

Linee di indirizzo per l'identificazione, l'inquadramento clinico e l'invio al trattamento farmacologico dei pazienti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)

Matrice delle revisioni					
Revisione	Data	Descrizione / Tipo modifica	Redatta da	Verificata da	Approvata da
00	22/02/2021	Emissione	<i>Luigi Canciani</i> <i>Saveria Crocè</i> <i>Federica D'Aurizio</i> <i>Giulio Menegazzi</i> <i>Paola Rossi</i> <i>Pierluigi Toniutto</i>	Saveria Crocè	Maurizio Andreatti
01					
02					

Firma digitale delle revisioni del documento.

Revisione n./data	Firma per redazione	Firma per verifica	Firma per approvazione
00 Del			
01 Del			
02 Del			

L'aggiornamento e le modifiche al presente documento avverranno su indicazione del gruppo di redazione ed in accordo con il Coordinatore SOC reti cliniche ARCS

Metodologia di lavoro

Per l'elaborazione di questo documento ci si è avvalsi del supporto metodologico fornito dal documento [European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018](#) e del documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo studio del fegato per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia (www.webaisf.org) versione redatta il 14.12.2020.

Il documento, elaborato in linea con le indicazioni presenti nel documento ["Modello per la gestione delle reti cliniche di patologia"](#) di ARCS, individua precisi obiettivi per la realizzazione di programmi di screening e di indirizzo alla terapia per l'epatite cronica da HCV che coinvolgono sia la componente clinica che quella di laboratorio. Questi obiettivi risultano in completo accordo ed anticipano quanto suggerito sia dal recente documento emanato dal Ministero ed approvato nella seduta del [17 dicembre 2020 dalla Conferenza Stato-Regioni \(Repertorio atto n. 226/CSR\)](#), che illustra la necessità di eseguire programmi di screening e di facilitazione per l'avvio alla terapia per l'epatite da HCV, con l'intento di ottenere l'eliminazione della infezione entro il 2030, come stabilito dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, che dal Piano Nazionale Prevenzione 2020-2025, recepito dalla Regione Friuli Venezia Giulia con DGR n. 27 del 15 gennaio 2021.

Il processo di elaborazione delle Linee di indirizzo ha tenuto conto di alcune fasi:

1. *individuazione del gruppo di esperti multiprofessionale e multispecialistico;*
2. *ricerca della letteratura scientifica di riferimento;*
3. *valutazione delle prove scientifiche raccolte in base al sistema di grading presente nelle LG adottate;*

Nel documento è assente la presenza di sponsor commerciali. La sua stesura ed implementazione risponde ai mandati istituzionali regionali.

A cura della Rete clinica regionale per le gravi insufficienze d'organo e trapianti: filiera fegato

Redazione del documento

<i>Luigi Canciani</i>	<i>ASUFC- Distretto di Udine</i>
<i>Saveria Crocè</i>	<i>ASUGI - Clinica patologie del fegato</i>
<i>Federica D'Aurizio</i>	<i>ASUFC- Istituto di Patologia Clinica-Laboratorio Unico Interaziendale</i>
<i>Giulio Menegazzi</i>	<i>ARCS- SC Gestione Prestazioni Sanitarie</i>
<i>Paola Rossi</i>	<i>DCS- Servizio farmaceutico</i>
<i>Pierluigi Toniutto</i>	<i>ASUFC- SOC Epatologia e Trapianti di Fegato</i>

Altri partecipanti

<i> Davide Bitetto</i>	<i>ASUFC- SOC Epatologia e Trapianti di Fegato</i>
<i> Novella Boscato</i>	<i>ASFO- SC Medicina interna</i>
<i> Nadia Cristan</i>	<i>ASUGI- Clinica patologie del fegato</i>
<i> Ilario Guardini</i>	<i>ASUFC- Distretto di Udine</i>
<i> Flora Masutti</i>	<i>ASUGI- Clinica patologie del fegato</i>
<i> Sonia Piemonte</i>	<i>ASUFC- SOC Epatologia e Trapianti di Fegato</i>
<i> Roberta Sabbion</i>	<i>ASFO- Dipartimento delle dipendenze</i>
<i> Giorgio Soardo</i>	<i>ASUFC- Clinica medica</i>
<i> Massimo Toffolo</i>	<i>ASFO- MMG Maniago</i>

Coordinatore Rete

<i>Saveria Crocè</i>	<i>ASUGI - Clinica patologie del fegato</i>
----------------------	---

Revisione

<i>Chiandetti Roberta</i>	<i>Azienda regionale di Coordinamento per la Salute ARCS – SC Reti Cliniche</i>
<i>Saveria Crocè</i>	<i>ASUGI - Clinica patologie del fegato</i>
<i>Pierluigi Toniutto</i>	<i>ASUFC- SOC Epatologia e Trapianti di Fegato</i>

Verifica ed Approvazione

Rete per la presa in carico dei pazienti con insufficienza d'organo e trapianti: filiera fegato
Andreotti Maurizio- Direttore Sanitario Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute – ARCS

Sommario

Abbreviazioni e acronimi in ordine di apparizione.....	7
Introduzione	8
Epidemiologia regionale dell'infezione da HCV	11
Scopo e campo di applicazione	12
Destinatari	12
Organizzazione Regionale	13
Identificazione, inquadramento clinico e invio al trattamento farmacologico dei pazienti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)	14
Popolazione sulla quale effettuare la ricerca dell'infezione da HCV	14
Benefici attesi della ricerca delle infezioni da HCV e del corretto indirizzamento al trattamento	14
Percorso per l'identificazione dei pazienti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C da parte del MMG	15
Modalità di invio allo specialista.....	1
SERD	3
Recapiti SERD in Regione	3
Gestione specialistica del paziente durante la terapia antivirale	4
Il follow-up	5
L'educazione terapeutica.....	5
Valutazione e promozione dei comportamenti protettivi e dell'aderenza attraverso l'educazione terapeutica	6
Matrice delle attività di identificazione, inquadramento clinico e invio al trattamento farmacologico dei pazienti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C	8
Indicatori	9
Allegati.....	10
Allegato 1 MMAS-4	10
Allegato 2 – Interventi motivazionali e di supporto nel paziente HCV candidato alla terapia antivirale con DAA	11
Allegato 3 – Principali interazioni farmacologiche tra i farmaci ad azione antivirale diretta e i comuni farmaci impiegati nella pratica clinica, suddivisi per categorie.	12
Proposta di scheda di segnalazione.....	17

Bibliografia..... 18

Abbreviazioni e acronimi in ordine di apparizione

HCV: virus dell'epatite C

HCC: carcinoma epatocellulare primitivo

DAA: farmacia antivirali ad azione diretta

MMG: medico di medicina generale

PS: pronto soccorso

AdE: area di emergenza

PUA: punto unico di accesso

RSA: residenza sanitaria assistenziale

PLS: pediatra di libera scelta

ASUFC: azienda sanitaria universitaria Friuli centrale

ASUGI: azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina

PO: presidio ospedaliero

SerD: servizio ambulatoriale per le dipendenze

HBV: virus dell'epatite B

HIV: virus dell'immunodeficienza umana

HCVAb: anticorpi anti virus dell'epatite C

HCV-RNA: RNA del virus dell'epatite C

PCR: reazione polimerasica a catena

PACC: percorsi ambulatoriali complessi e coordinati

CUP: centro unico di prenotazione

PWID: soggetti dediti all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva

Introduzione

L'Italia è il paese Europeo con la più elevata prevalenza di infezione da virus dell'epatite C (HCV), con una media stimata del 2.6% e con una prevalenza superiore al 5% al sud, in pazienti con età superiore ai 65 anni^[1,2]. Ogni anno circa 10.000 decessi sono attribuibili all'infezione da HCV. Il carcinoma epatocellulare (HCC), di cui la cirrosi epatica da HCV rappresenta una delle cause principali, è responsabile ogni anno di circa 3000 decessi^[1-3]. Poiché la storia naturale della malattia epatica da HCV comporta lo sviluppo di cirrosi in un arco di tempo variabile tra uno e tre decenni dall'inizio dell'infezione e considerando che la diffusione del virus in Italia è iniziata tra gli anni cinquanta e sessanta, appare evidente che in questo momento sia massimo il numero di pazienti con malattia epatica avanzata e/o con HCC^[4].

Recentemente sono stati introdotti nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) specifici per il trattamento dell'infezione cronica HCV relata, dotati di elevatissima efficacia e di scarsi effetti collaterali. Questi farmaci hanno rivoluzionato l'approccio nei confronti del trattamento di questa patologia, consentendo di ottenerne la guarigione in una percentuale di oltre il 95% dei pazienti trattati^[5]. La guarigione dall'infezione si è associata alla riduzione della progressione della malattia epatica verso la cirrosi e lo scompenso clinico, alla riduzione dell'incidenza di HCC e ad una riduzione della mortalità non solo epato-correlata ma anche globale^[6,7].

In Italia il trattamento con DAA è ora disponibile per tutti i pazienti affetti da infezione cronica da HCV, indipendentemente dalla severità di malattia epatica e dalla presenza di comorbidità.

