

**Documento di indirizzo  
dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso  
razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia**



**Comitato Coordinatore AISF:**

Salvatore Petta (Segretario), *Palermo*  
Alessio Michele Aghemo, *Rozzano (MI)*  
Mario Masarone, *Salerno*  
Sara Montagnese, *Padova*  
Francesca Romana Ponziani, *Roma*  
Francesco Paolo Russo, *Padova*

# Screening per HCV

**La disponibilità di cure altamente efficaci e gravate da minimi effetti collaterali, e l'evidenza che il trattamento antivirale abbia importanti vantaggi in termini di riduzione del rischio di evoluzione della malattia epatica e minore incidenza delle complicanze ad essa correlate, impone di ricercare l'infezione HCV nei seguenti gruppi di persone:**

- soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasmaderivati
- soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev
- soggetti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore;
- soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso;
- soggetti sottoposti a tatuaggi e/o piercing;
- soggetti con insufficienza renale cronica in terapia dialitica;
- soggetti con infezione da HIV
- detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie
- conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette
- soggetti con comportamenti sessuali a rischio ed in particolare omosessuali maschi (MSM)
- soggetti che abbiano condiviso rasoi, spazzolini da denti, forcicine con soggetti HCV infetti
- soggetti nati da madri HCV positive
- soggetti con alterazione delle transaminasi



# Screening per HCV

**Il Ministero della Salute, con la legge di conversione n. 8 del 28 febbraio 2020 del decreto-legge 30 dicembre 2019, n. 162 all'articolo 25 ha predisposto per prevenire, eliminare ed eradicare il virus HCV, in via sperimentale per gli anni 2020 e 2021, uno screening nazionale gratuito destinato ai nati negli anni dal 1969 al 1989, ai soggetti seguiti dai servizi pubblici per le tossicodipendenze (SerT) nonché ai soggetti detenuti in carcere.**

# Obiettivo del Trattamento anti-HCV



- L'obiettivo del trattamento antivirale è il raggiungimento della SVR12, ossia la non rilevabilità di HCV RNA nel sangue del paziente 12 settimane dopo il completamento del trattamento antivirale.
- La SVR12 corrisponde alla guarigione, è confermata a distanza di 5 anni in oltre il 99% dei casi, e determina una migliorata sopravvivenza, un ridotto tasso di complicanze epatiche e un miglioramento della qualità di vita

# Chi Trattare: I Criteri AIFA

1. TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH 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
2. EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE
3. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLULE B)
4. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)
5. TERAPIA DEL PAZIENTE IN LISTA PER TRAPIANTO EPATICO CON CIRROSI MELD <25 e/o CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITA' DI ATTESA IN LISTA DI ALMENO 2 MESI

# Chi Trattare: I Criteri AIFA



6. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA DOPO TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE
7. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F2 (O CORRISPONDENTE ISHAK) E/O COMORBILITÀ A RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO [COINFEZIONE HBV, COINFEZIONE HIV, MALATTIE CRONICHE DI FEGATO NON VIRALI, DIABETE MELLITO IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO, OBESITÀ (BODY MASS INDEX  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].
8. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F0-F1 (O CORRISPONDENTE ISHAK) E/O COMORBILITÀ A RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO [COINFEZIONE HBV, COINFEZIONE HIV, MALATTIE CRONICHE DI FEGATO NON VIRALI, DIABETE MELLITO IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO, OBESITÀ (BODY MASS INDEX  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].
9. TERAPIA DEGLI OPERATORI SANITARI INFETTI



# Chi Trattare: I Criteri AIFA

10. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA O CIRROSI EPATICA IN PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN TRATTAMENTO EMODIALITICO
11. EPATITE CRONICA NEL PAZIENTE IN LISTA D'ATTESA PER TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO
12. EPATITE CRONICA O CIRROSI EPATICA IN PAZIENTI CHE NON POSSONO ACCEDERE ALLA BIOPSIA EPATICA E/O AL FIBROSCAN PER MOTIVI SOCIO-ASSISTENZIALI

# Chi Trattare: Considerazioni Generali



- Si ritiene che non esistano controindicazioni al trattamento antivirale e che tutti i pazienti con infezione cronica abbiano dei vantaggi clinici dall'ottenimento della SVR
- Pertanto tutti i pazienti con infezione HCV andrebbero valutati per il trattamento antivirale
- Non esiste un limite di età per l'accesso al trattamento antivirale
- In pazienti con limitata aspettativa di vita per patologie extra-epatiche in cui l'ottenimento della SVR non modifichi la sopravvivenza, il trattamento antivirale può non essere indicato



# Farmaci antivirali per HCV



Genotipo	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Genotipo 1	Sì	Sì	Sì	Sì
Genotipo 2	Sì	Sì	Sì	No
Genotipo 3	Sì	Sì	Sì	No
Genotipo 4	Sì	Sì	Sì	Sì
Genotipo 5	Sì	Sì	Sì	No
Genotipo 6	Sì	Sì	Sì	No

