

# 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  
E DELLE CURE PRIMARIE  
(SIMG)

*A cura di:*

Alessio Aghemo (AISF)

Edoardo Giannini (AISF)

Salvatore Petta (AISF)

Ignazio Grattagliano (SIMG)

Alessandro Rossi (SIMG)

Enzo Ubaldi (SIMG)



# Indice

<b>Introduzione. Perché un modello condiviso?</b>	<b>Pag. 4</b>
<b>Sezione 1. “Case finding”</b>	
Scheda 1.1. Quali soggetti sono a rischio di aver contratto un’infezione da virus HBV e 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
<b>Sezione 2. Inquadramento virologico di I livello e definizione dei pazienti da inviare allo specialista</b>	
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
<b>Sezione 3. “Counselling”</b>	
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. 12
<b>Sezione 4. Definizione del programma diagnostico-terapeutico del paziente con epatopatia cronica HBV e HCV</b>	
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. 13
Scheda 4.2. Quali sono i pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che devono essere seguiti prevalentemente dallo specialista Epatologo?	Pag. 14
Scheda 4.3. Quali sono i pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che devono essere seguiti prevalentemente dal MMG?	Pag. 14
<b>Sezione 5. Monitoraggio del paziente con epatopatia cronica HBV e HCV affidato prevalentemente al MMG</b>	
Scheda 5.1. Quali esami di controllo prescrivere ad un portatore inattivo di infezione da HBV?	Pag. 15
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. 16
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. 16



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. 17

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. 17

## **Sezione 6. Sorveglianza per epatocarcinoma (HCC) nel paziente con epatopatia cronica da HBV e HCV.**

Scheda 6.1. Quali pazienti sottoporre alla sorveglianza per HCC? Pag. 18

Scheda 6.2. Quali esami richiedere per la sorveglianza per HCC? Pag. 18

## **Sezione 7. Quale è il ruolo del MMG nella gestione del paziente con epatite da HBV e/o 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. 19

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. 19

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. 20

**Per saperne di più** Pag. 22

## 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 patognomico 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 l’1-2% dei residenti in Italia siano cronicamente infettati da HCV, 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 2019, sino ai 38 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 dal 2014 sono in commercio farmaci antivirali in grado di eliminare definitivamente il virus dell’epatite C in ben oltre il 90% dei pazienti con epatite cronica e con cirrosi epatica.

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

- nei pazienti con epatite cronica, un intervento precoce è in grado di bloccare la progressione della malattia di fegato.
- nei pazienti con cirrosi ancora compensata, un trattamento efficace stabilizza la malattia, e previene lo sviluppo di complicanze cliniche (ascite, sanguinamento digestivo, insufficienza epatica, ecc), con l’eccezione dell’epatocarcinoma (HCC) il cui rischio sembra essere però ridotto.
- nei pazienti con cirrosi scompensata, il trattamento antivirale può indurre il miglioramento della funzione epatica riducendo di conseguenza significativamente mortalità e morbilità, e migliora 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 dei percorsi assistenziali di questi pazienti 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 e delle Cure Primarie (SIMG) costituisce un rapido strumento di consultazione (cartaceo o elettronico) che fornisce semplici e chiare indicazioni sulla gestione 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 HBV e HCV e/o devono essere sottoposti a ricerca dei marcatori virali?**

- Utilizzatori di sostanze stupefacenti endovena (attivi o che lo siano stati in passato)
- Consumatori di droghe per via inalatoria
- 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
- Soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso
- Carcerati
- Soggetti con infezione da HIV
- Soggetti con attività sessuale promiscua, ed in particolar modo uomini, o con precedenti malattie sessualmente trasmesse od alla diagnosi di 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 o che programmano una gravidanza o devono andare incontro a fecondazione assistita
- Prima di intraprendere trattamenti con farmaci immunosoppressivi (ivi compreso steroidi a dosi superiori all’equivalente di 7.5 mg/die di prednisolone per più di 2 settimane)