Questo ha permesso di sottoporre al trattamento antivirale con DAA 208.735 pazienti con malattia epatica HCV relata (Aggiornamento dati registri AIFA DAAs - Epatite C cronica del 18/05/2020 - All.5). In Friuli Venezia Giulia, da febbraio 2015 a dicembre 2020, sono stati sottoposti al trattamento antivirale 3606 pazienti (Figura 1 e 2).

Trattamenti HCV avviati in FVG

Da febbraio 2015 a dicembre 2020 → **3606** pazienti
di cui: **11,3%** nel 2015; il **8,6%** nel 2016; il **21,5%** nel 2017, **26,3%** nel 2018, **21%** nel 2019 e **11,2%** nel 2020 (gen-dic)
Da aprile 2017 a dicembre 2020 → avviati al trattamento **2811** pazienti

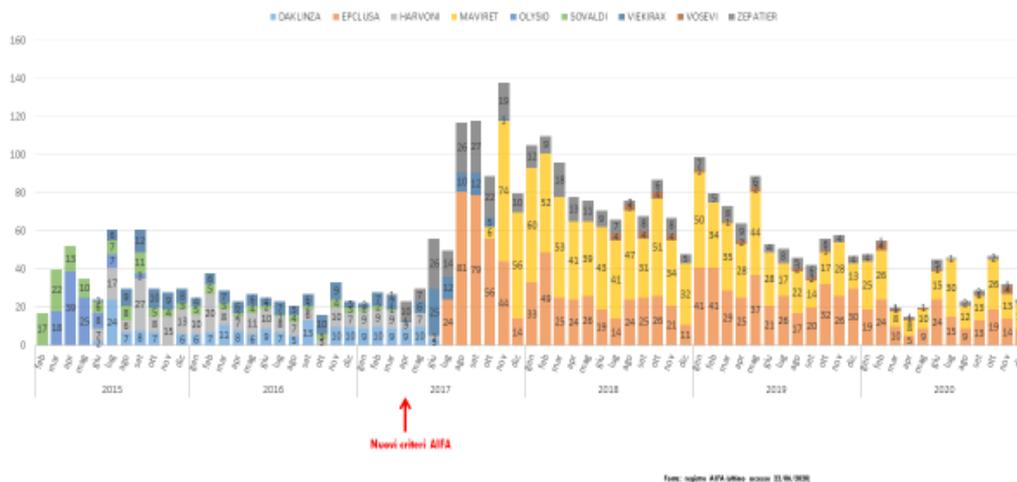


Figura 1

Trattamenti HCV avviati in FVG

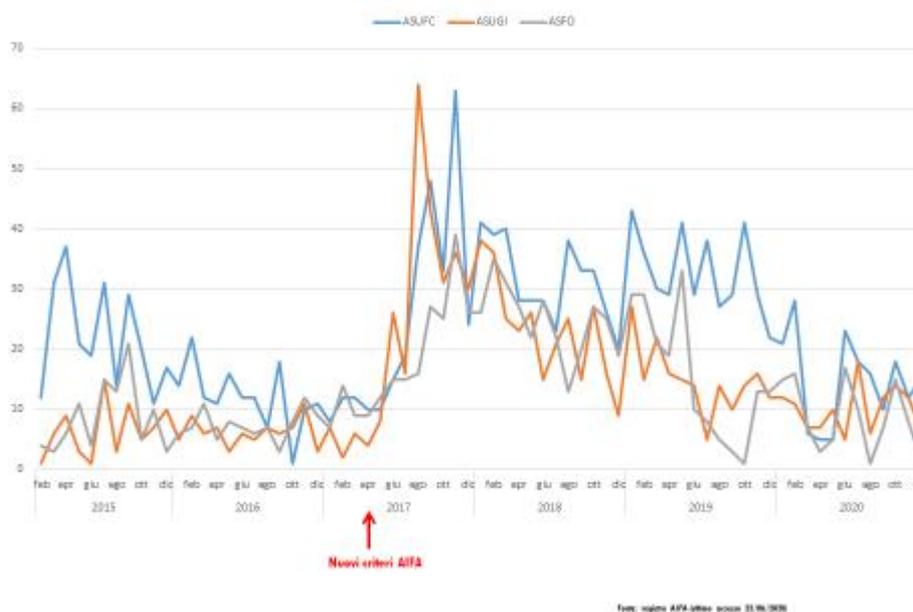


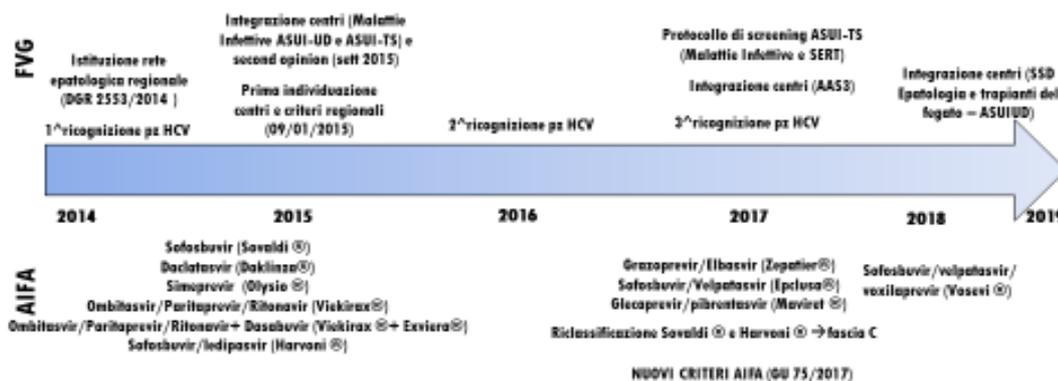
Figura 2

ARCS Azienda di Coordinamento per la Salute

Sede legale Udine – Via Pozzuolo 330 Tel.: + 39 0432/1438010
P. IVA/C.F. 02948180308 PEC: arcs@certsanita.fvg.it

Sulla base di questo scenario nazionale, è giustificato fornire al Medico di Medicina Generale (MMG) ed al Pediatra di Libera Scelta (PLS) gli strumenti per la corretta identificazione e l'inquadramento clinico del paziente HCV positivo, al quale segua un chiaro e razionale percorso di invio allo specialista epatologo per la presa in carico nel processo di cura e di eventuale follow-up. Queste strategie sono già in essere in alcuni paesi Europei quali la Francia, il Portogallo, l'Olanda e la Scozia^[8].

HCV in Friuli Venezia Giulia: bilancio assistenziale



Epidemiologia regionale dell'infezione da HCV

Non esistono in Regione FVG studi epidemiologici recenti che consentano la stima corretta della prevalenza dell'infezione da HCV. Risale al 2001 l'unico studio di popolazione (DIONYSOS) che ha documentato in un campione di pazienti residenti in Friuli Venezia Giulia una prevalenza di infezione da HCV del 3% e una incidenza del 1%^[9].

Considerando che le stime di prevalenza dell'infezione da HCV nel nord Italia sono comprese tra 1% e 1.5%, è possibile ipotizzare che nella nostra regione siano presenti un numero di pazienti con infezione compreso tra 12000 e 18000. Di questi pazienti è ipotizzabile che circa il 20% (circa 3000) non sia viremico, per cui la popolazione con positività per HCV-RNA potrebbe essere compresa tra 9000 e 14000 soggetti. E' ipotizzabile inoltre che una quota non trascurabile, maggiore del 50% dei casi, sia presente nella popolazione con una età >55-60 anni. Circa il 30% dei pazienti (4000) è stimato possa avere una infezione da HCV già nota, a fronte di circa 3000 pazienti che hanno già ricevuto il trattamento antivirale con DAA e di circa 800 pazienti che sono stati trattati in passato con terapia a base di interferone. E' possibile ipotizzare che vi siano ancora circa 500 pazienti con infezione da HCV nota che non hanno ancora ricevuto il trattamento con DAA. Le motivazioni del mancato avvio al trattamento di questi pazienti possono essere spiegate da una lista di attesa ancora presente nei vari centri prescrittori, dalla presenza di comorbidità importanti che rendano il trattamento antivirale o non praticabile o dilazionabile in un prossimo futuro. Considerando la riserva di pazienti con infezione nota che non hanno ancora ricevuto un trattamento e i pazienti presunti essere viremici ma con infezione non nota, la stima numerica è compresa tra 5000 e 10000 soggetti. Poiché una quota importante delle infezioni è presente nelle fasce di età più anziana, nelle quali la presenza di comorbidità anche severe, potrebbe non consentire o non rendere realmente utile un trattamento antivirale per l'infezione da HCV in una percentuale stimata del 20% di pazienti, il numero di soggetti potenzialmente candidabili alla terapia antivirale nella regione Friuli Venezia Giulia potrebbe essere compreso tra 4000 e 8000. I dati di trattamento farmacologico attuale (All 5) suddividono la popolazione come in figura 3

Distribuzione dei trattamenti avviati per genere ed età dei pazienti
dato al 31.12.2019

