



AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETA'
ASSOCIAZIONI
SCIENTIFICHE

Parere scientifico dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'aggiornamento delle esenzioni 016 per epatite cronica e 008 per cirrosi epatica richiesto dall'Associazione pazienti EpaC onlus

A cura del Comitato Coordinatore AISF

- Prof. Paolo CARACENI, *Bologna* (Segretario AISF)
- Dott.ssa Alessia CIANCIO, *Torino*
- Dott.ssa Barbara COCO, *Pisa*
- Dott.ssa Mirella FRAQUELLI, *Milano*
- Dott.ssa Maria RENDINA, *Bari*
- Prof. Giovanni SQUADRITO, *Messina*

Certificata UNI EN ISO 9001:2008



Con il presente documento il Comitato Coordinatore AISF intende fornire il proprio parere scientifico riguardo alla richiesta di EpaC onlus di includere alcune prestazioni sanitarie all'interno delle esenzioni 016 per epatite cronica e 008 per cirrosi epatica.

Il Comitato Coordinatore AISF supporta le richieste di EpaC sottoelencate in quanto fondate su solide evidenze scientifiche, brevemente sintetizzate per ogni specifica richiesta

1. Quantificazione dell'HCV-RNA ed estrazione dell'RNA virale

Richiesta EpaC

Inclusione del test "estrazione RNA virale" tra gli esami previsti dalle esenzioni 016 e 008.

Parere AISF

La misurazione dell'acido nucleico virale su siero (HCV-RNA) costituisce l'esame cardine per la diagnosi di infezione attiva da virus dell'epatite C (HCV), per il monitoraggio della risposta e la valutazione di efficacia del trattamento antivirale. L'obiettivo primario della cura con Interferone e Ribavirina è rappresentato dal conseguimento della Risposta Virologica Sostenuta (SVR), universalmente definita come dimostrazione di HCV-RNA < 25 UI/mL in corso di terapia e nei 6 mesi successivi alla sospensione del trattamento.

La determinazione dell'HCV-RNA e la sua quantizzazione avviene mediante tecniche di biologia molecolare, quali l'amplificazione di una regione target tramite Polymerase chain reaction (PCR) e l'ibridizzazione molecolare (branched DNA), quest'ultima ormai tuttavia in disuso.

La metodica PCR è sempre preceduta da una fase iniziale di estrazione dell'RNA virale, seguita dalla retrotrascrizione dell'RNA, cui segue la fase di amplificazione diretta e successivamente la fase di rivelazione dell'acido nucleico che può essere di tipo qualitativo/quantitativo. L'estrazione dell'RNA virale costituisce parte integrante ed indissociabile della procedura stessa e non può considerarsi da essa avulsa.

Recentemente la PCR è stata almeno in parte automatizzata e nei principali laboratori di virologia ha trovato larga diffusione la Real-Time PCR, le cui peculiarità sono date dal basso rate di contaminazione (legata al sistema automatizzato) e soprattutto dall'ampio range dinamico (limite inferiore di quantizzazione, LOQ: ≤ 25 UI/mL e soglia di rilevazione, LOD: ≤ 10 UI/mL; limite superiore di quantizzazione 7-8 log 10 IU/mL).

Riferimenti Bibliografici

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C infection. *J Hepatol* 2011; 55:245-64

2. Sambrook J, et al. 1989. Taq DNA Polymerase and AmpliTaq *In* N. Ford, C. Nolan, and M. Ferguson (ed. 1989), Molecular cloning Cold Spring Harbor Laboratory Press , ColdSpring Harbor, N.Y. p. 5.50-5.57
3. Okamoto H, et al. Detection of hepatitis C virus RNA by a two-stage polymerase chain reaction with two pairs of primers deduced from the 5'-noncoding region. *J Exp Med* 1990; 60: 215-22.
4. Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 9-14
5. Le Guillon-Guillemette H, et al. Detection and quantification of serum or plasma HCV-RNA: mini-review of commercially available assays. *Methods Mol Biol* 2009; 50: 3-14
6. Parere dell' AISF sull'uso della triplice terapia per il trattamento dei paziente con epatite cronica HCV genotipo 1. 2012; www.webaisf.org

2. Pazienti con epatite cronica da HCV con transaminasi nella norma

Richiesta EpaC

Inclusione nel diritto all'esenzione 016 per soggetti con epatite cronica da HCV con transaminasi nella norma.

