



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per l'infezione da virus dell'epatite C".

Repertorio Atti n. 164/CSR del 27 luglio 2022.

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 27 luglio 2022:

VISTO l'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, il quale prevede che, in sede di Conferenza Stato-Regioni, il Governo può promuovere la stipula di intese dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

VISTA la nota del 14 marzo 2022, con la quale il Ministero della salute ha inviato, ai fini del perfezionamento dell'intesa da parte di questa Conferenza, il documento recante "Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per l'infezione da virus dell'epatite C", che è stato diramato il 21 marzo 2022 (Prot. n. DAR 4594) con contestuale convocazione di una riunione tecnica per il 29 marzo 2022;

VISTI gli esiti di detta riunione, a seguito della quale il Coordinamento tecnico della Commissione Salute delle Regioni, il 31 marzo 2022, ha trasmesso una nota con delle proposte di modifica che sono state diramate in pari data (prot. n. DAR 5216);

VISTA la nota del 3 giugno 2022, il Ministero della salute ha trasmesso una nuova versione del provvedimento che è stato diramato il 14 giugno 2022 (prot. n. DAR 9428);

VISTA la nota del 26 luglio 2022, diramata il 27 luglio (Prot. n. DAR 12120), con la quale il Ministero dell'economia e delle finanze ha chiesto di esplicitare che: "Le Amministrazioni interessate provvedono alle attività previste nella presente intesa nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi e maggiori oneri a carico della finanza pubblica";

VISTA la nota del 27 luglio 2022 (Prot. n. DAR 12122), con la quale il Ministero della salute ha comunicato il nulla osta all'inserimento di suddetta richiesta del Ministero dell'economia e delle finanze;



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

CONSIDERATO che, nel corso dell'odierna seduta di questa Conferenza, le Regioni e le Province autonome hanno espresso parere favorevole al perfezionamento dell'intesa nella versione diramata il 14 giugno 2022, condizionata all'integrazione del testo del provvedimento "con la previsione che limitatamente alle prestazioni contenute nei PDTA, non ricomprese anche nei LEA e considerato l'impatto economico rilevante che le stesse potrebbero determinare - si rinvia l'applicazione delle presenti Linee di indirizzo a seguito dell'aggiornamento del documento nazionale che definisce i LEA" di cui al documento che allegato al presente atto ne costituisce parte integrante (All. A);

CONSIDERATO, altresì, che il rappresentante del Ministero della salute ha accolto la suddetta richiesta;

ACQUISITO, quindi, l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province Autonome;

SANCISCE INTESA

tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano nei seguenti termini:

VISTI:

- la Risoluzione WHA 63.18 del 23 maggio 2010 con la quale l'OMS ha riconosciuto l'epatite virale come un problema di salute pubblica globale e ha sensibilizzato i governi, le parti sociali e le popolazioni affinché siano messe in atto azioni per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento della malattia;
- la Risoluzione WHA 67.6 dell'OMS del 24 maggio 2014 che esorta gli Stati membri a potenziare le azioni rivolte alla prevenzione e alla terapia delle epatiti;
- la Risoluzione WHA 69.22 dell'OMS del 28 maggio 2016 che richiama nuovamente l'attenzione sul grave problema di sanità pubblica rappresentato dalle epatiti virali, l'HIV e le infezioni sessualmente trasmesse ed esorta gli Stati membri a potenziare le azioni rivolte alla prevenzione e alla terapia delle epatiti;
- l'«Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region» redatto dall'OMS nel 2017 che si prefigge di eliminare l'epatite C entro il 2030 come problema di sanità pubblica;
- la legge 11 dicembre 2016, n. 232 con cui è stato istituito un Fondo per il concorso al rimborso alle Regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi, tra cui i DAA, contro l'infezione da virus HCV, che ha permesso di trattare oltre 200.000 pazienti;
- il decreto-legge 30 dicembre 2019 n. 162 recante "Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica", convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, L. 28 febbraio 2020, n. 8, e in particolare l'art. 25-sexies il quale ha previsto uno "Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV";



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

- il decreto 5 luglio 2019 con il quale è stato istituito presso la Direzione Generale della Prevenzione sanitaria, il Gruppo di lavoro per la revisione organica e coordinata del Piano nazionale per la lotta alle epatiti virali B e C;

CONSIDERATA l'importanza di iniziare precocemente la terapia onde poter fermare la patologia prima che possa determinare conseguenze irreversibili;

TENUTO CONTO che l'articolo 1, comma 2, del citato decreto 5 luglio 2019 prevede, tra gli obiettivi del gruppo di lavoro, anche la redazione di un PDTA nazionale, con particolare attenzione alle indagini cliniche da effettuare nei pazienti HCV guariti dall'infezione, da sottoporre all'attenzione della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano;

PREMESSO CHE:

- si intende focalizzare l'attenzione sulla diagnosi, presa in carico e trattamento delle infezioni da virus dell'epatite C attraverso delle linee di indirizzo nazionali basate sulle evidenze in letteratura e tese ad indirizzare e guidare la realizzazione di PDTA regionali e locali per l'infezione da HCV;
- è necessario garantire un uso corretto ed omogeneo sul territorio nazionale degli strumenti terapeutici disponibili per il trattamento dell'infezione da HCV;
- è opportuno suggerire la gestione dell'epatite da HCV secondo un meccanismo di "Rete" in grado di generare l'uniformità su tutto il territorio nell'applicazione di un PDTA in termini di appropriatezza diagnostica e terapeutica e garantire al paziente un più agevole accesso all'assistenza sanitaria;

SI CONVIENE

sul documento recante "Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per l'infezione da virus dell'epatite C", all. A) che costituisce parte integrante del presente atto.

Le Amministrazioni interessate provvedono alle attività previste nella presente intesa nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi e maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Limitatamente alle prestazioni contenute nei PDTA, non ricomprese anche nei LEA, si rinvia l'applicazione delle presenti Linee di indirizzo a seguito dell'aggiornamento del documento nazionale che definisce i LEA.

Il Segretario
Cons. Ermenegilda Siniscalchi

AC

Firmato digitalmente
da SINISCALCHI
ERMENEGILDA
C=IT
O= PRESIDENZA
CONSIGLIO DEI
MINISTRI

Il Presidente
On.le Mariastella Gelmini

Firmato digitalmente da GELMINI
MARIASTELLA
C=IT
O= PRESIDENZA CONSIGLIO DEI
MINISTRI



Ministero della Salute

LINEE DI INDIRIZZO NAZIONALI SUI PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI ASSISTENZIALI PER L'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE C

Approvato con Intesa Stato-Regioni



Indice

Abbreviazioni e acronimi	2
1. Introduzione	3
2. Modalità di trasmissione e storia naturale dell'infezione da HCV	4
3. Sistema di Rete per la gestione dell'infezione da HCV	5
4. Diagnosi e screening dell'infezione da HCV	7
5. Valutazione del paziente con infezione da HCV	8
6. Cenni sui regimi terapeutici disponibili	10
7. Monitoraggio del paziente in corso di terapia con DAAs	14
8. Follow-up post-trattamento	16
Bibliografia	18
Componenti del gruppo di lavoro	19
 Allegato 1 - Indicatori per il monitoraggio e la verifica dell'implementazione dei PDTA per l'infezione da HCV	 20



Abbreviazioni e acronimi

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AISF	Associazione Italiana per lo Studio del Fegato
HCVAb	Anticorpi anti-HCV
ALT	Alanina aminotransferasi
ASL	Azienda Sanitaria Locale
AST	Aspartato aminotransferasi
DAAs	Antivirali ad azione diretta
EGDS	Esofago-gastro-duodenoscopia
eGFR	Tasso stimato di filtrazione glomerulare
GGT	Gamma glutamil transferasi
HAV	Virus dell'epatite A
HBcAb	Anticorpi anti-Core dell'epatite B
HBsAb	Anticorpi anti-HBsAg
HBsAg	Antigene di superficie dell'epatite B
HBV	Virus dell'epatite B
HCC	Carcinoma epatocellulare
HCV	Virus dell'epatite C
HDV	Virus dell'epatite D o Delta
HIV	Virus dell'immunodeficienza umana
INR	Rapporto internazionale normalizzato del tempo di protrombina
MMG	Medici di medicina generale
MSM	Uomini che fanno sesso con uomini
PCR	Reazione a catena della polimerasi
PDTA	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PLT	Conta piastrinica
PWID	Persone che fanno uso di droghe per via iniettiva
RAS	Sostituzione associata a resistenza
SerD	Servizi pubblici per le Dipendenze
SVR	Risposta virologica sostenuta



1. Introduzione

L'infezione cronica causata dal virus dell'epatite C (HCV) rappresenta in Italia e nel mondo una delle principali cause di morbosità e mortalità correlate a malattia di fegato. In Italia, non sono mai stati realizzati studi di prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale in grado di fornire valide statistiche nazionali. Dagli studi disponibili, spesso datati, eseguiti solo in poche Regioni o in campioni di popolazione limitati, è possibile stimare una prevalenza di infezione attiva, ovvero di pazienti viremici nell'epoca pre-farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs), fra lo 0,9% e il 2,3%. Gli studi evidenziano inoltre due aspetti: l'esistenza di un gradiente crescente Nord-Sud di prevalenza e una maggior prevalenza nelle classi di età più avanzate (≥ 65 anni), nelle quali il gradiente è ancor più evidente.