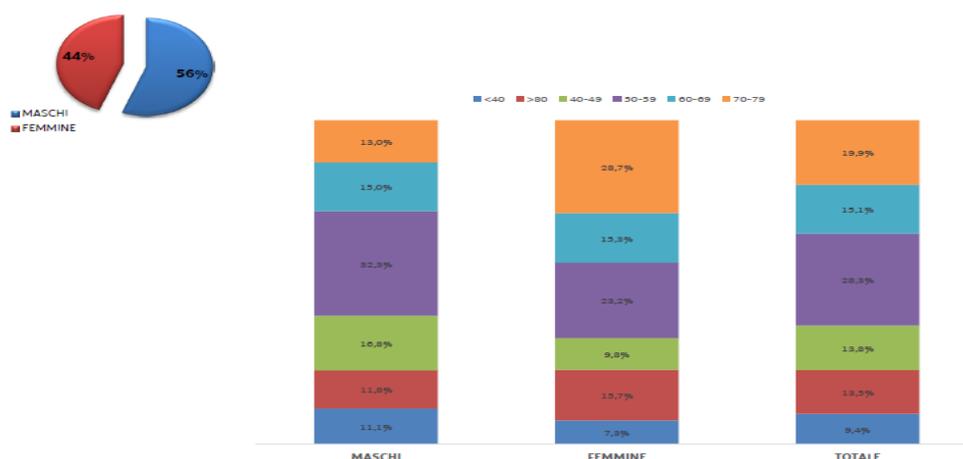


Fig.3

Scopo e campo di applicazione

In questa fase storica appare di particolare importanza focalizzare l'attenzione sulle strategie da adottare per effettuare la diagnosi di infezione da HCV in pazienti non ancora noti, al fine di poter pianificare un loro corretto inquadramento clinico e un loro invio alla terapia antivirale. Il coinvolgimento del MMG/PLS, con il quale condividere questo processo, è cruciale poiché è dagli ambulatori di medicina generale che ci si aspetta il maggior numero di nuove diagnosi di infezione da HCV. I contenuti delle Linee di indirizzo regionali sulla gestione del paziente con alterazione dei test di funzione epatica rappresenta il documento di riferimento essenziale dal quale partire. Il documento ha illustrato un algoritmo ragionato affinché il MMG/PLS possa avvalersi degli strumenti corretti per effettuare una diagnostica differenziale di primo livello nel paziente che presenta una alterazione dei test di funzionalità epatica. In questa categoria di pazienti viene chiaramente indicata la necessità di effettuare anche la ricerca dell'infezione da HCV in maniera sistematica.

Lo scopo del presente documento è quello di fornire i dettagli per come individuare nel modo corretto i pazienti con una infezione da HCV e di come inviarli al trattamento farmacologico allo specialista epatologo, mediante un percorso di rapida e semplice presa in carico del paziente. Il documento affronta inoltre le modalità di gestione condivisa del paziente HCV positivo guarito dalla infezione tra MMG e specialista epatologo.

Destinatari

I destinatari del documento sono il personale sanitario (medico e infermieristico) degli Enti Sanitari della Regione Friuli Venezia Giulia ed in particolare delle:

- Strutture Operative delle Aziende della rete epatologica: Presidi Ospedalieri Cattinara e Maggiore di Trieste, Santa Maria della Misericordia di Udine e Santa Maria degli Angeli di Pordenone con relative Terapie Intensive, Medicine Interne, Reparti specialistici, Radiologie e Radiologie Interventistiche, Gastroenterologie, Farmacia, Medicina Trasmfusionale, Laboratorio Analisi Cliniche.
- Strutture Operative degli Ospedali di rete regionale: PS e AdE, Medicina Generale, Chirurgia, Gastroenterologia, Reparti specialistici, Radiologia, Farmacia, Laboratorio Analisi Cliniche.
- Distretti sanitari della regione e strutture/attività afferenti: Punti Unici di Accesso (PUA), RSA, Assistenza Domiciliare Infermieristica/Riabilitativa.
- Dipartimenti di Prevenzione: Strutture di Igiene Pubblica.
- Strutture dei dipartimenti per le Dipendenze/Salute Mentale
- Direzioni Sanitarie delle Aziende per l'Assistenza Sanitaria.
- Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS).

Organizzazione Regionale

L'organizzazione regionale Hub e Spoke prevista per la gestione clinica dei pazienti con infezione da HCV è formata dai seguenti centri abilitati alla prescrizione dei DAA:

- Unità di Epatologia e Trapianti di Fegato – ASUFC
- Clinica di Medicina Interna – ASUFC
- Clinica di Malattie Infettive - ASUFC
- Clinica Patologie del Fegato – ASUGI
- Clinica di Malattie Infettive - ASUGI
- Medicina Interna – PO San Daniele
- Medicina Interna – PO Tolmezzo
- Medicina Interna – PO S. Maria degli Angeli- Pordenone

Le strutture indicate concorrono ad assicurare alle persone affette da patologia epatica HCV correlata, l'inquadramento nei percorsi diagnostico terapeutici ed assistenziali più appropriati al quadro clinico presente. Questo permette di assicurare omogeneità e facilità di accesso al trattamento ai pazienti su tutto il territorio regionale. L'ambito clinico ideale per la presa in carico e per il trattamento antivirale dei pazienti con malattia epatica HCV correlata non complicata risulta essere quello ambulatoriale.

Le strutture dei dipartimenti per le dipendenze (SerD) collaborano con i MMG/PLS nella fase di identificazione precoce di problematiche epatiche nei soggetti in carico e promuovono l'esecuzione dello screening sistematico per la ricerca di HCV. Ulteriori compiti dei SerD sono quelli della prevenzione primaria e della promozione della salute nei soggetti con dipendenza da alcol e/o da altre sostanze psicoattive e della riabilitazione e reinserimento sociale dei pazienti.

Identificazione, inquadramento clinico e invio al trattamento farmacologico dei pazienti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)

Popolazione sulla quale effettuare la ricerca dell'infezione da HCV

Accanto ai pazienti che presentano una alterazione dei test di funzione epatica, le caratteristiche di trasmissione dell'infezione da HCV, giustificano la sua ricerca anche su pazienti che presentano fattori di rischio per aver contratto l'infezione.

Le principali popolazioni di pazienti che presentano questi fattori di rischio sono le seguenti:

- Pazienti di entrambi i sessi con età compresa tra 50 e 80 anni
- Tossicodipendenti (attivi o che lo siano stati in passato)
- Emodializzati
- Persone sottoposte a procedure invasive mediche, odontoiatriche o estetiche (tatuaggi) in ambienti a basso standard di sterilizzazione dello strumentario
- Personale sanitario
- Emofilici o persone emotrasfuse che abbiano ricevuto emoderivati
- Familiari e partner sessuali di soggetti con infezione da HBV/HCV
- Bambini nati da madri con infezione da HBV o HCV
- Soggetti con infezione da HIV
- Soggetti con comportamenti sessuali a rischio
- Immigrati provenienti da aree ad alta endemia di infezione da HCV (Egitto, Pakistan, Afghanistan, Medio Oriente)
- detenuti
- Donne in gravidanza

Benefici attesi della ricerca delle infezioni da HCV e del corretto indirizzamento al trattamento

Una frequente critica che viene posta alla raccomandazione di identificare e trattare sistematicamente tutti i pazienti con infezione da HCV è se a questa si associ un reale beneficio in termini di salute. Questo aspetto riveste una maggiore rilevanza soprattutto in popolazioni di pazienti completamente asintomatici e con minimo movimento delle transaminasi oppure in pazienti con numerose comorbidità o di età avanzata.

Molti studi condotti in Europa e in altri paesi hanno dimostrato in modo incontrovertibile che l'infezione da HCV non è solo causa di malattia epatica ma condiziona il decorso, in molti modelli con ruolo concausale, di numerose malattie extraepatiche. Tra queste, le più frequenti sono il diabete mellito, l'insufficienza renale, le patologie cardiovascolari e le patologie linfoproliferative^[10]. La maggior parte di queste patologie sono tipiche dell'età adulto-anziana e sono riconosciute essere una causa importante di morbidità e mortalità. La documentata associazione

tra infezione da HCV e malattie extraepatiche con alto impatto in termini di morbilità e mortalità nella popolazione adulto anziana, rende giustificato pertanto non escludere queste tipologie di pazienti dallo screening per la ricerca dell'infezione. Il successivo quesito è se il trattamento dell'infezione da HCV possa modificare la storia naturale e l'impatto sulla mortalità causata dalle manifestazioni extraepatiche dell'infezione.

Tutti gli studi più recenti che hanno avuto come end point l'impatto della terapia con DAA sulla mortalità, hanno chiaramente dimostrato che la guarigione dall'infezione da HCV si è associata ad una riduzione significativa della mortalità non solo epato-correlata ma anche a quella per cause extraepatiche. Di particolare interesse è la dimostrazione che i benefici della guarigione dall'infezione da HCV si traducono anche in un miglioramento clinico delle patologie cardiovascolari, renali e del controllo metabolico del diabete^[11-14]. Queste osservazioni, ormai concordi nella letteratura internazionale, confermano l'utilità di ricercare e guarire l'infezione da HCV anche nei pazienti adulto-anziani con comorbidità.

