

**EPATITI:  
UN'EMERGENZA  
SOMMERSA**



# INDICE

Autori .....	pag.	V
1. Introduzione e obiettivi .....	»	1
2. Lo scenario delle epatiti B e C in Italia .....	»	9
2.1 Epidemiologia dei virus epatitici HBV e HCV.....	»	9
2.2 Una patologia sottostimata che rappresenta una concreta minaccia.....	»	13
3. La prevenzione nelle categorie a rischio. Una diagnostica precoce per una risposta concreta al problema epatiti in Italia .....	»	17
3.1 Prevenzione delle infezioni da virus delle epatiti B e C trasmesse sessualmente .....	»	19
3.2 Prevenzione delle infezioni da virus epatitici e carcere .....	»	20
3.3 Prevenzione delle epatiti B e C nei migranti in Italia: due patologie sommerse.....	»	23
3.4 Epatiti B e C e tossicodipendenza per via endovenosa.....	»	25
3.5 Considerazioni finali.....	»	27
4. Test e diagnosi precoce: vantaggi e criticità. Come e con quali strumenti “intercettare” il paziente: potenzialità, limiti e costi dei test .....	»	29
5. Quali sono i compiti del Medico di Medicina Generale nella gestione dell’infezione da virus epatitici B e C? .....	»	33
6. L’impatto sociale delle epatiti B e C .....	»	37
7. La normativa corrente sulle epatiti in Italia.....	»	41
8. Le esperienze nazionali e internazionali .....	»	47
8.1 Epatite B e C: esperienze di <i>disease management</i> in Italia.....	»	47
8.2 <i>Disease management</i> sull’epatite in Europa e nel mondo: esperienze e best practice.....	»	49
Allegati .....	»	53
Per approfondire .....	»	73



# AUTORI

## **Giampiero Carosi**

*Direttore Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia (SIMaST-Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili)*

## **Nicola Caporaso**

*Direttore gastroenterologia Università "Federico II" di Napoli (SIGE-Società Italiana di Gastroenterologia)*

## **Ivan Gardini**

*Presidente Associazione Pazienti EpaC Onlus*

## **Francesco Mazzotta**

*Direttore U.O.C. Malattie Infettive, Ospedale S. Maria Annunziata, Azienda Sanitaria, Firenze (SIMIT-Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali)*

## **Daniele Prati**

*Direttore Dipartimento di Medicina Trasfusionale e di Ematologia, Ospedale "Alessandro Manzoni", Lecco (AISF-Associazione Italiana per lo Studio del Fegato)*

## **Mario Rizzetto**

*Direttore Divisione di Gastroepatologia, Ospedale Molinette, Torino*

## **Alessandro Rossi**

*Responsabile area Malattie Infettive SIMG-Società Italiana di Medicina Generale*

## **Mario Salvagnini**

*Direttore U.O.C. Gastroenterologia, Ospedale S. Bortolo, Vicenza (AIGO-Associazione Italiana Gastroenterologi & Endoscopisti Digestivi Ospedalieri)*

**Gloria Taliani**

*Direttore U.O. Malattie Infettive Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali Università "La Sapienza" di Roma (SIMaST-Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili)*

Hanno collaborato alla stesura dei capitoli:

- 2.1 - **Alfonso Mele**, *Direttore Reparto di epidemiologia Clinica e Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità*
- 2.2, 3.4, 3.5 - **Lorenzo Nosotti**, *Responsabile della Medicina preventiva delle Migrazioni Istituto San Gallicano, Roma*

## *Epatite da virus HBV (epatite B)*

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) può evolvere secondo differenti decorsi clinici, in ragione essenzialmente della diversa reazione immunitaria dell'ospite infetto; l'HBV non è necessariamente patogeno, capace cioè di indurre per se stesso malattia, ma la malattia epatica è causata dall'interazione della risposta immune individuale con il virus stesso.

Nei soggetti immunologicamente più reattivi l'infezione da HBV causa epatite acuta, che rappresenta la conseguenza biologica del tentativo dell'organismo di liberarsi dal virus. In un'altra parte dei pazienti l'infezione evolve in modo cronico, senza causare la malattia. Si assume che questi soggetti sviluppino una reazione immune solo parziale contro il virus che, da una parte, evita l'epatite acuta, dall'altra ne impedisce l'eliminazione e quindi determina la cronicizzazione.

Nel 40% circa dei soggetti cronicamente infetti dall'HBV l'infezione non suscita malattia o suscita malattia solo dopo anni o decenni. Tali soggetti venivano in passato definiti portatori "sani", a sottolineare che il virus è presente, ma la sua infezione è latente: la replicazione virale è minima e fintanto che quest'ultima rimane bassa non v'è malattia. Infatti, è necessaria una soglia minima di replicazione virale (stimata ora ad almeno 10.000 copie del virus/ml di sangue) per suscitare malattia. Nondimeno, anche in questi soggetti l'HBV può riattivarsi in qualsiasi momento, dopo anni e decenni di convivenza pacifica, e indurre infiammazione epatica, trasformando il portatore di HBsAg "inattivo, sano" in portatore "attivo, malato di epatite B".

## *Epatite B cronica attiva*

Nel rimanente 60% di soggetti cronicamente infetti dall'HBV l'infezione ingenera epatite cronica attiva. Come ogni epatite cronica di altra natura, l'epatite cronica da HBV evolve per anni in modo del tutto asintomatico; il soggetto affetto non si è accorto di avere contratto l'infezione, continua a stare bene e non accusa alcun sintomo che pos-

sa in qualche modo allertarlo riguardo a una sottostante malattia del suo fegato. Nondimeno, l'infiammazione cronica suscitata dall'HBV si mantiene negli anni, portando alla lenta ma progressiva riduzione della massa epatica funzionante e all'accumulo di cicatrici fibrotiche nell'organo. Quando l'architettura del fegato è completamente sovvertita dall'accumulo di cicatrici, insorge la cirrosi epatica: il fegato si è trasformato in un organo rigido, perdendo il suo stato fisiologico elastico e molle e la sua massa va via via riducendosi. Tuttavia il fegato possiede un'enorme riserva funzionale: fintanto che il 10% circa delle cellule epatiche sono ancora integre, quindi per anni anche una volta raggiunto lo stato cirrotico, è capace di sopperire alle proprie funzioni fisiologiche senza che il portatore di HBV avverta alcun sintomo.

Quando però l'organo cede, appaiono subitaneamente i sintomi propri della malattia, quali l'ascite (l'accumulo di liquido in addome), l'ittero (il colorito giallastro della cute e delle mucose), l'ematemesi (il sanguinamento massivo da esofago o stomaco ingorgati di sangue che non riesce più a refluire dal fegato cirrotico), la denutrizione.

L'apparire di tali sintomi rappresenta l'esordio clinico manifesto della malattia. Succede spesso che i pazienti si rivolgono per la prima volta al medico quando insorge una complicazione della cirrosi e scoprono solo allora d'aver contratto l'epatite cronica B. Si meravigliano di non aver mai avvertito un sintomo o "avuto male" e puntualizzano d'essere sempre stati bene, non riconoscendo, anche a posteriori, alcun sintomo premonitore. Questa situazione, che appare al singolo paziente straordinaria, è invece la regola nei portatori cronici di HBV. Ma ormai è troppo tardi, la situazione è avanzata e irreversibile, e benché possa essere inizialmente tamponata, l'unica soluzione è il trapianto epatico.

La subdola ma inesorabile storia naturale della malattia implica la necessità di riconoscerla al più presto, prima che evolva in cirrosi perché:

1. la cirrosi rappresenta un'alterazione irreversibile dell'architettura epatica e comporta prognosi spesso mortale, sia per le sue complicazioni sia perché è il primo fattore di rischio per il tumore del fegato; infatti, oltre il 95% dei tumori epatici primitivi si sviluppano su fegato cirrotico;
2. esistono terapie che permettono di contenere l'infezione da HBV in modo da prevenire l'evoluzione alla cirrosi;
3. il soggetto portatore di HBsAg, malato e non, ignaro della sua condizione, rappresenta una fonte continua di contagio, che può essere interrotta solo individuandolo e raccomandandogli le opportune precauzioni da prendere per evitare di diffondere l'HBV.

### *La situazione in Italia*

Qual è, tuttavia, l'entità del problema in Italia?

Nella seconda metà degli anni '90 l'Italia era classificata come Paese ad endemia intermedia di HBV: oltre il 2% della popolazione era infetta dal virus, ponendoci a cavallo fra la bassa endemia dei Paesi industrializzati del Nord-Europa e l'alta endemia di quelli in via di sviluppo.

Uno dei più spettacolari successi nella gestione della salute pubblica nazionale è stato certamente il contenimento e il controllo dell'infezione da HBV, ottenuto con adeguate campagne informative, con il miglioramento della situazione socio-igienica e sanitaria (materiale sanitario monouso come aghi, siringhe, bisturi) e, soprattutto, con la vaccinazione obbligatoria contro l'HBV, imposta nel 1991 nei neonati e negli adolescenti al 12° anno di vita. Queste misure hanno tagliato la testa all'infezione da HBV e l'epatite B è virtualmente scomparsa nella popolazione giovanile italiana, fino ad allora vittima privilegiata del virus.

Ma l'HBV non è scomparso dal territorio nazionale; permangono le vecchie infezioni domestiche, acquisite decenni fa quando il virus si diffondeva in modo incontrollato in Italia, a cui si aggiungono di recente le nuove infezioni, portate dagli immigrati extracomunitari da aree dove l'epatite B è ancora altamente endemica, come l'Est europeo, la Russia, la Cina, il bacino del Sud Mediterraneo; si tratta di individui di età superiore ai 30 anni nel pieno della loro attività sociale e lavorativa.

Ma quanti sono i portatori di HBsAg in Italia, cioè i soggetti infetti dall'HBV? Secondo le stime più recenti, derivate soprattutto dall'Osservatorio Epidemiologico sull'Epatite B dell'Istituto Superiore di Sanità, sono circa 600.000.

Se questa è l'entità del fenomeno, qual è il livello di riconoscimento e di allerta a livello nazionale?

Secondo i registri nazionali delle vendite di farmaci, il numero di portatori di HBsAg trattati per epatite cronica B si aggira sui 20.000. Dai dati emerge dunque che solo 1 su 30 portatori di HBsAg è malato ed è in cura. Secondo i dati dei Centri medici, inoltre, 20.000 portatori di HBsAg senza malattia o con malattia minore sono a conoscenza della propria situazione clinica ed infettiva, partecipano a programmi di sorveglianza e prendono le adeguate precauzioni per proteggere i propri contatti. Oltre a questi portatori inattivi "noti", in monitoraggio nei centri medici, ne esiste una quota minoritaria che affluisce periodicamente ad altre strutture quali Banche del sangue e ambulatori periferici dedicati. Sommando le categorie considerate, è ragionevole concludere che i portatori noti dell'HBsAg siano circa 50.000. Ne man-

cherebbero dunque all'appello almeno 400.000. Si tratta ovviamente di un numeroso contingente, di cui la metà è destinata verosimilmente a sviluppare malattia epatica cronica ed a subirne tutte le complicazioni; si tratta inoltre di persone inconsapevolmente pericolose per il prossimo in quanto ignare della propria infezione, ma capaci di trasmetterla attraverso vie come l'attività sessuale.

A tale vero e proprio "sommerso", va aggiunto il sommerso "spurio", cioè i casi che pur riconosciuti, non sono stati notificati o che trascurano la loro situazione, non prendendo alcun ulteriore provvedimento perché convinti dal loro benessere di non correre alcun rischio.

### *Epatite da virus HCV (epatite C)*

L'epatite C è ancora più subdola e più pericolosa, perché gravata da un rischio di cronicità ben più elevato della B. Mentre l'epatite B presenta rischio elevato di cronicizzazione solo in età infantile, essendo il rischio in età adulta solo dell'1-2%, il rischio globale di cronicità dopo esposizione all'HCV è dell'80%, indipendentemente dall'età.

Nella gran maggioranza dei pazienti, all'esordio non si evidenzia alcun sintomo: paradossalmente il rischio di cronicità in chi al momento dell'infezione sviluppa un'epatite acuta con ittero e disfunzione epatica manifesta è sensibilmente più basso (60%) di coloro nei quali l'esordio della malattia rimane del tutto asintomatico (90%).

Altrettanto subdola è l'evoluzione della malattia. Si calcola che, se non si sovrappongono l'abuso alcolico, la tossicodipendenza o epatopatie di altra natura, occorrono almeno vent'anni dal momento del contagio per arrivare alla cirrosi. Nel frattempo, il soggetto che non s'è accorto d'aver contratto il virus, non s'accorge del progredire dell'epatite cronica. Se ne accorgerà dopo 25-30 anni per l'improvviso apparire d'una complicazione legata alla cirrosi o perché sviluppa un tumore epatico; quest'ultimo rappresenta la complicazione maggiore e la causa di morte più frequente del paziente con epatite cronica C.

Anche in questo caso, quando compaiono i sintomi è ormai troppo tardi poiché il fegato è irreversibilmente compromesso.

Lo stato di portatore dell'HCV asintomatico, non riconosciuto, che perdura decenni, costituisce una sorgente prolungata di infezione virale per gli altri, in particolare per i contatti familiari, i/le partner sessuali, ma potenzialmente anche per i pazienti che vengono operati nelle stesse sedute operatorie/odontoiatriche in cui viene trattato il portatore di HCV.

Il problema epidemiologico nazionale è ben più vasto di quello dell'epatite B, e di difficile controllo, poiché non esiste una vaccinazione specifica contro l'HCV che possa essere universalmente proposta ed applicata.

Gli studi di popolazione e le stime basate su modelli matematici indicano che la prevalenza di soggetti anti-HCV positivi in Italia sia intorno al 3%, per un totale di circa 1.600.000 persone. La prevalenza è distintamente più alta nei soggetti anziani sopra i 60 anni, bassa o nulla nei soggetti giovani; simile nei maschi e nelle femmine. Il 40% dei soggetti ha mediamente infezione in atto, come dimostrato dalla presenza di HCV-RNA nel siero.

Da rilevare come in Italia, nell'ultimo decennio, la sola conoscenza del problema e le adeguate precauzioni per evitare contatti di sangue (norme igieniche nell'ambiente familiare, uso non-promiscuo degli utensili dell'igiene personale, attenzione alle manovre estetiche e tatuaggi, materiale sanitario usa e getta) hanno portato ad una riduzione dei livelli di endemia da HCV. Tuttavia il problema rimane formidabile: l'HCV è la prima causa (oltre il 60-70%) di cirrosi epatica e conseguentemente di epatocarcinoma e di trapianto epatico in Italia.

### *Emergenza sommersa*

Alla luce di tutto ciò, le epatiti B e C devono a tutt'oggi essere considerate malattie di forte impatto sociale, con un livello di "sommerso" particolarmente elevato. Il presente documento nasce dall'esigenza di fare luce sugli aspetti più critici della prevenzione e della gestione delle infezioni da HBV e HCV, al fine di identificare gli strumenti per correggere e migliorare il controllo di quello che è un vero e proprio problema di salute pubblica ad elevato impatto.

Per quanto riguarda l'epatite B, perché:

- 1) vi è in Italia una cospicua riserva di soggetti "domestici" infetti, che continua a trasmettere (inconsiamente) l'infezione, a cui si aggiungono i nuovi casi "importati" di soggetti infetti provenienti dai Paesi extracomunitari ma anche recentemente comunitari (Romania, Polonia, e e via dicendo) che, per motivi ambientali e lavorativi, evitano spesso di fare esami anche quando fanno d'aver contratto l'infezione HBV, celano il problema e sono comunque mal gestibili nel contesto sanitario attuale; si tratta tuttavia di popolazioni socialmente attive capaci di trasmettere facilmente l'HBV per via soprattutto sessuale;
- 2) l'HBV sommerso è a rischio di malattia epatica non riconosciuta, ma capace di portare alla cirrosi ed epatocarcinoma, con costi sociali e medici molto elevati. La progressione della malattia può ora essere in buona parte annullata, contenuta o ritardata con terapia adeguata;
- 3) anche se l'epatite cronica B è clinicamente subdola, essa tuttavia

- regolarmente e precocemente si manifesta con alterazioni negli esami di laboratorio. L'accertamento tempestivo di una sottostante infezione da HBV comporta l'esecuzione di due semplici esami, le transaminasi e l'HBsAg plasmatici, del costo di pochi euro; la loro positività allerta dell'infezione e consente la sua cura e il controllo;
- 4) L'impatto sulla salute pubblica posto dal residuo ma importante "sommerso" dell'HBV richiede dunque una riesamina delle strategie d'allerta da parte della Sanità Pubblica; il grado d'allerta è infatti diminuito negli ultimi anni nella convinzione d'un ineluttabile declino della circolazione dell'HBV. I dati reali contemporanei dicono tuttavia che l'endemia virale rimane e sta riprendendo corpo con l'immigrazione. Il documento vuole sollecitare l'intervento dell'Autorità Sanitaria sul problema corrente dell'HBV, proponendo la riprogrammazione delle misure atte ad individuare il sommerso HBV, al fine di portarlo alla superficie "medica", controllarlo e curarlo e quindi interrompere la catena di trasmissione di malattia da HBV ancor così importante nel nostro Paese.

Per l'epatite C è necessario e fondamentale far emergere la consapevolezza e attuare misure che portino a:

- 1) un'informazione adeguata dell'opinione pubblica generale, basata su paradigmi pertinenti ad allertare a una malattia subdola, ma nondimeno alla fine fatale, diversi dai paradigmi convenzionali di malattie visibilmente inaggravanti come l'AIDS ed il cancro;
- 2) interventi coordinati fra varie Istituzioni che di volta in volta vengono a contatto con il paziente infetto da HCV, mirati a ribadire fino allo stremo i concetti:
  - a) che il portatore di HCV sta bene, non ha alcun sintomo, ma può nondimeno maturare lentamente una malattia potenzialmente mortale;
  - b) che la malattia può colpire ciascuno, sfatando il pregiudizio diffuso che l'epatopatia rappresenti la punizione di un atteggiamento vizioso; sovente la reazione del malato che scopre d'aver l'HCV è di non darsi pace su come possa avere contratto la malattia, visto che non ha mai fatto nulla "di male" o "di trasgressivo";
- 3) informare che l'infezione è prevenibile con adeguate misure igieniche, sempre che si conosca il rischio; che la malattia è in buona parte ora curabile, soprattutto se la terapia viene attuata quando il paziente sta bene e non ha sviluppato i sintomi;
- 4) l'aggiornamento continuo dei medici sulla natura della malattia e le potenzialità terapeutiche nuove, che potrebbero consentire in due-tre anni di curare il 70% dell'epatite cronica C nei pazienti che pos-

sono sottoporsi al trattamento antivirale. Da rilevare che c'è ancora scetticismo diffuso nella classe medica, e quindi sottovalutazione del problema, dovuti alle risposte limitate all'attuale terapia ed ai suoi effetti collaterali;

- 5) sollecitare l'Autorità sanitaria a provvedere fondi più adeguati per un problema più vasto di altri problemi medici, anche in termini di mortalità quale ad es. l'AIDS, che hanno nondimeno attirato ben più risorse dell'epatite C (nel 2003, in Italia, 200 decessi per HIV; circa 10.000 decessi stimati per HCV). Dunque sollecitazioni ad una più adeguata allocazione delle risorse;
- 6) sollecitare, ancora, l'Autorità sanitaria ad un'analisi del costo-beneficio di una profilassi anche solo generale, basata su una migliore e più capillare informazione (vedi il recente calo dell'endemia), rispetto ai costi sociali-sanitari della malattia evoluta verso la cirrosi;
- 7) screening mirato e prioritario delle popolazioni a rischio. È chiaro per quanto detto sopra che la "popolazione a rischio più importante sono gli anziani", perché rappresentano le coorti di infezione da HCV acquisite nel dopoguerra, quando mancavano gli accorgimenti socio-sanitari ora usualmente applicati. Vista la prevalenza attuale dell'infezione del 10% in popolazioni anziane in Nord Italia, probabilmente del doppio in Sud Italia, non si comprende il motivo di fare analisi epidemiologiche, se poi queste non sono seguite da una precisa posizione dell'Autorità Sanitaria per mitigare o contenere l'eccesso d'infezione.

In buona sostanza, questo documento si propone di suscitare nella popolazione, nella classe medica e nell'Autorità sanitaria la coscienza di un problema che è generalmente trascurato, perché sfugge l'associazione fra un momento infettivo/patogeno prevenibile/curabile ed una malattia irreversibile, a causa della lunga latenza e del subdolo decorso clinico dell'infezione epatica da virus HBV e HCV. Vi è per queste malattie l'assenza dell'effetto emotivo, causato ad esempio dall'AIDS, cioè di una malattia che progredisce (progrediva, prima dei recenti successi terapeutici) rapidamente con un penoso deterioramento drammaticamente manifesto sotto gli occhi del medico e del familiare. La cirrosi e l'epatocarcinoma appaiono invece spesso come problemi a sé stanti, della persona ormai avanti negli anni.