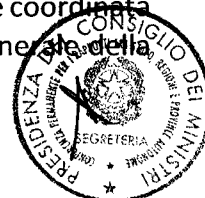
Applicando alla popolazione generale i valori di prevalenza dell'HCV RNA, calcolati per fascia d'età, estrapolati da uno studio condotto nel 2015 da Andriulli et al. e i dati dei trattamenti estrapolati dal Registro di monitoraggio dei DAAs dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://www.aifa.gov.it/en/aggiornamento-epatite-c>), l'Osservatorio Polaris stima una prevalenza di infezione da HCV nel 2020 in Italia dell'1 % (range 0,4% - 1,4%) - corrispondenti a circa 577.000 soggetti infetti (range 252.000 - 843.000). Tali dati sono in linea con quanto riportato in un recente documento prodotto da EpaC, associazione onlus, che stima la presenza di circa 443.000 (range 354.000-532.000) soggetti con una storia di malattia da HCV (guariti e non guariti), e con i dati di una stima nazionale che nel 2020 riporta circa 410.775 soggetti (range 388.627 - 425.800) con infezione cronica da HCV ancora non trattati in Italia (il cosiddetto "sommerso"), di cui circa 128.966 (range 44.471 - 198.119) con una fibrosi epatica molto avanzata. Tra coloro con diagnosi già nota, in base a quanto osservato sulla piattaforma PITER - che vede coinvolti circa 100 Centri Clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale e pertanto è altamente rappresentativa dei casi di infezione da HCV in Italia - poco meno della metà dei casi è affetta da un'epatite cronica con fibrosi epatica avanzata o con cirrosi epatica (<https://www.progettopiter.it>).

L'introduzione dei DAAs, divenuti disponibili in Italia dalla fine del 2014, caratterizzati da un eccellente profilo di sicurezza e di efficacia ha di fatto aperto una nuova era nella lotta all'epatite C, in grado di cambiare l'epidemiologia e l'impatto clinico sul Sistema Sanitario Nazionale di questa malattia bloccando la progressione della fibrosi epatica in soggetti con epatite cronica e riducendo il rischio di complicanze e mortalità nei pazienti con cirrosi epatica.

Appare pertanto fondamentale un uso corretto ed omogeneo sul territorio nazionale degli strumenti terapeutici disponibili per il trattamento dell'infezione da HCV. A tale proposito la diffusione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per un'opzione terapeutica sempre più efficace, appropriata e sostenibile rappresenta uno degli elementi che maggiormente qualificano l'offerta di assistenza sanitaria.

Il PDTA infatti è uno strumento di governo clinico che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (territorio, ospedale, ecc.) sono coinvolte nella presa in cura del cittadino che presenta problemi di salute. Il PDTA, alla luce dei principi della *Evidence Based Medicine*, costituisce inoltre lo strumento finalizzato all'implementazione delle raccomandazioni scientifiche di buona pratica clinica integrando le raccomandazioni cliniche delle Linee Guida (LG) di riferimento e gli elementi di contesto locale in grado di condizionarne l'applicazione. Il PDTA consente, infine, il confronto e la misura delle attività e degli esiti permettendo di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle LG di riferimento ed alle risorse disponibili, promuovendo il miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

Il presente documento è stato elaborato dal "Gruppo di lavoro per la revisione organica e coordinata del Piano nazionale per la lotta alle epatiti virali B e C", istituito presso la Direzione Generale della



prevenzione sanitaria del Ministero della salute. Tale gruppo, nell'ambito del lavoro di revisione e aggiornamento del Piano, ha avuto il compito di redigere delle linee di indirizzo nazionali tese ad indirizzare e guidare la realizzazione di PDTA regionali e locali per l'infezione da HCV.

Il Gruppo di lavoro, multiprofessionale e multidisciplinare, ha riunito esperti di sanità pubblica, clinici, epidemiologi, rappresentanti istituzionali, delle Regioni e delle principali società scientifiche, oltre che delle associazioni dei pazienti. Il documento è stato ottenuto attraverso un processo decisionale basato sul consenso, scaturito nel corso di numerosi incontri, confronti e dibattiti. Le scelte intraprese hanno fatto riferimento alle più recenti evidenze in letteratura e alle principali LG e raccomandazioni nazionali ed internazionali.

2. Modalità di trasmissione e storia naturale dell'infezione da HCV

L'HCV è trasmissibile per via parenterale, ossia attraverso il contatto con sangue infetto o fluidi corporei che lo contengono. L'epidemiologia italiana rispecchia due momenti pandemici: la trasmissione tramite trasfusione di sangue/emoderivati infetti o a seguito di procedure sanitarie condotte in condizioni non sterili, fino al 1991 circa, e la trasmissione tramite utilizzo di stupefacenti endovena dal 1970 ad oggi, legata all'uso promiscuo di aghi e siringhe contaminati. Le persone che fanno uso di droghe per via iniettiva (PWID) rappresentano un continuo *reservoir* dell'epidemia di epatite C in tutto il mondo.

Esistono altre modalità di trasmissione come i rapporti sessuali non protetti o la trasmissione verticale. La trasmissione per via sessuale dell'HCV è emersa come fattore di rischio dal 2000, in particolare in MSM (uomini che fanno sesso con uomini) HIV-positivi. In assenza di coinfezione da HIV, questa modalità di trasmissione è stata osservata raramente in coppie sierodiscordanti. La trasmissione da madre a figlio avviene nel 6% delle madri con infezione da HCV e nell'11% delle madri con coinfezione da HIV.

Possibili esposizioni al virus possono verificarsi attraverso: procedure sanitarie invasive o percutanee condotte con strumenti non sterilizzati; condivisione di oggetti contaminati quali strumentario per manicure, pedicure, rasoi o spazzolini da denti; effettuazione di tatuaggi, *body piercing* o agopuntura con strumenti non sterilizzati; contatto accidentale con aghi o altre attrezzature contaminate in setting sanitari. In generale, infine, sono considerati ambienti a rischio di trasmissione dell'infezione da HCV, le carceri, in cui possono verificarsi diverse vie di trasmissione. L'introduzione di test sensibili e specifici per la diagnosi di infezione da HCV ha permesso di eliminare il rischio di infezioni post-trasfusionali e di ridurre in maniera significativa il rischio di trasmissione intra-ospedaliera.