Per quanto riguarda i pazienti di età più giovane, nei quali è maggiormente probabile l'assenza di comorbidità e la presenza di una malattia epatica con un basso grado di fibrosi, un recente studio dell'Istituto Superiore della Sanità, effettuato su un campione di oltre 8000 pazienti italiani con infezione cronica da HCV, ha confermato che il rapporto costo/beneficio clinico della terapia con DAA risulta essere estremamente favorevole, tale da raccomandare la ricerca dell'infezione e il trattamento antivirale sistematico anche dei pazienti che presentano una malattia epatica lieve^[15,16].

[Percorso per l'identificazione dei pazienti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C da parte del MMG](#)

L'identificazione del paziente HCV positivo prevede in prima battuta l'esecuzione del dosaggio nel siero/plasma degli anticorpi anti HCV (HCVAb)^[5]. Esistono anche test rapidi per la determinazione di HCVAb che possono essere eseguiti sulla saliva, tuttavia questi test non sono attualmente compresi tra quelli eseguibili presso il Servizio Sanitario Nazionale.

Poiché il test HCVAb è dotato di elevatissima sensibilità, la sua negatività si associa alla sicura assenza di infezione. Esistono poche eccezioni a questa regola generale, rappresentate dalla possibilità che il test sia negativo a fronte di una infezione da HCV molto recente (entro un semestre dall'esecuzione del test HCVAb) o nel caso in cui il paziente presenti una severa immuno-depressione genetica o acquisita, che impedisce lo sviluppo degli anticorpi. Il risultato positivo del test HCVAb identifica il paziente che ha avuto un contatto con il virus HCV. Nei pazienti che risultano positivi al test HCVAb, il passo successivo è quello di valutare se sia presente una infezione attiva da HCV oppure una pregressa infezione, guarita spontaneamente, come avviene in circa il 20% dei pazienti^[17].

La modalità per identificare una infezione attiva da HCV nel paziente HCVAb positivo è quella di dosare il HCV-RNA nel siero/plasma, mediante l'utilizzo di una metodica ultrasensibile di reazione polimerasica a catena (PCR)^[18]. Al fine di semplificare il percorso, la ricerca del HCV-RNA e la determinazione del genotipo virale di HCV verranno eseguiti in automatico dal laboratorio, in caso di positività per HCVAb. Per poter avviare questo percorso automatico il MMG richiederà al laboratorio, con una unica impegnativa, il test HCV Reflex denominato:

ARCS Azienda di Coordinamento per la Salute

“VALUTAZIONE INIZIALE REFLEX per SOSPETTO HCV”. Il test prevede l'esecuzione della ricerca degli anticorpi anti-HCV e, se positivi, in automatico l'analisi quantitativa del HCV-RNA e la tipizzazione genomica.

La positività di HCV-RNA nel siero/plasma del paziente, a qualunque concentrazione, identifica il paziente come affetto da infezione da HCV^[18]. La negatività di HCV-RNA nel siero/plasma del paziente positivo per HCVAb, identifica la spontanea guarigione dall'infezione o, in circa 1% dei casi, la falsa positività al test HCVAb^[5].

Il riscontro di un'infezione da 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 e quello di effettuare un *counseling* ragionato, per guidare il paziente ad una consapevole gestione del proprio problema. E' necessario a tale scopo:

spiegare come l'infezione non è necessariamente causa di malattia epatica severa. Qualora questa sia presente, illustrare quali sono i rischi evolutivi, la necessità di monitoraggio periodico e le possibilità terapeutiche di guarigione completa;

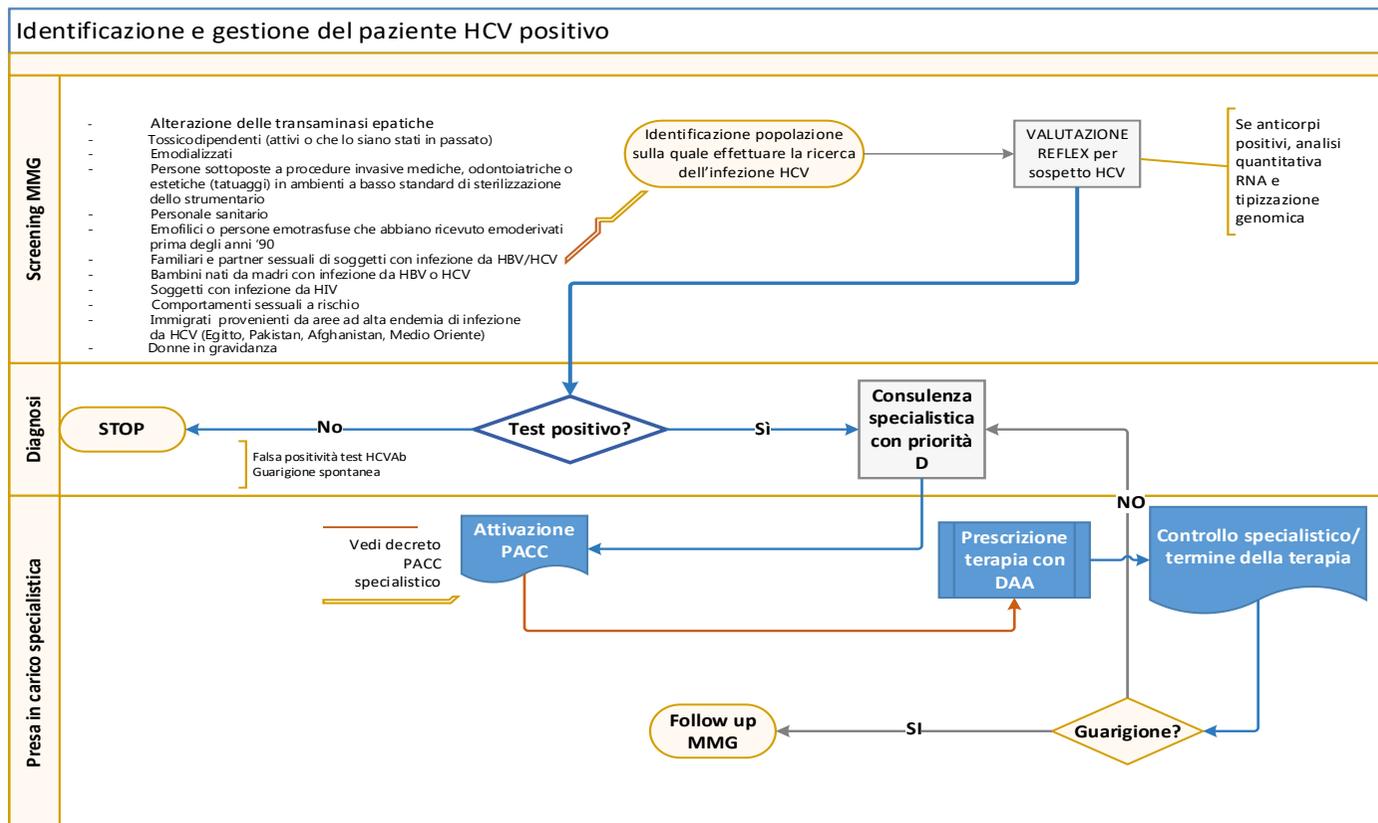
informare sui fattori che possono favorire una più rapida progressione della malattia, motivando il paziente, ove necessario, a modificare le abitudini alimentari e lo stile di vita;

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 coinvolgendo i familiari/conviventi. Prioritario è motivare il paziente all'astensione da tutte le bevande alcoliche ed 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 e 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).

Il percorso di identificazione e gestione del paziente HCV positivo viene riassunta in Figura 4

Fig.4 Identificazione e gestione del paziente HCV positivo



Modalità di invio allo specialista

Il paziente con documentata infezione cronica da HCV (positivo al test HCVAb e positivo al test HCV-RNA) che giunge al MMG con il risultato del test HCV-Reflex, viene inviato dal MMG allo specialista epatologo con una impegnativa con priorità D, recante il quesito: "paziente con documentata infezione cronica da HCV, per avvio alla terapia antivirale". E' auspicabile che il MMG contestualmente all'invio del paziente allo specialista epatologo trasmetta il suo *patient summary* al fascicolo sanitario elettronico (FSE), così da ottimizzare la circolarità delle informazioni. L'elenco dei centri abilitati alla prescrizione dei DAA in Friuli Venezia Giulia è riportato nella Tabella 3.