\*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

Marcatori virali	Categorie diagnostiche
HBsAg	Infezione
Anti-HBs	Immunità
Anti-HBc	Esposizione
HBV-DNA, HBeAg	Replicazione

Per escludere un'infezione da 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 HCV, richiedere:

- anti-HCV Ab

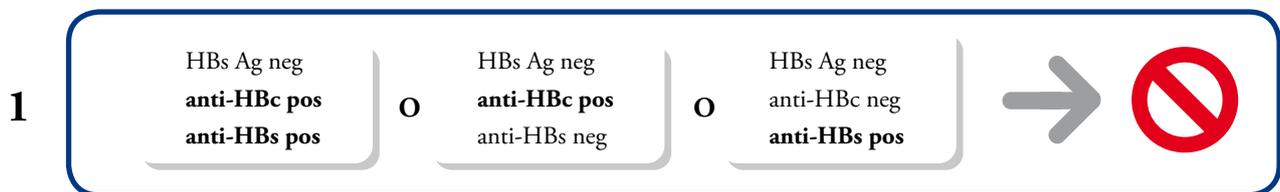
## Sezione 2.

# 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:



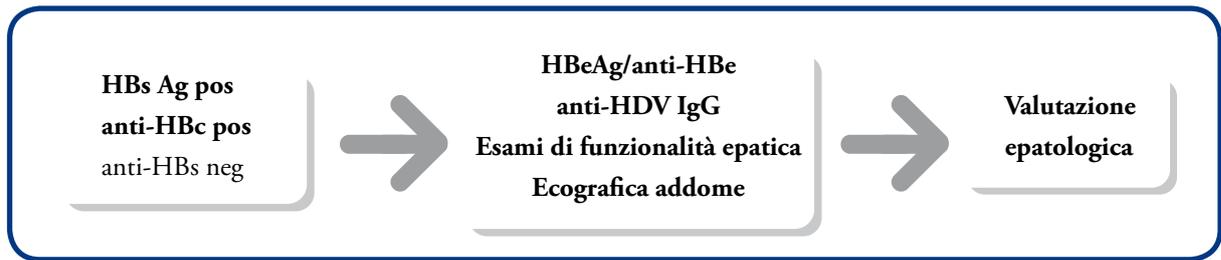
Tale profilo anticorpale è espressione di *esposizione* a HBV e *immunità spontanea* o indotta da terapia antivirale, o indotta da vaccinazione con efficace controllo dell'infezione. Il soggetto non ha una malattia HBV-indotta e, in assenza di altri cofattori di danno epatico, non ha indicazione ad ulteriori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

3



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 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.

## Scheda 2.2.

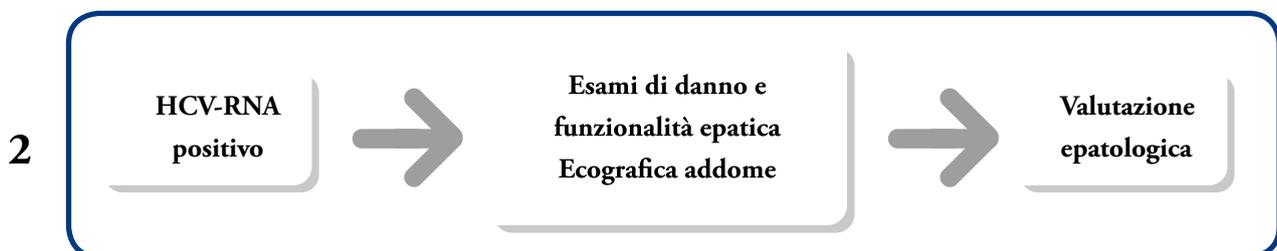
### Quali esami di I livello richiedere in caso di evidenza di positività dei marcatori di screening per HCV? Quando inviare allo specialista epatologo un soggetto con infezione da HCV?