L'HCV può causare sia un'infezione acuta che cronica. Le infezioni acute sono di solito asintomatiche e presentano tassi di mortalità limitati in assenza di comorbidità. Circa il 30% (15-45%) delle persone infette elimina spontaneamente il virus entro 6 mesi dall'infezione senza alcun trattamento. Il restante 70% (55-85%) delle persone sviluppa un'infezione cronica da HCV, caratterizzata da un processo infiammatorio a livello epatico con deposizione di fibrosi e comparsa di alterazioni vascolari, che comporta un rischio di sviluppare cirrosi stimato tra il 15% e il 30% entro 20 anni. La velocità di progressione della malattia, ossia il tempo necessario per la comparsa della cirrosi, può variare considerevolmente ed è fortemente influenzata da fattori come obesità, steatosi, diabete, consumo di alcolici, coinfezioni virali (HBV e HIV) e presenza di altre patologie epatiche. La cirrosi epatica rappresenta la malattia che espone il paziente al rischio maggiore di mortalità e di sviluppo di gravi complicanze epatiche quali carcinoma epatocellulare (HCC), emorragia digestiva, scompenso ascitico, encefalopatia portosistemica. Il rischio a 5 anni di sviluppare un HCC varia dall'1% nelle persone senza fibrosi epatica al 13% in quelle con cirrosi. L'epatite cronica C si

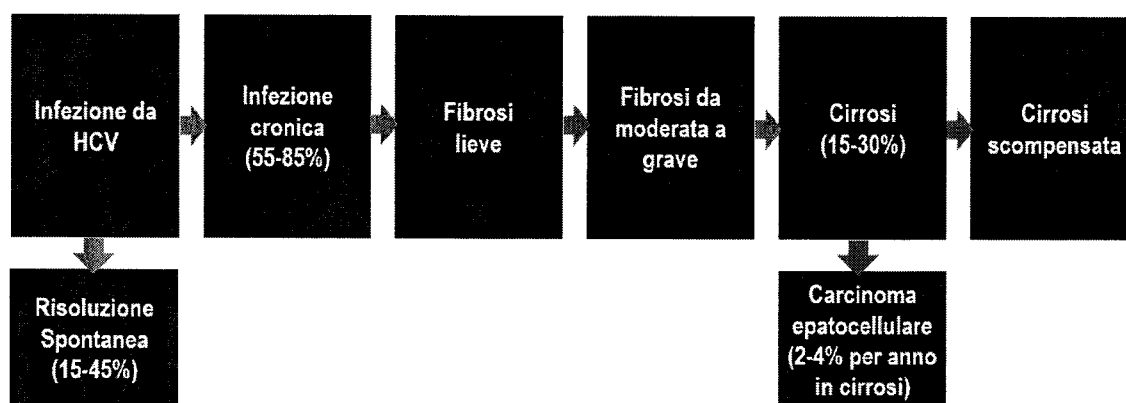


inoltre ad un aumentato rischio di mortalità per complicanze extraepatiche, legate alla presenza del virus, quali crioglobulinemia mista, linfoma non Hodgkin, neoplasie extra-epatiche e patologie cardio-vascolari.

Nella figura 1 è riportata schematicamente la storia naturale dell'infezione da HCV.

Lo scopo del trattamento antivirale è modificare in maniera significativa la storia naturale della malattia, prevenendo la comparsa di cirrosi e di manifestazioni extraepatiche, riducendo le complicanze nei pazienti già cirrotici, di fatto quindi riducendo la mortalità in questi pazienti. La guarigione post trattamento antivirale permette di fatto di eliminare anche il rischio di trasmissione dell'infezione con importanti ricadute sull'incidenza di nuovi casi.

Figura 1. Storia naturale dell'infezione da HCV.



Fonte: WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016.

3. Sistema di Rete per la gestione dell'infezione da HCV

Le reti di patologia sono state istituite al fine di consentire ai professionisti della sanità sinergie e condivisione collegiale dei protocolli di procedura e quindi dei PDTA sulla base della *best practice*. Pertanto esse costituiscono il modello di integrazione dell'offerta in grado di coniugare esigenze di specializzazione delle strutture sanitarie e socio sanitarie, diffusione sul territorio di centri di eccellenza e di tecnologie ad elevato standard, sostenibilità economica e fabbisogni della collettività e dei professionisti che operano in ambito sanitario e socio sanitario.

Traslando questi principi generali all'infezione da HCV, è fortemente suggerita la gestione dell'epatite da HCV secondo un meccanismo di "Rete" che deve rispondere a precise finalità, ovvero generare l'uniformità su tutto il territorio nell'applicazione di un PDTA in termini di appropriatezza diagnostica e terapeutica in conformità ai criteri indicati da AIFA ed alle raccomandazioni cliniche vigenti, e garantire al paziente un più agevole accesso all'assistenza sanitaria che deve essere assicurato dalla capillare distribuzione dei centri sul territorio, redistribuendo tra gli stessi le funzioni di prescrizione e di erogazione dei farmaci antivirali e le funzioni di gestione dei pazienti non trattati oppure in risposta virologica sostenuta (SVR) dopo il trattamento.

Per le finalità di cui sopra risulta auspicabile la creazione di una piattaforma *web-based* a cui tutte le Unità della Rete devono avere accesso e che permetta di gestire tutti i pazienti con HCV, di organizzare la prescrizione e l'erogazione dei farmaci per il trattamento dell'epatite cronica, della cirrosi e della recidiva post-trapianto da HCV e pianificare i controlli clinici dei pazienti non trattati o già in SVR. Nella piattaforma sarebbe utile che -previa registrazione del consenso informato da parte del paziente per l'utilizzo ai fini sanitari dei dati personali e clinici- fossero riportati



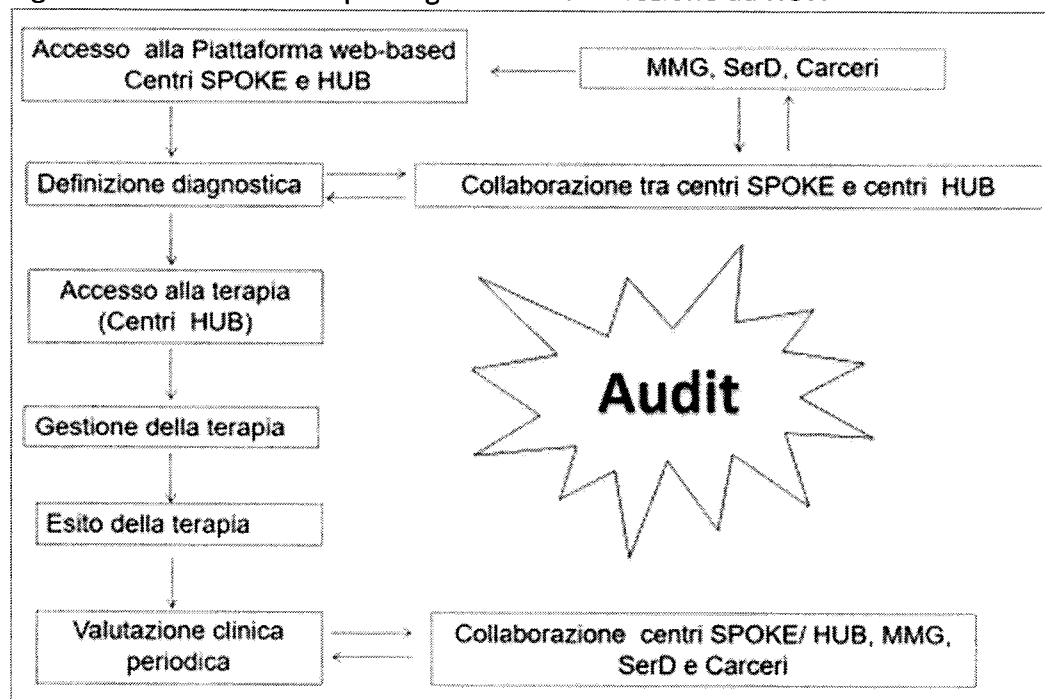
anagrafici del paziente, i dati virologici, clinici e strumentali necessari per la valutazione della malattia di fegato, la terapia prescritta ed effettuata, l'esito della terapia, ed i dati clinici delle visite di controllo, sia per i pazienti che hanno praticato la terapia che per quelli non ancora trattati. La disponibilità di tali dati permette l'efficiente realizzazione di attività di monitoraggio periodiche che consentono di analizzare i risultati ottenuti in termini di efficacia clinica ma anche di funzionamento del sistema, di applicazione del PDTA, e quindi possono portare all'identificazioni di eventuali criticità del sistema su cui intervenire.