Tab 3 Centri prescrittori

Centri prescrittori	Modalità di invio
ASUFC- Unità di Epatologia e trapianto di fegato Ambulatorio per la terapia delle epatiti virali	Appuntamento da fissare con codice di impegnativa in possesso del paziente, alla segreteria della Unità di Epatologia e Trapianto di Fegato, tel. 0432 552636 dalle ore 8:30 alle ore 12:00 dal lunedì al venerdì
ASUFC- Malattie Infettive	Appuntamento da fissare al CUP con impegnativa dell'inviante
ASUFC- Clinica di Medicina Interna - Ambulatorio di Epatologia.	Appuntamento da fissare con codice di impegnativa in possesso del paziente, alla segreteria della Clinica Medica, tel. 0432 559801 dalle ore 8:30 alle ore 13:00 dal lunedì al venerdì.
ASUFC- PO San Daniele- Medicina interna	Appuntamento da fissare al CUP con impegnativa dell'inviante
ASUFC- PO Tolmezzo- Medicina Interna	Appuntamento da fissare al CUP con impegnativa dell'inviante Per casi urgenti 0433 488389
ASUGI- Clinica malattie del Fegato	Appuntamento da fissare al CUP con impegnativa dell'inviante Per casi urgenti 040 3994044, fax 040 3994226 Mail cpf@asugi.sanita.fvg.it
ASUGI- Malattie Infettive	Appuntamento da fissare al CUP con impegnativa dell'inviante Per casi urgenti con segreteria telefonica h/24 040 3992363
ASFO- Medicina Interna	Appuntamento da fissare al CUP con impegnativa dell'inviante

Lo specialista epatologo redigerà l'esenzione per patologia e prescriverà gli ulteriori accertamenti di laboratorio e gli esami strumentali ritenuti necessari, fornendo al paziente una data per una visita di controllo, al fine di valutare i risultati degli esami prescritti. In occasione della visita di controllo, al paziente verrà prescritta la terapia antivirale con i DAA.

Coerentemente con l'attivazione della diagnostica reflex, la rete regionale ha predisposto l'attivazione di un PACC precostituito (Tab. 4), che lo specialista attiverà, quando inserito a nomenclatore, secondo le specifiche cliniche e integrandolo se necessario, in base a specifiche motivazioni riscontrate nel singolo paziente.

Tab. 4. Elenco degli esami previsti nel PACC

91.18.5	Virus epatite B [HBV] antigene HbsAg
91.17.5	Virus epatite B [HBV] anticorpi HbcAg
90.27.1	Glucosio [S/P/U/dU/La/LPr]
90.62.2	Emocromo: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV.; F.L.
90.16.3	Creatinina [S/P/U/dU/La/LPr]
90.10.4	Bilirubina totale reflex
90.09.2	Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]
90.04.5	Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT) [S]
90.25.5	Gamma Glutamil Transpeptidasi (gamma GT) [S/U]
90.23.5	Fosfatasi alcalina
90.38.4	Proteine (elettroforesi delle) [S/LCR]
90.4431	Urine esame chimico fisico e microscopico
90.75.4	Tempo di protrombina (PT)
88.74.1	Ecografia dell'addome superiore*

* "ecografia epato-splenica" già inserita nel prescrivibile sui sistemi CUP

SERD

I consumatori di sostanze per via endovenosa (i cosiddetti PWID – People Who Injecting Drugs) rappresentano un ampio bacino dell'infezione da HCV e lo scambio di siringhe infette è il fattore di rischio più importante nella trasmissione virale. Si stima che il 23% delle nuove infezioni sia ascrivibile all'uso endovenoso di sostanze tossicomaniogene. La prevalenza del virus in questa popolazione è di circa il 70%, contro il 3% della popolazione generale.

Prevedere percorsi semplificati, il più possibile nei luoghi di cura abituali delle persone, dove esiste già una relazione consolidata tra curante e paziente, migliora l'adesione e gli esiti della terapia e può abbreviare il tempo tra la diagnosi e l'inizio del trattamento. Interventi personalizzati e flessibili di *Linkage to Care* sono indispensabili per incrementare l'aderenza al trattamento, la motivazione al cambiamento dello stile di vita e la prevenzione delle reinfezioni e della trasmissione. (vedi All.)

Nella Regione Friuli Venezia Giulia sono presenti 11 Servizi per le Dipendenze (Ser.D.) che si occupano delle attività di prevenzione, cura e riabilitazione dei soggetti affetti da dipendenza da sostanze illecite (tossicodipendenti) e lecite (alcolisti, tabagisti), nonché da forme di dipendenza da altre cause (gioco d'azzardo, ecc.).

I SerD si fanno carico inoltre del monitoraggio dello stato di salute delle persone detenute nelle carceri che comprende lo screening per la ricerca dell'infezione da HCV. In caso di positività, il SerD attiva la procedura per l'avvio della terapia antivirale o direttamente presso il carcere o tramite l'invio del paziente allo specialista epatologo con le medesime modalità previste per il MMG/PLS. Durante il ciclo di trattamento la persona può essere trasferita ad altro istituto o scarcerata. Nel trasferimento viene trasmessa la documentazione sanitaria per la prosecuzione del trattamento. In caso di scarcerazione la persona viene educata a proseguire il trattamento farmacologico e informata in merito al follow-up. Viene inoltre garantita la consegna diretta dell'eventuale rimanenza del farmaco antivirale.

Recapiti SERD in Regione

dipartimento.dipendenze@asufc.sanita.fvg.it

(dipartimento delle dipendenze di Udine)

ddd@asufc.sanita.fvg.it

(dipartimento delle dipendenze dell' Alto e Medio Friuli)

sert.lat@asufc.sanita.fvg.it

(dipartimento delle dipendenze della Bassa Friulana)

segr.sert@asugi.sanita.fvg.it

(dipartimento dipendenze di Trieste)

socdip@asugi.sanita.fvg.it

(dipartimento dipendenze di Gorizia)

sertmn@asugi.sanita.fvg.it

(dipartimento dipendenze di Monfalcone)

Gestione specialistica del paziente durante la terapia antivirale

Ogni 4 settimane, per tutta la durata del trattamento (dalle 8 alle 12 settimane) il paziente sarà riconvocato presso l'ambulatorio epatologico, non necessariamente per una visita, al fine di rinnovare la ricetta per la fornitura mensile dei farmaci antivirali. Poiché negli studi registrativi il profilo di tollerabilità dei DAA è sovrapponibile al placebo, non sono attesi effetti collaterali di particolare importanza. La comparsa di sintomi o segni di patologia durante l'assunzione dei DAA viene valutata inizialmente dal MMG e, in caso di dubbi diagnostici, il MMG contatta lo specialista con le medesime modalità concordate per l'invio del paziente per l'inizio della terapia antivirale. In questa circostanza potrà essere prevista, quando formalmente attivata a livello regionale, l'esecuzione di una televisita da parte dello specialista.

In caso di sintomi o segni di patologia di particolare severità, ancorché non correlabili all'uso dei DAA, nei giorni festivi o nelle fasce orarie notturne, il paziente deve rivolgersi al Pronto Soccorso dell'Ospedale più vicino.

Un elemento importante che il MMG si può trovare a gestire è l'interazione farmacologica tra i DAA e altri farmaci che il paziente assume. Questo aspetto verrà attentamente valutato dallo specialista, al momento dell'inizio della terapia antivirale. Qualora vi fossero interazioni farmacologiche importanti, lo specialista modificherà/sospenderà per la durata del trattamento antivirale i farmaci assunti dal paziente che presentano importanti interazioni farmacologiche con i DAA, con farmaci ad uguale effetto terapeutico privi di interazioni.

Il coinvolgimento del MMG nella gestione delle interazioni farmacologiche dei DAA, si potrà porre in caso di necessità di introdurre nuove terapie rispetto a quelle esistenti. Al fine di agevolare il compito del MMG nella scelta di farmaci privi di interazioni farmacologiche con i DAA, si consiglia di utilizzare un esteso ed esaustivo database dedicato a questa problematica, presente al sito web: www.hep-druginteractions.org

Per ulteriore praticità, nell'allegato 4, vengono riportate, in forma tabellare, le principali interazioni tra i DAA e i più comuni farmaci impiegati nella pratica clinica.

La valutazione della efficacia della terapia viene effettuata normalmente al termine della stessa (8-12 settimane) e dopo ulteriori 12 settimane, mediante il dosaggio di HCV-RNA nel siero/plasma del paziente. La negatività di HCV-RNA alla settimana 12 dal termine della terapia antivirale identifica il paziente come guarito dall'infezione da HCV^[5]. In alcuni casi particolari può essere suggerito un ulteriore controllo del HCV-RNA a 24 settimane dalla fine della terapia antivirale prima di definire con certezza l'ottenimento della guarigione definitiva dall'infezione.

Una volta verificata, a cura dello specialista, la guarigione dall'infezione da HCV, il paziente ritorna in carico al MMG. E' importante sottolineare come anche a fronte della guarigione dall'infezione da HCV, la positività per HCVAb permane per sempre e NON conferisce immunità protettiva nei confronti di una possibile reinfezione. Per queste motivazioni, nei pazienti a rischio di reinfezione (ad esempio PWID e omosessuali maschi attivi) è consigliabile che il MMG effettui una rivalutazione del HCV-RNA a cadenza annuale o in caso di incremento dei valori delle transaminasi.

Il follow-up

Il *follow-up* è un momento cardine nell'iter dei pazienti con problematiche epatologiche perché rafforza l'alleanza terapeutica alla base di un programma educativo e terapeutico efficace. Gli obiettivi del *follow-up* sono rappresentati dalla necessità di monitorare la performance status del paziente, intercettare precocemente una progressione della severità della malattia epatica e/o lo sviluppo di HCC e individuare eventuali recidive di comportamenti non salutari.