## LO SCENARIO DELLE EPATITI B E C IN ITALIA

## 2.1 EPIDEMIOLOGIA DEI VIRUS EPATITICI HBV E HCV

Dalla metà degli anni '90 ad oggi sono stati condotti diversi studi sierologico-epidemiologici di popolazione per valutare la prevalenza ossia la percentuale di portatori cronici in Italia dei virus epatitici a trasmissione parenterale dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV). Tutti questi studi – con l'eccezione di quelli condotti sulle partorienti – hanno il limite di essere di dimensione limitata e di essere stati condotti in aree geografiche circoscritte. Ciononostante, tali studi sono gli unici a fornire dati per una stima della prevalenza nella popolazione generale.

*Virus dell'epatite B*

Per quanto riguarda l'epatite B, i dati di prevalenza di HBsAg (ossia di presenza dell'antigene per il virus HBV) oscillano tra lo 0,7% dello studio condotto a Camporeale (Sicilia), fino all'1,6% di uno studio condotto sulle partorienti nel 2000 (Tab. 1).

**Tabella 1 – Prevalenza di HBsAg nella popolazione generale in alcuni comuni d'Italia ed in un campione nazionale di partorienti**

<b>Comune (Regione)</b>	<b>N° soggetti</b>	<b>Prevalenza di HBsAg</b>	<b>Anno</b>
Valentano (Lazio)	681	1,3%	1994
Sersale (Calabria)	1.352	0,8%	1996
Buonalbergo (Campania)	488	0,2%	1997
Camporeale (Sicilia)	721	0,7%	1999
Cittanova (Calabria)	1.645	0,8%	2001
Partorienti	10.000	1,6%	2000

Secondo dati recenti, e ancora preliminari (2009), la prevalenza di HBsAg tra le partorienti italiane si attesta intorno allo 0,4 %, mentre è sensibilmente superiore (3-4%) nelle donne provenienti dall'Est Europa, dall'Asia e dall'Africa.

In linea generale gli studi epidemiologici recenti indicano che la prevalenza di portatori cronici di virus B è oggi inferiore all'1%, anche se in alcuni gruppi circoscritti della popolazione (immigrati provenienti da zone ad elevata endemia) la prevalenza è decisamente più alta. Sulla base di questi dati è dunque possibile stimare che in Italia vivano circa 600.000 portatori di HBsAg, con un grado piuttosto variabile di malattia epatica.

### *Virus dell'epatite C*

Per quanto riguarda l'epatite da virus C, gli studi di popolazione e le stime basate su modelli matematici indicano che la prevalenza di soggetti anti-HCV positivi in Italia sia intorno al 3%, ed i soggetti infetti siano intorno a 1.600.000. Tra questi, 230.000 avrebbero una cirrosi epatica, e l'infezione cronica da HCV sarebbe responsabile di circa 10.000 decessi all'anno (Tab. 2).

**Tabella 2 – Le malattie virali del fegato in Italia**

	HBV	HCV
Portatori cronici	600.000	1.600.000
Cirrosi	100.000	230.000
Morti/annui	1.500	10.000

La prevalenza d'infezione da HCV in Italia correla fortemente con l'età, secondo un "effetto coorte": raggiunge cioè punte particolarmente elevate nella popolazione anziana di alcune regioni del sud Italia.

Occorre comunque sottolineare che in moltissimi casi l'infezione non è accompagnata da chiari segni clinici e/o biochimici della malattia. Una quota consistente di pazienti presenta, infatti, livelli di aminotransferasi (ALT) persistentemente nella norma.

Da un punto di vista clinico, l'HCV rappresenta a livello nazionale la causa più importante di epatopatia, in quanto è riscontrabile nel 62% delle epatiti croniche e nel 73% degli epatocarcinomi. In particolare, sulla base delle evidenze epidemiologiche raccolte, è stato stimato che, a seguito di un'ipotetica eradicazione dell'infezione da HCV nel nostro Paese, l'incidenza dell'epatocarcinoma potrebbe ridursi del 44%.

### Le nuove infezioni

Negli ultimi due decenni si sono verificati importanti cambiamenti nell'epidemiologia dei virus epatitici, in gran parte dovuti ai cambiamenti socio-economici del nostro Paese, alla vaccinazione anti-epatite B dei nuovi nati e degli adolescenti e allo screening dei donatori di sangue per HCV. L'incidenza dell'epatite B è diminuita da 5,1 casi notificati per 100.000 persone nel 1991 a 1,5 nel 2007. La diminuzione è stata particolarmente marcata nelle fasce di età comprese tra 15-24 anni e 0-14, mentre è rimasta pressoché stabile negli adulti (Tab. 3).

**Tabella 3 – Tassi di incidenza (x 100.000) delle notifiche di epatite B acuta; 1991-2007**

Età	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07
0-14	1	1	1	1	1	1	0,5	0,4	0,3	0,1	0,5	0,2	0,1	0,1	0,02	0,02	0,05
15-24	12	10	10	6	6	5	5	4	3	2	1,5	1,3	0,9	0,7	0,5	0,5	0,7
25 e +	4	3	4	4	3	3	4	3	3	2	2,5	2	2,3	2,3	1,8	2,3	2,2
Totale	5	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	1,5	2	1,6	1,3	1,6	1,5

L'incidenza dei casi notificati di epatite acuta anti-HCV positivi, era del 2 per 100.000 nel 1991, mentre nel 2008 è stata dello 0,4 per 100.000. I casi notificati si concentrano sostanzialmente nelle fasce giovanili e adulte della popolazione, mentre l'incidenza è vicino allo 0 nei bambini di età 0-14 anni (Tab. 4).

**Tabella 4 – Tassi di incidenza (x 100.000) delle notifiche di epatite acuta anti HCV+ 1991-2007**

Età	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07
0-14	1	0	0	0	0	0	0	0	0,2	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1	0	0,06	0,03
15-24	5	4	3	3	2	2	1	1	1	0,7	1	1	0,6	0,4	0,6	0,5	0,4
25 e +	2	2	1	2	2	1	1	1	1	0,7	1	1	0,9	0,7	0,6	0,6	0,6
Totale	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,5

Per quanto riguarda l'HBV, i rapporti sessuali e la convivenza con portatori cronici di HBsAg costituiscono modalità di contagio più comuni rispetto all'HCV. La tossicodipendenza, gli interventi chirurgici e i trattamenti estetici, come *piercing* e tatuaggi, rappresentano, inoltre, importanti fattori di rischio per la trasmissione di entrambi i virus (Tab. 5 e 6).

**Tabella 5 – Fattori di rischio associati all’epatite B e stima del rischio attribuibile (RA) – SEIEVA 2003-2008**

<b>Fattori di rischio</b>	<b>Epatite B %</b>	<b>Epatite A %</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>RA%* popol</b>
Consumo di droghe endovenose	6,0	2,7	3,07	1,30-7,22	5,3%
Interventi chirurgici	13,9	5,8	1,85	1,03-3,34	5,1%
Trattamento odontoiatrico	33,5	21,7	1,08	0,79-1,49	1,8%
Altre esposizioni parenterali**	32,1	19,0	1,86	1,33-2,60	13,6%
Convivente HBsAg+	10,4	2,2	2,07	0,91-4,69	2,4%
Utilizzo preservativo (occasionalmente/mai vs sempre)	57,7	37,6	2,39	1,76-3,25	34,2%

Età≥15 anni

\* le proporzioni dei fattori di rischio utilizzate per il calcolo del RA sono state ottenute attraverso le proporzioni riportate dai casi di epatite A, standardizzate in base alla popolazione italiana

\*\* Piercing, tatuaggi, manicure, pedicure

**Tabella 6 – Fattori di rischio associati al virus C dell’epatite e stima dei rischi attribuibili (RA) – SEIEVA 2003-2008**

<b>Fattori di rischio</b>	<b>Epatite C %</b>	<b>Epatite A %</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>RA%* popol</b>
Consumo di droghe endovenose	30,0	2,7	37,54	17,21-81,89	49,8%
Interventi chirurgici	29,1	5,8	3,39	1,03-11,21	13,3%
Trattamento odontoiatrico	24,2	21,7	0,73	0,34-1,54	-
Altre esposizioni parenterali**	27,8	19,0	3,67	1,80-7,49	32,8%
Convivente anti-HCV+	14,2	1,6	3,33	0,88-12,66	5,0%
Utilizzo preservativo (occasionalmente/mai vs sempre)	74,8	37,6	2,58	1,32-5,08	2,3%

Età≥15 anni

\* le proporzioni dei fattori di rischio utilizzate per il calcolo del RA sono state ottenute attraverso le proporzioni riportate dai casi di epatite A, standardizzate in base alla popolazione italiana

\*\* Piercing, tatuaggi, manicure, pedicure

### *Caratteristiche dei portatori cronici di HBV e HCV*

La marcata diminuzione dell'incidenza degli ultimi decenni di HBV e HCV ha comportato una prevalenza che è vicino a zero per bambini ed adolescenti. La prevalenza cresce con l'età, concentrandosi soprattutto dopo i 50-60 anni. Questo dato unitamente ai fattori di rischio emersi dagli studi sierologico-epidemiologici, e dalla sorveglianza SEIEVA (Sorveglianza epidemiologica dell'epatite virale acuta) in atto da metà degli anni '80, ci consente di tracciare un profilo dei portatori cronici di HBV ed HCV. Si tratta per lo più di nati prima del 1955, o che sono stati esposti a tossicodipendenza per via endovenosa, a trasfusioni di sangue prima degli anni '90 o che hanno un familiare o un partner sessuale portatore cronico del virus. Questo quadro è utile ad orientare il medico di base nell'indirizzare la richiesta dei marcatori virali nei propri pazienti.

## 2.2 UNA PATOLOGIA SOTTOSTIMATA CHE RAPPRESENTA UNA CONCRETA MINACCIA

### *Epatite da HBV*

Nonostante l'introduzione da numerosi anni di un vaccino sicuro ed efficace, l'epatite B rimane ancora oggi una patologia associata ad elevate morbilità e mortalità, con una diffusione globale. Circa il 20-40% dei portatori cronici di HBV va incontro ad epatopatia cronica evolutiva che può portare a morte per cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

L'Italia si colloca in una fascia di prevalenza bassa per HBV, ma con una maggiore concentrazione di HBsAg positività nelle regioni del Centro-Sud. Attualmente, però, sia in Europa sia in Italia l'epidemiologia dell'epatite B sta cambiando, in quanto i movimenti migratori di soggetti provenienti da zone ad alta endemia provocano un aumento consistente nei tassi di prevalenza anche in Paesi in cui questa era bassa nella popolazione generale.

La diagnosi precoce degli individui ad alto rischio è fondamentale per interrompere la progressione della malattia e prevenire l'instaurarsi delle complicanze (cirrosi, epatocarcinoma) in coloro che hanno contratto l'infezione, oltre che per arrestare il diffondersi dell'infezione stessa.

I gruppi ad alto rischio comprendono: immigrati (soprattutto quelli provenienti da Paesi ad alta ed intermedia endemia), tossicodipendenti per via endovenosa, detenuti, soggetti con partner sessuali multipli o con storia di malattie sessualmente trasmesse, omosessuali, pazienti con infezione da HIV o HCV, pazienti in emodialisi, soggetti con ipertransaminasemia persistente, partner sessuali di persone con infezione da HBV, operatori sanitari, persone che necessitano di alcuni emode-

rivati e trasfusioni di sangue, viaggiatori in zone ad alta endemia per HBV.

Molto importante è lo screening prenatale di tutte le donne in gravidanza, dato che la trasmissione verticale madre-figlio è una delle forme più diffuse di trasmissione dell'HBV. In particolare deve essere sottolineato come la mancanza di assistenza prenatale è presente soprattutto tra le donne più vulnerabili come le donne immigrate, le tossicodipendenti e altre con disagio sociale che hanno problemi per l'accesso al sistema sanitario.

### *Epatite da HCV*

Come già ricordato, l'infezione da HCV è oggi la causa o concausa più frequente di malattia cronica del fegato, cirrosi, epatocarcinoma, trapianto di fegato, e decessi di malati HIV in tutto il mondo occidentale.

L'epidemiologia dell'infezione da HCV si è modificata nell'ultimo decennio, in particolar modo a seguito della scoperta del virus dell'epatite C nel 1989, del conseguente sviluppo delle metodologie diagnostiche per rilevare l'infezione, ed anche della progressiva adozione di misure di protezione e profilassi nelle popolazioni e nelle procedure a maggior rischio.

Attraverso questi interventi l'incidenza di nuovi casi d'infezione si è progressivamente ridotta nei Paesi occidentali, mentre la prevalenza dei portatori cronici nella popolazione generale resta in molte aree ancora elevata per la presenza di coorti di soggetti infettati in era presierologica, ai quali si aggiungono casi d'infezione più recente (stimati in 3-4 milioni di nuovi casi registrati ogni anno nel mondo).

Il rilievo clinico che l'infezione cronica da HCV esita in complicanze epatiche gravi solo in un limitato sottogruppo di infettati non è purtroppo di conforto.

Infatti, le attuali stime di 150-180 milioni di portatori cronici di HCV nel mondo (dei quali circa 1.6 milioni in Italia) portano ad una previsione di incremento significativo delle patologie epatiche complicate (cirrosi scompensata, epatocarcinoma, trapianto di fegato, ecc.) nei prossimi 10-20 anni, in assenza di interventi terapeutici efficaci.

In Italia, l'HCV – attraverso le sue complicanze – causa il più alto numero di decessi tra le malattie infettive trasmissibili. La cirrosi è la prima causa di morte nei pazienti in età ricompresa tra i 35 e 44 anni ed è la settima causa di morte nel nostro Paese.

L'esposizione all'HCV causa una malattia acuta solo in una piccola percentuale di casi (5-10%), mentre nella maggior parte dei casi si sviluppa una malattia cronica che potrà portare a lungo termine allo sviluppo di cirrosi o di epatocarcinoma.

In Italia esiste un solo registro per la notifica di nuove epatiti acu-

te diagnosticate (SEIEVA) e non tutte le ASL partecipano attivamente all'invio dei dati. In altre parole, attualmente sono censiti solo una modesta percentuale dei nuovi casi di infezione da epatite acuta; non sono censiti i casi di infezione cronica (nuove o pregresse); non esiste un censimento che quantifichi i pazienti con epatite cronica che si sono rivolti ad una struttura ospedaliera; non esiste un censimento che quantifichi i pazienti trattati e/o in trattamento antivirale; non esiste un censimento dei casi di cirrosi diagnosticata né dei casi di tumore epatico diagnosticato.

A fronte di questa evidente mancanza di informazioni, nessuno è in grado di stabilire quanti pazienti abbiano scoperto l'infezione e quanti ancora debbano scoprirlo. Tale situazione non consente di pianificare ed attuare adeguate strategie di informazione e prevenzione.

Uno dei pochissimi studi cui si può fare riferimento per quantificare le infezioni ignote non ancora diagnosticate riguarda la ricerca di anticorpi anti HCV in un gruppo di 1800 operatori sanitari in due ospedali della Sicilia ed è risultato che il 45% dei soggetti trovati positivi non era consapevole di essere entrato in contatto con il virus e di poter infettare i pazienti ricoverati. Vanno aggiunti inoltre popolazioni altamente a rischio come gli immigrati, i carcerati e tossicodipendenti, le cui infezioni sono in larga parte non diagnosticate.

Fatto sta che l'unico sistema per prevenire la cirrosi ed il carcinoma epatico sono la diagnosi precoce dell'epatite e l'eliminazione delle possibili fonti di contagio.

Nell'ultimo decennio si è tentato di definire una politica scientificamente valida sulla diagnosi precoce attraverso conferenze di consenso, linee guida, documenti intersocietari, ma solo recentemente si è presa reale coscienza della necessità e dell'urgenza di politiche di *case finding* e ampliamento dell'offerta terapeutica, probabilmente in considerazione dei costi elevati per curare le complicanze HCV-correlate, e delle terapie attualmente disponibili.

### *Impatto sanitario nei prossimi 5-10 anni*

Negli Stati Uniti si stima che l'epatite C, nei prossimi 10-15 anni, diventerà uno dei problemi principali per il sistema sanitario, in riferimento a quei pazienti che ora sono asintomatici e con epatiti "medie", ma che evolveranno in cirrosi scompensate e potrebbero sviluppare un tumore epatico. Si stima un aumento del 60% di cirrosi, del 279% di episodi di scompenso, del 528% di necessità di trapianto di fegato, e 223% di decessi per malattie epatiche.

La carenza di fonti informative rende molto complesso effettuare stime simili per l'Italia. Non è possibile dire se gli incrementi saranno di entità sovrapponibile, poiché l'età della popolazione media infetta

da HCV è più elevata rispetto a quella degli Stati Uniti, tuttavia non vi sono dubbi che nei prossimi 5-10 anni dovremo registrare corposi incrementi di tumori epatici, richieste di trapianto e decessi causati dall'epatite.

### *Analisi dell'impatto economico delle epatiti B e C*

I costi associati alle epatiti virali sono elevati e tendono ad aumentare in funzione dell'aggravarsi della patologia. Ai costi diretti delle cure somministrate per l'epatite si aggiungono quelli indiretti collegati alla perdita di produttività e morte prematura delle persone affette dalla malattia.

Alcuni studi condotti sui costi medici dell'epatite B cronica in vari Paesi europei hanno evidenziato un aumento non lineare dei costi medi annuali nel passaggio della malattia dalle fasi precoci a quelle avanzate come cirrosi scompensata e cancro del fegato. Ad esempio in Germania il costo annuale per il controllo dell'epatite B cronica passa da circa 3.000 euro a paziente nella fase di epatite cronica attiva a circa 15.000 euro nella fase di epatocarcinoma.

È assolutamente impossibile quantificare con esattezza i costi relativi alle malattie epatiche in Italia e si possono qui citare solo alcuni esempi puramente indicativi: un trapianto di fegato, secondo un calcolo effettuato dall'Ospedale Niguarda di Milano, può costare 175.000 euro e nel nostro Paese se ne effettuano oltre 1.000 l'anno; secondo stime formulate nel 2005 il costo dei ricoveri per epatopatie in Italia è stimato intorno ai 338 milioni di euro; una terapia antivirale mediamente costa circa 1.000 euro al mese, mentre il trattamento per epatocarcinoma può costare sino a 5.000 euro al mese.

Sono difficilmente quantificabili anche i costi degli esami bioumorali di controllo per i portatori cronici di epatite e cirrosi in regime di esenzione prima, durante e dopo il trattamento antivirale, e/o trapianto.

Poi vi sono i costi indiretti, anche questi molto elevati, ma non quantificabili se non attraverso laboriose ricerche: ore di lavoro perse, costi per invalidità civile, assegni di invalidità permanente, indennizzi e risarcimenti del danno biologico e via dicendo.

Si può ipotizzare che i costi diretti e indiretti causati dalle malattie epatiche – in aggiunta alle sofferenze e ai disagi causati da malattia e decessi prematuri – possono essere collocati all'interno di una forbice di 1-1,5 miliardi di euro l'anno.

## LA PREVENZIONE NELLE CATEGORIE A RISCHIO. UNA DIAGNOSTICA PRECOCE PER UNA RISPOSTA CONCRETA AL PROBLEMA EPATITI IN ITALIA

I dati epidemiologici e i dati sulle nuove infezioni collegate ai fenomeni immigratori confermano che le infezioni da HBV ed HCV rappresentano una priorità sanitaria in Italia, ma anche nel resto del mondo occidentale, e che vi sia urgente necessità di strategie efficaci per la prevenzione, la sorveglianza e il controllo delle infezioni da virus epatitici.

Nel caso dell'infezione da HBV la vaccinazione rappresenta uno strumento estremamente efficace di prevenzione primaria, utilizzabile preferenzialmente nell'infanzia ma anche in adulti non ancora infetti. Per quanto la prevenzione primaria rappresenti la migliore opzione preventiva, tuttavia, è oggi sempre più riconosciuto il ruolo della prevenzione secondaria, ed in particolare dello screening per l'infezione da HBV ed HCV come strumento di riduzione della morbosità e della mortalità. La diagnosi precoce, infatti, permette di controllare la progressione verso gradi più avanzati di malattia (epatocirrosi, scompenso epatico, epatocarcinoma), con l'impiego eventuale di farmaci che sopprimono la replicazione virale e, in una proporzione di casi, eradicano l'infezione. Inoltre, evita la trasmissione inconsapevole della malattia alla popolazione sana.

È stato calcolato che interventi di screening siano costo/efficaci anche per livelli estremamente bassi di prevalenza nella popolazione di riferimento, inferiori all'1%. D'altra parte, è ampiamente dimostrata la costo/efficacia dello screening in gruppi di popolazione ad alta prevalenza di infezione, quali i tossicodipendenti, i detenuti e gli operatori sanitari.

In un recente documento programmatico congiunto dell'ELPA e dell'EASL si raccomanda lo screening per l'infezione da HBV ed HCV nelle popolazioni ad alto rischio di infezione individuate in tabella 7 e tabella 8.