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. È 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 1-6 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.

È 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 di 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. È 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.
- informare il paziente che il persistere delle abitudini a rischio, anche dopo eliminazione del virus C con le attuali terapie, espone il paziente a possibile re-infezione.

#### **Abitudini alimentari ed attività fisica**

- È 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, incrementi il rischio di HCC e non ultimo possa condizionare l'eleggibilità al trapianto di fegato. E' inoltre importante sottolineare al paziente come anche dopo l'eradicazione dell'infezione virale, la persistenza di tali cofattori di danno epatico possa favorire la progressione della malattia di fegato e la comparsa di complicanze.
- Prioritario è motivare il paziente all'astensione da tutte le bevande alcoliche (vino, birra, aperitivi, superalcolici).
- È 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 altri 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..

Inoltre nella categoria di pazienti IDU (somministratori di droghe per via endovenosa) e MSM (uomini che fanno sesso con altri uomini) è importante dissuadere dai seguenti comportamenti a rischio di infezione/reinfezione da HCV:

- IDU: scambio di siringhe ed altri strumenti per la preparazione del farmaco per uso ev, “slamming”
- uso di droghe per via permucosa: scambio di oggetti (cannucce, pipette, ecc) per l'inalazione di droghe
- trasmissione sessuale: rapporti anali non protetti specie se con partner multipli o nell'ambito di sesso di gruppo, fisting eseguiti senza guanti o senza cambiare il guanto e senza lavare l'avambraccio nel caso di sesso di gruppo, uso promiscuo di docce anali o clisteri, uso promiscuo di “sex toys”. I rischi sono aumentati in presenza di infezioni ulcerative sessualmente trasmissibili o di recenti interventi a livello anorettale

### **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, vaccinazione anti-pneumococcica e meningococcica se a rischio.

## **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 da una parte la disponibilità di farmaci antivirali sicuri ed estremamente efficaci, e dall'altra 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 altre terapie in corso 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 ed il MMG (via mail o telefono o tramite programmi di rete).

## 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 virus delta 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). Tali pazienti hanno comunque indicazione ad effettuare annualmente una visita epatologica per rivalutazione dello stadio di malattia e del programma terapeutico, nonché, quando previsto dalla normativa regionale, visite periodiche per la prescrizione degli analoghi nucleos(t)idici.
- 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 compensata o scompensata, ovvero che abbiano presentato almeno un episodio di ascite, encefalopatia epatica, ittero, sanguinamento digestivo
- Pazienti con HCC

## 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 con presenza di fibrosi epatica avanzata 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 e che presenti fibrosi epatica e/o cofattori di danno epatico
- Pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che non hanno indicazione a trattamento antivirale\*

\*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 quelli con 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 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 del HCC. 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).

Tenofovir presenta un rischio di danno renale in caso di trattamento prolungato, con necessità di adeguamento del dosaggio in funzione dei livelli di clearance renale. Per questo motivo è stata sviluppata una nuova formulazione di Tenofovir denominata Tenofovir Alafenamide (TAF), caratterizzata da minore tossicità renale e sovrapponibile efficacia terapeutica. Al momento della compilazione di questo documento TAF non è ancora rimborsabile dal SSN e pertanto non è possibile commentare sulle linee di utilizzo di questo farmaco in Italia.

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, a tempo indeterminato:

- 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 HCC (vedi Sezione 6)
- Funzionalità renale e fosforemia ogni 12 mesi (in caso di terapia con 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 sierconversione con perdita di HBsAg e produzione degli anticorpi anti-HBs dopo terapia antivirale, quali esami di controllo è necessario prescrivere?**

- Transaminasi ed ecografia epatica annualmente

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 HCC (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?**

- In assenza di fibrosi F3-F4 e cofattori di danno epatico (obesità, consumo di alcolici, steatoepatite o altre patologie epatiche), questi pazienti non richiedono alcun controllo in quanto non esiste un rischio di recidiva dell'infezione virale o di sviluppo di complicanze epatologiche.