Osservazioni prospettiche di lungo termine hanno dimostrato che la guarigione dall'infezione da HCV riduce significativamente l'attività infiammatoria all'interno del fegato, la progressione verso la fibrosi e lo sviluppo della cirrosi. Il rischio di sviluppare HCC è di fatto eliminato nei pazienti non cirrotici ed è ridotto nei pazienti con cirrosi^[19]. Lo specialista, identificherà il paziente che a fronte di una modesta severità della malattia epatica e all'assenza di ulteriori fattori di rischio per una reinfezione o per la progressione del danno epatico, può essere considerato come un paziente che non necessita più di un follow-up epatologico specifico.

Il paziente con malattia epatica avanzata, con fattori di rischio per una reinfezione da HCV o con presenza di importanti cofattori di danno epatico, richiederà il mantenimento di un follow-up laboratoristico e strumentale a cadenza semestrale e/o annuale, allo scopo di valutare lo sviluppo di una cirrosi epatica e delle sue complicanze tra le quali lo sviluppo di HCC^[5,20]. Questo follow-up è demandato al MMG, con invio allo specialista in caso di comparsa di elementi clinici, laboratoristici o di diagnostica per immagini che suggeriscano una progressione o una modifica del danno epatico.

L'educazione terapeutica

La presa in carico dei pazienti con malattie croniche del fegato deve prevedere non solo la cura della patologia e delle sue complicanze, ma anche l'educazione del paziente volta alla promozione di stili di vita salutari. Pertanto, l'educazione del paziente diventa elemento indispensabile per migliorare la qualità di vita e per intervenire in modo significativo sul decorso e la prognosi. L'infermiere professionale rappresenta la figura di riferimento per rendere operativa questa fase del percorso di presa in carico del paziente. Le abitudini di vita devono essere scelte consapevolmente ed occorre motivare i pazienti sia nella scelta iniziale del cambiamento che nelle fasi successive di mantenimento. Per questo l'avvio, sin dai primi stadi di malattia, di programmi di prevenzione e di gestione della malattia riveste una importanza primaria. Nell'ambito della presa in carico del paziente è indispensabile definire precocemente l'indicazione per l'inserimento in un percorso di Educazione Terapeutica. Un intervento educativo strutturato e personalizzato anche attraverso l'identificazione di strumenti e di adeguate strategie di aiuto, ha lo scopo di permettere al paziente e al *care giver* familiare di acquisire le conoscenze e abilità necessarie alla gestione dei rischi legati ad una eventuale evoluzione di malattia e per identificare precocemente situazioni che potrebbero trasformarsi in complicanze. La partecipazione attiva e consapevole alle scelte comportamentali e terapeutiche (*empowerment*) è indispensabile per garantire lo sviluppo ottimale delle proprie risorse personali, migliorare

l'aderenza al trattamento e la *compliance* del paziente. Le scale di misurazione applicate attraverso l'intervista diretta al paziente si sono dimostrate i migliori strumenti in grado di identificare i problemi di non aderenza. Una delle scale utilizzabili per valutare l'aderenza terapeutica è rappresentata dalla *Morisky Scale -MMAS Morisky Medication Adherence Scale*. (All1).

Valutazione e promozione dei comportamenti protettivi e dell'aderenza attraverso l'educazione terapeutica

Il raggiungimento degli obiettivi è subordinato all'applicazione di diversi comportamenti da parte dei professionisti ma risulta imprescindibile il lavoro di équipe attraverso incontri periodici tra gli operatori dei diversi *ambiti* di cura e l'applicazione del **WHO 5 "CS"**¹

Azioni (medico/infermiere)	Obiettivi
Valutazione dei rischi e inquadramento del paziente	Individuazione: <ul style="list-style-type: none"> - fattori di rischio - tempo/durata di esposizione ai fattori di rischio - sintomi e segni di malattia epatica avanzata (ittero, ascite, varici, encefalopatia epatica, astenia, prurito) - storia di eventuali precedenti trattamenti (tipo e durata del trattamento con farmaci farmaci antivirali) completati / non completati, aderenza non aderenza
Valutazione delle co-morbidità	Identificazione di eventuali patologie/dipendenze correlate <ul style="list-style-type: none"> - Diabete - obesità - dislipidemie - Anemia - insufficienza renale - HIV - HBV - Depressione - trapianto d'organo - malattie cerebro-vascolari - dipendenza da sostanze legali e non Invio a servizi specialistici territoriali se necessario
Valutazione della storia familiare di:	cirrosi, tumore epatico, dipendenze
Valutazione della storia sociale:	uso/abuso d'alcool presente e passato, uso di sostanze illegali
Valutazione dell'impatto sulla persona della comunicazione della positività o negatività della risposta del test	Riduzione dell'impatto negativo sulla qualità della vita legato alla paura di una patologia evolutiva e alla percezione di essere contagioso

¹ Box 16.1, "The 5 Cs" for hepatitis testing services-WHO Guidelines on Hepatitis B and C testing-NCBI Bookshelf: corretto consenso, corretta confidenzialità, corretto counseling, corretta diagnosi, corretta connessione

Offerta di informazioni: <ul style="list-style-type: none">✓ fornire materiale informativo✓ momenti di approfondimento diretti✓ fornire indicazioni su comportamenti protettivi	Acquisizione <ul style="list-style-type: none">- benefici dell'esecuzione del test (conoscenze della patologia, dei rischi infettivi, progressione malattia, inserimento in un protocollo terapia)- significato del test se positivo /negativo,- breve descrizione dei corretti comportamenti di prevenzione relativi alla trasmissione dell'infezione (norme generali)- acquisizione di comportamenti protettivi
--	---

Matrice delle attività di identificazione, inquadramento clinico e invio al trattamento farmacologico dei pazienti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C

Procedure/Attività	Ambito	Professionisti	Timing
Anamnesi epatologica per la precoce identificazione e/o lo screening, attraverso la ricerca degli anticorpi anti-HCV dei soggetti a rischio mediante HCV Reflex	Ambulatorio	MMG Medico SERD	Al 1° accesso in ambulatorio
Counseling su fattori di rischio	Ambulatorio - CAP-SERD	Équipe multiprofessionale (MMG-Infermiere-altre professionalità)	
Valutazione risultati degli esami e conferma della infezione cronica da HCV	Ambulatorio	MMG Medico SERD	Al 2° accesso in ambulatorio
Completamento della stadiazione della malattia: Certificazione dell'esenzione per patologia HCV Prescrizione esami di laboratorio e strumentali necessari	Ambulatorio specialistico	Specialista	Al 1° accesso del paziente
Prescrizione della terapia con DAA	Ambulatorio specialistico	Specialista	Al 2° accesso del paziente
Follow -up ambulatoriale	Ambulatorio specialistico	Équipe multiprofessionale (Specialista-Infermiere-altre professionalità)	
Reinvio del paziente guarito dall'infezione da HCV dallo specialista al MMG	Ambulatorio specialistico Ambulatorio MMG	Équipe multiprofessionale (Specialista-MMG-Infermiere-altre professionalità)	

Indicatori

Numero di visite per trattamento HCV effettuate nel rispetto della priorità D/numero totale di richieste ricevute per inizio trattamento HCV con priorità D.

- N° di trattamenti effettuati/ numero di pazienti inviati dal MMG con HCV reflex eseguito;
- N. di pazienti con HCV reflex eseguito inviati dal MMG allo specialista/numero di assistiti totali del MMG;
- N° di pazienti con HCV reflex positivo nei quali è stato effettuato il *counseling* sullo stile di vita salutare/numero totale di assistiti con HCV reflex positivo
- N° di pubblicazioni del patient summary sul FSE per ogni assistito con HCV reflex positivo inviato allo specialista epatologo/numero totale di assistiti con HCV reflex positivo.

Allegati

Allegato 1 MMAS-4

La versione italiana del MMAS-4 è basata su una serie di 4 semplici domande, con le seguenti possibilità di risposta: *SI (0 punti) – NO (1 punto)*. Il punteggio totale ottenuto permette di suddividere velocemente il campione analizzato in: alta (4 punti), media (2-3 punti) e bassa (0-1 punti) *aderenza terapeutica*. Le domande del MMAS-4 sono:

1. *Si è mai dimenticato di assumere i farmaci? SI (0)-NO (1)*
2. *È occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci? SI (0)-NO (1)*
3. *Quando si sente meglio, a volte, interrompe la terapia? SI (0)-NO (1)*
4. *Quando si sente peggio, a volte, interrompe la terapia? SI (0)-NO (1)*

Esiste anche una versione evoluta, denominata MMAS-8 che è basata su 8 domande, di cui le prime sette, come nella prima versione con le due varianti di risposta *SI (0 punti) – NO (1 punto)*, l'ultima invece con quattro varianti di risposta e conseguentemente di punteggio (*da 0 a 4 punti*).

Le possibili classi di aderenza terapeutica risultanti sono le seguenti:

1. *punteggio < 6 poco aderente;*
2. *punteggio da 6-8 mediamente aderente;*
3. *punteggio > 8 molto aderente.*

Sia il *MMAS-4* che il *MMAS-8* sono stati validati e tradotti in diverse lingue ed utilizzati in numerosi studi sull'aderenza terapeutica rispetto a diverse categorie di pazienti (post-infartuati, malati di Parkinson, ipertesi, malati di sclerosi multipla, ...)