**Tabella 7 – Screening raccomandato per HBV**

- 
- Familiari e partner sessuali di persone con infezione da HBV
  - Persone con valori elevati di enzimi epatici (transaminasi)
  - Epatopatici cronici
  - Tossicodipendenti per via iniettiva
  - Carcerati
  - Immigrati da aree ad alta prevalenza di HBV
  - Omosessuali maschi ed eterosessuali con elevato scambio di partner sessuali
  - Persone con infezione da HIV o HCV
  - Pazienti e staff in reparti psichiatrici
  - Donne gravide e neonati da madre infetta da HBV
  - Emodializzati
  - Riceventi e donatori di sangue ed organo solido
  - Persone candidate a trattamenti immunosoppressivi
  - Personale sanitario non vaccinato
- 

**Tabella 8 – Screening raccomandato per HCV**

- 
- Familiari e partner sessuali di persone con infezione da HCV
  - Persone con valori elevati di enzimi epatici (transaminasi)
  - Epatopatici cronici
  - Tossicodipendenti per via iniettiva
  - Carcerati
  - Immigrati da aree ad alta prevalenza di HCV
  - Emodializzati
  - Persone che hanno ricevuto ripetuti trattamenti per via intramuscolare
  - Persone sottoposte a procedure invasive mediche o odontoiatriche in aree a basso standard di sterilizzazione dello strumentario
  - Persone emotrasfuse al di fuori dell'EU o in EU prima del 1992
  - Persone con trapianto di organo fuori dall'EU o in EU prima del 1992
  - Emofiliaci che abbiano ricevuto emoderivati prima del 1987
  - Tossicodipendenti che assumono cocaina per via intra-nasale
  - Persone tatuate o sottoposte a piercing in ambienti a basso standard di sterilizzazione dello strumentario
  - Persone con infezione da HIV o HBV
  - Neonati da madre infetta per HCV
  - Personale sanitario
-

### 3.1 PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA VIRUS DELLE EPATITI B E C TRASMESSE SESSUALMENTE

#### *Epatite B*

Il virus dell'epatite B (HBV) si trasmette per esposizione percutanea o mucosa a sangue e fluidi biologici contenenti il virus. Si considera tuttora che possano contenere cariche infettanti del virus esclusivamente il siero, la saliva e il liquido seminale. Anche il fluido cervico-vaginale dovrebbe tuttavia essere considerato infettante, sebbene in misura quantitativamente inferiore rispetto al liquido seminale.

Nell'adulto, la via sessuale, sia eterosessuale che omosessuale maschile, è considerata la più frequente tra le vie di trasmissione del virus HBV. Negli Stati Uniti si stima che il 39% di tutte le nuove infezioni da HBV siano attribuibili alla via sessuale, di cui oltre la metà (il 24% complessivamente) imputabili alla comunità omosessuale maschile.

Tra i fattori associati al rischio di trasmissione sessuale di HBV sono inclusi, come previsto per ogni patologia a trasmissione sessuale, il numero dei partner sessuali, il mancato utilizzo di metodi profilattici di barriera, la positività ad HBV del partner sessuale, e una storia anamnestica per altre malattie sessualmente trasmissibili (MTS).

La prevalenza di infezione da HBV, interpretata come positività al marcatore sierologico anti-HBc, è più elevata tra i pazienti afferenti ai centri MTS rispetto alla popolazione generale: negli Stati Uniti tale prevalenza varia tra il 10% ed il 40%. Corrispondentemente, la prevalenza di HBV è più elevata anche in omosessuali maschi di età inferiore a 30 anni, con un range tra 10% e 25% e in partner stabili di soggetti con epatite cronica da HBV, con un range tra 25% e 59%.

Sulla base dell'evidenza epidemiologica, i centri MST, presso cui afferiscono adulti con comportamenti ad alto rischio di infezione e con bassa copertura vaccinale, rappresentano una sede preferenziale per le attività di sorveglianza e controllo dell'infezione da HBV.

Il depistaggio sierologico dell'infezione da HBV, condotto presso i centri MST su popolazioni ad alta prevalenza di HBV, offre l'opportunità di identificare i soggetti infetti cui indirizzare i presidi terapeutici attualmente disponibili.

D'altra parte la prevenzione dell'infezione da HBV nelle persone suscettibili identificate al depistaggio si basa fundamentalmente sulla vaccinazione, e la possibilità di includere interventi vaccinali per la prevenzione di HBV nell'ambito di un approccio multidisciplinare a persone affette da MST è stata sperimentata con successo. In alcuni studi il tasso di accettazione della prima dose di vaccino HBV in tali centri era pari al 70-85%. Inoltre, le visite di follow-up, necessarie per la

somministrazione della seconda e terza dose vaccinale, offrono un'opportunità ulteriore di effettuare counselling ed educazione sanitaria per soggetti con storia di MST. Tra gli interventi mirati alla prevenzione della trasmissione sessuale di HBV è inoltre necessario promuovere l'utilizzo di metodi profilattici di barriera, quali il condom, in coppie stabili discordi, fino al momento dell'avvenuta documentazione di immunità protettiva post-vaccinale (anti-HBs >10 mIU/mL) nel partner suscettibile.

È stato da tempo dimostrato il positivo bilancio di costo/efficacia degli interventi per la prevenzione dell'infezione da HBV presso i centri MTS, così come nella popolazione adulta con comportamenti sessuali a rischio.

In considerazione dell'elevata trasmissibilità per via sessuale di HBV, sono altresì preconizzabili interventi profilattici mirati post-esposizione in soggetti che abbiano subito violenza sessuale. In caso di esposizione a fonte con infezione nota da HBV è raccomandato l'impiego simultaneo della vaccinazione e della immunoprofilassi passiva con immunoglobuline specifiche, mentre nel caso di esposizione a fonte ignota è raccomandato il solo impiego della vaccinazione.

### *Epatite C*

Il virus dell'epatite C, a sua volta, è trasmesso fundamentalmente per esposizione a sangue e ad emoderivati. La trasmissibilità per via sessuale di HCV è poco efficiente e quindi quantitativamente modesta. Tuttavia il 15-20% delle persone infette da HCV negli USA non riferisce altri fattori di rischio per l'infezione, ad eccezione di pratiche sessuali promiscue. I tassi di sieroconversione in coppie stabili discordanti per HCV risultano molto bassi (inferiori al 5%) anche in assenza di misure di protezione di barriera. Tuttavia recentemente sono stati segnalati focolai di epidemie di infezione acuta da HCV in comunità omosessuali maschili, in particolare in paesi dell'Europa centrale e settentrionale.

## 3.2 PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA VIRUS EPATITICI E CARCERE

Nonostante l'emergenza AIDS abbia profondamente modificato l'organizzazione sanitaria penitenziaria nel corso degli ultimi venti anni, le patologie virali croniche, ed in particolare le epatopatie virali, rappresentano oggi un problema pressante per la medicina delle comunità chiuse penitenziarie. Inoltre, anche se in molti casi il detenuto è già affetto da patologie infettive all'ingresso in carcere (sovente essendone inconsapevole), non si deve sottovalutare la possibilità che fattori quali il sovraffollamento, l'inadeguatezza delle strutture, unitamente ad una

carenza di politiche sanitarie realmente efficaci, possano determinare una diffusione intra-carceraria delle infezioni.

La prevalenza delle infezioni virali croniche negli Istituti penitenziari in Italia rappresenta una problematica sanitaria di rilievo. Considerando ad esempio l'infezione da HIV, se stime ufficiali del Ministero della Giustizia indicano una prevalenza del 2-5%, alcuni limitati studi condotti in carceri italiane hanno invece evidenziato valori ben superiori e compresi tra il 7.5% e il 12% .

Non esistono invece stime ufficiali per quanto riguarda i virus epatitici ed in particolare le infezioni da HCV ed HBV, peraltro non di rado associate all'infezione da HIV, con la quale condividono le vie di trasmissione. A questo proposito, i dati della letteratura internazionale, riferiti a diversi Paesi Occidentali, indicano un'elevata diffusione di HCV soprattutto fra i tossicodipendenti, ed altresì prevalenze di positività per marcatori di HBV superiori a quelle riscontrate nell'ambiente esterno. Analogamente, studi riferiti a realtà nazionali hanno evidenziato come le epatopatie virali costituiscano una problematica di assoluto rilievo nell'ambito penitenziario. Infatti, i risultati ottenuti nell'ambito di uno studio siero-epidemiologico in 14 Istituti penitenziari italiani hanno indicato che, in 1.620 detenuti esaminati, il tasso di esecuzione dei test per HBV e HCV è stato rispettivamente del 56,2% e del 56,9%; la sieroprevalenza è risultata dell'8,6% per HBsAg, del 26% per HBsAb, e del 37,9% per anti-HCV. Il fattore di rischio tossicodipendenza endovenosa era presente nel 42,3% dei detenuti HBsAg+ e nel 73,9% di quelli anti-HCV+. Gli stranieri sono risultati HBsAg+ nel 5,8% dei testati (e positivi nel 18,9% per HBcAb) e anti-HCV+ nel 16,9%.

La circolazione del virus dell'epatite A, invece, non è stata fino ad oggi verificata all'interno delle comunità penitenziarie italiane, neppure come segnalazione di singoli cluster epidemici; la conoscenza dei tassi di prevalenza intramurari di HAV potrebbe fornire informazioni utili sul grado di igienizzazione delle strutture penitenziarie.

Infine, questo tipo di conoscenze potrebbero permettere l'effettuazione di campagne vaccinali per l'epatite A e per l'epatite B, che risulterebbero strategiche all'interno delle strutture penitenziarie.

### *Coinfezioni HIV/virus epatitici*

Analogamente mancano nella sostanza dati relativi alle coinfezioni HIV/virus-epatitici (HCV, HBV), che rappresentano un problema clinico di rilievo nel monitoraggio e trattamento sia dell'infezione da HIV sia da virus epatitici. Le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti detenuti, tuttavia, fanno ritenere che l'incidenza di coinfezione sia quanto meno sovrapponibile a quella riscontrata nella popolazione generale.

La coinfezione HIV/HCV viene riportata nel 58,6% dei pazienti de-

tenuti conosciuti anti-HIV positivi, mentre il tasso di prevalenza HBsAg positivi è del 10,2%, secondo il Ministero della Giustizia.

In un recente studio condotto in strutture carcerarie genovesi su 264 prigionieri HIV+, la confezione con HCV risulta >85%, significativamente associata a tossicodipendenza; l'infezione con HBV pari al 6,8% per HBsAg e al 76,9% per HBcAb. Infine >6% dei soggetti HIV+ risultano coinfezioni con HCV e HBV.

Tale complessa situazione epidemiologica appare fortemente determinata dalla composizione della popolazione detenuta, che è costituita in gran parte da persone tossicodipendenti per via iniettiva, da stranieri spesso senza permesso di soggiorno, da alcolisti, da persone con problematiche di tipo psichico ed anche da persone con comportamento omosessuale o bisessuale. In tale contesto spesso avviene che coloro che al momento della detenzione vengono a conoscenza della propria condizione di sieropositività per HIV o per virus epatitici, ovvero che già la conoscono, non la comunicano al personale sanitario per il timore di incontrare oggettive difficoltà a causa della sovrapposizione al problema medico di numerosi fattori negativi di tipo ambientale, sociale ed organizzativo. Alcuni di questi fattori sono fortemente radicati nelle strutture penitenziarie ed in molti casi appaiono necessari e finalizzati al raggiungimento del fine primario della custodia dei detenuti e della sicurezza sociale, come avviene per i trasferimenti improvvisi in altri Istituti per motivi di giustizia, disciplinari o di sfollamento. Anche altri fattori appaiono insiti nell'ambiente delle comunità carcerarie e quindi difficilmente rimuovibili, quali l'impossibilità al mantenimento della riservatezza sia sulle proprie condizioni di salute che sui normali atti della propria vita quotidiana. Altri ancora, di tipo organizzativo, invece, potrebbero essere migliorati con interventi e disposizioni normative mirate ed appositamente dimensionate alla realtà penitenziaria. È infatti necessario sottolineare, che spesso nel paziente detenuto, come reazione di difesa all'ambiente ostile, può sussistere una ridotta percezione della malattia, ovvero la negazione della stessa, con una bassa accettazione delle eventuali procedure diagnostiche e terapeutiche.

In ogni caso, da tutto ciò deriva la scarsa e insufficiente copertura che in generale si verifica presso gli Istituti di detenzione per quanto riguarda l'esecuzione dei test virologici di screening, che tra l'altro sono spesso offerti al detenuto solo nel momento più sfavorevole, vale a dire all'atto della carcerazione, e quindi rifiutati. Invece, la presa d'atto del problema e un'efficiente organizzazione dei Servizi Sanitari all'interno degli Istituti potrebbe sensibilizzare al problema personale i detenuti e trasformare il periodo di detenzione in un'opportunità di salute, grazie anche alla recente riorganizzazione della Sanità Penitenziaria, che è attualmente in carico alle Aziende Ospedaliere.

A tutto ciò consegue che la gestione clinica dei detenuti sieropositivi per HIV, e l'organizzazione della sanità penitenziaria per quanto riguarda gli aspetti a questa correlati, risultano essere problematiche estremamente più complesse rispetto a quanto avviene nelle strutture sanitarie esterne. Appare quindi necessario affrontare questa situazione, favorendo innanzitutto studi che permettano di definire su scala nazionale la reale prevalenza e incidenza delle infezioni sopra menzionate, ed anche operando specifici interventi, mirati a realizzare una convincente opera di sensibilizzazione di personale e detenuti sull'opportunità di una corretta gestione sanitaria delle patologie virali durante la detenzione.

### 3.3 PREVENZIONE DELLE EPATITI B E C NEI MIGRANTI IN ITALIA: DUE PATOLOGIE SOMMERSE

L'introduzione della vaccinazione anti-HBV e il suo utilizzo su larga scala hanno inciso notevolmente sull'andamento di questa malattia nei nostri Paesi, sia in termini di riduzione dell'incidenza dei casi di epatite acuta B e D, sia come prevalenza di portatori cronici HBsAg. Tuttavia, i tassi di prevalenza dell'infezione in Europa hanno subito un importante aumento, a causa della presenza sempre più cospicua di immigrati provenienti da Paesi ad elevata ed intermedia endemia di HBV.

L'epatite da HCV è anch'essa una malattia a diffusione ubiquitaria, pur con importanti differenze in relazione alle diverse aree geografiche. Si stima che circa l'1-2% della popolazione generale in Europa occidentale e nel nord America sia portatore cronico del virus HCV, ma percentuali più elevate (tra il 5 ed il 10%) si registrano in Africa, con punte molto elevate in alcuni Paesi, come l'Egitto (10-30%). Se nei Paesi industrializzati la modalità principale di contagio dell'infezione da HCV è rappresentata dalla tossicodipendenza endovenosa, nei Paesi in via di sviluppo la trasmissione in ambito ospedaliero e le pratiche curative della medicina tradizionale rappresentano importanti modalità di contagio.

Gli immigrati regolari presenti in Italia alla fine del 2008 ammontavano a circa 4.500.000 unità, con una percentuale sulla popolazione generale pari al 7,2%, cui va aggiunta una quota di immigrati non regolari che varia tra il 18% e il 25% del totale.

In Italia, i dati epidemiologici disponibili circa la diffusione dell'epatite B negli immigrati sono frammentari. Per quanto concerne i casi di ospedalizzazione, l'epatite virale acuta, prevalentemente da HBV, costituisce la terza causa di ricovero per i soggetti stranieri nel nostro Paese. Ancora più eterogenei appaiono i dati sulla prevalenza di portatori di HBsAg: 8,9% nel Nord Italia, 7,7% in Puglia, 39% in To-

scana. A Padova, la prevalenza di HBsAg nelle donne gravide è risultata dell'1% (3,1% nelle immigrate versus 0,7% nelle italiane), mentre a Palermo è risultata dell'1,1% (4,2% nelle immigrate versus 0,8% nelle italiane,  $p < 0,01$ ). D'altra parte, secondo dati Caritas, la prevalenza di HBsAg in immigrati a Castelvoturno (CE) era del 7,8%, mentre il 47% non aveva marcatori di pregressa esposizione e quindi era a rischio di infettarsi nel nostro Paese. Analogamente, in Liguria la prevalenza di HBsAg in donne immigrate era dell'1%, ma il 77% non aveva marcatori di pregressa esposizione e immunizzazione verso l'infezione da HBV.

In Italia la prevalenza dell'infezione da HCV è poco conosciuta nella popolazione generale, ma sono stati condotti numerosi studi su specifici gruppi di popolazione a rischio di HCV. I sottogruppi che presentano una prevalenza di infezione elevata sono rappresentati soprattutto da soggetti che fanno o hanno fatto uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa (prevalenza  $> 10\%$ ) e soggetti con attività sessuale promiscua che presentano una storia di infezione sessualmente trasmessa (prevalenza  $\geq 3\%$ ). In una ricerca effettuata in 20 regioni italiane, la prevalenza globale di HCV risultava pari a 2,7%, con un gradiente Sud-Centro-Nord Italia. Analogamente, in uno studio condotto a Verona, la prevalenza di HCV in migranti dall'Africa sub-sahariana è risultata pari al 2,7%, mentre in un altro studio analogo condotto a Rotterdam in Olanda, la prevalenza di HCV in immigrati era pari all'1,1%. Tali prevalenze non si discostano di molto da quelle riscontrate nelle popolazioni autoctone.

Allo scopo di ottenere informazioni epidemiologiche accurate in un campione ampio e rappresentativo della popolazione immigrata nella provincia di Brescia, è stato condotto presso l'Ambulatorio Migranti del Servizio Medicina del Disagio dell'ASL di Brescia uno studio longitudinale prospettico di prevalenza di epatite B e C in una popolazione di immigrati prevalentemente "clandestini". I dati preliminari dello studio, tutt'ora in corso, mostrano una prevalenza di HBsAg di circa il 10% e di HCV del 4,1%; il 35% dei soggetti testati è risultato non immunizzato verso l'epatite B.

Sulla base dei dati sopra esposti si evince che la prevalenza di HBV fra gli immigrati in Italia varia molto a secondo dell'area di provenienza, ma in media è attorno al 10%. Fra le donne gravide immigrate la prevalenza di HBsAg è circa 4-5 volte più alta rispetto alle italiane. Si stima che in Italia siano presenti circa 250.000 soggetti immigrati affetti da epatite cronica da HBV e la percentuale raggiunge anche il 40% in comunità di immigrati cinesi. Inoltre, la maggior parte degli immigrati giunge in Italia senza immunizzazione protettiva verso l'infezione da HBV e quindi potrebbe rappresentare un particolare gruppo a rischio,

a cui indirizzare mirate campagne preventive, ma soprattutto a cui estendere i programmi di profilassi vaccinale.

Per quanto concerne l'epatite da HCV, la prevalenza negli immigrati è certamente più elevata, anche se in minor misura dell'epatite da HBV, rispetto a quella riscontrata nella popolazione locale. Tuttavia, l'aumento del fenomeno della prostituzione e della tossicodipendenza endovenosa negli immigrati può contribuire al mantenimento di una più elevata circolazione del virus in questi soggetti e nei loro partner sessuali.

Infine, particolare importanza riveste l'analisi dei differenti genotipi sulla popolazione immigrata. Il virus HBV può essere infatti classificato in 8 diversi genotipi (A-H), che mostrano una differente distribuzione geografica, nonché diversità in termini di storia naturale dell'infezione, risposta ai farmaci antivirali e sviluppo di resistenze farmacologiche. Anche il virus da HCV presenta una grande variabilità genomica. Sono stati identificati almeno 6 genotipi maggiori con relativi diversi sottotipi, che presentano una distribuzione geografica assai variabile e che possono spiegare, almeno in parte, le differenze sia in termini di storia naturale della malattia sia di prognosi e risposta alla terapia antivirale. Per un'efficace gestione clinica dei pazienti immigrati affetti da epatite cronica da HBV e da HCV, appare importante conoscere la presenza e la distribuzione, in questa popolazione, delle diverse varianti virali, per le implicazioni che possono rivestire dal punto di vista sia patogenetico sia diagnostico-terapeutico.

### 3.4 EPATITI B E C E TOSSICODIPENDENZA PER VIA ENDOVENOSA

L'uso di droghe per via endovenosa rappresenta la principale modalità di trasmissione dell'HCV in Europa e in Italia, e una delle modalità di trasmissione dell'HBV.

In Italia la prevalenza dell'infezione HCV nei tossicodipendenti per via endovenosa è risultata del 75% tra i pazienti testati.

Nei SERT sarebbe obbligatorio lo screening per HIV, epatiti B (compresa infezione occulta B) e C, sifilide, ma solo il 49,6% di questi soggetti viene testato per l'infezione da HCV con l'esecuzione del test per la ricerca degli anticorpi anti-HCV, mentre non sono disponibili dati precisi sullo screening per epatite B.

Non vi sono studi che associno la tossicodipendenza per via endovenosa ad una più rapida evoluzione dell'epatite cronica C o B verso la cirrosi o l'epatocarcinoma, tuttavia la condizione è associata spesso a cofattori sfavorevoli come la infezione con HIV, l'abuso alcolico, i disturbi psichiatrici.

