biochimici, enzimi epatici, esame emocromocitometrico, esami emocoagulativi, pannello protido-sintetico e metabolici. La determinazione dei livelli di aminotransferasi, in caso di risultati inizialmente normali, va ripetuta per un periodo di tempo adeguato (secondo le Linee Guida Associazione Italia Studi sul Fegato, ogni 2 mesi per un totale di 6-8 controlli)

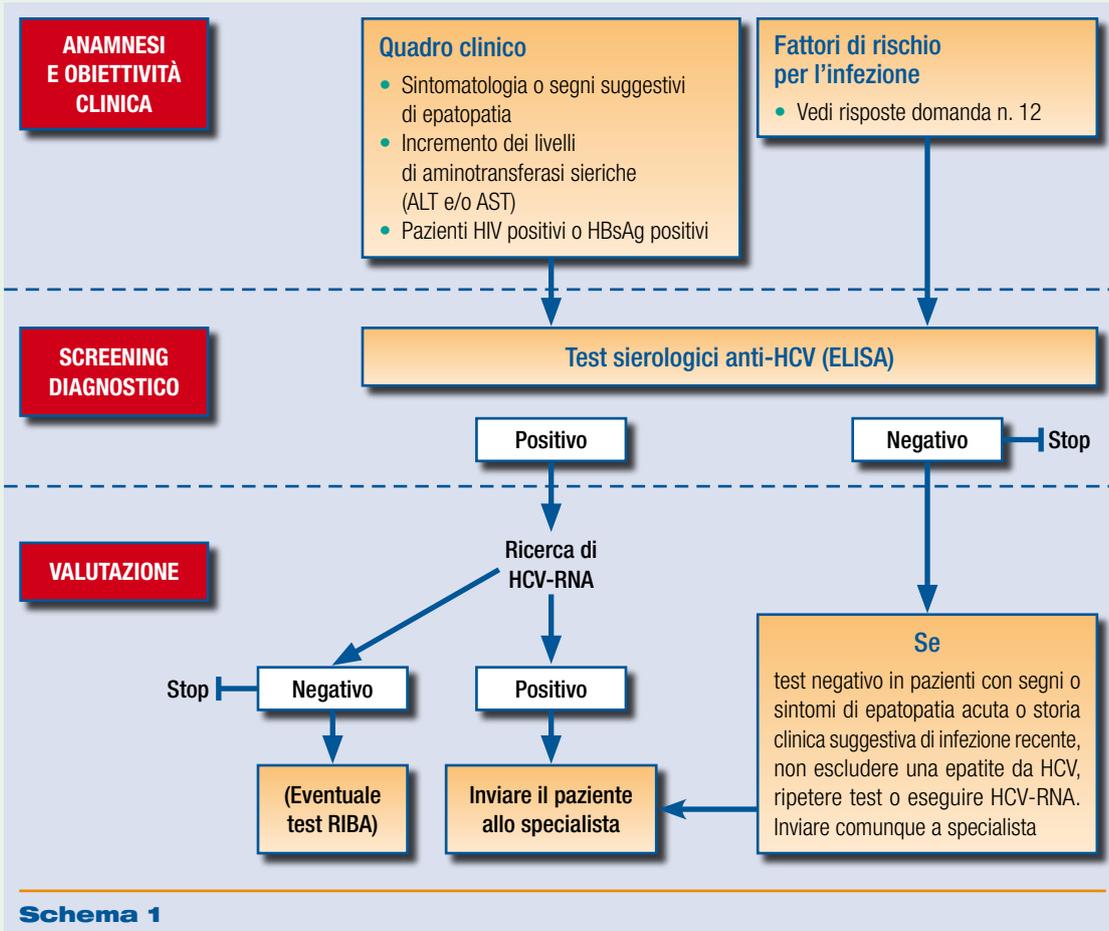
Ecografia epatica

Ricerca di HCV-RNA qualitativo, utile solo per l'inquadramento. Se è prevedibile l'indicazione al trattamento, procedere anche alla genotipizzazione

15. Quando e per chi è indicata la biopsia epatica?

Il principale scopo della biopsia epatica è quello di ottenere informazioni utili ai fini prognostici e che possano orientare le decisioni terapeutiche.

L'attuale orientamento degli epatologi è quello di valutare ogni caso a sé, considerando le specificità del singolo soggetto. In linea generale, è oggi condivisa l'opinione



che in soggetti con infezione da genotipo 2 e 3, la biopsia pre-terapia non è necessaria, considerata l'elevata probabilità di risposta alla terapia antivirale dimostrata da questi genotipi.

Sebbene i livelli di aminotransferasi sieriche siano un importante parametro in grado di influenzare le decisioni cliniche, è opportuno ricordare che non esiste una precisa correlazione tra livelli di aminotransferasi ed entità del danno epatico valutato istologicamente. Questo è vero anche per i soggetti con livelli di aminotransferasi persistentemente normali i quali, in percentuale non trascurabile, dimostrano fibrosi significativa all'esame istologico. Anche in questi soggetti può esserci l'indicazione alla biopsia epatica.

La biopsia può essere considerata utile per valutare la progressione della malattia in pazienti che abbiano già eseguito un esame biottico, e comunque ogni qual volta lo specialista la ritenga utile per le finalità di cura del paziente.