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 HCC (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 6 mesi ed almeno annuale degli indici di funzionalità epatica e dell'ecografia epatica (controlli semestrali in caso di cirrosi).
- In caso di paziente con epatite da HBV è indicato anche un controllo ogni 36 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.

**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 (HCC) nel paziente con epatopatia cronica da HBV e HCV

### Scheda 6.1.

#### Quali pazienti sottoporre alla sorveglianza per HCC?

La sorveglianza per HCC deve essere effettuata 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  $\geq$ 10 Kpa all'elastografia pre-trattamento [Fibroscan])
- Pazienti con epatite cronica HBV o HCV, trattati con successo (viremia soppressa per HBV, negativa a 3/6 mesi dal termine del trattamento per HCV), 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 del HCC.

### Scheda 6.2.

#### Quali esami richiedere per la sorveglianza per HCC?

- 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 e pertanto non deve soppiantare l'ecografia epatica. Il test può essere richiesto in aggiunta all'ecografia epatica. E' consigliata una valutazione specialistica in pazienti con aumento dei valori di alfa-fetoproteina ed ecografia epatica negativa.

## Sezione 7.

# Quale è il ruolo del MMG nella gestione del paziente con epatite da HBV o 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 (antivirali diretti) 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 ad effetti collaterali che possono essere gestiti dal MMG (mialgie, sindrome influenzale, astenia, cefalea) e ad altri che necessitano di valutazione specialistica (leuco-piastripenia; infezioni; alterazioni della funzionalità tiroidea).
- Nei pazienti in trattamento con Interferone, 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 e 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 trattato con adefovir o tenofovir. È 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?**

- Gli attuali regimi composti da combinazioni di antivirali diretti si associano ad un tasso di effetti collaterali seri <1%. I più comuni sono di grado lieve (cefalea, astenia, nausea, diarrea e prurito) e solitamente non richiedono trattamento medico. In caso di associazione degli antivirali diretti con ribavirina, come nel trattamento dei pazienti con cirrosi epatica scompensata, è possibile osservare effetti collaterali correlati all'utilizzo della ribavirina quali prurito, astenia ed anemia.

### 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?

E' fondamentale che il MMG sia a conoscenza delle potenziali interazioni farmacologiche tra gli antivirali e altre terapie mediche. Per questo scopo si consiglia di consultare il sito <https://www.hep-druginteractions.org/> e discutere con lo specialista per eventuali modifiche da apportare alla terapia domiciliare durante il trattamento antivirale.

- L'uso di prodotti di erboristeria o di medicina alternativa è sconsigliato durante il trattamento antivirale in quanto non sono note le potenziali interazioni farmacologiche.

**Tabella 1**

**Farmaci antivirali per HCV**

Farmaco	Genotipo	Durata	Caratteristiche
Glecaprevir/Pibrentasvir	Pangenotipico	8-16 settimane	Controindicato in pazienti con cirrosi scompensata
Grazoprevir/Elbasvir ± Ribavirina	1 e 4	12-16 settimane	Controindicato in pazienti con cirrosi scompensata
Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina	Pangenotipico	12-24 settimane	Da usare con cautela in paziente con grave compromissione della funzione renale
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Pangenotipico	12 settimane	Utilizzabile solo in pazienti con precedente fallimento ad antivirali

**Tabella 2**  
**Farmaci antivirali per HBV**

Farmaco	Caratteristiche	Durata
Entecavir	Farmaco ottimale in prima linea	Indefinita
Lamivudina	Consigliata solo in terapia profilattica in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva	Fino a 18-24 mesi dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva
Tenofovir dipivoxil fumarato	Farmaco ottimale in prima linea ed in pazienti con precedente esposizione a lamivudina	Indefinita
Interferone Peghilato	Controindicato in pazienti con cirrosi epatica o gravi comorbidità	1-2 anni

## 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>