L'organizzazione della Rete deve prevedere la presenza di centri HUB, abilitati alla prescrizione dei farmaci antivirali e distribuiti in modo quanto più omogeneo e capillare possibile sul territorio, e centri SPOKE, in grado di gestire i pazienti con infezione da HCV con controlli clinici e strumentali periodici ed adeguati. Il collegamento in Rete dei centri HUB e SPOKE, auspicabilmente tramite piattaforma *web-based*, permetterebbe infatti un agile e rapido trasferimento dei pazienti da un centro all'altro nonché la condivisione di informazioni, esami, strumenti e devices, in modo tale che un paziente possa quanto più rapidamente possibile eseguire esami bioumorali e/o strumentali necessari per il suo inquadramento diagnostico e follow-up, e possa facilmente essere avviato al trattamento nel centro più vicino.

In considerazione dei prima citati dati epidemiologici che identificano il bacino dei Medici di Medicina Generale (MMG), dei Servizi pubblici per le Dipendenze (SerD) e delle carceri come serbatoi di soggetti con infezione da HCV, risulta fondamentale che anche i MMG ed i referenti di SerD e carceri siano inclusi nei sistemi di Rete. Ciò consente una gestione condivisa dei pazienti con infezione da HCV nonché un più agile e veloce *referral* per valutazioni diagnostiche e terapia.

La figura 2 riassume le caratteristiche necessarie per un modello di Rete per la gestione dei pazienti con infezione da HCV.

Figura 2. Modello di Rete per la gestione dell'infezione da HCV.



Al fine di raggiungere un'omogeneità, a livello nazionale, nella gestione e nel trattamento dell'infezione da HCV, tramite l'applicazione di PDTA *evidence based*, è auspicabile la costituzione di un modello di Rete per il trattamento dei pazienti con HCV, secondo il seguente schema:

- A. Centro di Coordinamento Regionale;
- B. Centri di riferimento regionali ospedalieri per la gestione del trattamento dell'infezione cronica da HCV (centri HUB);
- C. Centri di secondo livello sul territorio (centri SPOKE);
- D. Laboratorio di riferimento regionale
- E. Forme di aggregazione previste dagli accordi collettivi con la medicina di base.

L'aspetto fondamentale dell'organizzazione delle reti per l'applicazione dei PDTA per la gestione e il trattamento delle infezioni da HCV, da adottare da parte delle Regioni, è rappresentato dall'attivazione e dall'implementazione di un collegamento operativo tra le strutture ospedaliere (centri HUB) con i centri di secondo livello sul territorio, nonché della collaborazione con i SerD e i centri di medicina penitenziaria.

Nell'Allegato 1 sono riportati alcuni indicatori proposti per il monitoraggio e la verifica dell'implementazione dei PDTA per l'infezione da HCV, da adattare all'interno delle Aziende sanitarie e/o delle Regioni in funzione delle proprie competenze. Il Ministero della salute potrà, con modalità e tempistiche da concordare con le Regioni, avviare successivamente un monitoraggio di alcuni indicatori dei PDTA per l'infezione da HCV, per verificarne l'implementazione.

4. Diagnosi e screening dell'infezione da HCV

Gli anticorpi anti-HCV (HCVAb) sono rilevabili nel siero o nel plasma mediante metodo immunoenzimatico nella stragrande maggioranza dei pazienti con infezione da HCV, tuttavia potrebbero non essere rilevabili nella fase iniziale (periodo finestra) di un'infezione acuta e nei pazienti con epatite cronica C profondamente immunodepressi. A seguito di *clearance* virale (spontanea o indotta da trattamento), gli anticorpi persistono in assenza di HCV RNA, ma i titoli possono diminuire e in alcuni soggetti scomparire.

La diagnosi di infezione da HCV, recente o cronica, è basata sulla rilevazione dell'HCV RNA nel siero o nel plasma con metodica molecolare con limite inferiore di quantificazione ≤ 15 UI/mL.

La flow-chart riportata in figura 3 riassume l'interpretazione dei risultati dei test per identificare l'infezione da HCV.

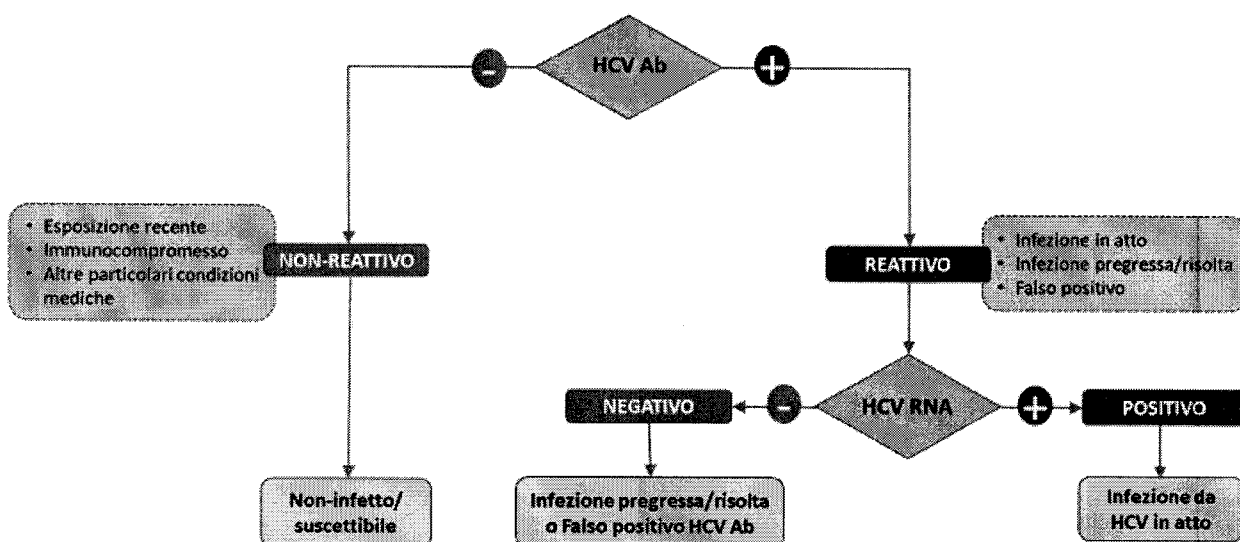
I pazienti con sospetta recente acquisizione *de novo* dell'infezione da HCV - quadro di epatite acuta (valori di ALT >10 volte il limite normale e/o ittero) in assenza di storia di malattia cronica del fegato o altre cause di epatite acuta e/o recente esposizione a fattori di rischio - dovrebbero essere testati sia per HCVAb che per HCV RNA.

In presenza di attiva replicazione virale (HCV RNA positivo), per completare l'inquadramento diagnostico e impostare il successivo iter di monitoraggio e terapeutico è necessaria un'attenta caratterizzazione dell'infezione, la stadiazione della malattia, e la valutazione di eventuali coinfezioni, comorbidità ed assunzione di terapia farmacologica.

È da sottolineare che gli HCVAb non costituiscono una memoria immunologica protettiva e anche dopo *clearance* dell'HCV, spontanea o post trattamento, può verificarsi una reinfezione. La diagnosi di reinfezione è basata sulla ricomparsa dell'HCV RNA dopo SVR. La reinfezione dovrebbe essere sospettata nei casi di recidiva dell'infezione da HCV che si verificano più di 12 o 24 settimane dopo l'SVR, se i comportamenti a rischio sono continuati.



Figura 3. Interpretazione dei risultati dei test per identificare l'infezione da HCV.



Fonte: <https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/training/serology/training.ht>

Lo screening per l'infezione da HCV dovrebbe essere basato sulla rilevazione di HCVAb nel siero o nel plasma con test immunoenzimatici. I test rapidi, quali i test su sangue capillare (*fingerstick*) o i test salivari, possono essere utilizzati in alternativa ai classici test immunoenzimatici, come test *point of care* per facilitare lo screening e l'accesso alle cure. Le strategie di screening da adottare dovrebbero essere definite tenendo conto della situazione epidemiologica locale e del quadro di piani d'azione locali, regionali o nazionali.

In caso di riscontro di positività degli HCVAb è necessario completare l'inquadramento diagnostico mediante la ricerca di HCV RNA al fine di identificare i pazienti con viremia e quindi stabilire se l'infezione è in atto o risolta. L'utilizzo del *reflex testing*, cioè la ricerca dell'HCV RNA nel campione acquisito per la ricerca degli HCVAb, consente di aumentare sostanzialmente la proporzione di pazienti positivi agli anticorpi testati per viremia e che ricevono il successivo *linkage to care*. In determinati contesti l'impiego del test antigenico con immediata comunicazione del risultato al paziente, potrebbe motivare un più rapido accesso alle cure.