Parere AISF

La diagnosi di epatite cronica si fonda sulla dimostrazione di persistenza nel siero dell'acido nucleico virale (HCV-RNA), senza menzione del valore delle transaminasi. La concomitante alterazione delle transaminasi non è indispensabile dal punto di vista dell'inquadramento diagnostico: è stato dimostrato come circa il 40% dei soggetti con viremia dosabile possano presentare transaminasi normali in singole determinazioni e che l'assenza di attività citotolica, anche per periodi prolungati di monitoraggio, non escluda la presenza di un danno necro-infiammatorio epatico, talora anche con caratteristiche evolutive.

Le Linee Guida Europee attualmente in vigore non menzionano l'alterazione delle transaminasi, come criterio necessario per porre l'indicazione terapeutica nel soggetto con epatite C.

Sulla base delle suddette osservazioni, il paziente con positività per anticorpi anti-HCV e HCV-RNA, ma transaminasi al di sotto del limite superiore del range di normalità, va equiparato al paziente con transaminasi elevate in quanto necessita di regolari controlli clinici, laboratoristici e strumentali ed è potenzialmente candidabile ad un trattamento antivirale.

Riferimenti bibliografici

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C infection. *J Hepatol* 2011; 55:245-64
2. Documento AISF "Il portatore HCV con transaminasi normali, 2006

3. Polimorfismo del gene che codifica per l'Interleuchina 28 B (IL28B)

Richiesta EpaC

Definizione del regime di tariffazione del test (es. equiparazione ad altri test genetici) o inclusione tra gli esami previsti dal codice di esenzione 016, limitatamente a pazienti con infezione da HCV genotipo 1 o 4 in previsione di trattamento antivirale.

Parere AISF

Recentemente, la scoperta di polimorfismi genetici situati sul cromosoma 19, attigui alla regione codificante per l'Interleuchina 28 B (IL28B) e la dimostrata loro correlazione con la risposta virologica sostenuta al trattamento con Interferone peghilato e Ribavirina nei soggetti con epatite cronica C, ha aperto nuovi scenari in campo epatologico.

E' stato ampiamente dimostrato come circa l'80% dei pazienti di etnia caucasica infettati da HCV genotipo 1 e portatori in omozigosi del genotipo CC dell'IL28B ottenga una SVR, contro il 30% e al 40% nei pazienti con genotipo TT e CT, rispettivamente. Nei soggetti, inoltre, con omozigosi CC si osserva un più rapido declino di HCV-RNA nelle prime 2 settimane di terapia, con conseguente più alto tasso di risposta virologica rapida (RVR) e tassi di recidiva inferiori rispetto ai portatori di polimorfismi TT e C/T.

Il ruolo dei polimorfismi genetici per l'IL28B è stato confermato in casistiche sia Europee che Nord Africane, per i soggetti infetti da HCV genotipo 4, mentre è marginale in caso di infezione sostenuta dai genotipi 2 e 3, o probabilmente limitato al genotipo 3. L'IL28B non ha un ruolo significativo nel determinare l'evoluzione in senso fibrotico-cicatrizziale dell'epatite C.

Sebbene ad oggi, la RVR rimanga il principale fattore prognostico favorevole al raggiungimento della SVR, combinando il dato relativo al polimorfismo genetico dell'IL-28B e l'ottenimento della RVR è possibile identificare un gruppo di pazienti naive, genotipo 1 e con fibrosi non severa (F0-F2), in cui il trattamento con duplice terapia con Interferone-Peghilato e Ribavirina per 48 settimane permette il raggiungimento della SVR in circa il 90% dei casi e nei quali l'aggiunta dell'antivirale ad azione diretta sembrerebbe presentare come unico significativo vantaggio l'accorciamento della durata della terapia stessa.

Riferimenti bibliografici

1. Ge D, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401
2. Thompson AJ, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139: 120-9

3. Mangia A, et al. IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotypes 2 or 3 who do not achieve a rapid virological response. *Gastroenterology* 2010; 139: 821-7
4. Sarrazin C, et al. Importance of IL28B gene polymorphism in hepatitis C virus genotype 2 or 3 infected patients. *J Hepatol* 2011; 54: 415-21
5. De Nicola S, et al. An IL18B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology* 2011; 55: 336-42
6. Fabris C, et al. IL28B rs 12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol* 2011; 54: 716-22
7. Parere dell'AISF sull'uso della triplice terapia per il trattamento dei paziente con epatite cronica HCV genotipo 1. 2012; www.webaisf.org

4. Dosaggio insulinemia basale

Richiesta EpaC

Inserimento del test "insulinemia basale" tra gli esami previsti dall'esenzione 016 e 008

Parere AISF

Plurimi e consolidati studi di letteratura hanno, nel corso dell'ultimo decennio, dimostrato come il virus dell'epatite C (HCV) sia in grado di alterare il metabolismo glicidico attraverso meccanismi d'azione di tipo diretto ed indiretto, causa di insulino-resistenza sia a livello epatico che extra-epatico ed inoltre di accelerare, in soggetti predisposti, l'insorgenza di diabete mellito di tipo II.