Qualche volta dimentica di prendere la pillola per ... (patologia principale)	SI (0)	NO (1)
Nelle ultime 2 settimane, ci sono stati dei giorni in cui non ha preso le medicine per...?	SI (0)	NO (1)
Ha mai ridotto o smesso di prendere le medicine senza dirlo al suo medico, perché si sentiva male quando le prendeva?	SI(0)	NO(1)
Quando viaggia o esce di casa, a volte si dimentica di portare con sé i farmaci?	SI(0)	NO(1)
Ha preso ieri le sue medicine per...?	SI (1)	NO(0)
Quando sente che la sua malattia (es. pressione sanguigna) è sotto controllo, a volte smette di prendere le sue medicine	SI (0)	NO (1)
L'assunzione quotidiana dei farmaci è un vero e proprio disagio per alcune persone. Si sente mai infastidito o sente di avere delle difficoltà nell'attenersi al piano di trattamento della sua malattia (es. pressione sanguigna)?	SI (0)	NO (1)
Le capita di avere difficoltà a ricordarsi di prendere tutti i suoi farmaci per la sua malattia?		
<ul style="list-style-type: none"> • mai/molto raramente (4) • raramente (3) • a volte (2) • spesso (1) • sempre (0) 		

Allegato 2 – Interventi motivazionali e di supporto nel paziente HCV candidato alla terapia antivirale con DAA

La principale strategia a supporto dell'aderenza terapeutica si basa su interventi personalizzati in grado di evidenziare i potenziali problemi di aderenza prima, durante e dopo l'avvio della terapia. Andranno considerati precocemente i criteri di eleggibilità al trattamento valutando attentamente sia degli aspetti clinici (comorbidità, esami di laboratorio, interazioni con farmaci in uso,...) che psicosociali (rete sociale). Dopo aver analizzato i possibili fattori di rischio di non aderenza sarà necessario informare il paziente sui rischi e benefici del trattamento, sulle strategie per modificare il comportamento e sulla responsabilizzazione alla autogestione. Il paziente dovrà essere motivato circa i risultati attesi dal trattamento sottolineando l'importanza dell'aderenza. Le informazioni complesse dovrebbero essere organizzate in modo che siano facilmente memorizzabili o recuperabili (lettera di visita o brochure ad hoc). I principali contenuti educativi vanno recuperati ad ogni visita di controllo per sostenere la motivazione e l'aderenza.

Nei casi di pazienti HCV positivi in condizioni socioeconomiche svantaggiate e/o migranti, la gestione clinica della malattia HCV correlata andrebbe condivisa con i servizi sociali. Per i pazienti stranieri è necessaria la presenza di un mediatore culturale per superare le barriere linguistiche di comprensione.

Durante il trattamento è importante mettere a disposizione un contatto per rispondere alle domande di chiarimento o ai problemi che dovessero emergere dall'avvio del trattamento.

L'educazione terapeutica del paziente (e della famiglia) gioca un ruolo chiave e dovrebbe permettere di acquisire e mantenere la capacità e le competenze per la gestione della terapia e del proprio stato di salute. In questa fase è necessario porre attenzione alla costruzione di un'alleanza tra operatore sanitario e paziente mettendo in atto strategie efficaci applicate ad un processo continuo, integrato alle cure e centrato sul paziente.

Gli obiettivi di un intervento educativo devono tenere in considerazione che il comportamento del paziente dipende principalmente dalla motivazione, dalla fiducia nella guarigione e dalle abitudini. Perciò tali obiettivi andranno orientati alla persona affinché gli strumenti utilizzati siano in linea con le capacità, le conoscenze e le aspettative del paziente. In questa fase è utile anche il coinvolgimento dei familiari/*caregivers* (con il consenso del paziente) come risorsa fondamentale nel caso di problemi di *selfcare* o aderenza. Durante l'intervento educativo è necessario assicurarsi di esprimersi in modo chiaro, verificando che il paziente abbia compreso i comportamenti attesi o da evitare (metodo Teach back) identificando compiti realistici ai quali il paziente possa attenersi in modo efficace (KlingbellC., GibsonC., The Teach Back Project: a System-wide Evidence Based)

I principali interventi educativi dovrebbero includere l'analisi sintetica dei seguenti argomenti: funzioni del fegato, significato di epatite, focus sull'epatite C, progressione della malattia, prevenzione e possibilità di trasmissione della malattia, principali test di laboratorio e diagnostica, stile di vita, terapie disponibili, obiettivi del trattamento, importanza dell'aderenza terapeutica, strategie per l'assunzione regolare, follow up.

Allegato 3 – Principali interazioni farmacologiche tra i farmaci ad azione antivirale diretta e i comuni farmaci impiegati nella pratica clinica, suddivisi per categorie.

Table 4B. Drug-drug interactions between HCV DAAs and illicit/recreational drugs or drugs of abuse.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r +DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Amphetamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cocaine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diamorphine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fentanyl	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gamma-hydroxybutyrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ketamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
MDMA (ecstasy)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mefedrone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methadone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methamphetamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxycodone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Phencyclidine (PCP)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Colour Legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be coadministered.

Notes: Some drugs may require dose modifications dependent on hepatic function. Please refer to the product label for individual drugs for dosing advice. The symbol (green, amber, red) used to rank the clinical significance of the drug interaction is based on www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). For additional drug-drug interactions and for a more extensive range of drugs, detailed pharmacokinetic interaction data and dosage adjustments, refer to the above-mentioned website.

Table 4C. Drug-drug interactions between HCV DAAs and lipid lowering drugs.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r +DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Atorvastatin	◆	■	■	●	■	●	●
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	■	■	■	■	■	■
Gemfibrozil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lovastatin	◆	■	■	●	■	●	●
Pitavastatin	◆	■	■	■	◆	●	■
Pravastatin	◆	■	■	■	◆	■	■
Rosuvastatin	◆	●	■	■	■	●	■
Simvastatin	◆	■	■	●	■	●	●

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Colour Legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be coadministered.

Notes: Some drugs may require dose modifications dependent on hepatic function. Please refer to the product label for individual drugs for dosing advice. The symbol (green, amber, red) used to rank the clinical significance of the drug interaction is based on www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). For additional drug-drug interactions and for a more extensive range of drugs, detailed pharmacokinetic interaction data and dosage adjustments, refer to the above-mentioned website.

Table 4D. Drug-drug interactions between HCV DAAs and central nervous system drugs.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Anti-depressants	Amitriptyline	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Fluoxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Paroxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Sertraline	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Trazodone	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Venlafaxine	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Amisulpiride	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Anti-psychotics	Aripiprazole	◆	◆	◆	■	◆	■
	Chlorpromazine	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Clozapine	◆	◆	◆	■	◆	■
	Flupentixol	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Haloperidol	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Olanzapine	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Paliperidone	◆	■	◆	◆	■	■
	Quetiapine	◆	◆	◆	●	■	■
	Risperidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Zuclopentixol	◆	◆	◆	■	◆	◆

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Colour Legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be coadministered.

Notes: Some drugs may require dose modifications dependent on hepatic function. Please refer to the product label for individual drugs for dosing advice. The symbol (green, amber, red) used to rank the clinical significance of the drug interaction is based on www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). For additional drug-drug interactions and for a more extensive range of drugs, detailed pharmacokinetic interaction data and dosage adjustments, refer to the above-mentioned website.

Table 4E. Drug-drug interactions between HCV DAAs and cardiovascular drugs.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Anti-arrhythmics	Amiodarone	●	●	●	■	●	■
	Digoxin	◆	■	■	◆	◆	■
	Vernakalant	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Flecainide	◆	◆	◆	■	◆	◆
Beta-blockers	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Bisoprolol	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Carvedilol	◆	■	■	◆	■	■
Calcium channel blockers	Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Amlodipine	◆	■	■	◆	◆	◆
	Diltiazem	◆	■	■	◆	■	■
Hypertension failure agents	Nifedipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Aliskiren	◆	■	■	●	◆	●
	Losartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Doxazosin	◆	◆	◆	■	◆	◆
Enalapril	◆	◆	◆	■	◆	■	

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Colour Legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be coadministered.

Notes: Some drugs may require dose modifications dependent on hepatic function. Please refer to the product label for individual drugs for dosing advice. The symbol (green, amber, red) used to rank the clinical significance of the drug interaction is based on www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). For additional drug-drug interactions and for a more extensive range of drugs, detailed pharmacokinetic interaction data and dosage adjustments, refer to the above-mentioned website.

Table 4F. Drug-drug interactions between HCV DAAs and immunosuppressants.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyclosporine	◆	◆	◆	■	●	●	■
Etanercept	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mycophenolate	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	◆	■	■	■	■
Tacrolimus	◆	◆	◆	■	■	■	■

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Colour Legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be coadministered.

Notes: Some drugs may require dose modifications dependent on hepatic function. Please refer to the product label for individual drugs for dosing advice. The symbol (green, amber, red) used to rank the clinical significance of the drug interaction is based on www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). For additional drug-drug interactions and for a more extensive range of drugs, detailed pharmacokinetic interaction data and dosage adjustments, refer to the above-mentioned website.