5. Valutazione del paziente con infezione da HCV

La valutazione iniziale del paziente con infezione da HCV da parte del centro specialistico deve includere:

1) Valutazione virologica

- Genotipo HCV e HCV RNA con test PCR che fornisca anche la quantificazione della carica virale; in particolari situazioni, ove la determinazione del genotipo potrebbe ridurre il *linkage to care* ed il tasso di trattamento dell'infezione, la determinazione del genotipo può essere ritenuta non mandatoria;
- HBsAg, HBcAb (per identificare i soggetti per cui è raccomandato il monitoraggio delle aminotrasferasi durante la terapia), HBsAb (per identificare i soggetti da sottoporre a vaccinazione anti-epatite B), anti-HDV se HBsAg positivo, anti-HIV ed anti-HAV IgG totali nel

soggetti con rischio di acquisizione dell'epatite A in cui è consigliata la vaccinazione. L'indicazione ad altre vaccinazioni segue quanto riportato nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale.

2) Valutazione storia terapeutica per HCV, comorbidità e assunzione di farmaci

- Valutazione pregressi trattamenti antivirali a base di interferone o DAAs e tipo di risposta alla terapia;
- Accurata anamnesi mirata a valutare presenza di comorbidità, consumo di alcol e sostanze ed assunzione di farmaci, integratori, fitoterapici, farmaci assunti a scopo ricreativo e particolari bevande note per interagire con la farmacocinetica dei farmaci anti-epatite (ad esempio succo di pompelmo). La valutazione delle potenziali interazioni farmacologiche fra DAAs e farmaci di uso comune è di particolare rilevanza e può essere effettuata consultando la pagina web dell'Università di Liverpool (www.hep-druginteractions.org), costantemente aggiornata;
- Valutazione dei valori di glicemia, e della funzione renale mediante dosaggio della creatinina sierica e calcolo del eGFR.

3) Stadiazione della malattia di fegato

- Test ematochimici (emocromo, AST/ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale/diretta, INR, protidogramma elettroforetico);
- Valutazione della fibrosi epatica mediante *stiffness* epatica misurata con lo strumento Fibroscan, o score non invasivi quali APRI e FIB-4 che sono basati su biomarcatori sierici (vedi box 1). L'esecuzione della biopsia epatica va considerata solo in casi selezionati a discrezione ed a giudizio del medico;
- Ecografia addominale;
- Esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) per valutazione ipertensione portale solo nei pazienti con piastrine <150.000 cellule /mmc e/o *stiffness* al Fibroscan >20 KPa;
- Ogni altro esame ritenuto indicato nel singolo paziente, a giudizio del medico, inclusi Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica per la valutazione della struttura e della vascolarizzazione epatica.

Box 1. Indice APRI e FIB-4.

Gli indici APRI e FIB-4 consentono di stimare in maniera non invasiva la fibrosi epatica attraverso il calcolo di un punteggio.

- **APRI** (Aspartase aminotransferase-to-Platelet Ratio Index): è l'indice del rapporto tra AST e piastrine. La formula per calcolare il punteggio APRI è: $APRI = (AST/AST \text{ valore massimo normale}) \times 100 / \text{conta piastrinica } (10^9/L)$. Per tale calcolo la maggior parte degli esperti consiglia di utilizzare 40 IU/L come valore per il limite superiore di normalità dell'AST. E' possibile trovare un calcolatore online gratuito al seguente indirizzo: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>
- **FIB-4** (Fibrosis-4): è basato sulla combinazione di 4 parametri - età, AST, ALT e piastrine. La formula per calcolare il punteggio FIB-4 è: $FIB-4 = \text{età (anni)} \times AST (IU/L) / \text{conta piastrinica } (10^9/L) \times [ALT (IU/L)^{1/2}]$. E' possibile trovare un calcolatore online gratuito al seguente indirizzo: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

Fonte: WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. February 2017.

Nei pazienti con epatite cronica e fibrosi epatica da F0 a F2 sono indicati controlli clinici ed effettuazione annuale dei prima citati test biochimici, della valutazione non invasiva della fibrosi epatica e di ecografia addome.



Nei pazienti con epatite cronica e fibrosi epatica F3 sono indicati controlli clinici ed esecuzione semestrale dei prima citati test bioumorali, e di ecografia addome ± dosaggio sierico di alfa-fetoproteina come screening per l'HCC.

Nei pazienti con cirrosi epatica viremica sono indicati controlli clinici ed esecuzione semestrale dei prima citati test bioumorali, di ecografia addome ± dosaggio sierico di alfa-fetoproteina come screening per l'HCC, e di controlli con EGDS in accordo alle LG di Baveno VII.

I pazienti con cirrosi epatica e/o HCC necessitano di essere gestiti in centri specialistici con controlli personalizzati.

6. Cenni sui regimi terapeutici disponibili

La recente disponibilità, per il trattamento di individui con epatite cronica da HCV, di regimi terapeutici della durata di 8-24 settimane, e basati sulla combinazione di DAAs caratterizzati sia da un ottimo profilo di efficacia con tassi di SVR >95%, sia da un ottimo profilo di sicurezza, ha completamente stravolto lo scenario terapeutico di tale patologia consentendo di trattare in modo sicuro ed efficace tutti i soggetti con infezione da HCV indipendentemente dal genotipo virale, dalla severità della malattia di fegato e dalle comorbidità associate. Obiettivo della terapia è eradicare in modo definitivo l'infezione da HCV ovvero ottenere la SVR (HCV RNA non rilevabile tramite test PCR dopo 12 settimane dal completamento del trattamento - SVR12) allo scopo di ridurre morbidità e mortalità per la malattia epatica e per le manifestazioni extraepatiche associate.

I regimi terapeutici disponibili, e sotto elencati, differiscono fra loro per combinazioni di principi attivi con differente farmacocinetica ed appartenenti a classi farmacologiche differenti (inibitori di proteasi, inibitori di polimerasi, inibitori della proteina NS5A), per numero di compresse da assumere giornalmente, per durata del trattamento, per interazioni con altri farmaci, e per profilo di sicurezza in relazione alla funzione renale ed alla severità della malattia di fegato. Alla luce di tali fattori e quindi anche di stili e condizioni di vita dei pazienti, la terapia, nel singolo paziente deve essere scelta, prescritta e seguita dai medici dei centri HUB prescrittori. La scelta della terapia da parte del medico prescrittore, a parità di efficacia e sicurezza, deve tener conto anche del criterio di economicità e sostenibilità per il sistema sanitario.

Le combinazioni terapeutiche ad oggi disponibili in Italia sono le seguenti:

- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®), associazione precostituita comprendente un inibitore di NS5A (Elbasvir) + un inibitore della proteasi NS3/4A (Grazoprevir), indicata nel trattamento dei soggetti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 e 4.
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®), associazione precostituita comprendente un inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B (polimerasi virale) dell'HCV (Sofosbuvir) ed un inibitore di NS5A (Velpatasvir), indicata nel trattamento di tutti i pazienti con infezione da HCV (azione pan-genotipica) sopra i 6 anni.
- Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®), associazione precostituita comprendente un inibitore di NS5A (Pibrentasvir) ed un inibitore della proteasi NS3/4A (Glecaprevir), indicata nel trattamento di tutti i pazienti con infezione da HCV (azione pan-genotipica) sopra i 12 anni.
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®), associazione precostituita comprendente un inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B (polimerasi virale) dell'HCV (Sofosbuvir), un inibitore di NS5A (Velpatasvir) ed un inibitore della proteasi NS3/4A (Voxilaprevir), indicata nel trattamento dei pazienti sopra i 12 anni con infezione da HCV (azione pan-genotipica), ma raccomandato solo per i pazienti con precedente fallimento ai DAAs, i soggetti falliti ad un inibitore dell'NS5A.



In tabella 1 sono riportati i regimi terapeutici ritenuti ottimali dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) per il trattamento dei pazienti con infezione cronica da HCV.