16. Quale ruolo ha l'ecografia dell'addome superiore?

È utile a identificare eventuali segni indiretti di cirrosi e/o di ipertensione portale, come la nodularità dei profili epatici, l'ingrandimento splenico, le alterazioni del calibro e del flusso del venoso portale, la presenza di

ascite ed a ricercare la presenza di tumori del fegato. Non valuta invece la progressione della fibrosi e non è utile per diagnosticare la cirrosi iniziale. Dopo la prima determinazione (alla diagnosi di infezione), è utile ripetere l'esame una volta all'anno mentre occorre ripeterlo ogni 6 mesi se è presente cirrosi.

17. Quale ruolo hanno i test non invasivi per la valutazione dello stadio di malattia epatica?

La definizione dello stadio della fibrosi nella malattia epatica ha un importante ruolo per la valutazione della prognosi nel singolo paziente e quindi anche dell'indicazione terapeutica. Una biopsia epatica adeguata (ad esempio che contenga almeno 11 spazi portal) rappresenta lo standard di riferimento per la valutazione dello stadio di malattia. Recentemente, sono state proposte metodologie diverse per valutare lo stadio della fibrosi epatica, per integrare o sopperire ad alcuni limiti della biopsia, quali l'inadeguatezza del frustolo per dimensioni e/o rappresentatività della sede di campionamento e la necessità di ripetere più volte una manovra comunque invasiva.

Alcune metodologie sono basate sulla determinazione di un punteggio ottenuto dalla combinazione di parametri ematochimici corretti sulla base della forza della





loro associazione statistica con lo stadio istologico (il FibroTest, l'APRI score, il FIB4, l'ELF, lo SHASTA, ecc.)

Una metodologia è basata sulla quantificazione della "rigidità" del parenchima epatico misurata mediante uno strumento di elastometria ad ultrasuoni, commercializzato con il nome di "Fibroscan". La rigidità ("stiffness") espressa in KPa tende ad aumentare in presenza di una maggiore fibrosi epatica.

Queste metodologie possono essere impiegate dallo specialista nell'ambito di una valutazione clinica complessiva e probabilistica dello stadio di malattia epatica nel paziente con epatite cronica C. In alcuni casi questa valutazione probabilistica effettuata preliminarmente con test non invasivi può rendere determinante assai meno significativo l'eventuale contributo della biopsia epatica. Tuttavia nessuna di queste metodiche è in grado di fornire altre informazioni che vengono invece offerte da un'istologia epatica e che possono essere importanti per una valutazione eziologica, prognostica e terapeutica della malattia epatica: il ruolo della steatosi, le caratteristiche della risposta infiammatoria, la distribuzione della necrosi, la presenza e il ruolo di altre cause di danno epatico.

18. Quali sono i pazienti da inviare allo specialista?

Sono da inviare allo specialista: 1) i pazienti con HCV-RNA positivi ai fini di un primo inquadramento clinico-prognostico e di una valutazione dell'utilità clinica della terapia antivirale; 2) pazienti con cirrosi o con epatocarcinoma; ed infine 3) i pazienti con patologie associate all'infezione da HCV.

19. Quali sono le caratteristiche dei soggetti candidati alla terapia antivirale?

Poiché, come già detto, l'infezione cronica da HCV è caratterizzata da una grande variabilità di presentazione ed evoluzione clinica, un corretto approccio al trattamento antivirale prevede che la terapia sia adeguata alla situazione del singolo paziente. Un elemento importante da tenere presente nell'indicazione al trattamento, in considerazione degli effetti collaterali della terapia e della variabilità dell'impatto della malattia a lungo termine su qualità e durata di vita, è la motivazione del paziente alla terapia e la sua percezione della malattia stessa. Pertanto, gli schemi seguenti valgono soprattutto come esemplificazione e non devono essere interpretati troppo rigidamente.

In assenza di segni clinici di cirrosi e/o di malattia scompensata, è opportuno distinguere i portatori cronici di HCV in tre categorie, che hanno percorsi di gestione clinica diversi: i pazienti con alterazioni persistenti o fluttuanti delle aminotransferasi e quelli con aminotransferasi comprese nei limiti di riferimento e quelli con epatite acuta.

1. I pazienti con aminotransferasi alterate o fluttuanti

- *Pazienti con fibrosi epatica assente o lieve:* l'indicazione al trattamento può anche essere rinviata e il paziente può essere seguito nel tempo con eventuale ripetizione della biopsia epatica dopo 4-5 anni ed inizio della terapia in presenza di segni istologici di progressione della malattia. Va comunque considerato il trattamento soprattutto nei casi con genotipo favorevole (HCV 2 o 3) e/o con bassa viremia e nei soggetti giovani e motivati.
- *Pazienti con fibrosi epatica moderata:* si pone l'indicazione per i pazienti con aminotransferasi elevate, attività periportale significativa, genotipo virale favorevole e bassa viremia, hanno una probabilità più alta di eradicare l'infezione.
- *Pazienti con fibrosi epatica severa:* si pone l'indicazione indipendentemente dai livelli di aminotransferasi, in assenza di controindicazioni assolute alla terapia.
- *Pazienti con cirrosi compensata:* la presenza di cirrosi riduce la probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta con la terapia antivirale. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti nel trattamento della cirrosi iniziale ben compensata con PEG-IFN (*Pegylated-interferon*) e ribavirina e sulla base di diversi studi di trattamento di pazienti con cirrosi epatica con e senza ipertensione portale è oggi possibile raccomandare il trattamento della cirrosi epatica da HCV, almeno per quanto concerne le forme in fase iniziale, senza segni di scompenso funzionale e con profilo ematologico adeguato. In questi pazienti lo schema di terapia può essere identico a quello proposto per le epatiti croniche senza cirrosi. La terapia antivirale è controindicata nei pazienti con cirrosi scompensata, con importanti segni di ipertensione portale e/o grave riduzione della conta piastrinica e/o dei neutrofili.