Table 4G. Drug-drug interactions between HCV DAAs and antiplatelets and anticoagulants.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Clopidogrel	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Dabigatran	◆	■	■	■	■	●	●
Ticagrelor	◆	■	■	●	■	■	■
Rivaroxaban	◆	■	■	●	■	■	■
Apixiban	◆	■	■	●	■	■	■
Edoxaban	◆	■	■	■	■	●	■
Warfarin	■	■	■	■	■	■	■

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Colour Legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be coadministered.

Notes: Some drugs may require dose modifications dependent on hepatic function. Please refer to the product label for individual drugs for dosing advice. The symbol (green, amber, red) used to rank the clinical significance of the drug interaction is based on www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). For additional drug-drug interactions and for a more extensive range of drugs, detailed pharmacokinetic interaction data and dosage adjustments, refer to the above-mentioned website.

Allegato 4 Presa in carico SERD

Percorso diagnostico-terapeutico

Il percorso prevede tre diversi livelli, che vengono attivati in base alla situazione clinica.

a) Primo livello (screening)

Prevede le seguenti attività:

DESCRIZIONE ATTIVITA'	PROFESSIONISTA del DDD
Counseling pre-test, valutazione del rischio e acquisizione del consenso in forma scritta	Infermiere/Medico
Esecuzione del test sierologico di screening, <u>in particolare è importante che il laboratorio esegua direttamente il test di secondo livello in caso di positività</u>	Infermiere/Medico
Consegna delle risposte	Medico/Infermiere
Counseling informativo	Infermiere
Eventuale supporto in caso di positività	Medico/Infermiere/Psicologo

La scelta organizzativa di eseguire counseling e testing presso il servizio consente di:

- facilitare il consenso della persona, grazie alla vicinanza dell'operatore di riferimento
- semplificare il percorso e i tempi per l'esecuzione della prestazione
- garantire anonimato ed accesso gratuito all'ambulatorio
- prevenire i drop out
- assicurare la continuità assistenziale e promuovere l'adozione di stili di vita più salutari e sicuri, in coerenza con il programma terapeutico più complessivo
- sviluppare una maggiore attenzione sull'importanza del cambiamento dei CAR

b) Secondo livello (approfondimento diagnostico)

Si attiva quando il soggetto risulta positivo al primo livello ed è necessaria una valutazione diagnostica più approfondita, sia clinica che di laboratorio (esami ematochimici, di biologia molecolare e strumentali concordati preventivamente con gli specialisti di riferimento).(Tab2)

Per migliorare l'aderenza alle procedure e supportare la persona, il Servizio mantiene un ruolo pro-attivo e facilitante

anche in questa fase:

- **eseguendo direttamente il prelievo per le prestazioni diagnostiche di secondo livello** (HCV RNA quantitativo e genotipo, ecografia addome, ecc.) e programmando la visita presso i centri prescrittori dei DAA
- **assicurando attività di accompagnamento e continuità terapeutica con il reparto**, in presenza di pazienti meno autonomi e con problematiche di salute più complesse.

La compresenza dell'operatore del servizio per le dipendenze durante le visite degli specialisti ospedalieri risulta estremamente utile per delineare con maggiore dettaglio il bisogno della persona, che si sente accolta e rassicurata. L'esperienza infatti dimostra che operare con setting separati e sequenziali determina una frammentazione delle risposte, una ridotta accessibilità ai luoghi di cura per percorsi intra-aziendali difficoltosi, con conseguente flessione della percentuale di utenti sottoposti a screening ed inseriti in percorsi di prevenzione e terapia.

c) Terzo livello (visita specialistica e percorso di cura)

Il terzo livello inizia con la visita specialistica presso i centri prescrittori dei DAA. L'eventuale trattamento farmacologico e il successivo follow-up si attivano se la persona viene ritenuta eleggibile alla cura con DAA.

La terapia farmacologica si esplica con diverse modalità operative di gestione del farmaco, a seconda della reale autonomia della persona. Ai pazienti meno autonomi il farmaco DAA può essere somministrato direttamente dal personale del DDD (DOT, Daily Observed Therapy).

Il follow-up post trattamento, della durata di 12 mesi, comprende attività di monitoraggio sierologico, clinico, interventi di "harm reduction" (counseling psicoeducazionale su CAR e HCV, messa a disposizione di materiale informativo specifico).

Tab 2 Screening sierologico utenti SerD

Attività	Responsabilità	Strumenti	Tempi
Colloquio di counseling pre-test secondo il Modello Operativo comunicativo relazionale: finalità informative ed ottenimento del consenso informato	Operatore sanitario - opportunamente formato	Anamnesi colloquio	Accoglimento, durante tutti gli accessi
Effettuazione di prelievo venoso per test di screening	Infermiere/Medico		Dopo l'ottenimento del consenso
Colloquio di counseling post-test secondo il Modello Operativo comunicativo-relazionale: consegna dei risultati	Medico affiancato dall'operatore sanitario che ha svolto il colloquio pre-test	referto
Invio della persona-utente accompagnata da una breve relazione sul suo stato clinico a strutture sanitarie specifiche e appropriate	Medico	consulenza	Secondo urgenza

Proposta di scheda di segnalazione

Scheda segnalazione SerD

Al SERD di:

Il/La Sig/Signora

Nato/a a

il

Residente in

Note anamnestiche

Si richiede consulenza specialistica per

Esami ematochimici alterati

Altro (specificare)

Data

Firma

Bibliografia

1. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608.
2. Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B, Menniti Ippolito F, Rapicetta M, Ciccaglione AR, Chionne P, Madonna E, Costantino A, De Sarro G, Foca A, Lentini M, Staltari O, Sersale's Study G. Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Dig Liver Dis* 2013;45:403-7.
3. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013;24:1667-74.
4. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, Siebert U, Moreno C, Hatzakis A, Rosenberg W, Zeuzem S, Mathurin P. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012;143:974-85 e14.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
6. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology* 2018;68:827-38.
7. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology* 2019;69:487-97.
8. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, Colombo M, Cortez-Pinto H, Craxi A, Goldberg D, Gore C, Kautz A, Lazarus JV, Mendao L, Peck-Radosavljevic M, Razavi H, Schatz E, Tozun N, van Damme P, Wedemeyer H, Yazdanpanah Y, Zuure F, Manns MP. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat* 2018;25 Suppl 1:6-17.
9. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol* 2001;35:531-7.
10. Younossi ZM, Henry L, J PO, Tanaka A, Eguchi Y, Mizokami M, Lim YS, Dan YY, Yu ML, Stepanova M. Systematic review with meta-analysis: extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus-infected patients in East Asia. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:644-53.
11. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxi A, Camma C. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 2016;150:145-55 e4; quiz e15-6.
12. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, De Ledinghen V, Larrey D, Haour G, Bronowicki JP, Zoulim F, Asselah T, Marcellin P, Thabut D, Leroy V, Tran A, Habersetzer F, Samuel D, Guyader D, Chazouilleres O, Mathurin P, Metivier S, Alric L, Riachi G, Gournay J, Abergel A, Cales P, Ganne N, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Cause X, Geist C, Minello A, Rosa I, Gelu-Simeon M, Portal I, Raffi F, Bourliere M, Pol S, French ACOHC. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-64.
13. Younossi Z, Papatheodoridis G, Cacoub P, Negro F, Wedemeyer H, Henry L, Hatzakis A. The comprehensive outcomes of hepatitis C virus infection: A multi-faceted chronic disease. *J Viral Hepat* 2018;25 Suppl 3:6-14.
14. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Coppola C, Narciso V, Nevola R, Rinaldi L, Calvaruso V, Staiano L, Di Marco V, Marrone A, Pafundi PC, Solano A, Lombardi R, Sasso FC, Saturnino M, Rini F, Guerrera B, Troina G, Giordano

Pag. 18 a 36

- M, Craxi A. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: A prospective multicentre study. *Atherosclerosis* 2020;296:40-47.
15. Ruggeri M, Coretti S, Romano F, Kondili LA, Vella S, Cicchetti A. Economic Evaluation of the Hepatitis C Virus Treatment Extension to Early-Stage Fibrosis Patients: Evidence from the PITER Real-World Cohort. *Value Health* 2018;21:783-91.
 16. Younossi ZM, Stepanova M, Asselah T, Foster G, Patel K, Brau N, Swain M, Tran T, Esteban R, Colombo M, Pianko S, Henry L, Bourliere M. Hepatitis C in Patients With Minimal or No Hepatic Fibrosis: The Impact of Treatment and Sustained Virologic Response on Patient-Reported Outcomes. *Clin Infect Dis* 2018;66:1742-50.
 17. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, Valerio H, Gunson RN, Aitken C, Morris J, Fox R, Barclay ST. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2016;65:266-72.
 18. Terrault NA, Pawlotsky JM, McHutchison J, Anderson F, Kraiden M, Gordon S, Zitron I, Perrillo R, Gish R, Holodniy M, Friesenhahn M. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2005;12:465-72.
 19. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol* 2018;69:1088-98.
 20. Aghemo A, Bruno R, Ciancio A, Coco B, Petta S, Toniutto P. Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia. In: www.webaisf.org 2018.