Tabella 1. Trattamenti antivirali per pazienti con epatite cronica/cirrosi da HCV.

Genotipo	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Genotipo 1	SI	SI	SI	SI
Genotipo 2	SI	SI	SI	
Genotipo 3	SI	SI	SI	
Genotipo 4	SI	SI	SI	SI
Genotipo 5	SI	SI	SI	
Genotipo 6	SI	SI	SI	

Fonte: https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2020/12/DOCUMENTO-HCV-14_12_20.pdf

Ai sopra citati farmaci vanno aggiunti altri farmaci in attuale Fascia C - non rimborsabili dal 1° giugno 2017 (G.U. n. 126 del 01/06/2017):

- Sofosbuvir (Sovaldi®), farmaco ad azione antivirale diretta, inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B (polimerasi virale) dell'HCV e ad azione pan-genotipica quando utilizzato in combinazione con altre molecole antivirali con differente target terapeutico.
- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®), associazione preconstituita comprendente un inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B (polimerasi virale) dell'HCV (Sofosbuvir) ed un inibitore di NS5A (Ledipasvir), indicata nel trattamento dei pazienti con infezione da HCV genotipi 1, 4, 5, 6.

Le combinazioni terapeutiche ottimali e la durata della terapia variano in relazione al genotipo di HCV, alla presenza di cirrosi, al precedente trattamento antivirale ricevuto ed alla funzione renale. E' importante sottolineare che tutti gli inibitori delle proteasi sono controindicati nei pazienti con cirrosi epatica in classe B e C di Child, e vanno utilizzati con cautela in pazienti in classe A di Child e con pregresso episodio di scompenso clinico o funzionale. Inoltre, i regimi a base di Sofosbuvir vanno sempre considerati di seconda scelta rispetto ad altre opzioni disponibili in pazienti con eGFR <30 ml/l oppure in emodialisi. Gli attuali regimi 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. Infine tali farmaci possono presentare interazioni anche pericolose con altri farmaci e/o prodotti di erboristeria per cui è opportuna un'attenta consultazione del sito www.hep-druginteractions.org in cui sono riportate le interazioni con altri farmaci/sostanze.



La tabella 2 riassume i criteri AIFA di eleggibilità alla terapia antivirale. Nelle tabelle 3, 4 e 5 sono riportate le raccomandazioni terapeutiche per l'uso delle combinazioni di antivirali alla luce dei criteri AIFA e delle raccomandazioni AISF.

Tabella 2. Criteri AIFA di eleggibilità alla terapia antivirale.

Criterio 1	Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.
Criterio 2	Epatite ricorrente HCV RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
Criterio 3	Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).
Criterio 4	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak).
Criterio 5	In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.
Criterio 6	Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
Criterio 7	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (<i>body mass index</i> ≥ 30 kg/m ²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
Criterio 8	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (<i>body mass index</i> ≥ 30 kg/m ²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
Criterio 9	Operatori sanitari infetti.
Criterio 10	Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico.
Criterio 11	Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.
Criterio 12	Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti che non possono accedere alla biopsia epatica e/o al Fibroscan per motivi socio-assistenziali



Tabella 3. Raccomandazioni AISF per l'uso delle combinazioni di antivirali nei pazienti con cirrosi cronica o cirrosi epatica Child Pugh A5.

Cirrosi cronica o cirrosi epatica Child Pugh A5:

Genotipo		Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Epatite Cronica	IFN Naive	12 settimane	8 settimane	8 settimane	12 settimane (solo G1b, o G4 con HCV RNA <100,000 IU/mL)
Genotipo 1a, 1b, 2, 4, 5	IFN Experienced				
Cirrosi Epatica Child Pugh A5	IFN Naive	12 settimane	8 settimane	12 settimane	12 settimane (solo G1b, o G4 con HCV RNA <100,000 IU/mL)
Genotipo 1a, 1b, 2, 4, 5	IFN Experienced				
Epatite Cronica	IFN Naive	12 settimane	8 settimane	8 settimane	
Genotipo 3	IFN Experienced				
Cirrosi Epatica Child Pugh A5	IFN Naive	12 settimane	8-12 settimane	8 settimane	
Genotipo 3	IFN Experienced				

Fonte: https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2020/12/DOCUMENTO-HCV-14_12_20.pdf

Tabella 4. Raccomandazioni AISF per l'uso delle combinazioni di antivirali nei pazienti con cirrosi epatica Child Pugh A6 o B.

Cirrosi epatica Child Pugh A6 o B:

Genotipo	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Cirrosi Epatica Child Pugh A6	12 settimane			
Genotipo 1a, 1b, 2, 4, 5				
Cirrosi Epatica Child Pugh A6	12 settimane +RBV			
Genotipo 3				
Cirrosi Epatica Child Pugh A6	12 settimane +RBV			
Genotipo 1a, 1b, 2, 3, 4, 5				

Fonte: https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2020/12/DOCUMENTO-HCV-14_12_20.pdf



Tabella 5. Raccomandazioni AISF per l'uso delle combinazioni di antivirali nel ritrattamento del paziente con epatite cronica o cirrosi epatica che ha fallito un precedente trattamento basato su regimi comprendenti ≥ 2 DAAs.

Ritrattamento fallimenti a regimi con ≥ 2 DAAs:

Genotipo	F0-F4: CPT A5	CPT A6-B9
	SOF/VEL/VOX	SOF/VEL
Genotipo 1a	12 settimane	24 settimane $\pm$ RBV
Genotipo 1b	12 settimane	24 settimane $\pm$ RBV
Genotipo 2	12 settimane	24 settimane $\pm$ RBV
Genotipo 3	12 settimane	24 settimane $\pm$ RBV
Genotipo 4	12 settimane	24 settimane $\pm$ RBV
Genotipo 5	12 settimane	24 settimane $\pm$ RBV
Genotipo 6	12 settimane	24 settimane $\pm$ RBV

Fonte: https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2020/12/DOCUMENTO-HCV-14_12_20.pdf

7. Monitoraggio del paziente in corso di terapia con DAAs

I regimi terapeutici oggi disponibili a base di DAAs con durate variabili dalle 8 alle 24 settimane in funzione del genotipo virale e della severità della malattia di fegato consentono di trattare i pazienti con infezione da HCV in modo estremamente sicuro ed efficace. Tale scenario pertanto consente una gestione agile del paziente durante il trattamento.

Al momento di iniziare il trattamento antivirale ritenuto più idoneo nel singolo paziente, come specificato nella sezione precedente, è necessario eseguire una attenta ed accurata anamnesi relativa a coinfezioni, comorbidità - inclusa valutazione eGFR - ed a farmaci assunti le cui potenziali interazioni con i DAAs vanno valutate sul sito dell'Università di Liverpool (www.hep-druginteractions.org), una valutazione relativa a pregressi cicli di terapia antivirale, disporre del genotipo virale di HCV, della quantificazione della carica virale di HCV mediante test PCR con limite inferiore di quantificazione ≤ 15 UI/mL, di una valutazione invasiva o non invasiva della fibrosi epatica, di un'ecografia addome e, in caso di paziente con cirrosi epatica, di una EGDS. Nei pazienti che hanno fallito un regime antivirale a base di DAAs è inoltre consigliabile una rivalutazione del genotipo di HCV, onde confermare la genotipizzazione e soprattutto escludere una eventuale reinfezione, ed è opportuno inoltre ricercare la presenza di sostituzioni associate a resistenza (RAS) mediante sequenziamento diretto di II generazione in tutti e 3 i geni target dei DAAs (NS3, NS5A e NS5B).

Gli esami bioumorali (emocromo, creatinina, AST/ALT, bilirubina totale/diretta, GGT, fosfatasi alcalina, albumina e INR) e l'HCV RNA con test PCR dovranno essere eseguiti 12 settimane dopo la fine della cura. Ulteriori esami bioumorali durante il trattamento saranno eseguiti secondo esigenza clinica a discrezione del singolo medico. Inoltre, in caso di utilizzo di ribavirina in associazione ai DAAs devono essere monitorati i valori di emoglobina ad intervalli di 1-4 settimane, secondo



l'esigenza clinica. In caso di somministrazione di altri farmaci, è indispensabile rivalutare la presenza di possibili nuove interazioni farmacologiche.