È molto importante quindi assicurare la presenza di un team multidisciplinare nei SERT, che comprenda psicologi, psichiatri, assistenti sociali, infermieri specializzati, epatologi, infettivologi, e un'organizzazione che faciliti la terapia somministrata in regime DOT (Directly Observed Therapy).

La situazione dei SERT in Italia è molto disomogenea, con alcuni SERT modello e altri (soprattutto nel Sud-Italia) che non effettuano neppure esami ematochimici di routine.

Deve essere migliorato l'accesso degli immigrati ai SERT, anche se attualmente non vi sono disposizioni precise al riguardo.

### *Raccomandazioni per tossicodipendenti afferenti ai SERT*

Sono quindi da considerare alcune raccomandazioni.

1) Selezione dei pazienti per la terapia: la decisione sul trattamento dei pazienti con epatite B o C in presenza di tossicodipendenza o di terapia sostitutiva con metadone deve essere concordata con il paziente ed è fortemente condizionata dalle sue motivazioni, oltre che da altri elementi come la presenza di comorbidità o di controindicazioni al trattamento. Alle tradizionali valutazioni pre-trattamento vanno aggiunte: valutazione tossicologica, visita psichiatrica, colloquio psicologico clinico, valutazione del grado di disagio sociale. È necessario selezionare i pazienti che necessitano di terapia anti-depressiva pre-trattamento e preparare un programma individualizzato di terapia sostitutiva dell'abuso di droga. I dati sulla presenza di patologia psichiatrica in questa situazione vanno dal 50% al 93%; grande diffusione ha avuto l'Addiction Severity Index (A.S.I.), intervista semi-strutturata per valutare la presenza di comorbidità psichiatrica nei pazienti tossicodipendenti, anche in considerazione dei potenziali effetti collaterali neuropsichiatrici della terapia con interferone. È necessario pertanto un monitoraggio neuro-psichiatrico e psicologico-clinico dei pazienti in terapia, a cadenza mensile.

2) Terapia: secondo le recenti linee guida, la terapia può essere effettuata anche in soggetti in tossicodipendenza attiva, non solo in quelli in terapia sostitutiva con metadone. In questi pazienti, data l'alta mortalità competitiva, il trattamento è consigliato solo in presenza di fibrosi avanzata (stadio F3 o F4 alla biopsia epatica o al Fibroscan).

Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia, è stato dimostrato che i tossicodipendenti in terapia DOT (cioè con i farmaci somministrati dall'operatore del SERT sotto la sua diretta osservazione) possono avere percentuali di aderenza che raggiungono e superano l'80%.

3) Possibilità di porre il trattamento: nella riabilitazione dei soggetti con tossicodipendenza vi sono delle fasi di reinserimento so-

ciali molto importanti che possono essere pregiudicate dai potenziali effetti collaterali della terapia con interferone (cambiamenti del tono dell'umore, irritabilità, depressione). In presenza di queste situazioni il trattamento dell'epatite virale può essere posposto.

4) Raccolta dati e studi clinici: non sono ancora stati identificati i fattori predittivi di aderenza, tollerabilità ed efficacia del trattamento peculiari di questa categoria di pazienti. La registrazione di questi dati potrebbe permettere di ottimizzare la terapia in questa importante categoria di soggetti. Occorrerebbe raccogliere informazioni sulle caratteristiche demografiche e sociali dei pazienti, sull'anamnesi tossicologica e sullo stato dell'umore e la qualità della vita, per identificare i fattori predittivi di recidiva di tossicodipendenza per via endovenosa o di effetti collaterali neuropsichici severi della terapia. Altri studi dovrebbero riguardare la farmacocinetica della ribavirina e degli agonisti degli oppiacei in corso di terapia combinata in pazienti con epatite cronica C, per escludere eventuali interferenze farmacologiche reciproche.

5) Sorveglianza eventi avversi: come accennato, è necessario in questi pazienti un monitoraggio mensile del tono dell'umore con colloquio psicologico-clinico e possibilmente valutazione psichiatrica. Nei soggetti con disagio sociale si consiglia una particolare attenzione con atteggiamento aggressivo nei confronti dell'eventuale comparsa di neutropenia, che predispone in particolar modo allo sviluppo di complicanze infettive.

6) Abuso di alcol: molto importante nei tossicodipendenti è l'anamnesi alcolologica, anche con l'ausilio di appositi questionari, e l'avvio di programmi di trattamento e di disassuefazione in caso di abuso o dipendenza alcolica.

### 3.5 CONSIDERAZIONI FINALI

I cambiamenti e l'evoluzione epidemiologica delle epatiti virali B e C comportano la necessità dello sviluppo di strategie, e dell'adozione di misure, volte a contrastare i pericoli di una loro maggiore diffusione e di insorgenza delle complicanze.

Innanzitutto, dai dati SEIEVA emerge un problema che riguarda la vaccinazione contro l'epatite B, in quanto si verificano ancora casi di infezione nei conviventi di portatori cronici di HBV e tra i tossicodipendenti che frequentano i SERT. Questi eventi dovrebbero essere evitati con una più efficace politica di offerta attiva della vaccinazione, il controllo dell'infezione da epatite nei tossicodipendenti per via endovenosa (che costituiscono il principale serbatoio di infezione), l'incentivazione di programmi di educazione sanitaria rivolti alla popolazione

generale e agli operatori sanitari, il migliore accesso ai trattamenti per le sostanze da abuso e ai programmi di riabilitazione anche per gli immigrati, le persone senza fissa dimora o socialmente escluse, il miglioramento dei programmi di screening e di terapia nelle carceri e negli Istituti di correzione.

In aggiunta, si dovrebbe operare per prevenire l'aumento della diffusione dell'infezione tra gli immigrati attraverso lo screening dei soggetti provenienti da zone ad alta endemia, la promozione di campagne per la loro educazione sanitaria, lo sviluppo di maggiore integrazione sociale e un migliore accesso alle strutture del SSN.

Inoltre, la prevenzione delle infezioni nosocomiali di HBV ed HCV e di quelle trasmesse da pratiche estetiche (piercing, tatuaggio o che comunque comprendono pratiche della perforazione della pelle attraverso strumenti appuntiti o taglienti, non monouso) richiedono un'attenta e puntuale strategia preventiva con azioni specifiche che coinvolgano le Direzioni sanitarie degli ospedali e le strutture di sanità pubblica deputate al controllo del territorio. Data la natura di queste infezioni, che si evidenziano a distanza di tempo e spesso sono clinicamente silenti, le azioni da intraprendere consisteranno soprattutto nel controllo degli standard operativi, nell'utilizzo di materiale monouso, nel rispetto delle procedure di sterilizzazione e disinfezione nonché nel mantenimento dello strumentario in condizioni di sterilità. A questo proposito va anche richiamata la necessità (peraltro prevista dalla legge) di attivare in ogni struttura ospedaliera la Commissioni di controllo delle infezioni (CIO).

Infine, sarebbe senz'altro utile poter disporre di stime precise dell'attuale e soprattutto potenziale futuro peso epidemiologico dell'epatite B e C in Italia e in Europa, attraverso la sorveglianza siero-epidemiologica dell'infezione nella popolazione generale e nei gruppi a rischio, l'effettuazione di studi sentinella sull'epatite acuta C, la periodica e accurata notificazione dei dati di prevalenza e di incidenza da parte dei Ministeri della Salute europei e lo stretto coordinamento del SSN italiano con quelli degli altri Paesi europei e con l'OMS.

## TEST E DIAGNOSI PRECOCE: VANTAGGI E CRITICITÀ. COME E CON QUALI STRUMENTI "INTERCETTARE" IL PAZIENTE: POTENZIALITÀ, LIMITI E COSTI DEI TEST

Nonostante i dati epidemiologici indichino con chiarezza che le infezioni da virus B e C dell'epatite sono in declino nel nostro Paese, la quota di soggetti con infezione e malattia cronica di fegato HBV/HCV correlata resta significativa. Obiettivi primari divengono quindi di implementare la prevenzione dell'infezione da HBV e HCV di identificare i soggetti infetti inconsapevoli e di identificare i soggetti a rischio di riattivazione di malattia (HBV). In particolare per questi ultimi si raccomanda un'adeguata sensibilizzazione dei medici di medicina generale e degli specialisti coinvolti nella prescrizione di farmaci immunosoppressivi (oncologi, ematologi, reumatologi, gastroenterologi, dermatologi).

### *Epatite C*

Sebbene il picco epidemico di HCV sia ormai superato, molti degli oltre 1,5 milioni di soggetti che si stimano con infezione cronica da HCV in Italia non sono consapevoli di essere infettati. Uno studio francese ha dimostrato che l'avvio di un attivo *case finding* nella popolazione a rischio ha incrementato la consapevolezza dell'infezione dal 24% al 57%, e questo prefigura una riduzione del 20% della mortalità per epatite in 20 anni. In Italia, si stima che dal 23 al 56% dei soggetti con infezione da HCV abbiano la consapevolezza di esserlo e che il 70-85% degli infettati sia HCV-RNA positivo, con prevalenze che si incrementano dall'1-2.5% nei soggetti nati negli anni 1950-1970 al 6% nei nati nel decennio '40-'49, al 10-12% nei nati prima del 1939.

Nei soggetti più giovani il principale fattore di rischio è rappresentato dalla tossicodipendenza per via endovenosa. In questi soggetti, l'identificazione non può basarsi sul rilievo di transaminasi alterate, in quanto nella popolazione generale questa alterazione è spesso dovuta a fattori alimentari (alcol) o metabolici (NAFLD), che non a infezioni croniche. Pertanto, il valore predittivo dell'ipertransaminasemia, nella popolazione generale con una prevalenza di HCV intorno al 10%, risulta inferiore al 50%. Se invece si restringe l'attenzione su una popo-

lazione al di sotto dei 60 anni, essendo la prevalenza di HCV variabile dallo 0,4 al 22%, il valore predittivo scende al 17%. Al contrario, tale valore sale all'88% nei soggetti di età superiore a 60 anni dove la prevalenza di HCV è significativamente più elevata. Un recente lavoro di rielaborazione di dati epidemiologici, eseguito su 2.561 soggetti di età compresa tra 6 e 91 anni, selezionati utilizzando un campionamento sistematico randomizzato dalle liste comunali, dimostra che l'utilità dei fattori di rischio nel predire la presenza di infezione cronica da HCV è molto variabile in rapporto all'età e alla combinazione dei fattori esaminati (Tab. 9).

**Tabella 9 – Valore predittivo dell'ipertransaminasemia in rapporto all'età e alla presenza di fattori di rischio (Stroffolini et al, 2004)**

	=< 65 anni	> 65 anni
Trasfusione/Usò Siringhe	23	60
Trasfusione /Intervento Chirurgico	25	54
Intervento Chirurgico/Usò Siringhe	77	44
Trasfusione/Intervento/Usò Siringhe	97	25
Usò Siringhe/ALT anormali	50	100

Queste considerazioni devono essere opportunamente valutate nel pianificare un intervento di *case finding* di malattia da HCV nella popolazione generale.

### **Marcatori HCV**

Il test di screening di primo livello è la ricerca di anticorpi anti HCV, capace di identificare soggetti con infezione da HCV. Il costo per dosaggio è di € 4,20. Questo esame va sempre affiancato dalla determinazione di HCV-RNA e, in caso di positività, dalla determinazione del genotipo. Il costo di questi esami si aggira intorno agli € 80 ciascuno. Non si ritiene necessario eseguire il test di conferma (RIBA) in quanto costoso e inutile ai fini del corretto inquadramento diagnostico del paziente.

### **Epatite B**

Nel caso dell'infezione da HBV, il "case finding" può permettere non solo la prevenzione secondaria della progressione di malattia negli infettati, ma anche la prevenzione primaria basata sulla vaccinazione

dei partner e dei conviventi. Inoltre, nei pazienti con infezione cronica da HBV, l'indicazione al trattamento si pone sempre in presenza di malattia attiva. Ciò rende il *case finding* nell'epatite B più efficace in termini di costo/beneficio, in quanto la dimostrazione dell'infezione e della presenza di danno epatico sono un'indicazione al trattamento ed è accertato che il trattamento comporta sempre un beneficio. Nel nostro specifico contesto, in cui lo scopo è quello di evitare il diffondersi della malattia a partire da soggetti infetti in popolazione definite a rischio, o evitare le riacutizzazioni in soggetti infetti da sottoporre a trattamenti immunosoppressivi, il test di identificazione varia a seconda della sotto-popolazione interessata. L'attività di *case finding* è inoltre indicata anche per identificare le donne gravide nelle quali la profilassi attiva e passiva conferisce un elevato grado di protezione dalla trasmissione peri-natale. In questo caso, lo screening permette anche di individuare le donne da avviare potenzialmente al trattamento dopo il parto.

### *Marcatore HBV*

Il primo passo diagnostico consiste nella ricerca di HBsAg, allo scopo di identificare con il minor costo (meno di €2 per test) le persone infette da avviare agli interventi di counselling e il contesto familiare e di conviventi ai quali prescrivere la vaccinazione. Nei soggetti candidati a trattamenti immunosoppressivi, lo screening deve prevedere la determinazione oltre che dell'HBsAg anche dell'anti-HBc.

Nel caso di un progetto che preveda, dopo l'identificazione, un intero percorso diagnostico terapeutico, i successivi esami e i relativi costi non sono facilmente quantificabili in quanto legati a età, stadio di malattia, eventuali comorbidità. Comunque, portare a termine l'analisi sierologica con identificazione dei due parametri su cui si basa la scelta terapeutica (HBeAg e HBV DNA) comporta una spesa complessiva di € 70 per soggetto.

### *Considerazioni di carattere farmaco-economico*

Anche se le considerazioni espresse sono focalizzate sull'obiettivo della prevenzione, va segnalato che studi condotti secondo il modello di Markov per l'epatite cronica HCV correlata riportano come, in termini di costi benefici, l'identificazione di soggetti con malattia cronica sia vantaggiosa soprattutto per le fasce di età più giovani (<40 anni) di soggetti a rischio, ma calcolando i benefici su di un arco di alcuni decenni, sia in termini di morbilità che di QUALY.

Utilizzando lo stesso modello sulla popolazione residente in Italia, altri Autori riportano un vantaggio economico solo in soggetti tossi-

codipendenti, mentre per altre popolazioni esposte ad un rischio di infezione di minore entità, quali i soggetti sottoposti ad intervento chirurgico, tale vantaggio non sembrerebbe più apprezzabile.

Per quanto riguarda l'infezione da HBV, un recente studio di Cecchetti et al (2009), che ha calcolato, sempre sul modello di Markov, i possibili vantaggi dell'identificazione e del trattamento in soggetti appartenenti a categorie a rischio, rispetto al trattamento delle sole complicanze correlate alla cirrosi (scompenso epatico e epatocarcinoma), evidenzia l'utilità dello screening anche in termini di costo/beneficio. Il trattamento è risultato in ogni caso costo/efficace rispetto al non trattamento, anche tenendo conto dei costi differenziati, e non trascurabili, dei 5 farmaci disponibili per l'epatite cronica B.

## QUALI SONO I COMPITI DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE NELLA GESTIONE DELL'INFEZIONE DA VIRUS EPATITICI B E C?

La presa in carico di pazienti affetti da infezione da virus dell'epatite B o C è stata a lungo problematica nel nostro Paese per il medico di medicina generale (MMG), in conseguenza delle difficoltà generali nello stabilire precise strategie di prevenzione e di screening, e particolari, per quanto attiene alle possibilità terapeutiche nei confronti di tali patologie.

Negli ultimi anni, tale ruolo si è meglio definito ed è stato oggetto di documenti condivisi da diverse Società scientifiche, anche grazie alla forte integrazione e collaborazione con le associazioni dei pazienti.

Le strategie di presa in carico sono legate alle forti connotazioni sociali e personali di queste patologie e alla loro epidemiologia, all'elevato costo sociale ed alla necessità di individuare e strutturare interventi attivi di prevenzione, diagnosi precoce e monitoraggio.

In questo senso, anche sulla base dell'esperienza di altri Paesi, risultano particolarmente efficaci e facilmente fruibili dal medico i sistemi di *warning* e *recall* che partano dai database ormai diffusamente utilizzati dai MMG e che segnalino e richiamino le situazioni di rischio sul singolo paziente e lo avviino verso percorsi condivisi di *disease management*.

Il futuro della Medicina generale sta nella sua transizione verso la medicina integrata delle cure primarie. Cardine di questa trasformazione è la presa in carico della persona e il supporto attivo a tutte le fasi dell'intervento sanitario, dall'analisi epidemiologica, al *targeting* della popolazione a rischio, alla prevenzione, alla diagnosi precoce, al monitoraggio e alla collaborazione con i livelli e le terapie specialistiche (Tab. 10).

**Tabella 10 – Compiti ed Attività del Medico di Medicina Generale nella gestione dell'infezione da virus dell'Epatite B e C**

- I. screening dei soggetti a rischio ( vedi elenco da linee guida ISS )
- II. condizioni per le quali è necessario l'invio del paziente con infezione epatitica virale allo specialista
- III. adozione di corretto stile di vita
- IV. counselling su prevenzione del contagio
- V. vaccinazione per l'Epatite B nei soggetti non immuni
- VI. gestione integrata della terapia antivirale

### *Lo screening dei soggetti a rischio*

Le infezioni croniche da virus epatitici B e C decorrono spesso in maniera asintomatica. Nella maggioranza dei casi è il reperto occasionale di alterazioni di indagini di funzionalità epatica (es. ipertransaminasemia) a far iniziare l'iter diagnostico; in altri casi è il riscontro occasionale (donazione di sangue, screening pre-chirurgico, ospedalizzazione per cause non legate a malattie epatiche, ecc.), che determina la scoperta dell'infezione.

In una strategia di *case-finding*, il MMG deve ricercare l'infezione da HCV o HBV in tutti i soggetti a rischio di contrarre l'infezione, anche senza segni clinici e/o biochimici di malattia epatica.

Ad oggi non è considerato costo-efficace lo screening di popolazione per l'infezione da virus B o C e tutte le linee guida raccomandano invece solo lo screening dei soggetti a rischio.

### *Quando inviare allo specialista*

Di fronte al reperto di infezione da HBV o HCV il ruolo del MMG è di straordinaria rilevanza. Il primo problema che il MMG si trova ad affrontare, infatti, è quello di dare risposte ai problemi individuali e relazionali che il soggetto con queste infezioni si trova ad affrontare. Domande immediate cui bisogna dare risposte certe ed *evidence-based*:

- a) Sono malato?
- b) Se sì, sono grave?
- c) Posso guarire?
- d) Cosa posso o devo fare per stare meglio?
- e) A quale struttura devo rivolgermi?
- f) Sono pericoloso per gli altri?

Al termine di un inquadramento diagnostico clinico-laboratoristico complessivo, il MMG deve essere in grado di inviare allo specialista un paziente già preliminarmente "valutato". Possiamo ipotizzare che, per quanto attiene l'HCV, si inviino allo specialista tutti i soggetti HCV RNA positivi e, per quanto riguarda l'HBV, i soggetti HBsAg positivi con HBV DNA rilevabile. Vanno comunque inviati allo specialista i soggetti affetti da cirrosi epatica e quelli affetti da altre coinfezioni virali (es. HIV).

### *Consigliare un corretto stile di vita*

Il MMG sa che la qualità della vita (QoL) dei soggetti HBsAg o HCV positivi è deteriorata, indipendentemente dall'entità della patologia: la sola consapevolezza di essere portatori di un virus potenzialmente

pericoloso per sé e per gli altri modifica in maniera profonda il vissuto di questi soggetti. Compito del MMG è di guidarli verso la diagnosi e la terapia, e di offrire tutte le informazioni per evitare modifiche non necessarie della vita di relazione.

Il MMG, inoltre, deve informare il paziente sui fattori che influenzano in senso peggiorativo l'evoluzione della malattia virale. Grande importanza hanno la contemporanea presenza di altre infezioni virali e la presenza di fattori aggiuntivi di danno epatico. Alcuni di questi sono modificabili, e quindi su questi è opportuno che si concentri l'attività del MMG. In particolare, deve ottenere l'astensione assoluta dall'alcol e la riduzione del sovrappeso, se presente. Inoltre, è importante correggere eventuali dismetabolismi (glucidico e lipidico) ed educare ad uno stile di vita salutare, che preveda anche regolare attività fisica.

Il MMG deve educare il paziente al corretto utilizzo dei farmaci e di altri prodotti (integratori, da banco, di erboristeria), spesso inutili, che comunque non devono essere assunti senza il suo diretto controllo.

### *Counselling sulla prevenzione del contagio*

L'azione di counselling del MMG deve essere estesa anche a familiari e conviventi, e mirata a correggere eventuali comportamenti a rischio (uso promiscuo di oggetti potenzialmente infetti, tatuaggi, *piercing*, partner multipli o potenzialmente ad elevato rischio di infezione, ecc.).

### *La vaccinazione per epatite B nei non immuni*

Deve essere offerta la vaccinazione anti-epatite B ai conviventi non infetti e non immuni (HBsAg ed anti-HBs negativi).