2. I pazienti con aminotransferasi persistentemente comprese nei limiti di riferimento

Alla luce dei dati più recenti della letteratura, questi pazienti – soprattutto se giovani, con lunga aspettativa di vita, fortemente motivati e con genotipo favorevole – possono essere trattati con la terapia combinata. I soggetti con incrementi anche modesti e sporadici delle ALT non possono essere considerati come portatori ad aminotransferasi persistentemente normali e devono essere trattati secondo gli usuali protocolli.

3. I pazienti con epatite acuta da HCV

L'epatite C acuta è spesso asintomatica e sfugge alla diagnosi clinica. La probabilità di cronicizzazione è molto alta (50-85% dei casi) e dipende da fattori virali (carica virale, tipo di inoculo) e dalle caratteristiche dell'ospite (età, stato immunitario, assetto genetico). Sono stati pubblicati vari studi di trattamento dell'epatite acuta da HCV con interferone e anche se i protocolli erano ete-

rogenei riguardo all'inizio, dosaggio e durata del trattamento, in quasi tutti gli studi sono stati osservati tassi di eradicazione del virus C significativamente superiori a quelli attesi od osservati senza terapia. Alcuni studi eseguiti con PEG-IFN riportano una percentuale di guarigione superiore al 90%.

Ad oggi, le note dell'Agenzia Italiana del Farmaco prevedono il trattamento dell'epatite acuta con IFN α -2a ricombinante in monoterapia, ma sulla base di queste osservazioni è possibile ipotizzare un prossimo ampliamento delle indicazioni anche al trattamento dell'epatite acuta da HCV con interferon peghilati qualora la diagnosi sia documentata da sierconversione anti-HCV o evidenza di recente esposizione a rischio, con aumento significativo delle aminotransferasi.

20. A quali test deve essere sottoposto chi è candidato alla terapia antivirale?

In tutti i pazienti candidati a terapia deve essere noto il genotipo HCV infettante. Per valutare la presenza di controindicazioni occorre eseguire un emocromo completo con formula leucocitaria determinazione delle transaminasi (ALT e aspartatoaminotransferasi – AST), fosfatasi alcalina e gamma-GT, il tempo di protrombina, bilirubina totale e frazionata, delle proteine totali e dell'elettroforesi, creatinina con calcolo del volume di filtrato glomerulare, un esame urine completo con sedimento, una glicemia a digiuno, una valutazione della funzione tiroidea (TSH, FT4), una ricerca degli autoanticorpi non organo specifici eventualmente accompagnata dalla ricerca degli anticorpi anti tiroide. Occorre naturalmente eseguire tutti gli esami volti ad escludere altre patologie epatiche concomitanti specie se il paziente non è stato sottoposto a biopsia. Il giorno in cui il paziente assume la prima dose di farmaco occorre determinare la viremia quantitativa.

21. Quale ruolo per il counselling nella fase di valutazione dell'indicazione a terapia anti virus dell'epatite C?

Se il paziente è candidato al trattamento è essenziale che venga istruito dal MMG in maniera dettagliata dei possibili effetti collaterali e dell'impatto di questi sulla qualità della propria vita, sull'attività lavorativa e sui rapporti sociali. Per questi aspetti il MMG potrà suggerire il confronto con gruppi di auto aiuto ed associazioni di pazienti. Questo per poter armonizzare il trattamento con il proprio "progetto di vita" e programmare lo svolgimento temporale qualora non vi sia un'indicazione ad una terapia "immediata".

22. Quali sono gli obiettivi della terapia antivirale?

Gli obiettivi del trattamento dell'epatite da HCV sono modulati in relazione al quadro clinico e possono essere così riassunti:

- epatite cronica: eliminare il virus per prevenire la progressione della fibrosi epatica, l'evoluzione in cirrosi e le sue complicanze e a lungo termine migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza;
- cirrosi compensata: eliminare il virus per prevenire le complicanze della malattia, potenzialmente ridurre l'evoluzione verso lo scompenso e/o l'epatocarcinoma e migliorare a breve termine la qualità di vita e la sopravvivenza;
- epatite acuta: eliminare il virus per evitare la cronicizzazione dell'infezione.

23. Quali sono i limiti della terapia antivirale?

La scarsa tollerabilità che determina l'esclusione dal trattamento di molti soggetti con epatite C e che porta a riduzione delle dosi dei farmaci od alla loro sospensione nel 10-30% dei pazienti che iniziano il trattamento e la scarsa efficacia che porta a risposta sostenuta globalmente solo il 50-60% dei pazienti trattati.

24. Quali pazienti trattare e quali escludere dal trattamento?

Per la definizione delle indicazioni alla terapia si può far riferimento a quanto riportato alla domanda n. 18. che possono essere sintetizzate nell'analisi pesata dei seguenti fattori:

- stadio della malattia e, per quanto possibile, rischio di progressione, almeno a breve-medio termine;
- età del paziente, comorbidità ed attesa di vita in assenza di complicanze dovute all'epatite da HCV;
- probabilità di successo della terapia;
- controindicazioni e rischi potenziali della terapia.
- motivazione del paziente dopo adeguata informazione sulla terapia proposta.

Le Tabelle I e II elencano le *controindicazioni* assolute e relative all'impiego dell'interferone e della ribavirina.