I pazienti HBsAg positivi devono essere trattati secondo le indicazioni delle LG internazionali e nazionali per il trattamento dell'infezione da HBV. Se il trattamento per l'infezione da HBV non è indicato possono ricevere una profilassi con Tenofovir, Entecavir dall'inizio del trattamento per l'infezione da HCV fino ad almeno 12 settimane dopo la fine della terapia anti-HCV ed essere seguiti con esami periodici fino a 12 mesi dalla fine della terapia anti HCV, o eseguire monitoraggio mensile di AST, ALT e HBV DNA quantitativo durante il trattamento e ogni 12 settimane post-terapia fino a 12 mesi dalla fine del trattamento. Pazienti HBsAg negativi ed HBcAb positivi devono controllare mensilmente i valori di ALT/AST, eseguire ricerca di HBsAg ed HBV DNA se i valori di ALT non si normalizzano ed iniziare terapia con Entecavir, Tenofovir in presenza di positivizzazione dell'HBsAg e/o dell'HBV DNA.

Nei pazienti con insufficienza renale è utile un controllo mensile della creatinina in corso di trattamento con combinazioni contenenti Sofosbuvir.

Nei pazienti con cirrosi epatica scompensata, il monitoraggio durante il trattamento differisce rispetto a quanto descritto per pazienti con epatite cronica e con cirrosi epatica compensata, per il fatto che gli esami bioumorali per la valutazione della funzionalità epatica e renale andranno eseguiti ogni 4 settimane ed eventualmente anche più frequentemente a discrezione del medico secondo esigenza clinica. Tali pazienti vanno comunque gestiti in centri specializzati ed in contatto con centri trapianto.

Nei pazienti afferenti ai SerD ed alle carceri, ai fini di identificare il maggior numero possibile di soggetti infetti e di mantenere un elevato tasso di aderenza alla terapia, è suggerito che la valutazione diagnostica e la terapia siano gestite direttamente da personale medico del SerD o del carcere, qualora con competenze adeguate ed autorizzati come centro prescrittore, oppure in concerto con centro prescrittore con cui si sia istituita una formale collaborazione. In tale popolazione, come in tutte quelle in cui vi siano ostacoli socioassistenziali all'accesso al Fibroscan, la valutazione non invasiva della fibrosi epatica ai fini dell'attribuzione al criterio AIFA 12 è possibile anche mediante calcolo dell'APRI score o del FIB-4 (v. box 1).

In tabella 6 è riportato uno schema riassuntivo del monitoraggio del paziente in trattamento con DAAs.

Tabella 6. Monitoraggio del paziente in trattamento con DAAs.

	Tempo 0	Settimana 4, 8, 12*, 16*, 20* di terapia	Settimana 12 dopo fine terapia
Valutazione pregressi trattamenti antivirali	X		
Valutazione comorbidità, coinfezioni e farmacoterapia	X		
Genotipo HCV	X		
HCV RNA carica virale	X		X
RAS	X ¹		
Emocromo, glicemia, creatinina, AST/ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale/diretta, INR, albumina ²	X	X ³	X
APRI e/o FIB-4 e/o Fibroscan ⁴	X		
Ecografia Addome ⁵	X		
EGDS ⁶	X		

*Opzionali per alcuni regimi terapeutici in funzione di genotipo di HCV e severità della malattia di fegato;



¹ Solo in pazienti con pregresso fallimento a regimi a base di DAAs.

² Tali esami potranno inoltre essere ripetuti a discrezione del medico secondo indicazione clinica.

³ Ogni 4 settimane in corso di terapia nei pazienti con cirrosi epatica scompensata; creatinina ogni 4 settimane nei soggetti con insufficienza renale in terapia con Sofosbuvir; ALT/AST ogni 4 settimane nei pazienti HBsAg negativi e HBcAb positivi.

⁴ La valutazione non invasiva della fibrosi epatica ai fini dell'attribuzione ai criteri AIFA è consentita mediante esecuzione del Fibroscan nei criteri dall'1 all'11, e mediante utilizzo di score non invasivi quali APRI e FIB-4 nel criterio 12.

⁵ Entro un anno nei pazienti con epatite cronica F0-F2, ed entro gli ultimi 6 mesi nei pazienti con fibrosi epatica avanzata (F3) o cirrosi epatica.

⁶ Solo nei pazienti con cirrosi epatica con PLT < 150.000 e/o Stiffness > 20 KPa secondo le linee guida di Baveno VI.

8. Follow-up post-trattamento

La negatività dell'HCV RNA sierico, dopo almeno 12 settimane dal completamento della terapia antivirale con DAAs contro l'HCV, viene definita come SVR, la quale equivale alla guarigione dell'infezione. L'ottenimento della SVR si associa ad un arresto della progressione della malattia epatica e, in alcuni casi, ad una regressione della fibrosi. Nei pazienti che ottengono la SVR in presenza di una malattia epatica già avanzata, sono stati dimostrati la riduzione dello sviluppo o della progressione dei segni di ipertensione portale (es. sviluppo di varici esofagee e del loro sanguinamento), una riduzione della probabilità di progressione verso l'insufficienza epatica, il trapianto di fegato e la morte.

La gestione del follow-up post-trattamento viene definita dal Centro di Coordinamento Regionale in condivisione con i centri HUB/SPOKE, i MMG, i medici di SerD e carceri in rapporto alle esigenze organizzative regionali e sarà personalizzata in base alle comorbidità presenti, alle terapie concomitanti e allo stadio della malattia epatica.

Di seguito è riportato il follow-up consigliato per i pazienti con epatite cronica o cirrosi epatica in SVR dopo terapia antivirale, secondo le raccomandazioni AISF (<https://www.webaisf.org/documento-hcv-2020/>).

Sorveglianza dei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi che ottengono la SVR

I pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi (METAVIR stadi F3-F4) e i pazienti con cirrosi scompensata che raggiungono la SVR rimangono a rischio, seppur ridotto, di sviluppare HCC. I pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi epatica che ottengono la SVR devono quindi continuare ad essere seguiti presso centro specialistico, in cooperazione con i MMG.

→ Nei pazienti con fibrosi F3-F4 METAVIR, con cirrosi clinicamente evidente e/o con valori di Fibroscan >10 KPa e/o valori di FIB-4 e APRI suggestivi di fibrosi epatica avanzata al basale pre-terapia antivirale è consigliato effettuare una sorveglianza per lo sviluppo di HCC mediante l'esecuzione della ecografia del fegato, associata o meno al dosaggio plasmatico dei livelli di Alfa-Fetoproteina, a cadenza semestrale.

→ In tutti i pazienti con cirrosi epatica e in coloro che presentano un valore di Fibroscan >20 KPa e/o un valore di piastrine <150.000 elementi/mm³ al basale pre-terapia antivirale, è fortemente consigliata l'esecuzione di una EGDS per valutare l'eventuale presenza di varici esofagee. Il trattamento e il monitoraggio delle varici non differiscono da quanto suggerito per i pazienti con cirrosi, secondo le indicazioni di Baveno VI.

→ Benché lo sviluppo di scompenso clinico della malattia epatica dopo l'ottenimento della SVR sia un evento raro, è ragionevole associare allo screening per HCC anche un monitoraggio della funzione di sintesi epatica, mediante l'esecuzione degli esami di laboratorio e la valutazione clinica che consentano di calcolare i punteggi di Child-Pugh e di MELD.



Sorveglianza dei pazienti con fibrosi assente, lieve o moderata che ottengono la SVR

→ I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata (METAVIR stadi F0-F2) e senza comorbidità al basale pre-terapia antivirale, a causa della bassissima probabilità di progressione della malattia epatica e di sviluppo di HCC, non hanno indicazioni a proseguire con il follow-up epatologico.

→ I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata (METAVIR stadi F0-F2) al basale pre-terapia antivirale e che presentino comorbidità causa di danno epatico (es. sindrome metabolica, obesità, steatosi epatica, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, autoimmunità, coinfezioni virali) rimangono a rischio di progressione della fibrosi. Il monitoraggio non invasivo dell'eventuale progressione della fibrosi epatica può essere proposto annualmente mediante l'esecuzione di esami biochimici riguardanti la funzionalità epatica, del Fibroscan e di una ecografia addome superiore. Non vi sono attualmente dati scientifici a supporto dell'esecuzione di uno screening ecografico semestrale per lo sviluppo di HCC in questa categoria di pazienti.