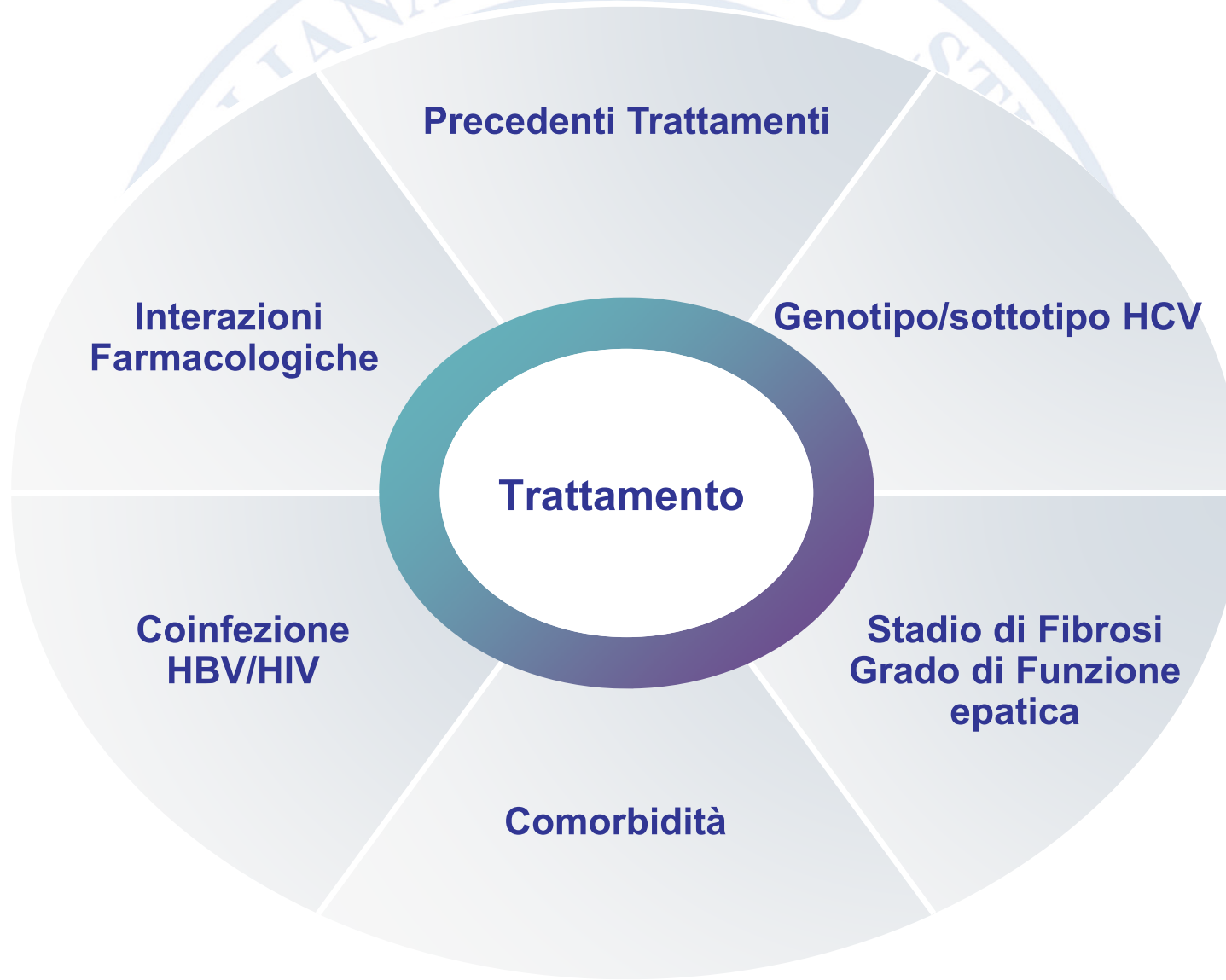
# Farmaci antivirali per HCV: Considerazioni Generali

---



- Tutti i regimi elencati in Verde nel documento e nello slide kit sono ritenuti ottimali da AISF
- La scelta di quale regime utilizzare richiede una precisa caratterizzazione del paziente pre-terapia
- A parità di sicurezza ed efficacia l'aggiunta di ribavirina al regime di DAA è giustificata solo in casi individuali
- Quando più regimi offrono la stessa efficacia, la scelta del regime da utilizzare va condivisa con il paziente elencando le varie alternative terapeutiche

# Caratterizzazione del Paziente pre-terapia



# Caratterizzazione del Paziente pre-terapia: i Dogmi

---



- Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica
  - L'indicazione e la gestione della terapia antivirale nei pazienti in lista di attesa per trapianto è raccomandata solo per epatologi esperti nella gestione del paziente con malattia di fegato avanzata
  - La valutazione clinica e la terapia antivirale del paziente trapiantato di fegato è da considerarsi di stretta pertinenza dello specialista epatologo con comprovata esperienza nella gestione delle problematiche mediche del paziente sottoposto a trapianto di fegato
-