### *Gestione integrata della terapia antivirale*

Per quanto riguarda la terapia antivirale, il MMG deve essere consapevole che le attuali possibilità terapeutiche portano alla guarigione dell'epatite C in circa il 50% dei casi e arrestano l'evoluzione dell'epatite B in più del 90% dei casi.

È necessario che il MMG conosca le controindicazioni e gli effetti collaterali dei farmaci impiegati nel trattamento dell'infezione da virus C (interferone e ribavirina) e da virus B (interferone o analoghi nucleo(si)tidici), ai fini di una corretta gestione integrata con lo specialista, specialmente per quanto attiene al monitoraggio degli effetti collaterali e/o delle interazioni farmacologiche e della compliance del paziente.

Il MMG è il medico più vicino al paziente, è quello che lo conosce meglio, è il sanitario del quale il paziente più si fida e quindi per lui è facile percepire i disagi, le incertezze ed i dubbi che generalmente si accompagnano alla terapia.

È noto infatti che la buona aderenza al trattamento è uno dei fattori condizionanti il successo terapeutico e quindi, in assenza di effetti collaterali severi, il paziente deve essere guidato ed incoraggiato alla prosecuzione della terapia.

La terapia delle epatiti virali croniche richiede competenze multidisciplinari, sia nelle indicazioni al trattamento sia nella gestione degli effetti collaterali, e quindi è spesso necessario il parere integrato di diversi specialisti (psichiatra, endocrinologo, dermatologo, neurologo, ecc.) che devono lavorare in equipé. Il MMG in tale contesto svolge un ruolo da co-protagonista.

## L'IMPATTO SOCIALE DELLE EPATITI B E C

Le epatiti virali B e C, in particolare la seconda, rappresentano non solo un problema di ordine clinico-medico, o di sanità pubblica, ma un problema sociale con un serio impatto sul rapporto quotidiano della persona che si scopre positiva con il mondo che la circonda.

Paure, ansie, sensi di colpa, la consapevolezza di convivere con un qualche cosa di potenzialmente pericoloso per sé e per gli altri, spesso dominano la vita di queste persone, con un evidente peggioramento della sua qualità, sotto tutti i punti di vista.

*Epatite C: una mina per famiglia e vita sociale*

Un aspetto spesso trascurato nelle valutazioni dello stato generale di salute del paziente è rappresentato dalle implicazioni sociali causate dalla sieropositività all'HCV. Esistono pazienti che, dopo essere venuti a conoscenza di essere stati contagiati, paralizzano la loro vita, si privano di amore e affetto, si isolano e talvolta rifiutano l'aiuto perché non accettano di convivere con un virus infettivo trasmissibile.

Davanti a un test anti-HCV-positivo, dopo l'iniziale sorpresa di incredulità, si vivono sentimenti di rifiuto, di rabbia e di ostilità.

Il sospetto di contagio avvenuto tramite il partner rischia di minare l'unione della coppia. La malattia viene usata talvolta come "alibi" per interrompere un matrimonio già logoro e carico di problemi, altre volte, invece, è causa di traumatizzanti separazioni dovute esclusivamente alla paura del coniuge di restare contagiato.

Più spesso l'epatite C causa lo sgretolamento progressivo e sistematico di rapporti sentimentali consolidati che si tramutano in matrimoni solo sulla carta, poiché la paura di restare contagiati è tale che il partner "sano" pone limiti e condizioni scoraggianti, che impediscono un normale rapporto sessuale e di coppia. Cosa ancor più grave è la paura ingiustificata di procreare, nelle coppie dove la persona infetta è il maschio. Infatti, la probabilità di trasmettere l'infezione da HCV da padre positivo a neonato è virtualmente assente. Mentre è molto bassa (circa del 5%) nel caso sia la donna positiva. Si può arrivare sino a qualcosa

di ancora più sconcertante: nelle separazioni con figli, il coniuge affidatario richiede al giudice di porre limitazioni inverosimili al partner infetto o, peggio ancora, cerca di usare la malattia per tentare di farsi affidare i figli.

Nell'ambito familiare la disinformazione può rivestire un ruolo fondamentale poiché crea il dubbio, difficile da estirpare, che il contagio e la trasmissione del virus possa avvenire durante le attività di vita quotidiana. Ciò è infondato e sono necessarie solo alcune, ma precise regole igieniche da rispettare al fine di prevenire qualsiasi contagio. Purtroppo la paura si insinua a tal punto che molto spesso si instaura una rapporto di diffidenza tra gli stessi familiari: figli di persone contagiate non si fidano a lasciare i loro bimbi ai nonni che hanno l'epatite C, stoviglie sostituite da piatti, forchette e bicchieri usa e getta, o altre situazioni altamente discriminatorie nelle quali al soggetto malato vengono imposte l'osservanza di norme igieniche fuori dal normale.

In tali situazioni nascono sconforto, crisi d'ansia e angoscia, sindromi depressive, insonnia, irritabilità e altre patologie psicosomatiche, che contribuiscono ulteriormente a peggiorare la qualità di vita del malato.

Quando si chiede ai pazienti anti-HCV-positivi di compilare i questionari indaganti la qualità di vita emerge evidente la percezione negativa della loro situazione. Molti lamentano stanchezza, scoramento e depressione e riferiscono sentimenti di angoscia e incertezza per il futuro, timore di contagiare i familiari.

Spesso, persone che vorrebbero allacciare rapporti affettivi con un "candidato partner" non se la sentono di comunicare la loro malattia per paura di perdere la persona o di ricevere un rifiuto. Nella migliore delle ipotesi le persone, spesso molto giovani, rinunciano ad avere rapporti affettivi, nella peggiore allacciano comunque rapporti sentimentali, compresi atti sessuali, senza avvertire il partner.

Anche in ambito lavorativo le cose non vanno meglio. Le persone sono terrorizzate dal fatto che la loro positività al virus sia conosciuta dai colleghi di lavoro e dai responsabili dell'azienda poiché tale situazione li esporrebbe a stigmatizzazioni e possibili licenziamenti dal luogo di lavoro. E' successo numerose volte, con ampie e documentate prove, sino alla paradossale situazione in cui il malato rifiuta la terapia per paura di ripercussioni negative in ambito sociale e lavorativo.

Solo l'identificazione tempestiva di questo disagio psichico consente di attuare la strategia terapeutica più opportuna e adeguata al singolo paziente. È pertanto intuitiva l'importanza di un approccio integrato bio-psico-sociale che si spinga oltre l'irrinunciabile alleanza terapeutica medico-paziente, esercitata con il dialogo e con la disponibilità all'ascolto. I turbamenti causati dalla sola scoperta dell'infezione da HCV hanno un forte impatto emotivo che determina un crollo

psicologico del paziente: diagnosi e trattamenti precoci, uniti ad un counselling qualitativamente elevato, sono la chiave di volta per garantire al paziente affetto da HCV una vita più serena. In questo contesto le associazioni di volontariato rivestono un ruolo importantissimo nel sostenere il malato.

### *Epatite B: il fuoco cova sotto la cenere*

Come ricordato, l'epatite da virus HBV è praticamente scomparsa sotto l'età dei 30 anni, grazie alla vaccinazione ormai in forza da un ventennio, tuttavia persiste ben viva al di sopra. Anzi, la globalizzazione con le correnti migratorie e il calo della percezione del pericolo hanno "risvegliato" il virus.

Inoltre, è pur vero che, come ogni epatite cronica, quella da HBV evolve per anni in modo del tutto asintomatico: l'ammalato continua a stare bene e non accusa alcun sintomo, anzi appare stupito, meravigliandosi di non avere mai "avuto male", al momento della diagnosi. Tuttavia per lui lo scoprirsi ammalato, e seriamente, risulta un vero e proprio shock, vuoi per la gravità della malattia epatica, ormai avanzata, vuoi per l'improvvisa notizia.

Al pari di quanto si osserva con qualsiasi patologia scoperta occasionalmente, in stato di apparente benessere, la diagnosi di infezione è un evento destabilizzante di difficile gestione. Il benessere fisico, associato a volte a indici di funzionalità epatica definiti normali dal clinico, anche se non sempre la malattia evolve in modo benigno, rinforza la fase di rifiuto della malattia e di conseguenza anche l'eventuale trattamento.

Non si deve quindi poi dimenticare che il medico, definito, non a caso, il "placebo che cammina", è il primo farmaco che il paziente assume nel percorso terapeutico. Se il medico percepisce il paziente come malato e non come persona, e non si sforza di creare un'empatia alleanza, il quadro clinico può essere complicato da effetti collaterali di carattere emotivo che possono interferire con l'aderenza alla terapia: il paziente può sentirsi emarginato dalle decisioni, abbandonato e non compreso.

Questo vissuto è particolarmente importante in patologie come l'epatite cronica, soprattutto dal momento che per lungo tempo tali malattie possono avere forte impatto più sulla qualità di vita in termini di angoscia, che sul benessere fisico in sé.



## LA NORMATIVA CORRENTE SULLE EPATITI IN ITALIA

Nonostante in Italia siano stimati oltre 2 milioni di soggetti venuti a contatto con i virus epatitici HBV e HCV, non esiste una normativa specifica che tuteli il paziente malato di epatite.

A solo titolo di esempio, i soggetti infetti da HIV – stimati essere circa 120.000 – hanno come punto di riferimento la Legge 135 del 1990 – “Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l’AIDS”, che include norme di informazione, prevenzione, assistenza e tutela. D’altra parte, se si mettono a confronto sopravvivenza e tasso di mortalità dei gruppi HCV e HIV riesce difficile capire per quale motivo anche i malati di epatite non possano godere delle stesse norme previste dalla legge 135/90. Tanto più che, nei Paesi occidentali la cirrosi epatica da eziologia virale (HCV/HBV) è la principale causa di morte dei pazienti HIV coinfecti.

Una patologia cronica, evolutiva, discriminatoria come l’epatite, che in una certa percentuale porta a invalidità permanenti elevate, disagi e anche alla morte, dovrebbe avere tutele particolari studiate per i cittadini e pazienti coinvolti.

A fronte, o forse proprio a causa di questa carenza, esistono tutta una serie di anomalie con cui spesso le persone con epatite virale cronica vanno a scontrarsi.

### *Disabilità grave – art. 3, comma 3, L. 104/92*

Le terapie antivirali per l’epatite C durano dai 6 ai 12 mesi e sono gravate da effetti collaterali duri da sopportare. Ciò si ripercuote negativamente sulla vita del malato di epatite che svolge attività lavorativa. Il quadro psico-fisico derivante dall’assunzione di terapie antivirali può aggravarsi a tal punto da richiamare la disabilità grave sancita dal comma 3 dell’articolo 3 della Legge 104/92: sfortunatamente sono ancora pochissime le commissioni ASL che riconoscono questo grave handicap.

Di conseguenza il malato – durante la terapia – deve giustificare le assenze dal lavoro (per controlli clinici periodici, problemi di salute,

effetti collaterali, visite di routine) con i propri giorni di malattia o con i propri giorni di ferie.

### *Indennità di accompagnamento e inabilità al lavoro – L. 118/71*

Una persona affetta da epatite cronica attiva può fare richiesta di invalidità civile ai sensi della legge 30 marzo 1971, n. 118. Secondo il Decreto del Ministero della Sanità, 5 febbraio 1992, tale patologia dà diritto a una percentuale fissa di invalidità del 51%. La malattia avanzata in fase di scompenso (cirrosi epatica con ipertensione portale) dà diritto a una percentuale di invalidità massima dell'80%. Tuttavia, la malattia avanzata in fase di scompenso riduce drasticamente le capacità motorie ed altre proprietà sensoriali a tal punto che per il malato diventa necessario essere accompagnato alle visite mediche e nell'espletare gli atti quotidiani della vita.

A questo proposito le commissioni ASL preposte sono molto restrittive e non rilasciano l'idoneità a percepire l'indennità di accompagnamento. Identica situazione si trova all'INPS, le cui commissioni negano l'assegno di pensione per inabilità al lavoro.

### *Tutele in ambito lavorativo – L. 68/99*

Ai sensi della "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate" (Legge 12 marzo 1999, n. 68) il malato di epatite ha diritto all'inserimento nelle liste di collocamento obbligatorio. Sono tuttavia numerose le segnalazioni di pazienti che si sono visti rifiutare un lavoro al momento in cui si è comunicato la causa della disabilità, con particolare riferimento all'essere affetti da epatite o da cirrosi o trapiantati di fegato. In altre parole non sono poche le aziende che preferiscono la sanzione piuttosto che la presa in carico di soggetti affetti da epatite cronica e complicanze.

### *Lavoro part-time – D.Lgs. 276/03*

Per i soggetti con malattia epatica avanzata e/o in fase di scompenso, o in trattamento antivirale, si configurano menomazioni, inibizioni e invalidità simili a quelle dei malati oncologici. Tuttavia solo il malato oncologico viene tutelato dal Decreto legislativo 276 del 2003 che concede la possibilità al malato di trasformare il proprio rapporto di lavoro da tempo pieno a parziale e viceversa su sua richiesta, proprio per tutelare la professionalità e la partecipazione al lavoro come importante strumento di integrazione sociale e di permanenza nella vita attiva.

### *Indennizzi per emodanneggiati – L. 210/92*

Con l'introduzione della Legge 210 del 25/02/1992 e successive modifiche, lo Stato Italiano riconosce un indennizzo di tipo assistenziale (vitalizio e reversibile) a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazione obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati. La legge presenta numerose incongruenze, alla luce delle conoscenze scientifiche acquisite, delle numerose pronunce giurisprudenziali, e di ovvi e palesi discriminazioni, una su tutte la disparità dei termini per la presentazione della domanda di indennizzo dei malati di HCV e HIV. Cita testualmente l'articolo 3 della: "I soggetti interessati ad ottenere l'indennizzo di cui all'articolo 1, comma 1, presentano alla USL competente le relative domande, indirizzate al Ministero della sanità entro il termine perentorio di tre anni nel caso di vaccinazioni o di epatiti post-trasfusionali o di dieci anni nei casi di infezioni da HIV".

### *Anomalie e lacune sulle esenzioni*

Esenzione 016 per epatite cronica (attiva) – Un malato di epatite deve sottoporsi regolarmente ad esami clinici per valutare il quadro di progressione della malattia. Il malato è esentato dal pagamento delle prestazioni a sensi del DM 28 maggio 1999 n. 329 e successive modifiche: diritto all'esenzione per patologia, codice 016. Se la malattia evolve in cirrosi epatica ha diritto al codice di esenzione 08 e in caso di epatocarcinoma al codice 048. L'esenzione 016, tuttavia, esclude i portatori di epatite C con transaminasi nella norma ai quali non viene diagnosticata l'epatite cronica attiva (diagnosi utile per ottenere l'esenzione). Dunque per questo gruppo di pazienti oggi è rimborsabile il trattamento antivirale, ma non gli esami clinici. Questo è un fatto davvero bizzarro. Il malato con transaminasi nella norma (ma che in realtà, in circa l'80% dei casi ha un fegato danneggiato) deve sottoporsi a indagini di laboratorio, diagnostica per immagine e visita specialistica. Ha i medesimi diritti all'esenzione dei pazienti con transaminasi elevate, poiché il virus è presente, replicante e causa danni epatici.

Esami di monitoraggio post terapia di successo – Il malato di epatite che si è sottoposto a terapia antivirale e che ha eliminato il virus in maniera permanente, viene definito clinicamente "guarito": tuttavia gli si suggerisce di controllare HCV RNA ed altri parametri epatici con cadenza regolare per finalità di follow up e monitoraggio post terapeutico anche dopo il trattamento, per diversi anni. Accade che alcune ASL revochino l'esenzione, dopo 2, 3, 4 anni, a loro piacere, in mancanza di una norma precisa e uniforme sul territorio nazionale.

Esame genotipizzazione – Spesso è assente l'esenzione dell'esame del-

la genotipizzazione del virus HCV: un esame di biologia molecolare indispensabile allo specialista per la prescrizione del trattamento antivirale, in particolare per valutare dosaggi e durata del trattamento.

Offerta gratuita limitata del test anti HCV – Attualmente l'offerta gratuita del test è riservata alle donne in gravidanza fra la 33<sup>a</sup> e la 37<sup>a</sup> settimana (Decreto Ministeriale 10/09/1998). Altri gruppi ai quali il test può essere offerto sono i tossicodipendenti in carico ai SERT, i migranti, i detenuti. Purtroppo, queste attività di prevenzione – non essendo obbligatorie – sono eseguite a “macchia di leopardo” in ragione di protocolli locali o regionali, delle risorse disponibili, della volontà degli operatori. Ciò vale anche per lo screening di pronto soccorso e i test pre-operatori, fonti importanti di scoperta di epatiti occulte.

### *Abusi, soprusi, discriminazioni e ingiustizie*

Non solo carenze o anomalie nell'applicazione di leggi, regolamenti e, spesso, buon senso, ma veri e propri abusi, soprusi, ingiustizie e stranezze di vario tipo, o esperienze dolorosamente scandalose, sono degne di essere approfondite e discusse pubblicamente perché sono la spia di un malessere molto diffuso: lo stigma nei confronti dei portatori di virus infettivi. In realtà, dalla notte dei tempi, i virus hanno sempre fatto paura. Soprattutto a chiunque viva in una società moderna, emancipata, basata sull'apparire e sul benessere. VIRUS. La parola in sé, evoca pericolo: infezioni, malattie, ospedali, cure, ma anche emarginazione ed isolamento nella società, perdita di status e di benessere. Qualsiasi frase che contenga la parola “virus” fa scattare qualcosa di indefinibile nel nostro cervello e, improvvisamente, diventiamo più attenti a ciò che viene detto. La vita del soggetto infetto subisce una svolta traumatica. Conosce il ragionamento collettivo sull'argomento e quindi si materializza un senso di vulnerabilità, quasi impossibile da rimuovere. Un tallone d'Achille da non divulgare e non condividere con alcuno se non con persone molto fidate.

La raccolta di racconti e testimonianze, l'elenco delle discriminazioni e dei soprusi sono esempi eclatanti di come la mancanza di una legislazione adeguata possa favorire nuove infezioni, la diffusione del virus, drammi personali, familiari e collettivi.

Le discriminazioni spaziano su più fronti e sono terribilmente umilianti: c'è chi è stato lasciato dal coniuge in modo traumatico, chi non ha potuto iscriversi in piscina, che si è visto negare l'assicurazione anche se era guarito, chi è stato licenziato mentre stava facendo una terapia a causa di “scarso rendimento”, chi è stato obbligato a rinnovare la patente per soli due anni, chi non ha potuto avere una sepoltura dignitosa perché il personale funebre aveva paura a toccare la bara e infettarsi, chi è stato obbligato a mangiare con stoviglie usa e getta, chi

ha dovuto cambiare dentista perché non era ben accetto, e si potrebbe continuare con centinaia di esempi.

Sono segnalati anche casi eclatanti di incidenti dovuti a ignoranza assoluta sulle modalità di contagio del virus, come, per esempio, operatori sanitari che negano prestazioni per paura di contagiarsi, oppure essere scoraggiati dall'effettuare concorsi pubblici, madri che non hanno potuto allattare i loro figli, e diverse altre situazioni.

È palese che, in un clima come questo, la persona tende a nascondere la propria malattia; ciò impatta molto negativamente sulla stessa qualità di vita, ma la cosa più pericolosa è il fatto che diversi pazienti non intraprendono un percorso terapeutico per evitare di attirare l'attenzione e dovere dare spiegazioni, soprattutto in ambito lavorativo.



## LE ESPERIENZE NAZIONALI E INTERNAZIONALI

### 8.1 EPATITE B E C: ESPERIENZE DI DISEASE MANAGEMENT IN ITALIA

In Italia ogni anno muoiono oltre 20.000 persone per malattie di fegato: una ogni mezz'ora. Anche se la mortalità per cirrosi è in decremento, quella per cancro del fegato sta subendo un incremento progressivo. Inoltre l'afflusso di pazienti dalle aree ad elevata prevalenza per infezioni da virus epatite pone nuove problematiche. Secondo i dati dei registri tumori italiani, la più elevata incidenza di epatocarcinoma in Italia si osserva a Napoli, con "world age-standardized incidence rates" pari a 34,8/105 e 10,2/105 rispettivamente in soggetti di genere maschile e femminile, seguita da quelli registrati in provincia di Brescia (29,5/105 e 7,4/105), simili ai tassi osservati nelle aree del mondo ad elevata endemia.

In ragione di questi dati in Lombardia ed in particolare nel territorio della provincia di Brescia, è stato concepito un progetto diretto all'integrazione tra Medici di Medicina Generale (MMG) e Specialisti, che ha trovato la sua realizzazione in 2 distinti momenti attuativi:

- A. un progetto di screening delle epatopatie, portato avanti dall'ASL Valle Camonica Sebino (All. A);
- B. un progetto denominato "EDUCARE" che, partendo dall'iniziativa di un gruppo di medici, ha sviluppato un'azione coordinata e continuativa che ha trovato riscontro anche nell'ASL di Brescia (All. B).