→ I pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (sindrome crioglobulinemica, malattie linfoproliferative, nefropatia ecc.), indipendentemente dalla presenza di cofattori di danno epatico, necessitano di periodico controllo specialistico ambulatoriale.

Strategie da adottare in caso di incremento dei valori di transaminasi dopo l'ottenimento della SVR

→ In tutti i pazienti che presentano un incremento dei valori di transaminasi dopo aver ottenuto la SVR è consigliabile effettuare un test (real-time PCR) per la determinazione di HCV RNA, al fine di documentare una possibile reinfezione da parte del virus. In caso di negatività di HCV RNA la reinfezione è esclusa e pertanto devono essere cercate altre cause di incremento delle transaminasi.

→ Nei pazienti che ottengono la SVR ma presentano fattori di rischio noti per una reinfezione da HCV (es. utilizzatori di sostanze, comportamenti ad alto rischio) è consigliabile eseguire una volta l'anno il controllo dell'HCV RNA sierico (real-time PCR), al fine di escludere una reinfezione, indipendentemente dalla presenza e gravità del danno epatico.

Sorveglianza dei pazienti con crioglobulinemia mista HCV correlata

Recenti dati dimostrano che la sindrome crioglobulinemica e la produzione di crioglobuline possono persistere in almeno il 25% dei pazienti con vasculite crioglobulinemica HCV correlata a due anni dall'eliminazione dell'HCV mediante DAAs. È inoltre dimostrato che in questi pazienti si è resa necessaria una terapia con Rituximab e/o con altri farmaci immunosoppressivi anche successivamente all'eliminazione del virus. Come è noto, una crioglobulinemia di tipo secondo può essere prodromica di una malattia linfomatosa. Il permanere in un numero elevato di casi di una linfoproliferazione crioglobulino-produttore e di sintomatologia clinica impone la sorveglianza di tali pazienti mediante la determinazione periodica di criocrito, C4, Fattore reumatoide e valutazione della funzionalità renale. Non è ancora definibile quanto a lungo debba essere protratta la sorveglianza.



Bibliografia

- Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Assessing long-term treatment efficacy in chronic hepatitis B and C: between evidence and common sense. *J Hepatol*. 2012;57(6):1326-35.
- A I S F Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia. Aggiornamento del 14 Dicembre 2020.
- Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, Valvano MR, Grattagliano I, Ippolito AM, Grossi A, Brancaccio G, Coco C, Russello M, Smedile A, Petrini E, Martini S, Gaeta GB, Rizzetto M. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas. *Eur J Intern Med*. 2018;53:79-84.
- de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743-52.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-1218.
- Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini FS, Marcellusi A. Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy. *PLoS One*. 2019 Oct 31;14(10):e0223668.
- Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, Lobello S, Babudieri S, Roscini AS, Merolla R, Marrocco W, Craxì A. Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: A mathematical model by route of transmission and fibrosis progression. *Epidemics*. 2021 Mar;34:100442.
- Morisco F, Loperto I, Stroffolini T, Lombardo FL, Cossiga V, Guarino M, De Feo A, Caporaso N. Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in southern Italy: Tail of a cohort infected in past decades. *J Med Virol*. 2017;89(2):291-297.
- Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, Cammà C. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2016;150(1):145-155.
- Spada E, Marcantonio C, Vescio MF, Marascio N, Villano U, Pisani G, Tritarelli E, Bruni R, Barreca GS, Torti C, Matera G, Liberto MC, Focà A, Pezzotti P, Ciccagliione AR; Viral Hepatitis ISS-UNICZ study group. Changing epidemiology of hepatitis C in Italy: a population-based survey in a historically high endemic area. *Minerva Med*. 2021 Apr 29.
- Spada E, Mele A, Mariano A, Zuccaro O, Tosti ME; SEIEVA collaborating group. Risk factors for and incidence of acute hepatitis C after the achievement of blood supply safety in Italy: results from the national surveillance system. *J Med Virol*. 2013;85(3):433-40.
- Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1451-1466.
- The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; published online Feb 15.
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
- WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. July 2018.
- WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016.
- WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. February 2017.



Componenti del Gruppo di lavoro

Prof. Aghemo Alessio, Prof. Babudieri Sergio, Prof. Caporaso Nicola, Dott. Caroleo Benedetto, Dott. Carvelli Graziano, Dott.ssa Cattelan Annamaria, Dott.ssa Ciccaglione Anna Rita, Sig. Conforti Massimiliano, Dott.ssa Elke Maria Erne, Prof. Galli Massimo, Sig. Gardini Ivan, Prof. Gasbarrini Antonio, Dott.ssa Loreta Kondili, Prof. Icardi Giancarlo, Dott. Maraglino Francesco, Prof. Martinelli Domenico, Dott. Masullo Maurizio, Dott.ssa Montilla Simona, Dott. Nava Felice Alfonso, Prof. Petta Salvatore, Prof. Puoti Massimo, Prof.ssa Romanò Luisa, Dott.ssa Valle Sabrina, Dott. Voller Fabio.



Allegato 1

Indicatori per il monitoraggio e la verifica dell'implementazione dei PDTA per l'infezione da HCV

1. Numero di pazienti HCVA b positivi testati per HCV RNA/Numero di pazienti HCVA b positivi;
2. Numero di pazienti HCV RNA positivi con genotipo HCV/Numero di pazienti HCV RNA positivi;
3. Numero di pazienti HCV RNA positivi sottoposti a trattamento/Totale pazienti HCV RNA positivi valutati presso una struttura sanitaria e/o da un operatore sanitario (es. SerD, carcere, MMG, ospedale) stratificati per: non cirrosi, cirrosi compensata (Child Pugh A score 5 e 6), cirrosi scompensata (Child Pugh B);
4. Numero di pazienti con epatite cronica da HCV con valutazione delle seguenti complicanze, coinfezioni e comorbidità: diabete, crioglobulinemia, nefropatia, epatite autoimmune, malattia metabolica del fegato, infezione da HIV, infezione da HBV/Numero totale pazienti con infezione da HCV valutati da una struttura sanitaria/operatore sanitario;
5. Numero di pazienti con diagnosi di cirrosi in follow-up semestrale con ecografia e Alfafetoproteina/Numero totale di pazienti con diagnosi di cirrosi valutati presso una struttura sanitaria/operatore sanitario;
6. Numero di pazienti con infezione da HCV con conta piastrinica (PLT) <150.000 e/o Stiffness >20 KPa in follow-up endoscopico per varici esofagee/Numero di pazienti con infezione da HCV con PLT <150.000 e/o Stiffness >20 KPa;
7. Numero di pazienti senza cirrosi con SVR12/Numero di pazienti senza cirrosi che hanno iniziato il trattamento (distribuzione di almeno una scatola di farmaco) stratificati per HCV G3 vs non 3 e precedente terapia con DAAs;
8. Numero di pazienti con cirrosi compensata con SVR12/Numero di pazienti con cirrosi compensata che hanno iniziato il trattamento (distribuzione di almeno una scatola di farmaco) stratificati per HCV G3 vs non 3 e precedente terapia con DAAs;
9. Numero di pazienti con cirrosi scompensata con SVR12/Numero di pazienti con cirrosi scompensata che hanno iniziato il trattamento (distribuzione di almeno una scatola di farmaco) stratificati per HCV G3 vs non 3 e precedente terapia con DAAs;
10. Numero di pazienti con cirrosi scompensata Child B o C o con HCC nei criteri di Milano di età <65 anni inviati a valutazione presso centro trapianti/Numero di pazienti con cirrosi scompensata Child B o C o con HCC nei criteri di Milano di età <65 anni;
11. Numero di pazienti senza SVR12 dopo terapia con DAAs per cui è stata eseguita la determinazione del genotipo HCV e la valutazione della sequenza virale nelle regioni NS3, NS5a, NS5b/Numero totale di pazienti senza SVR12 dopo terapia con DAAs.