# Caratterizzazione del Paziente pre-terapia: i Dogmi



- Gli inibitori delle Proteasi (Glecaprevir, Grazoprevir e Voxilaprevir) sono controindicati in pazienti con cirrosi di Classe CPT B e C
- Gli inibitori delle Proteasi (Glecaprevir, Grazoprevir e Voxilaprevir) vanno usati con cautela in:
  - pazienti in classe A6 di Child-Pugh
  - pazienti che abbiano in precedenza avuto episodi di scompenso clinico e funzionale
  - pazienti di età avanzata o con comorbidità di rilievo clinico
- L'inibitore della NS5B Polimerasi Sofosbuvir va sempre considerato di seconda scelta rispetto ad altre opzioni disponibili in paziente con eGFR<30 ml/min o in pazienti in emodialisi

# Caratterizzazione del Paziente pre-terapia: i Dogmi



- I pazienti HBsAg+ con indicazione alla terapia antivirale per HBV devono essere trattati seguendo le raccomandazioni AISF.
- I pazienti HBsAg+ senza indicazione alla terapia antivirale per HBV dovrebbero essere sottoposti al monitoraggio dei valori di transaminasi e di HBV-DNA in concomitanza agli altri controlli biochimici previsti durante e dopo la terapia antivirale per HCV, o in base alle esigenze cliniche, al fine di identificare una possibile riattivazione di HBV. In questi pazienti è possibile iniziare una profilassi antivirale per prevenire il rischio di riattivazione, tale profilassi va mantenuta per almeno 12 settimane dopo la sospensione dei DAA.
- Nei pazienti HBsAg-, HBsAb+/-, HBcAb+, la ricerca di HBsAg e HBVDNA dovrebbe essere considerata in caso di documentato incremento dei valori delle transaminasi, in assenza di una definita etiologia, soprattutto nei pazienti immunocompromessi e/o trapiantati di organo solido o di midollo.

# Epatite Cronica o Cirrosi Epatica Child Pugh A5



Genotipo		Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Epatite Cronica Genotipo 1a,1b,2,4,5	IFN Naive	12 settimane	8 settimane	8 settimane	12 settimane (solo G1b, o G4 con HCVRNA <800,000 IU/MI)
	IFN Experienced				
Cirrosi Epatica Child Pugh A5 Genotipo 1a,1b,2,4,5	IFN Naive	12 settimane	8 settimane	12 settimane	12 settimane (solo G1b, o G4 con HCVRNA <800,000 IU/MI)
	IFN Experienced		12 settimane		
Epatite Cronica Genotipo 3	IFN Naive	12 settimane	8 settimane	8 settimane	No
	IFN Experienced		16 settimane		
Cirrosi Epatica Child Pugh A5 Genotipo 3	IFN Naive	12 settimane ±RBV	8-12 settimane	8 settimane	No
	IFN Experienced		16 settimane		

# Cirrosi Epatica Child Pugh A6 o B



Genotipo	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
<b>Cirrosi Epatica Child Pugh A6</b> <b>Genotipo 1a,1b,2,4,5</b>	<b>12 settimane</b>	<b>No</b>	<b>No</b>	<b>No</b>
<b>Cirrosi Epatica Child Pugh A6</b> <b>Genotipo 3</b>	<b>12 settimane ±RBV</b>	<b>No</b>	<b>No</b>	<b>No</b>
<b>Cirrosi Epatica Child Pugh A6</b> <b>Genotipo 1a,1b,2,3,4,5</b>	<b>12 settimane ±RBV</b>	<b>No</b>	<b>No</b>	<b>No</b>



# Ritrattamento Fallimenti a Regimi con $\geq 2$ DAA



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

# Sorveglianza Post-SVR: Pazienti con Fibrosi avanzata



- Sono da considerarsi pazienti con fibrosi avanzata coloro con fibrosi epatica Metavir F3-4, Ishak 4-6, con cirrosi clinicamente evidente e/o con valori di Fibroscan >10 KPa al basale pre-terapia antivirale
- I pazienti con fibrosi avanzata che ottengono la SVR devono continuare ad essere seguiti presso centro specialistico, in cooperazione con i Medici di Medicina Generale
- La sorveglianza per HCC deve essere effettuata mediante l'esecuzione della ecografia del fegato, associata o meno al dosaggio plasmatico dei livelli di Alfa-Fetoproteina, a cadenza semestrale. E' indicato 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 Post-SVR: Pazienti con Fibrosi Assente, Lieve o Moderata



- I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata 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 al basale pre-terapia antivirale che presentino comorbidità di danno epatico (es. sindrome metabolica, obesità, steatosi epatica, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, autoimmunità, coinfezioni virali) rimangono a rischio di progressione della fibrosi. E' opportuno il monitoraggio non invasivo della fibrosi epatica annuale tramite esecuzione di esami biochimici della funzione epatica, di una ecografia addome superiore e del Fibroscan.
- I pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (in particolare: sindrome crioglobulinemica), indipendentemente dalla presenza di cofattori di danno epatico, necessitano di periodico controllo specialistico ambulatoriale, anche dopo la SVR.