25. Quali farmaci e schemi terapeutici?

I farmaci oggi approvati per la terapia dell'epatite cronica da HCV comprendono vari tipi di IFN α , non peghilati (*IFN α 2a ed α 2b ricombinanti, utilizzabili in combinazione con ribavirina o in monoterapia; IFN n-1 linfoblastoide ed IFN α con-1 ricombinante, utilizzabili in monoterapia; IFN α naturale α -n3, utilizzabile in combinazione con ribavirina o in monoterapia solo in soggetti che abbiano presentato fenomeni di documentata intolleranza ad altri IFN*), due interferoni peghilati (*PEG-IFN α 2b e PEG-IFN α 2a utilizzabili in combinazione con ribavirina o in monoterapia*) e la ribavirina, utilizzabile solo in terapia di combinazione.

Sulla base dei risultati dei trial clinici più significativi la terapia di combinazione va attuata utilizzando schemi differenziati per i pazienti con genotipo 1 o 4 rispetto a soggetti con genotipo 2 o 3. Se si impiega PEG-IFN, il



TABELLA I
Controindicazioni alla terapia con interferone.

Assolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosi scompensata • Leucopenia e/o trombocitopenia significative • Scarsa compliance ai trattamenti ed al follow-up • Tossicodipendenza o alcolismo attivi • Depressione grave o anamnesi di malattie psichiatriche maggiori • Gravidanza in atto o incapacità ad una contraccezione efficace (nelle donne) • Malattie autoimmuni • Epilessia/convulsioni non controllate 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabete mal controllato • Cardiopatie • Tireopatie (in particolare se vi è ipertiroidismo) • Positività significativa per autoanticorpi organo o non-organo specifici, indipendentemente dai segni clinici di malattia autoimmune attiva • Retinopatie • Psoriasi

TABELLA II
Controindicazioni al trattamento con ribavirina.

Assolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia con livelli di emoglobina inferiori a 10-11 g/l • Malattie cardiovascolari severe • Gravidanza in atto • Incapacità ad attuare una contraccezione efficace per tutta la terapia e i 6 mesi successivi (sia negli uomini che nelle donne) • Insufficienza renale 	<ul style="list-style-type: none"> • Emoglobinopatie • Ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata • Età superiore ai 65 anni

dosaggio, in unica somministrazione settimanale è identico per i diversi genotipi con dose calcolata sul peso corporeo per PEG-IFN $\alpha 2b$ (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$) e fissa per PEG-IFN $\alpha 2a$ (180 $\mu\text{g}/\text{settimana}$). Questa dose iniziale può essere ridotta se insorgono effetti collaterali o eventi avversi che lo richiedano. Va considerato il fatto che una riduzione del dosaggio iniziale $> 20\text{-}25\%$ può determinare una significativa perdita di efficacia.

La dose iniziale di ribavirina è tuttora argomento di controversie. Quella indicata dalle schede tecniche è riportata nella Tabella III. Molti esperti ritengono che le dosi da impiegare siano diverse da quelle indicate in scheda tecnica, e che siano pari a 800-1000 mg/die nei soggetti infetti da genotipo 2 o 3 e 1000-1200 mg/die per i soggetti infetti da genotipo 1 o 4, indipendentemente dal tipo di interferone. La durata della terapia è di 12

mesi per l'infezione da genotipo 1 e 4 e di 6 mesi per l'infezione da genotipo 2 e 3.

L'iniezione di IFN e di PEG-IFN va eseguita alla sera (ore 18.00-20.00), per via sottocutanea, mentre la ribavirina va assunta per via orale ai pasti principali, a stomaco pieno. La dose di ribavirina deve essere ridotta in presenza di anemizzazione o di altri effetti collaterali gravi, ricordando in ogni caso che $\sim 10,6$ mg/kg sono stati proposti come la minima dose efficace.

26. Come e per quanto tempo valutare la risposta al trattamento?

La risposta alla terapia antivirale deve essere valutata con i test virologici disponibili. L'uso dei test qualitativi per HCV-RNA nel monitoraggio della risposta alla terapia e nella valutazione dell'esito a lungo termine

TABELLA III
Schedule terapeutiche.

Genotipo	PEG-IFN dose settimanale	Ribavirina dose quotidiana	Durata
1 o 4	PEG-IFN $\alpha 2b$ 1,5 mcg/kg peso corporeo	800-1400 mg in accordo al peso corporeo	12 mesi
	PEG-IFN $\alpha 2a$ 180 mcg	1000-1200 mg ("cut off" 75 kg)	
2 o 3	PEG-IFN $\alpha 2b$ 1,5 mcg/kg peso corporeo	800-1400 mg in accordo al peso corporeo	6 mesi
	PEG-IFN $\alpha 2a$ 180 mcg	800-1000 mg ("cut off" 75 kg)	



è meglio standardizzato. I test attualmente disponibili hanno sensibilità fino a 10-50 UI/ml quando correttamente eseguiti e rappresentano il parametro di riferimento per definire la risposta virologica durante, a fine e dopo terapia. Il test qualitativo per HCV-RNA va eseguito al 3° mese di terapia con la combinazione PEG-IFN e ribavirina, per definire la sensibilità alla terapia. I pazienti che restano positivi per HCV-RNA dovrebbero essere considerati non-responsivi allo schema terapeutico utilizzato.