Il successo di questi progetti, descritti nelle schede allegate, nati uno dall'alto e l'altro dal basso, derivano da una metodologia e una filosofia di collaborazione "paritaria" tra MMG e Specialisti e dall'integrazione con l'attività organizzativa delle Aziende Sanitarie Locali. Questa integrazione potrebbe essere una strategia vincente per ottimizzare l'impiego delle risorse, migliorare la gestione del paziente epatopatico, con maggiore soddisfazione dell'utenza e degli operatori sanitari ed anche per attivare programmi di screening mirati in realtà epidemiologiche peculiari.

Un capitolo a parte è rappresentato dai progetti, non propriamente di *disease management* in senso stretto, che si prefiggono comunque di analizzare misure idonee a migliorare la qualità dell'assistenza e della cura, e l'ottimizzazione delle risorse, attraverso la creazione della consapevolezza e della conoscenza. Segnaliamo, a tale proposito, l'esperienza, tutt'ora in corso, dell'Università Politecnica delle Marche di Ancona, in collaborazione con l'Assessorato alla Sanità della Regione, per una campagna pilota d'informazione sui rischi di contrarre l'epatite C, volta a far emergere i casi di malattia non diagnosticati, ma anche a sostenere e consigliare i pazienti durante la terapia.

Finanziata con fondi messi a disposizione nella pianificazione strategica 2009 dal Centro Nazionale per il Controllo e la prevenzione delle Malattie (CCM), per valutare "il ruolo dell'informazione nella prevenzione delle malattie infettive e segnatamente dell'epatite", l'iniziativa è stata decisa perché la regione Marche, con 13 mila casi noti d'infezione, è tra quelle più colpite in Italia dall'epatite HCV, insieme a Lazio e Campania. La campagna di sensibilizzazione interessa l'area vasta di Ascoli Piceno e San Benedetto del Tronto, coinvolgendo 400 ambulatori e 29 centri specialistici della zona.

Interessanti, inoltre, potrebbero dimostrarsi i risultati di altre due esperienze, che vanno sotto il nome di "Progetto Ulisse Sud" e di "Progetto Public Health", le quali sono tuttora in corso e potranno a breve dare indicazioni sull'efficacia di un approccio mirato ai gruppi a rischio.

Il primo è uno studio socio-epidemiologico-clinico sulla diffusione dell'infezione da HIV e dei virus epatitici maggiori, in una popolazione di extracomunitari afferente agli ambulatori immigrati del Sud Italia. Proposto nelle regioni Campania, Basilicata, Calabria e Sicilia ha lo scopo di monitorare la prevalenza delle infezioni virali (epatite A, B e C e HIV), presenti nelle diverse etnie di immigrati, omogenei quanto più possibile per età, sesso e condizioni sociali. Le motivazioni del progetto si fondano nell'attuare un'adeguata prevenzione, modificando i comportamenti sanitari dei cittadini a rischio di contagio, oltre che accertare se l'infezione sia stata contratta nel nostro Paese o in quello di origine.

Il secondo, invece, valuta l'impatto sul Servizio Sanitario regionale della diffusione di HBV, HCV, HIV, sifilide e tubercolosi nella popolazione straniera del Veneto. Prevede l'esecuzione di un prelievo e la compilazione di un questionario su variabili sociali e comportamentali. L'ipotesi di arruolamento prevede di includere 785 soggetti presso il Pronto soccorso di nove presidi ospedalieri e il campione è studiato in modo da garantire la presenza sia di soggetti regolari sia irregolari, oltre la rappresentatività di provenienza geografica (Europa dell'Est, Africa sub-sahariana, altri paesi). Il progetto è gestito dall'Agenzia Regionale Socio Sanitaria del Veneto (ARSS).

Tutti questi progetti, con le loro ricadute, possono rappresentare un utile esempio per attuare esperienze simili in altre aree geografiche, pur con tutte le variabili specifiche delle singole realtà territoriali.

## 8.2 DISEASE MANAGEMENT SULL'EPATITE IN EUROPA E NEL MONDO: ESPERIENZE E BEST PRACTICE

Diversi Enti e Istituzioni pubbliche di Paesi europei hanno attivato piani di prevenzione dettagliati e incisivi, che stanno dando risultati concreti; così come Associazioni di pazienti hanno creato eventi di forte impatto mediatico tali da catalizzare l'opinione pubblica e sensibilizzarla sull'argomento delle epatiti virali e delle loro gravi complicanze, senza peraltro risultare allarmistici: *best practices* a tutti gli effetti.

Ciò accade sempre più spesso grazie al massiccio intervento dell'Associazione Europea Pazienti del Fegato (ELPA – *European Liver Patients' Association*), della quale EPAC è membro fondatore, e la cui mission è quella di promuovere gli interessi ed i bisogni dei pazienti affetti da malattie del fegato, aumentando la consapevolezza e la prevenzione dell'epatite tra professionisti sanitari, politici e pubblica opinione, e allo stesso tempo condividere esperienze ed esempi di successo della gestione di questa malattia troppo spesso sottovalutata.

Grazie al lavoro di ELPA, delle Associazioni nazionali membro, di quelle professionali come EASL (*European Association for the Study of Liver*, la Società scientifica europea degli specialisti delle malattie del fegato), sono stati raggiunti importanti risultati a livelli politico.

Nel marzo 2007 il Parlamento Europeo ha adottato una cosiddetta Dichiarazione sull'Epatite C con le firme di 470 eurodeputati (61 Italiani), la stragrande maggioranza dell'Assemblea plenaria di Strasburgo. I parlamentari europei chiedono, tra le altre cose, alle Istituzioni comunitarie e agli Stati Membri di adottare una raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea sullo screening dell'epatite C, che assicuri diagnosi precoce e maggiore accesso ai trattamenti e alle cure.

Nel luglio 2007 un gruppo di esperti internazionali coordinati dall'eurodeputato tedesco Dr. Ulmer ha adottato le Linee Guida per la Gestione dell'Epatite B.

Nel dicembre 2007 il Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC) ha inserito epatite B e C tra le priorità del suo programma di lavoro, con l'obiettivo di identificare criteri comuni per la sorveglianza dell'epatite, essenziali per favorire il confronto della situazione tra gli Stati Membri.

Sull'onda di questo risultato, nel 2008 ELPA ed EASL hanno elabo-

rato le "Raccomandazioni per la promozione dell'individuazione delle epatiti virali B e C", incluse misure di screening specifico per gruppi a rischio, affinché il Parlamento Europeo possa ratificarle e raccomandarle agli stati membri.

Dal 2006 ELPA conduce con successo la campagna informativa transnazionale Europea sulla giornata mondiale dell'epatite "Sono io il numero 12?", costellata di campagne nazionali e iniziative di sensibilizzazione istituzionale. Inoltre, dal 2005 a oggi ha organizzato numerosi convegni e seminari sulle epatiti, molti dei quali all'interno dell'Europarlamento, ha divulgato e tradotto in 17 lingue fascicoli informativi sull'epatite B e C.

Nel 2007/2008 ha condotto un grande sondaggio pan-europeo su migliaia di pazienti, raccogliendo numerose informazioni utili sulle esigenze delle persone affette da epatite e sulle lacune istituzionali sulla patologia.

Nel 2009, in occasione del Congresso Europeo EASL, ha organizzato il primo simposio sulle *best practice*, per aumentare la consapevolezza sull'epatite B nelle popolazioni migranti.

In generale, è diventata il principale interlocutore del Parlamento Europeo per ciò che riguarda le politiche da adottare per i pazienti malati di fegato.

In questo documento e nelle schede allegate (All. C-K), che non possono considerarsi tutte le *best practice* attuate in Europa e nel mondo per combattere l'epatite, si vuole evidenziare come la lotta a questa malattia sia un'attività intersettoriale, multidisciplinare, che deve coinvolgere tutti gli attori o *stakeholders*, per raggiungere un risultato strategico ottimale, e come siano necessari sforzi economici importanti, principalmente ma non solo per supportare interventi di informazione e prevenzione di portata nazionale.

I Governi che hanno preso seriamente in considerazione il fenomeno dell'epatite virale, e hanno elaborato piani dettagliati di prevenzione, hanno compreso che strategie a medio-lungo termine di informazione e prevenzione porteranno a risparmi sanitari molto rilevanti nei prossimi 10-20 anni nel settore delle malattie del fegato. Nondimeno, questi Governi si assumono realmente una piena responsabilità per la salute dei loro cittadini, incentivando e stimolando le persone a rischio ad effettuare test di diagnosi precoce per l'epatite.

Il documento evidenzia anche come le Associazioni di pazienti rivestano sempre più un ruolo fondamentale, poiché profonde conoscitrici delle dinamiche, delle implicazioni sociali, sanitarie e di impatto sulla qualità di vita come nessun'altro. Non è un caso che molti Governi abbiano coinvolto e offerto sostegno economico alle Associazioni di pazienti collaborative.

Tra gli esempi proposti, le nostre preferenze vanno a:

- SCOZIA, *Best practice* Europea (All. E)
- BULGARIA, *Best practice* Associazione pazienti (All. J)
- AUSTRALIA, *Best practice* internazionale (All. K).

Le motivazioni, per ciò che riguarda le azioni dei Governi, sono l'impegno, la serietà, la responsabilità, la completezza dei programmi; per le Associazioni, l'originalità delle iniziative ed il loro impatto sociale concreto.



# ALLEGATI

## ALLEGATO A

### PROGETTO EPATOPATIE AREA VALLE CAMONICA SEBINO

L'area Vallecamonica-Sebino (VCS), nella provincia di Brescia, presenta dati di mortalità più elevati per cirrosi e tumore del fegato (*Primary Liver Cancer PLC*) dei valori medi osservati in Lombardia, con rapporto tra casi osservati ed attesi pari a 1.84 e 1.45 negli individui di genere maschile e di 1.73 e 1.75 nelle persone di genere femminile (ISTAT, 2002). PLC è la seconda causa di morte nei maschi (14%) e la terza nelle donne (10%). Questi valori sono almeno due volte più elevati rispetto ai valori medi nazionali (ISTAT, 2002). L'area dell'ASL della Valle Camonica comprende 41 comuni con 99903 abitanti.

Oggi sono note le cause più importanti di queste malattie: le infezioni da virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV) e un consumo elevato di alcol, spesso associati tra di loro. Mentre il ruolo dell'epatite B va decrescendo grazie all'introduzione della vaccinazione da più di 10 anni, è in continua crescita il numero di soggetti con una malattia del fegato causata dal virus dell'epatite C.

Per questo motivo è stato dato il via ad un progetto dell'ASL di Valle Camonica Sebino, finanziato dalla Regione Lombardia, che si è basato su una stretta collaborazione tra medici di medicina generale, specialisti ospedalieri e universitari, con il coordinamento dai Servizi territoriali dell'ASL e che viene qui riportato come esemplificativo di un progetto Italiano di *Disease management*.

Il progetto ha previsto diverse fasi:

- 1) la definizione di Linee guida di *disease management*, concordate fra medici di medicina generale e specialisti di riferimento, che ha portato alla definizione di una strategia di *screening* e di un percorso diagnostico terapeutico condiviso (Fig. 1 e 2);

- 2) una pubblicizzazione dei fattori di rischio per epatite nella popolazione generale mediante l'affissione di manifesti nelle Farmacie (Fig. 3);
- 3) un'analisi dei dati risultati da queste azioni mediante la convergenza in un unico database dei dati provenienti dai database ASL e delle strutture cliniche ospedaliere ed universitarie di riferimento (Fig. 4).

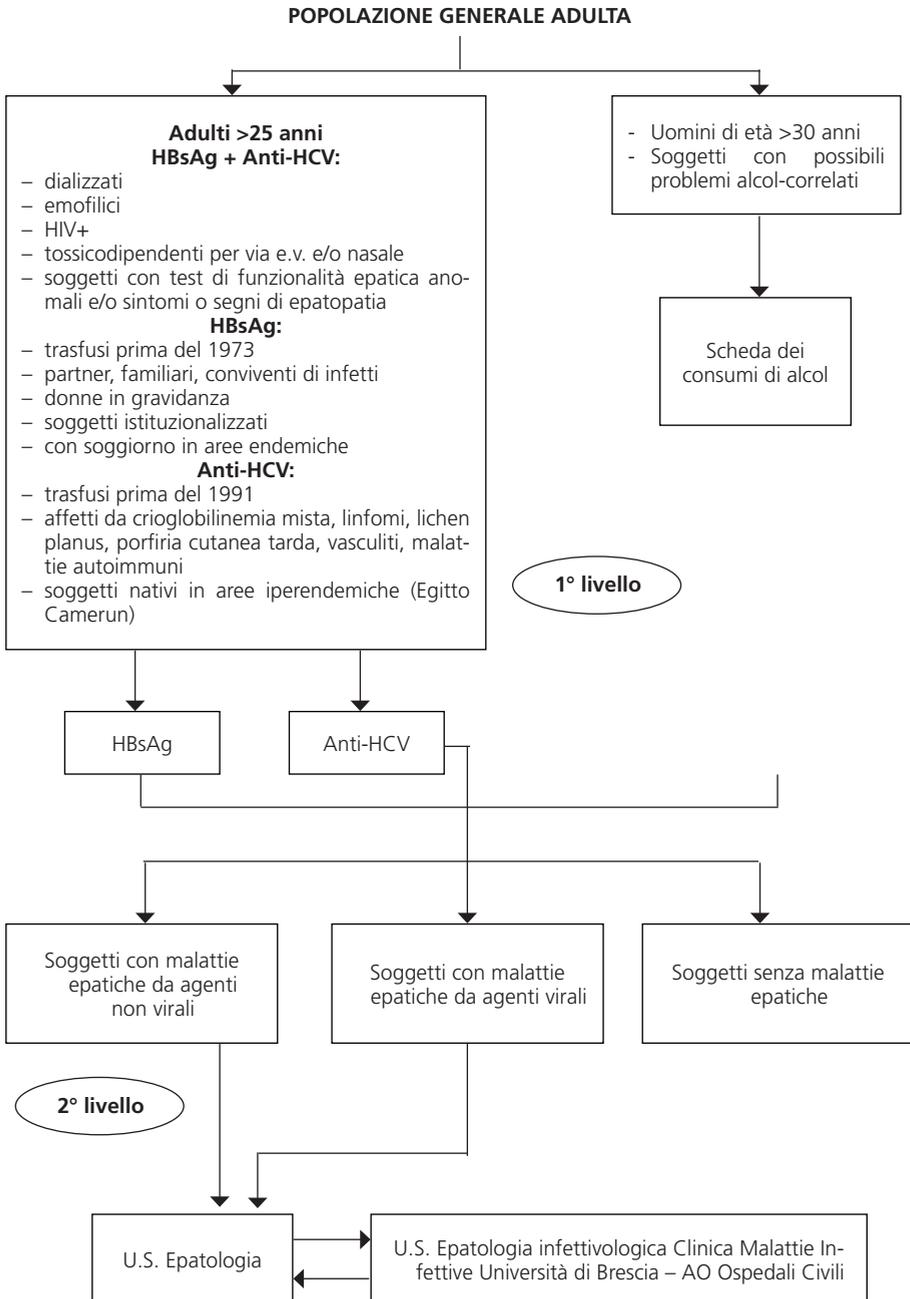
Questo progetto ha ottimizzato i percorsi diagnostico-terapeutici, riducendo i tempi di attesa e gli esami specialistici non necessari, migliorato il rapporto medico-paziente e il rapporto tra medici di medicina generale e specialisti, velocizzato il trasferimento di informazioni utili per la cura del paziente per via telematica e realizzato un sistema di aggiornamento continuo dei medici di medicina generale.

Infine, la raccolta accurata dei dati sulla frequenza di malattie epatiche croniche e sulle loro cause ha consentito di delineare un quadro completo dell'epidemiologia di queste patologie a livello di popolazione ed è stato il primo passo per l'istituzione di un Osservatorio permanente sulle malattie di fegato in Vallecamonica.

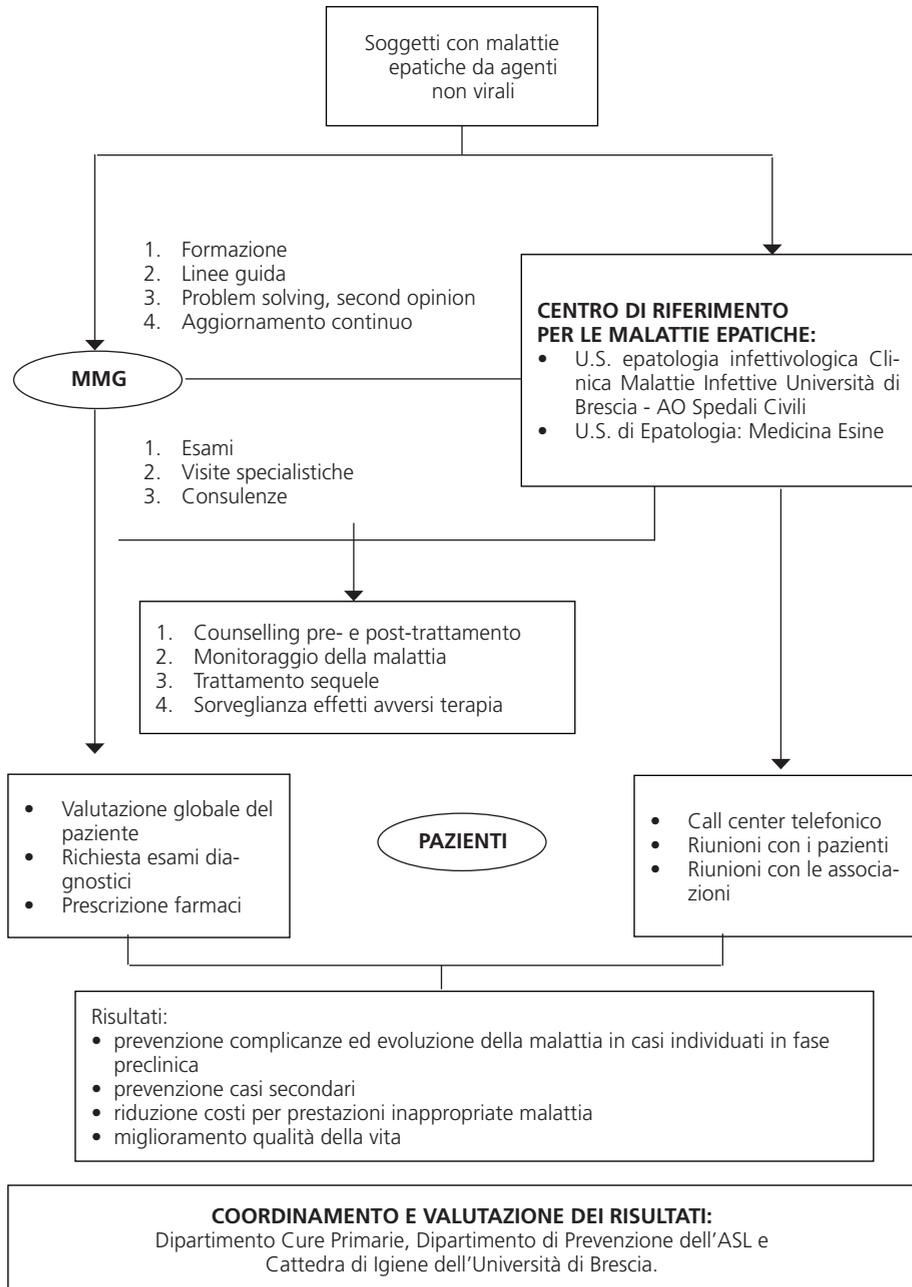
I dati risultanti dall'analisi sono i seguenti:

- 1) Prevalenza delle infezioni da virus epatite: il 43,1% ed il 40,3% della popolazione ha eseguito rispettivamente almeno un test anti-HCV e per HBsAg, rispettivamente il 52,7% ed il 49,3% fra i soggetti sopra i 24 anni. 3137 soggetti sono risultati positivi per anti HCV (3,1% della popolazione totale della VCS testata e non testata), con le donne che hanno presentato una prevalenza più elevata rispetto agli uomini (3,4% versus 2,8%). La prevalenza ha presentato un incremento con l'età: l'8,6% dei soggetti sopra i 65 anni presentava un'infezione da HCV.  
Per l'infezione da HBV la prevalenza è risultata dell'1,9% (uomini: 2,3%, donne:1,4%), con la prevalenza più elevata nei soggetti tra i 55 ed i 64 anni (4,4%).
- 2) Prevalenza delle malattie croniche di fegato: i dati sono riportati in tabella 1. La prevalenza delle epatopatie croniche è risultata del 3,47% nella popolazione, con valori più elevati nei soggetti di genere maschile. La prevalenza di cirrosi epatica è risultata dello 0,46% e quella del tumore del fegato dello 0,1%. La causa prevalente di cirrosi ed epatocarcinoma sono risultate le infezioni virali ed in particolare le infezioni da HBV ed HCV.