In tutti i pazienti responsivi (HCV-RNA negativi) al 3° mese il test qualitativo dovrebbe essere ripetuto a fine terapia per stabilire la ETR (*end-of-therapy-response*). Questa valutazione permette infatti, in caso di positività dopo terapia, di distinguere i veri "relapsers" (pazienti negativi a fine terapia con positivizzazione dopo la sospensione) dai casi che hanno sviluppato resistenza già in terapia (casi con "breakthrough", ovvero ripositivizzati già durante la terapia dopo una fase iniziale di negatività). La distinzione di questi diversi profili di risposta può risultare utile al momento di stabilire se e come ritrattare il paziente.

Il test qualitativo per HCV-RNA deve essere infine ripetuto dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia per definire la risposta virologica sostenuta. Il paziente potrà essere considerato guarito dall'epatite C al 95-98% se il test per HCV-RNA risulta negativo a 6 mesi dalla sospensione della terapia.

I diversi profili di risposta alla terapia e la terminologia utilizzata per indicarli sono illustrati nella Tabella IV.

Vi è oggi particolare interesse verso quei pazienti che mostrano una risposta virologica rapida, definibile come la negativizzazione di HCV-RNA alla quarta settimana di trattamento. Per alcuni di questi pazienti con genotipo 'facile' (2 o 3), infatti, potrebbe essere sufficiente un trattamento breve (da 12 a 16 settimane).

Le possibilità di successo della terapia variano in misura piuttosto considerevole a seconda del genotipo virale infettante, della carica virale e del grado di progressione della malattia di fegato. Gli studi clinici sin qui eseguiti indicano che nei pazienti con genotipo 2 la percentuale di risposta virologica sostenuta è parti-

colamente elevata (fino all'80%). Essa è invece un po' inferiore nei pazienti con genotipo 3 (tra il 50 e il 60%), e sostanzialmente ridotta in quelli con genotipo 1 (tra il 30 e il 50%). Infine, è stato documentato che solo il 20-30% dei pazienti che hanno già sviluppato una cirrosi risponde al trattamento antivirale.

27. Come valutare gli effetti collaterali del trattamento?

Gli effetti collaterali osservati in corso di terapia con interferone e ribavirina sono riportati nella Tabella V. Molti di questi disturbi possono essere efficacemente evitati attraverso un'attenta valutazione pre trattamento delle caratteristiche dei singoli pazienti. È comunque fondamentale che lo specialista che ha in cura il paziente venga prontamente informato dell'insorgenza di effetti collaterali durante la terapia.

Un accenno particolare meritano gli effetti collaterali di tipo ematologico, in particolare l'anemia (principalmente conseguente al trattamento con ribavirina, che causa emolisi) e la leucopenia (soprattutto dovuta all'effetto mielosoppressivo dell'interferone). Tali effetti collaterali possono essere causa di interruzione del trattamento o di significativa riduzione delle dosi. L'anemia può essere controllata attraverso la somministrazione di eritropoietina. Più raramente, una neutropenia può richiedere invece la somministrazione di fattori di crescita dei leucociti, quali filgrastim, lenograstim o molgramostim.

L'impiego dei fattori di crescita come supporto del trattamento anti HCV non è un'indicazione registrata ed il rapporto tra i benefici e gli eventuali problemi che possono derivare dal loro impiego deve essere valutato nel e con il singolo paziente. Comunque quando vengono impiegati è importante un attento monitoraggio della crasi ematica per evitare sovra o sottodosaggi.

28. Esistono dei soggetti che non rispondono alla terapia antivirale e quali alternative abbiamo?

Circa il 40-50% dei soggetti trattati non mostra una risposta sostenuta (*sustained virologic response*) al

TABELLA IV

Risposta virologica sostenuta (in inglese, <i>Sustained Virological Response</i>)	Negativizzazione di HCV-RNA (metodo qualitativo) in terapia, mantenuta a fine terapia e nei 6-12 mesi dopo la sospensione della terapia
Risposta transitoria con riattivazione dopo la terapia (<i>Relapse</i>)	Negativizzazione di HCV-RNA (metodo quantitativo) in terapia e a fine terapia, con ripositivizzazione dopo sospensione della terapia
Risposta transitoria con riattivazione in corso di trattamento (<i>Breakthrough</i>)	La negativizzazione di HCV-RNA in terapia (con metodo qualitativo) con ripositivizzazione prima della fine della terapia
Non risposta alla terapia (<i>Non-response</i>)	La persistenza di positività per HCV-RNA (con metodo qualitativo) al 3 mese con riduzione quantitativa < 2 log o persistenza di positività con metodo qualitativo al 6 mese





TABELLA V

	Interferone α e interferon peghilato	Ribavirina
Frequenza		
> 30-50%	Sindrome influenzale Stanchezza Cefalea	Emolisi, lieve anemia Dispepsia
1-30%	Disfunzione tiroidea (50% ipo, 50% iper) Anoressia Alopecia Depressione Irritabilità Diarrea Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Prurito Rash Dispnea Tosse Stanchezza Secchezza degli occhi
< 1%	Depressione grave, ideazione suicida Infezioni batteriche/fungine gravi Retinopatia Neuropatia Diabete Perdita permanente della libido Malattie autoimmuni	Angina severa Infarto miocardico Gotta

trattamento. Il ritrattamento dei soggetti con risposta a fine terapia e con recidiva dopo la sua sospensione (*relapse*), è associato ad una probabilità di risposta al ritrattamento pari al 29-73% a seconda del genotipo infettante e del tipo di terapia precedente. Queste percentuali di risposta diminuiscono nettamente nel ritrattamento dei soggetti che alla fine del precedente ciclo di terapia mostravano HCV-RNA ancora dosabile (soggetti con "non response" o "non responders"). In questa categoria di soggetti solo quelli trattati nel ciclo precedente di trattamento con terapie "non ottimali" (ad esempio interferone ricombinante in monoterapia od in combinazione con ribavirina) presentano percentuali di risposta comprese tra il 13 ed il 51% a seconda del genotipo. Nei soggetti "non responders" già trattati con interferoni peghilati in combinazione con ribavirina la risposta al ritrattamento con terapia combinata è tra il 10 e 20% e dipende dal genotipo virale. In ogni caso le percentuali di risposta al ritrattamento con interferone peghilato e ribavirina nei soggetti che presentano HCV-RNA dosabile dopo tre mesi sono sostanzialmente nulle e pertanto in questi soggetti non viene ritenuto opportuno proseguire il "ritrattamento" oltre il terzo mese. Nei soggetti senza risposta sostenuta, una terapia di mantenimento con il solo interferone peghilato non ha dimostrato alcuna efficacia nel ridurre l'incidenza di cirrosi comolicata.

Pertanto attualmente nei soggetti senza risposta al trattamento la principale misura è quella di trattare le comorbilità che possono accelerare la progressione di malattia (sindrome metabolica, diabete, coinfezioni da HBV ed HIV, ecc.).

29. Quali pazienti sono candidati al trapianto di fegato?

La cirrosi epatica HCV-correlata è l'indicazione più frequente al trapianto epatico sia nel mondo occidentale che nei paesi asiatici, con percentuali che variano dal 30 al 40%. Sono candidabili al trapianto i pazienti con malattia epatica più grave, ovvero i pazienti che presentano punteggi più elevati al calcolo degli score prognostici di MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (maggiore di 10) o di Child-Pugh (maggiore o uguale a 7) o abbiano presentato almeno una delle seguenti complicanze della cirrosi: scompenso ascitico, peritonite batterica spontanea, sindrome epatorenale, emorragia da rottura di varici esofagee, encefalopatia epatica e/o che abbiano diagnosi di epatocarcinoma.

Una volta che lo specialista e il chirurgo dei trapianti abbiano confermato l'indicazione al trapianto di fegato, è necessario eseguire una serie di accertamenti clinici e di laboratorio finalizzati a inquadrare con più precisione la malattia e a definirne la gravità. Inoltre bisogna escludere la presenza di situazioni che possano rendere il trapianto non fattibile o ad alto rischio, come ad esempio malattie cardiache, polmonari, renali o neurologiche. Il tempo che intercorre tra l'inserimento in lista e il trapianto può variare da alcuni giorni a molti mesi, fino a oltre un anno. La lista d'attesa non è un semplice elenco di nomi ma un sistema dinamico studiato per consentire che il trapianto venga eseguito ogni volta sul paziente che ne ha più bisogno in quel momento e che sia compatibile con il donatore disponibile.

Nelle Tabelle VI e VII sono indicati i punteggi prognostici di Child-Pugh e MELD.

TABELLA VI
Calcolo del punteggio prognostico di Child-Pugh
per la classificazione della cirrosi.

Parametro	Punteggio numerico		
	1	2	3
Ascite	Assente	Grado 1-2	Grado 3-4
Encefalopatia	Assente	Facilmente controllata	Poco controllata
Bilirubina (mg/dl)	< 2,0	2-3	> 3,0
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tempo di protrombina (aumento in secondi)	1-3	4-6	> 6,0
Punteggio numerico totale		Classe di Child-Pugh	
5-6		A	
7-9		B	
10-15		C	

TABELLA VII
Calcolo del punteggio prognostico di MELD per la classificazione
dell'epatopatia avanzata.

La formula utilizzata è:

$$\text{MELD} = 0,957 \times \text{Ln}(\text{creatinina mg/dl}) + 0,378 \times \text{Ln}(\text{bilirubina mg/dl}) + 1,120 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 0,643$$

dove Ln indica logaritmo naturale. Il numero ottenuto deve essere moltiplicato per 10 ed arrotondato ad intero.

Il punteggio può essere agevolmente calcolato collegandosi al sito <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html>.

30. Quali misure non farmacologiche sono in grado di limitare la progressione della malattia?

Nell'evoluzione della malattia da HCV giocano un ruolo fondamentale alcuni fattori legati all'ospite. La maggior parte non sono modificabili quali: sesso, sorgente dell'infezione, l'età al momento dell'infezione, la via di infezione e la carica virale infettante, fattori genetici ed etnici, alterazioni dello stato immunitario. Altri cofattori sono modificabili attraverso l'adozione di norme comportamentali e di stili di vita:

- coinfezioni con altri virus epatitici o con HIV che vanno prevenute con la vaccinazione dei soggetti non immuni per epatite B ed A e soprattutto evitando l'adozione di comportamenti a rischio per infezioni a trasmissione sessuale (rapporti protetti) e parenterale;
- la coesistenza di altre cause epatolesive come alcol, farmaci e dismetabolismo. Un cenno a parte va alle cause metaboliche, alle quali negli ultimi anni è stata riconosciuta crescente importanza nel processo di aggravamento del decorso della malattia. Queste condizioni, sia autonomamente che in sinergia con il virus, sono in grado di promuovere la steatosi, ossia l'accumulo di lipidi intraepatocitari, portando così a un peggioramento della necroinfiammazione e della fibrosi mediante meccanismi complessi e multifattoriali. Per questo il paziente con epatite C dovrebbe essere totalmente astemio e seguire stili di vita (ali-

mentazione ed attività fisica) che sono correlati a un basso rischio di dismetabolismo glucidico e lipidico, obesità e sindrome metabolica.