**Figura 1 – Lo screening per le malattie del fegato da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) tra i soggetti che afferiscono all'ambulatorio per qualsiasi motivo (screening opportunistico) e su invito da parte del curante (screening attivo).**



**Figura 2 – Organizzazione di una rete integrata tra i Medici di Medicina Generale e un Centro di Riferimento ospedaliero per le malattie epatiche virali e non virali, per i percorsi diagnostico-terapeutici dei soggetti con malattie da virus epatitici o altre malattie del fegato.**



### **Figura 3 – Testo del manifesto affisso nelle farmacie**

#### **Progetto per la prevenzione e controllo della cirrosi epatica e del tumore del fegato nel territorio montano dell'ASL di Vallecamonica-Sebino**

##### **Le malattie del fegato in Vallecamonica**

*Nella ASL di Vallecamonica-Sebino si registra la più alta mortalità per cirrosi epatica e per tumore del fegato in Lombardia.*

*Le cause più importanti di queste malattie sono: le infezioni da virus dell'epatite B e dell'epatite C e un consumo elevato di alcol, spesso associati tra di loro.*

##### **Il programma di prevenzione delle malattie del fegato**

*Le malattie di fegato sono insidiose in quanto non danno alcun segno o sintomo per molti anni fino a quanto non subentrano gravi complicanze che riducono la durata e la qualità della vita. Per questo motivo le infezioni da virus epatitici vengono spesso considerate come dei "Killer silenziosi".*

*Oggi disponiamo contro i virus epatitici di terapie efficaci, purché siano avviate in fase precoce. Da ciò la necessità di scoprire i portatori asintomatici dell'infezione quando ancora essa è silente, mediante semplici esami del sangue.*

*Per la malattia epatica da abuso di alcol la diagnosi precoce consente di ottenere una completa regressione della malattia con la riduzione del consumo o l'astinenza totale.*

*Pertanto ci si propone l'obiettivo prioritario di individuare i soggetti con malattie di fegato in fase precoce al fine di migliorare l'assistenza sanitaria e di prevenire le complicanze più gravi (cirrosi epatica e cancro del fegato).*

*Per tutti questi motivi riteniamo che sia oggi prioritario realizzare un programma di prevenzione delle malattie epatiche coordinato per la gestione dei pazienti con infezione da virus epatitici e con abuso di alcol o altre cause di malattia del fegato.*

##### **A chi è rivolto il programma**

*I soggetti interessati al progetto sono coloro che hanno più di 25 anni e che si trovano nelle condizioni seguenti:*

- dializzati*
- emofilici*
- HIV+*
- Soggetti che hanno usato droghe per via endovenosa e/o per via nasale*
- Soggetti con esami del fegato alterati e/o sintomi o segni di epatopatia*
- chi ha ricevuto sangue o derivati del sangue anche una sola volta prima del 1991*
- partner, familiari, conviventi di infetti da virus epatitici (virus B o C)*
- donne in gravidanza*
- soggetti che hanno soggiornato per più di 6 mesi in Africa o in Estremo oriente*
- affetti da alcune malattie croniche quali: crioglobulinemia mista, linfomi, lichen planus, porfiria cutanea tarda, vasculiti, malattie autoimmuni*
- soggetti nativi in aree iperendemiche per epatite C (Egitto Camerun)*

*È bene sottolineare che tali soggetti possono aver contratto l'infezione da virus epatitici "anche senza saperlo".*

*Pertanto tutti coloro che sanno, o ritengono di avere una delle suddette condizioni o altri fattori di rischio che possono causare danno al fegato, sono invitati a comunicarlo al proprio medico curante.*

Figura 4 – Fonti dei dati e numero di soggetti epatopatici per diagnosi

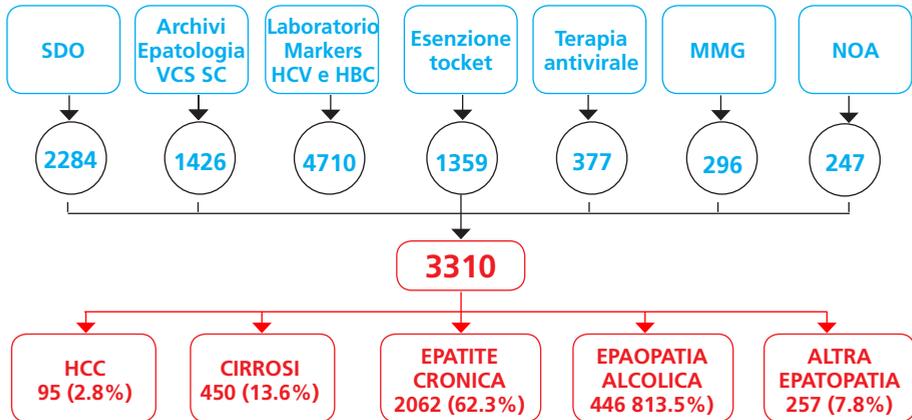


Tabella 1 – Numero dei casi e prevalenza delle condizioni cliniche

Malattia epatica	Maschi		Femmine		Totale	
	No.	Prevalenza (x 1000 soggetti)	No.	Prevalenza (x 1000 soggetti)	No.	Prevalenza (x 1000 soggetti)
Epatite cronica	1183	23.9	945	18.8	2128	21.3
Cirrosi	278	5.6	182	3.6	460	4.6
Epatite alcolica	371	7.5	76	1.5	447	4.5
PLC	79	1.6	18	0.4	97	1.0
Altre malattie epatiche	177	3.6	157	3.1	334	3.3
Totale	2088	42.2	1378	27.4	3466	34.7

## PROGETTO EDUCARE

L'obiettivo del progetto era di promuovere l'integrazione assistenziale nella gestione del paziente epatopatico tra medico di medicina generale (MMG) e specialista attraverso la definizione di percorsi diagnostico terapeutici condivisi dagli attori in questione. Questi percorsi non dovevano nascere da linee guida calate dall'alto dallo specialista o dall'autorità sanitaria ma derivare dalla discussione paritaria tra MMG e specialisti arricchita dalle diverse esperienze e rispettosa delle specifiche realtà ed esigenze territoriali.

Gli attori del progetto sono stati l'US di Epatologia Infettivologica della Clinica di Malattie Infettive dell'Università di Brescia ed un gruppo di MMG aderenti alla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

### *LE FASI DEL PROGETTO*

Il progetto si è articolato in 6 fasi:

1. condivisione di una formulazione del progetto e la definizione della sua agenda da parte di uno specialista e due MMG con particolare competenza nella gestione delle epatopatie;
2. definizione di una serie di linee guida da parte di 3 specialisti e di 15 MMG per la gestione del paziente con ipertransaminasemia e con reattività anti HCV e/o per HBsAg;
3. preparazione di un corso ECM articolato in due giornate mirato a discutere, condividere e diffondere le linee guida con 29 MMG;
4. svolgimento del corso;
5. verifica del corso secondo il sistema ECM e verifica delle ricadute assistenziali del corso stesso nei 24 mesi successivi alla sua attuazione;
6. presentazione delle linee guida, del progetto e dei risultati alle autorità sanitarie locali per valutarne un'implementazione in tutta la realtà territoriale di riferimento.

Nel settembre 2005, a 22 mesi dall'inizio del progetto, è stata fatta una valutazione preliminare dei dati emergenti da un'analisi della casistica inviata dai MMG partecipanti al progetto alla US di Epatologia Infettivologica della Clinica di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Brescia. Sono stati analizzati i dati dei pazienti consecutivamente inviati dai 29 medici coinvolti nel progetto dal 1 gennaio 2002 fino al 1 giugno 2005 e sono stati confrontati con quelli dei pazienti inviati nel periodo precedente l'inizio del progetto.

È stato osservato che l'attivazione del progetto ha comportato un incre-

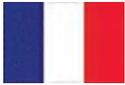
mento del 28% dei pazienti inviati da parte dei MMG coinvolti. Il massimo dell'incremento nell'invio al centro di nuovi pazienti si è verificato nei sei mesi successivi al corso.

È stata osservata una differenza significativa nella percentuale di pazienti persi al *follow up* tra i due periodi.

L'applicazione nella pratica clinica delle linee guida concordate ha ridotto in maniera significativa i tempi intercorrenti tra la prima visita e la decisione sulla terapia antivirale, aumentando in maniera significativa anche la proporzione di pazienti in cui è stato possibile prendere la decisione terapeutica in occasione del primo controllo.

Per quanto riguarda il trattamento anti HCV tra i pazienti inviati dai MMG, il 18% ha iniziato una terapia anti HCV con interferone peghilato e ribavirina. Solo l'8% di questi pazienti ha sospeso la terapia spontaneamente senza aver presentato eventi avversi, contro il 15% dei pazienti inviati in precedenza dagli stessi MMG.

Il progetto ed il percorso diagnostico terapeutico sono stati successivamente sottoposti all'attenzione dell'Azienda Sanitaria Locale che ha richiesto e ottenuto fondi dalla Regione per attuare con le stesse modalità percorsi diagnostici condivisi tra tutti gli Specialisti ed i MMG del territorio. A tale scopo sono stati attivati una serie di corsi ECM che avevano l'obiettivo di illustrare e discutere il protocollo. Contemporaneamente è stato attivato un tavolo di confronto con tutti gli specialisti delle Aziende Ospedaliere e delle Strutture Ospedaliere Convenzionate per discutere il protocollo. Al termine del progetto è stato approvato ufficialmente il percorso diagnostico terapeutico da parte dell'Azienda Sanitaria ed esso costituisce attualmente uno standard di riferimento per MMG e specialisti del territorio.



Paese:  
**FRANCIA**

**Istituzione:** Ministero della Sanità

**Obiettivi:**

- Riduzione della trasmissione delle infezioni da epatite B e C
- Rinforzare l'accesso alle terapie per i malati cronici di epatite B e C
- Migliorare l'informazione sull'epatite B e C
- Potenziare gli strumenti di sorveglianza epidemiologica

### Attività & Risultati



A livello Europeo la Francia rappresenta il modello operativo più significativo dell'impegno governativo nella lotta alle epatiti B e C.

Dal 1999 ben tre piani d'azione si sono susseguiti, ed il piano corrente è stato varato all'inizio di quest'anno. Due piani nazionali sono stati attuati dal 1999 per la prevenzione delle epatiti virali croniche: "il Piano nazionale di lotta contro l'epatite C 1999-2002" e "il Programma nazionale epatiti C e B "2002-2005". Mentre trattamenti sempre più efficaci sono stati sviluppati e messi a disposizione, la

constatazione condivisa dagli scienziati, i professionisti e le associazioni di pazienti segnala che gli obiettivi dei piani precedenti sono stati parzialmente raggiunti.

In effetti, il bilancio di questi due piani nazionali mostra che:

- se l'individuazione delle persone idonee a fare il test per HCV è più che raddoppiata in 10 anni, l'individuazione delle epatiti virali è ancora incompleta: nel 2004 il 45% delle persone raggiunte erano consapevoli della loro sieropositività per l'antigene HBs ed il 57% per gli anticorpi HCV. **Per le persone aventi un fattore di rischio diverso dall'impiego di droghe per via endovenosa e la trasfusione prima del 1992, la conoscenza della sieropositività HCV resta limitata (26%)** e si prende atto di una difficoltà oggettiva a rintracciare queste persone infette ma inconsapevoli, poiché possono ignorare di essere state esposte ad una situazione a rischio di trasmissione virale;

- se la messa in atto di misure di prevenzione ha permesso di ridurre il numero di nuove infezioni, la persistenza della trasmissione virale è documentata, soprattutto in occasione di pratiche sessuali a rischio per il virus B e nei consumatori di droghe per il virus C;
- se la presa in carico dei pazienti da parte dei medici e l'accesso ai trattamenti sono considerevolmente migliorati, la stessa presa in carico resta spesso tardiva e troppo confinata in ambito ospedaliero. D'altra parte le epatiti croniche B e C possono, in modo spesso insidioso, comportare una cirrosi ed a volte un cancro del fegato.

Fra i punti positivi occorre prendere in considerazione anche:

- la messa in atto di un dispositivo di sorveglianza epidemiologica da parte dell'istituto nazionale di vigilanza sanitaria (InVS);
- è risultata fondamentale la valutazione, il coordinamento ed il finanziamento di numerosi progetti di ricerca clinica da parte dell'Agenzia Nazionale di Ricerche sull'AIDS e le epatiti virali (ANRS);
- la creazione e la diffusione di numerosi strumenti informativi e di prevenzione da parte dell'Istituto Nazionale di Prevenzione e Educazione Sanitaria (INPES), destinati alle fasce di pubblico interessate (pazienti maggiormente a rischio, pazienti infettati da HBV, professionisti di salute, il grande pubblico, ecc.);
- sostegno di conferenze di consenso, la valutazione e la messa a disposizione di farmaci per i pazienti.

Il piano 2009 – 2012 è stato elaborato in base alle relazioni degli esperti del comitato strategico e dei suoi gruppi di lavoro, come pure ai dati epidemiologici più recenti ed è stato presentato alla conferenza nazionale di salute (CNS). Comprende cinque assi strategici, **quindici obiettivi e cinquantacinque azioni, descritti brevemente qui sotto:**

- 1. Riduzione della trasmissione dei virus B e C (prevenzione primaria):** rafforzare l'informazione e la comunicazione, aumentare la copertura vaccinica contro l'epatite B, rafforzare la riduzione dei rischi di trasmissione negli utilizzatori di droghe, rafforzare la prevenzione della trasmissione dei virus B e C in occasione delle attività a rischio.
- 2. Rafforzamento dell'individuazione delle epatiti B e C:** creare le condizioni di un ricorso aumentato all'individuazione delle epatiti B e C, migliorare le pratiche d'individuazione e diagnosi biologica delle epatiti B e C.
- 3. Rafforzamento dell'accesso alle cure:** miglioramento di qualità delle cure e della qualità della vita delle persone con epatite cronica B e C, con 50% delle guarigioni e una remissione tra il 40 e l'80% dei casi di infezione HBV; ottimizzare le pratiche mediche ed il coordinamento tra i vari attori nel trattamento delle epatiti B e C, promuovere i programmi d'istruzione terapeutica del paziente, migliorare la formazione dei professionisti sanitari.
- 4. Messa in atto di misure complementari adeguate alla situazione carceraria.**
- 5. Sorveglianza e conoscenze epidemiologiche:** valutazione, ricerca e previsione.



Paese:  
**REGNO UNITO**

**Istituzione:** Governo, Dipartimento della Salute

**Obiettivi:** Riduzione della mortalità da malattie del fegato, attraverso attività di prevenzione e accesso alle terapie

### Attività & Risultati



L'importante rivista "LANCET" ha pubblicato di recente questa informativa:

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61882-1/fulltext#article\\_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61882-1/fulltext#article_upsell)

"Il 20 Ottobre il governo Inglese ha dichiarato che nominerà un direttore clinico che dovrà prendersi cura della strategia nazionale per le malattie del fegato.

In Inghilterra le malattie del fegato sono la quinta causa di morte.

Negli ultimi 30 anni la mortalità ricondotta alle malattie del fegato nei giovani e nelle persone di

mezza età è sestuplicata.

**Nel 2012 l'Inghilterra avrà il tasso mortalità da malattie del fegato più alto in Europa** e nei prossimi 10 o 20 anni potrebbe superare i decessi da malattie cardiovascolari e infarto perciò è necessario un intervento urgente, anche in virtù dei costi economici che ne deriveranno.

La strategia dovrà includere le necessità derivanti dalle numerose patologie del fegato e un numero crescente di pazienti, sia quelli attuali sia i cittadini a rischio futuro. Il piano quindi assicurerà il dovuto sostegno agli specialisti, gruppi di pazienti, ed al Servizio di salute pubblica (NHS)".

Il Governo Inglese aveva già effettuato interventi pubblici di sensibilizzazione, quali:

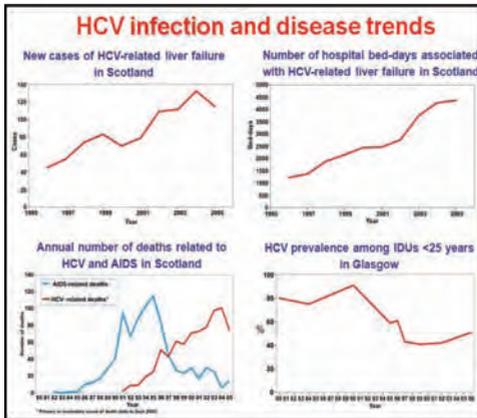
- uso dei media (TV, radio e quotidiani) nazionali per sensibilizzare i gruppi a rischio di effettuare il test;
- un DVD per i carcerati e un CD destinato alle popolazioni Asiatiche.



Paese:  
**SCOZIA**

**Istituzione:** Health Protection Scotland  
**Obiettivi:** Prevenzione, diagnosi e cura

### Attività & Risultati



Il Dipartimento della Salute Scozzese ha dapprima esaminato la situazione dell'impatto sociale e della mortalità riconducibile all'epatite C.

In particolare:

- **Nuovi casi di scompenso epatico causati da HCV**
- **Numero decessi annuali correlati ad HCV e AIDS**
- **Numero di giorni di ospedalizzazione correlati a scompenso epatico da HCV**

Ha successivamente elaborato nel 2006 un piano di azione per contrastare le epatiti virali suddiviso in due fasi.

**La prima fase**, conclusa nel **2008**, ricomprende attività di istituzionalizzazione della Governance del piano, produzione di materiale informativo, raccolta informazioni, e predisposizione delle attività della fase II, inclusa la stima delle risorse economiche da investire.

**La seconda fase** andrà avanti sino al **2011** e include attività di prevenzione, diagnosi e trattamento.

**Prevenzione:** sono attività rivolte perlopiù alla fonte principale di infezioni, ovvero i consumatori di droghe che si scambiano siringhe. **L'obiettivo è quello di ridurre del 10% le nuove infezioni.**

**Diagnosi:** include l'attivazione di un database nazionale sull'attività di screening, campagne nazionali di informazione e sensibilizzazione per spingere i gruppi a rischio ad effettuare un test.

**L'obiettivo è quello di diagnosticare l'infezione alla maggior parte delle persone con infezione occulta.**

**Trattamento:** si tratta di incrementare tutti i settori che si occupano di trattare i malati di epatite, fornire risorse adeguate, e costruire un archivio nazionale sui trattamenti.

**Note:**

**Il piano prevede**

- un investimento di 43 milioni di Euro in 3 anni
- quadruplicare entro 3 anni il numero di pazienti trattati annualmente (da 500 a 2000)
- si stima di prevenire circa 5.200 casi di cirrosi da HCV, inclusi 2.700 casi di scompenso epatico nei prossimi 20 anni.



Paese:  
**OLANDA**

**Istituzione:** Istituto Olandese per la salute e la prevenzione delle malattie (NIGZ)

**Obiettivi:** informare la popolazione sui fattori di rischio che possono causare l'epatite C, stimolarli a riflettere su eventuali situazioni a rischio personali e motivarli a contattare il loro medico di famiglia per fare il test

### Attività & Risultati



Dal 2005 sono iniziati i lavori preparatori, ma l'avvio effettivo della campagna di sensibilizzazione è stata nel 2007, quando sono iniziati i test di screening in alcune città olandesi. E' stato predisposto un opuscolo informativo (a fianco) sulle situazioni a rischio, un sito web, [www.hebikhepatitis.nl](http://www.hebikhepatitis.nl), dove i cittadini possono trovare le informazioni principali sull'epatite, i test, le terapie, ecc.

È stato inoltre predisposto un numero verde.

In questo progetto informativo sono stati coinvolte **9 Istituzioni pubbliche diverse**, incluse le principali categorie di operatori sanitari: medici di famiglia, infermieri, specialisti del settore delle tossicodipendenze, della salute mentale, Ministero della Salute, ecc.

Sono state inoltre coinvolte minoranze etniche, formando appositi operatori per le attività di traduzione.

Le attività hanno dimostrato che vi è una scarsa conoscenza da parte della popolazione olandese sull'epatite C ed esistono molti malintesi a riguardo. Perciò è stato deciso di intensificare la campagna nazionale che è stata lanciata il 9 Settembre 2009 in tutte le 6 regioni del Paese attraverso depliant informativi, annunci radio e pubblicità sui giornali.

Dal sito dell'**Istituto Olandese per la salute e la prevenzione delle malattie** (NIGZ) il comunicato stampa dell'avvio della campagna:

<http://www.nigz.nl/index.cfm?act=zoeken.result&search=hepatitis>.

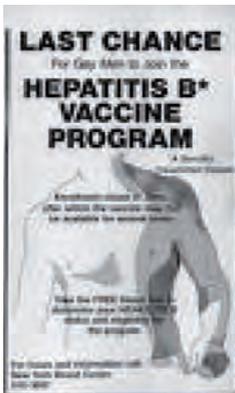


Paese:  
**SVEZIA**

**Istituzione:** Board Svedese per la salute e affari sociali

**Obiettivi:** Rintracciare infezioni occulte di epatite e offrire le terapie appropriate ai pazienti individuati con la patologia

### Attività & Risultati



Nel 2007 il numero di casi notificati di epatite B acuta attraverso l'uso di droghe endovena è stato del 69% di tutti i casi notificati che avevano una via di trasmissione conosciuta.

Sono stati inoltre notificati 1854 nuovi casi di epatite C con una via di trasmissione riconosciuta, di cui 992 casi si erano contagiati attraverso l'uso di droghe endovena.