La presenza di più fattori epatolesivi nello stesso soggetto è associata ad una più rapida progressione della malattia epatica verso la cirrosi. Pertanto il counselling volto a prevenire l'esposizione ad altri fattori epatolesivi deve essere particolarmente attento e proattivo nei pazienti con epatite cronica da HCV.

31. Quali consigli vanno dati al paziente con epatite cronica C per quanto attiene alle abitudini voluttuarie?

L'esposizione al fumo è stata associata ad un maggiore rischio di cancro del fegato. Per questo motivo i soggetti con epatite cronica da HCV dovrebbero evitare o ridurre il fumo. L'esposizione ai cannabinoidi in vitro ed in vivo determina un incremento della fibrogenesi e quindi della deposizione di tessuto cicatriziale che potrebbe determinare una più rapida progressione della fibrosi epatica. Alcuni studi francesi hanno riportato una più rapida progressione dell'epatite C verso la cirrosi in consumatori di cannabis. Pertanto il consumo di cannabis e derivati è sconsigliato nei soggetti con epatopatie croniche.

Tutte le persone con dipendenza da droghe d'abuso dovrebbero essere indirizzate verso specifici trattamenti sostitutivi e ricevere tutto il supporto medico psicologico





e sociale necessario a tale scopo. Le persone che usano droghe per via endovenosa o transmurale devono evitare di impiegare attrezzature per l'iniezione od il contatto con le mucose che siano già state usate in precedenza per evitare l'acquisizione dei virus epatite a trasmissione parenterale. È bene attivare specifici programmi educativi e fornire tutte le opportunità logistiche per prevenire l'utilizzo promiscuo e/o ripetuto di tali attrezzature. Sono stati descritti casi di epatotossicità acuta in seguito all'assunzione di droghe d'abuso per le quali vale quanto riportato in seguito per farmaci.

32. Quali consigli vanno dati al paziente con epatite cronica C per quanto attiene all'alimentazione?

In tutti i soggetti con infezione da HCV è opportuno consigliare un'astensione assoluta e continua dall'assunzione di tutte le bevande contenenti alcol. Ai soggetti con abuso o dipendenza da alcol deve essere fornito supporto psicologico, sociale e medico per sospenderne o limitarne l'assunzione.

La dieta deve essere tale da non determinare sovrappeso (definito come un rapporto tra peso in kg e superficie corporea in metri superiore a 25) od ipertrigliceridemia e/o iperglicemia.

Le persone con epatopatia senza immunità per epatite A e non vaccinate dovrebbero evitare sia il consumo di frutti di mare, sia, nelle aree tropicali, il consumo di bevande non sigillate o di verdure crude o frutta senza buccia.

33. Quali consigli vanno dati al paziente con epatite cronica C per quanto attiene all'attività sessuale?

Per quanto riguarda i rapporti sessuali con partner fisso senza coinfezioni da agenti sessualmente trasmissibili non è necessario impiegare il condom nei rapporti che non implicano lesione delle mucose o contatto, anche indiretto, con sangue. Il rischio di trasmissione sessuale dell'HCV in coppie discordanti (partner anti-HCV negativo di soggetto HCV-RNA positivo) non è nullo, ma è estremamente basso. Tale rischio sicuramente non è sufficientemente elevato da rendere vantaggioso, soprattutto da un punto di vista psicologico e di "costo-efficacia", l'impiego sistematico del condom nei rapporti in coppie discordanti.

Per prevenire l'acquisizione sessuale di super infezioni da virus epatite B e da HIV valgono tutte le avvertenze per evitare la trasmissione da HIV e la necessità di proteggere con condom tutti i rapporti con "partner occasionali" che implicano penetrazione.

Occorre comunque evitare, in tutti i soggetti con epatite C, pratiche sessuali traumatiche per le mucose. Da ricordare che gli strumenti che entrano in contatto con le mucose nasali durante l'assunzione di droghe possono essere contaminati da sangue e non vanno maneggiati durante il rapporto sessuale.

34. Quali consigli vanno dati al paziente con epatite cronica C per quanto attiene all'attività fisica?

Non vi è necessità di limitare l'attività fisica nelle persone con epatite cronica e senza cirrosi. Una costante e quotidiana attività fisica (camminare 30-60 minuti al giorno per più giorni alla settimana) ha un effetto estremamente positivo non solo sull'apparato cardiovascolare ma anche sul rischio di sindrome metabolica e quindi di steatosi epatica.

35. Quali consigli vanno dati al paziente con epatite cronica C per quanto attiene l'assunzione di farmaci o prodotti di erboristeria?

Le persone con epatopatia e soprattutto quelle con epatopatia avanzata possono riportare importanti e permanenti conseguenze del danno epatico acuto e cronico da farmaci o da altre sostanze tra cui fitoterapici, droghe d'abuso o cosiddetti "integratori" o prodotti per l'omeopatia non diluiti. Diversi prodotti fitoterapici anche apparentemente innocui possono essere causa di danno epatico o possono interferire con il metabolismo di altri farmaci elevandone le concentrazioni a livelli associati con danno epatico. Per questo motivo è bene che le persone con epatopatia assumano qualsiasi farmaco o "integratore" o fitoterapico o prodotto per l'omeopatia solo sotto controllo medico. Nei soggetti con cirrosi epatica con labile compenso o scompensata è possibile che l'impiego di benzodiazepine, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e di diuretici a dosi elevate possa precipitare la situazione verso uno scompenso; il loro uso è quindi sconsigliato. Nei soggetti con ascite occorre porre molta attenzione nell'impiego di farmaci potenzialmente nefrotossici.

36. Quali consigli vanno dati al paziente con epatite cronica C per quanto attiene all'igiene personale?

Tutti i prodotti o gli strumenti impiegati per l'igiene personale quotidiana che possono arrivare a contatto con il sangue anche in maniera non palese (pettini, spazzole, spazzolini per i denti e filo interdentale, forbici, limette per unghie, rasoi, pinzette, ecc.) devono essere personalizzati e tenuti lontano dalla portata dei bambini. Tatuaggi, piercing e cure estetiche che comportino lesioni di continuità della cute vanno effettuate solo in ambienti ove trovino una rigida e scrupolosa applicazione le norme universali di prevenzione della trasmissione di infezioni per via parenterale.

37. Quali consigli vanno dati al paziente con epatite cronica C per quanto attiene alle vaccinazioni ed ai viaggi?

Le vaccinazioni anti-HAV ed anti-HBV devono essere offerte rispettivamente a tutti i pazienti HBsAg (*Hepatitis*

B surface antigen) negativi senza anticorpi anti-HBs ed ai pazienti senza anticorpi anti-HAV per prevenire le superinfezioni da parte di questi virus. I pazienti che non presentano risposta ai vaccini rimangono esposti al rischio di contrarre i virus; in questi soggetti la prevenzione è basata sull'educazione sanitaria.

Sebbene la meflochina, l'amodiachina, la cloroquina in combinazione con il proguanil, l'atovaquone in combinazione con il proguanil, siano stati associati a casi di epatite acuta anche fulminante su base idiosincrasia, la profilassi antimalarica quando indicata deve essere assunta in tutti i soggetti con epatite C cronica. Durante il soggiorno in aree tropicali sarà opportuno, soprattutto per i soggetti con epatopatia avanzata, assumere tutte le misure igieniche per prevenire infezioni a trasmissione oro-fecale o trasmesse da vettori. Nelle persone con epatopatia non vaccinate per epatite A e non immuni che debbano recarsi in aree endemiche è opportuno attivare la profilassi dell'epatite A con la vaccinazione e, ove necessario, con immunoglobuline.

38. Qual è l'influenza dei farmaci nel paziente in politrattamento, specie se anziano?

Non vi sono particolari interazioni farmacologiche della ribavirina e dell'interferone con la maggior parte dei farmaci più comunemente impiegati (antiacidi, anti ipertensivi, ecc.) L'unica categoria di farmaci con cui esistono significative interazioni è quella dei farmaci antivirali tra cui gli antiretrovirali e l'entecavir, ma si

tratta di farmaci di pertinenza specialistica raramente impiegati nel paziente anziano. La ribavirina può determinare tosse e sintomi respiratori con meccanismo analogo a quello degli ACE-inibitori e può quindi incrementare tale effetto collaterale nei pazienti che assumono questi farmaci. La ribavirina può ridurre l'efficacia dei dicumarolici per questo occorre "monitorare" l'INR successivamente all'inizio della terapia anti-HCV nei soggetti in terapia anticoagulante stabile. L'interferone peghilato può ridurre la eliminazione della teofillina, per questo occorre valutare se sia necessario ridurre la dose di teofillina nei rarissimi casi di terapia concomitante.

39. Quale ruolo per il "counselling" nella fase di terapia?

Durante il trattamento è importante che venga promosso il supporto al paziente da parte del suo ambiente familiare e sociale che va portato a conoscenza degli effetti collaterali della terapia sul piano psicologico (principalmente tendenza alla depressione ed irritabilità) ed anche sul piano fisico (importante affaticabilità anche mentale). Questo perché vi sia una migliore accoglienza di queste modificazioni della personalità e delle abitudini ed una sorveglianza "esterna" dell'entità di questi effetti collaterali. Inoltre il supporto di gruppi di auto aiuto e di associazioni di pazienti può essere di grande aiuto per portare a termine la terapia.

Per quanto riguarda gli altri effetti collaterali è importante istruire il paziente su come contrastarli (Tab. VIII).

TABELLA VIII.

Effetti collaterali	... come contrastarli
Sintomi simil-influenzali	<ul style="list-style-type: none"> • bere molti liquidi ogni giorno • iniettare l'interferone di sera • assumere 500 mg di paracetamolo prima dell'iniezione e al bisogno fino ad una dose massima giornaliera di 2 g • se durano più di 48-72 ore dopo l'iniezione interpellare il proprio medico
Irritabilità Ansia Depressione Lievi deficit di memoria	<ul style="list-style-type: none"> • cercare la collaborazione del proprio ambiente sociale e familiare preparandolo alla comparsa di questi sintomi • cercare aiuto in gruppi di supporto • provare tecniche di rilassamento • usare sistematicamente un'agenda • considerare l'aiuto di uno specialista
Nausea Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • tenere a portata di mano farmaci contro nausea e diarrea • evitare cibi o odori che scatenano nausea
Diminuzione dell'appetito	<ul style="list-style-type: none"> • mangiare regolarmente anche contro voglia • considerare il cibo una medicina da prendere • lavare spesso i denti
Stanchezza	<ul style="list-style-type: none"> • riposare il più possibile • esercitare un'attività fisica leggera • se possibile cambiare ritmi di lavoro