Nello stesso anno un gruppo di esperti ha elaborato linee guida di gruppi a rischio sui quali effettuare lo screening. Le autorità centrali hanno puntato molto sul gruppo di cittadini che è stato contagiato con sangue infetto o plasmaderivati prima del 1992.

Conseguentemente, il Governo Svedese ha chiesto alle autorità sanitarie locali di rintracciare tutti coloro che avevano effettuato una trasfusione di sangue tra il 1965 e il 1992 e invitarli a fare i test per l'epatite.

I gruppi a rischio identificati sono:

- nati prematuri che hanno ricevuto microtrasfusioni;
- chi si è sottoposto ad un intervento al cuore in giovane età;
- chi ha ricevuto trattamenti chemioterapici in giovane età.

Ciò è stato fatto ma non completamente, poiché questa procedura è lunga e costosa. Di conseguenza, ogni governo regionale (paragonabile ai nostri assessorati regionali alla salute) ha sviluppato politiche di sensibilizzazione e screening proprie, compatibilmente con le risorse economiche disponibili.

Questa politica "delocalizzata" di screening sta dando i primi frutti (la regione di **Västra Götaland ha scoperto 49 casi**) e sarà presto oggetto di valutazione per implementare una strategia ancora più mirata e condivisa dal Governo e dalle regioni.

Il Governo Svedese, inoltre, assegna contributi alle associazioni che tutelano i malati di fegato, che hanno contratto malattie sessualmente trasmissibili e/o infezioni attraverso sangue contaminato.



Paese:  
**CROAZIA**

**Istituzione:** Parlamento Croato

**Obiettivi:** Rinforzare la sorveglianza sull'epatite

### Attività & Risultati



A Maggio 2009 Il Parlamento Croato ha adottato la risoluzione sull'epatite n. 64/2009 <http://www.sabor.hr/Default.aspx?art=27409&sec=2878>.

Si tratta di un documento che riconosce l'epatite come un problema di salute pubblica che deve essere attentamente monitorato e messo sotto controllo.

Alla stesura della risoluzione ha attivamente partecipato l'associazione locale "HEPATOS" membro ELPA.

Attualmente non è ancora stato dato seguito alla parte operativa che include tutte le attività previste.

Tuttavia l'associazione locale ha preso accordi con l'ufficio locale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

L'accordo prevede l'inserimento entro due anni dell'epatite C come priorità di salute pubblica in Croazia e ha nominato l'Associazione HEPATOS come punto di riferimento nazionale che predispose attività educative supplementari sull'epatite rivolta ai medici di Famiglia.



L'Associazione HEPATOS è attivissima ed annualmente svolge attività informative quali spot televisivi, radio, pubblicità nei "billboards", poster in ospedali e luoghi pubblici, interviste televisive.

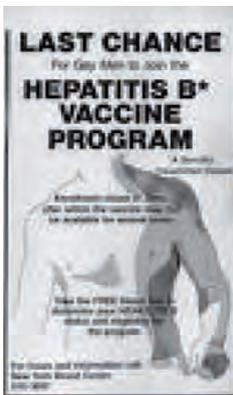


Paese:  
**SPAGNA**

**Istituzione:** Ministero Salute

**Obiettivi:** Sostenere attività informative a favore dei malati di epatite

### Attività & Risultati



Nel 2007 il dipartimento della Salute Spagnolo ha sostenuto le attività di informazione e prevenzione dell'associazione Valenziana AsoEEHC per la lotta contro l'epatite (Membro ELPA).

In particolare, ha finanziato per 3 anni consecutivi progetti di assistenza telefonica (stanziando 100.000 Euro) a favore di malati di epatite e i loro familiari (numero verde), ma anche campagne informative su radio e TV ed altri media sulla malattia e il trattamento, finalizzate anche alla diagnosi precoce.

È apprezzabile il sostegno dato in occasione della giornata mondiale sull'epatite.



Paese  
**BULGARIA**

**Ente:** HEPASIST (Ass. pazienti)  
**Obiettivi:** Sensibilizzare opinione pubblica in occasione giornata mondiale epatite

### Attività & Risultati



In occasione della giornata mondiale epatite 2009, questa Associazione della Bulgaria ha fatto scalpore con una campagna di fortissimo impatto mediatico, sfruttando format televisivi molto noti nei Paesi occidentali, come "IL GRANDE FRATELLO" e "CHI VUOL ESSERE MILIONARIO?".

La ricaduta è stata notevolissima in termini di informazione e prevenzione su tutto il territorio nazionale e molti cittadini hanno scoperto l'infezione da epatite B/C proprio grazie a questa campagna di sensibilizzazione.

- **Partecipazione al "grande fratello VIP"** con due pazienti che hanno raccontato la loro storia.
- Sono stati ospiti alla trasmissione TV "Chi vuol essere milionario?".
- Il presentatore, "Jerry Scotty Bulgaro", **SI FA UN TEST Anti HCV in diretta televisiva.**
- Sono stati trasmessi spot televisivi ogni 30 minuti (SLOGAN: *EPATITE B 100 volte più infettiva dell'AIDS*).
- Tutti i media hanno ripreso la questione con inviti e interviste su Radio, Giornali, TV.
- Un numero cospicuo di cittadini ha effettuato i test sull'epatite.
- A distanza di mesi si continua a parlare dell'argomento.



Paese:  
**AUSTRALIA**

- Obiettivi:**
- **Ridurre la trasmissione dell’epatite C in Australia**
  - **Minimizzare l’impatto personale, sociale e familiare dell’epatite C**

### **Attività & Risultati**

L’Australia è di fatto la nazione che più di tutte al mondo ha preso seriamente in considerazione il problema dell’epatite. Alla fine del 2000 esistevano 160.000 casi di epatite C segnalati e alla fine del 2001 si potevano contare 210.000 Australiani con l’epatite C; inoltre erano stimati 16.000 nuovi casi di infezioni HCV. Per il 2020 esiste una stima di circa 320.000 – 800.000 infetti in ragione del comportamento e il numero dei tossicodipendenti.

La prima strategia nazionale curata direttamente dal Dipartimento della Salute risale al 1999. Nel corso degli anni, e conseguentemente ai risultati ottenuti, è stata elaborata la seconda strategia nazionale, che ha identificato con precisione i gruppi a rischio e portatori di nuove infezioni (stime di 16.000/anno):

- Consumatori di droghe endovena.
- Carcerati.
- Aborigeni e altri gruppi che hanno avuto comportamenti a rischio.

Il nuovo piano è stato elaborato dal Ministro alla Salute insieme a tutti gli attori interessati: Medici specialistici, Medici di Base, settori che si occupano delle tossicodipendenze, delle minoranze, delle Associazioni di pazienti, ecc.

Ha individuato 7 priorità sulle quali agire, quali l’accesso ai trattamenti antivirali, gli screening, i consumi di droghe, i sistemi di sorveglianza, ecc.

Brillante l’idea di “linkare” la presente strategia con altre: sulle droghe, sulle carceri, sulle migrazioni, e coinvolgere le Associazioni di pazienti con le quali è stata posta molta attenzione alla discriminazione.

Le attività effettuate in un decennio hanno portato a stimare che circa l’80% della popolazione infetta è consapevole di avere l’epatite C, ovvero gli è stata diagnosticata.

Si tratta quindi della percentuale stimata più elevata al mondo.

**Peculiarità:**

**Grazie allo "scambio" di siringhe sono stati prevenuti 100.000 casi di epatite C e 32 mila contagi HIV**

I programmi di "scambio" di aghi e di siringhe per i tossicodipendenti in Australia, che operano in quasi 1000 località, hanno prevenuto decine di migliaia di casi di HIV e di epatite C. I punti di distribuzione vanno da cliniche specializzate a farmacie partecipanti e distributori automatici, e **il numero di siringhe distribuite è aumentato in un decennio da 27 a 31 milioni l'anno**. Uno studio del Centro nazionale di epidemiologia e ricerca clinica sullo HIV indica che negli ultimi 10 anni, grazie alla minore frequenza di condivisione di aghi, si sono prevenute 32 mila infezioni di virus dell'Aids e quasi 100 mila casi di epatite C. Secondo il Prof. David Wilson del Centro, con base presso l'Università del Nuovo Galles del sud, la ricerca conferma che lo "scambio" di siringhe è "la pietra angolare degli sforzi della nazione nel combattere gravi malattie".

## PER APPROFONDIRE

### LO SCENARIO DELLE EPATITI B E C IN ITALIA

- AASLD Practice Guidelines 2004. Diagnosis, management and treatment of Hepatitis C. Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seef LB. *Hepatology* 2004, vol. 39, n° 4, 1147-1171.
- AASLD Practice Guidelines 2007. Lok AS, Mc Mahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
- APASL Guidelines 2005. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-489.
- APASL Hepatitis C Guidelines 2007. Farrell GC et al. APASL consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* ( vol 22), n° 5, 2007.
- Babudieri S et al. Correlates of HIV, HBV and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. *J Med Virol* 2005 Jul; 76 (3): 311-7.
- Consensus Nazionale Epatite cronica B Stresa 2007. Carosi G. et al. In press. Aggiornamento 2009 in stampa.
- Del Poggio P., Mazzoleni M., Screening in liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (33): 5272-5280.
- Di Stefano R., Stroffolini T., Ferraro D., Usticino A., Valenza L.M., Montalbano L., Pomara G., Craxi A. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Medical Virology*. 67: 339-344. 2002.
- EACS Guidelines 2008 for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. Rockstroh JK et al., *HIV Medicine* 2008; 9, 82-88.
- EASL Guidelines 2003. De Franchis R., Hadengue A., Lau G., Levanchy D., Lok A., et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S3-S25.
- Esteban JI, Sauleda S and Quer J. The changing epidemiology of Hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008 (vol. 48) 148-162.
- Guadagnino V. et al. Effectiveness of a multi-disciplinary standardized management model in the treatment of chronic hepatitis C in drug addicts engaged in detoxification programmes. *Addiction* 2007, Mar; 102 (3): 423-31.

- Kamal S.M., Nasser I.A. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008 Apr; 47 (4): 1371-83.
- Linee Guida AISF 2005. Trattamento della epatite da HCV. Alberti et al.
- Maio G., D'Argenio P., Stroffolini T., Bozza A., Sacco L., Tosti M.E., Intorcchia M., Fossi E., D'Alessio G., Kondili L.A., Rapicetta M., Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a south town. *J. Hepatology*. 33: 116-120. 2000.
- Mariano A., Scalia Tomba Giampaolo, Tosti M.E., Spada E., Mele A. Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. *Scand J Infect Dis*. 41: 689-699. 2009.
- Pellicelli Am et al. Management of chronic hepatitis in drug addicts: a systematic review. *Clin Ter* 2008 Jan-Feb; 159 (1): 41-9.
- Pendino G.M., Mariano A., Surace P., Caserta C.A., Fiorillo M.T., Amante A., Bruno S., Mangano C., Polito I., Amato F., Cotecchini R., Stroffolini T., Mele A., and the ACE Collaborative Group. Prevalence and etiology of altered liver tests: A population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology*. 41: 1151-1159. 2005.
- Romero-Gomez M. et al., Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liv Dis* 2001; 33: 698-702.
- Stroffolini T., Almasio P., Sagnelli E., Mele A., Gaeta G.B., Italian hospitals collaborating group. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a multicentre Italian study. *J Med Virol*; 81: 1999-2006. 2009.
- Stroffolini T., Bianco E., Szklo A., Bernacchia R., Bove C., Colucci M., Coppola M.C., D'Argenio P., Lo Palco P., Parlato A., Ragni P., Simonetti A., Zotti C., Mele A. Factors affecting the compliance of the antenatal hepatitis B screening programme in Italy. *Vaccine* 7(21): 1246-9. 2003.
- Stroffolini T., Guadagnino V., Chionne P., Procopio B., Mazzucca F.G., Quintieri F., Scerbo P., Giancotti A., Nisticò S., Focà A., Tosti M.E., Rapicetta M. A population based survey of hepatitis B virus infection in a Southern Italian town. *Ital. J. Gastroenterology Hepatol*. 29: 415-419, 1997.
- Stroffolini T., Menchinelli M., Taliani G., Dambruoso V., Poliandri G., Bozza A., Lecce R., Clementi C., Menniti Ippolito F., Compagnoni A., De Bac. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital. J. Gastroenterol*. 27: 235-238; 1995.
- Vescio M.F., Longo B., Babudieri S., Starnini G., Carbonara S., Rezza G., Monarca R., Correlates of hepatitis C seropositivity in prison inmates: a meta-analysis. *J. Epidemiol Community Health* 2008 Apr; 62 (4): 305-13.
- Weinbaum C. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. *MMWR Recomm Rep* 2003 Mar 14; 52 (10): 205-14.
- Zoulim F., Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008 (48) S2-S19.

LA PREVENZIONE NELLE CATEGORIE A RISCHIO. UNA DIAGNOSTICA PRECOCE PER UNA RISPOSTA CONCRETA AL PROBLEMA EPATITI IN ITALIA

- Babudieri S. et al., Correlates of HIV, HBV, and HCV infection in a prison inmate population: Results from a multicentre study in Italy, *J Med Virol* 2005; 76 (3); 311-17.
- Bick J.A., Infection Control in Jails and Prison, *Clin Inf Dis* 2007; 45; 1047-1055.
- Bonura F. et al., Pregnant women as a sentinel population to target and implement hepatitis B virus (HBV) vaccine coverage: a three-year survey in Palermo, Sicily. *Vaccine*, 2005; 23: 3243-3246.
- Cardinale F. et al., Prevalenza virus HBV, HCV, HIV e Lue in una popolazione di immigrate in Genova. *Gior It Mal Inf*, 2005; 11 (suppl 1): S80.
- Caritas/Migrantes, Immigrazione – Dossier Statistico 2009.
- El-Hamad I. et al., Epatiti e migrazione. In: Atti X Consensus Conference sull'immigrazione, VIII Congresso Nazionale SIMM. Trapani 5-8 Febbraio 2009.
- Gunn R.A., Lee M.A., Callahan D.B., Gonzales P., Murray P.J., Margolis H.S. Integrating hepatitis, STD, and HIV services into a drug rehabilitation program. *Am J Prev Med* 2005; 29: 27-33.
- Hepatitis B in Europe – Expert Group recommendation. Available at [http://www.easl.ch/PDF/Hepatitis\\_B\\_recommendations.pdf](http://www.easl.ch/PDF/Hepatitis_B_recommendations.pdf).
- Istituto Superiore di Sanità. Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia. Expert Consensus Conference, Roma, 5-6 Maggio 2005. Rapporti Istisan, 06/47.
- MacKellar D.A., Valleroy L.A., Secura G.M., et al. Two decades after vaccine license: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001; 91: 965-71.
- Ministero della Giustizia – Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria – Direzione generale dei Detenuti e del Trattamento – Ufficio III – Servizio Sanitario Penitenziario; Rilevamento puntuale al 30/06/2005 su HIV, coinfezione con virus patitici e loro terapia nel Sistema Sanitario Penitenziario Italiano, 2006.
- Nakamura J., Terajina K., Aoyagi Y., et al. Cost-effectiveness of the national screening programme for hepatitis C virus in the general population and the high risk groups. *Tohoku J Exp Med* 2008; 215: 33-42.
- Scotto G. et al., Prevalenza di infezione da HBV, HCV, HIV e TBC in una popolazione di immigrati ospiti di un centro di prima accoglienza. *Gior It Mal Inf*, 2005; 11 (suppl 1): S133.
- Ulmer T., European orientation towards the better management of hepatitis B in Europe. Recommendations of the hepatitis B expert group.
- Veldhuijzen I.K. et al., Viral hepatitis in a multi-ethnic neighborhood in the Netherlands: results of a community-based study in a low prevalence country. *Int J Infect Dis*. 2009 Jan; 13(1):e9-e13.
- World Health Organisation. *Wkly Epidem Rec* 1999; 74. Available at <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7449.pdf>.

TEST E DIAGNOSI PRECOCE: VANTAGGI E CRITICITÀ. COME E CON QUALI STRUMENTI "INTERCETTARE" IL PAZIENTE: POTENZIALITÀ, LIMITI E COSTI DEI TEST

- Cicchetti A., Ruggeri M., Gasbarrini A., Cazzato A., Di Gioacchino G., Navarra P., Cauda R., Romano G., Valutazione costo-efficacia del percorso dei pazienti a rischio di epatite B sottoposti a test anti-HBV. *Pharmacoeconomics* 2009; 11: 105.
- D'Argenio P., Esposito D., Mele A., Ortolani G., Adamo B., Rapicetta M., Forte P., Pisani A., Soldo L., Sarrecchia B., et al. Decline in the exposure to hepatitis A and B infections in children in Naples, Italy. *Public Health*. 1989 Sep; 103(5): 385-9.
- Di Stefano R., Stroffolini T., Ferraro D., Usticino A., Valenza L.M., Montalbano L., Pomara G., Craxi A. *J Med Virol*. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. 2002 Jul; 67 (3): 339-44.
- Guadagnino V., Stroffolini T., Rapicetta M., Costantino A., Kondili L.A., Meniti-Ippolito F., Caroleo B., Costa C., Griffo G., Loiacono L., Pisani V., Focà A., Piazza M. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology*. 1997; Oct 26 (4): 1006-11.
- Han SH. Natural course, therapeutic options and economic evaluation of therapies for chronic hepatitis B. *Drugs*. 2006; 66 (14): 1831-51. Review.
- Jullien-Depradeux A.M., Le Quellec-Nathan M., Postel-Vinay N., Coquin Y., Dab W. Fighting against viral hepatitis B and C: which policy for prevention? *Rev Prat*. 2005 Mar 31; 55 (6): 585-6.
- Lin K., Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16; 150 (12): 874-6. Review.
- Maio G., D'Argenio P., Stroffolini T., Bozza A., Sacco L., Tosti M.E., Intorcia M., Fossi E., d'Alessio G., Kondili L.A., Rapicetta M., Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol*. 2000 Jul; 33 (1): 116-20.
- Nakamura J., Toyabe S.I., Aoyagi Y., Akazawa K., Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J. Viral Hepat*. 2008 Apr; 15 (4): 293-9.
- Osella A.R., Misciagna G., Leone A., Di Leo A., Fiore G., Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. *J. Hepatol*. 1997 Jul; 27 (1): 30-5.
- Stroffolini T., Mariano A., Iantosca G. Reported risk factors are useless in detecting HCV-positive subjects in the general population. *Dig Liver Dis*. 2004 Aug; 36 (8): 547-50.
- Stroffolini T., Menchinelli M., Taliani G., Dambruoso V., Poliandri G., Bozza A., Lecce R., Clementi C., Ippolito F.M., Compagnoni A., et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol*. 1995 Jun; 27 (5): 235-8.

## L'IMPATTO SOCIALE DELLE EPATITI B E C

- Apolone G., Cifani S., Liberati C., Mosconi P., Questionario sullo stato di salute SF-36. Traduzione e validazione della versione italiana: risultati del progetto IQOLA. *Metodologia e didattica clinica* 1997; 2: 86-94.
- Apolone G., Mosconi P., The italian SF-36 health survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1025-1036.
- Atto di fondazione WHO, 1946.
- Balint M.. *Medico paziente malattia*. Parma: Gualandi, 1978.
- Barkhuizen A., Rosen H.R., Wolf S., et al. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1355-1360.
- Bonkovsky H.L., Woolley J.M., Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999; 29: 264-270.
- Brody H., The doctor as a therapeutic agent: a placebo effect research agenda. In: Harrington A. *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Cambridge: Harvard University Press, 1997: 77-92.
- Campbell A., Converse P., Rodgers W., *The quality of american life*. New York: Russell sage, 1976.
- Carlson M., Barakat F., Richards L., et al. Sleep and fatigue in patients with chronic hepatitis C. AASLD 2004 oral presentation.
- Dwight M.M., Kowdley K.V., Russo J.E., et al. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J. Psychosom Res* 2000; 49: 311-317.
- Engel G., The need for a new medical model: a challenge for a biomedicine. *Science* 1977; 196: 129-36.
- Forton D.M., Allsop J.M., Main J., et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-39.
- Forton D.M., Thomas H.C., Murphy C.A., et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433-439.
- Foster G.R., Goldin R.D., Thomas H.C., Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-212.
- Foster G.R., Hepatitis C virus infection: quality of life and side effects of treatment. *J. Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 250-254.
- Goulding C., O'Connell P., Murray F.E. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J. Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 507-511.
- Johnson M.E., Fisher D.G., Fenaughty A., Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 785-789.
- Kraus M.R., Schafer A., Csef H., et al. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000; 41: 377-384.

- Obhrai J., Hall Y., Anand BS. Assessment of fatigue and psychologic disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J. Clin Gastroenterol* 2001; 32: 413-417.
- Radkowski M., Wilkinson J., Nowicki M., et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J. Virol* 2002; 76: 600-608.
- Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C., et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299-1301.
- von Wagner M., et al. Impaired quality of life in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase levels. Abstract 606. 54th AASLD, October 24-28, 2003 Boston.
- Yates W.R., Gleason O., Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety* 1998; 7: 188-193.
- Zeuzem S., Diago M., Gane E., et al.; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127 (6): 1724-1732.