Tali alterazioni metaboliche hanno un sostanziale impatto su mortalità e morbilità dei pazienti affetti da epatite cronica C, causando:

- accelerata progressione della fibrosi epatica
- incremento dell'incidenza di epatocarcinoma
- riduzione della risposta virologica al trattamento antivirale

In ragione di ciò, la valutazione glico-metabolica è diventata parte integrante dell'inquadramento diagnostico del paziente con epatite C e la preventiva correzione dell'insulino-resistenza (mediante modifica del regime alimentare e dello stile di vita), come pure l'ottimizzazione del compenso glicemico nel diabetico, sono fortemente raccomandati in previsione di un trattamento antivirale e per la prevenzione del tumore epatico.

La tecnica del clamp glicemico è oggi considerata come riferimento (gold standard) in quanto in grado di determinare con adeguata accuratezza diagnostica la sensibilità all'insulina e di caratterizzare sede ed entità dell'insulino-resistenza. Tuttavia, essa è indaginosa ed applicabile solo in limitati laboratori. Negli studi epidemiologici e nella pratica clinica il calcolo dell'HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin-resistance) ha trovato un più largo impiego in quanto richiede solo la misurazione *dell'insulinemia e della glicemia basale*. Pur con i limiti metodologici,

contestati in recenti lavori, tale indice può considerarsi un valido test di I livello per identificare il soggetto meritevole di ulteriori approfondimenti diagnostici e per il monitoraggio del paziente con epatite C che abbia avviato un programma di correzione metabolica.

Riferimenti bibliografici

1. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012; 56: S56-65
2. Negro F. Steatosis and insulin resistance in response to treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: S42-47
3. Petta S, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 1136-44
4. Bugianesi E, et al. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000
5. Eslam M, et al. Use of HOMA-IR in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2011; 18: 675-84
6. Lam KD, et al. Comparison of surrogate and direct measurement of insulin resistance in chronic hepatitis C virus infection: impact of obesity and ethnicity. *Hepatology* 2010; 52: 38-46

5. Dosaggio Crioglobuline

Richiesta EpaC

Inserimento del "Dosaggio Crioglobuline" tra gli esami previsti dall'esenzione 016 e 008.

Parere AISF

Le Crioglobuline sono proteine con la comune proprietà di formare un precipitato a freddo e ritornare in soluzione a temperature < 37°C, il cui significato patologico non è sempre definito potendosi osservare in associazione ad infezioni virali acute e croniche, patologie immunoproliferative o autoimmuni.

La sindrome da Crioglobulinemia mista, caratterizzata da porpora, fatica, artralgie e nelle forme più gravi da neuropatia periferica e glomerulopatia membranosa proliferativa, costituisce la principale forma di malattia vasculitica, interessante i piccoli vasi e rientra tra le patologie rare (codice di esenzione RC0110)

Sin dalla scoperta del virus dell'epatite C è stato osservato come una vasta percentuale di soggetti con sindrome crioglobulinemica idiopatica presenti un'infezione da HCV ed al contempo come, la presenza di crioglobuline possa osservarsi frequentemente nei soggetti HCV positivi, pur in assenza di sintomatologia e clinica specifica.

Gli studi di letteratura concordano nell'indicare come l'eradicazione dell'infezione da HCV induca un miglioramento delle manifestazioni da sindrome crioglobulinemica e sia raccomandabile in tali pazienti. Il gruppo di lavoro italiano per lo studio della Crioglobulinemia (GISC), in un lavoro

recentemente pubblicato, consiglia il trattamento con Inteferone e Ribavirina nei soggetti con epatite C e crioglobulinemia asintomatica, sebbene raccomandi un attento monitoraggio clinico e strumentale di questi pazienti in corso di terapia, in ragione dell'aumentato rischio di slatentizzazione di manifestazioni disimmuni extra-epatiche indotte da Interferone.

Riferimenti Bibliografici

1. Pietrogrande M, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimm Review* 2011; 10: 444-54
2. Zignego AL, et al. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467-78
3. Cresta P, et al. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999; 45: 122-8
4. Joshi S, et al. Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complications of cryoglobulinemia. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2410-7
5. Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV- positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 933-41

6. Consulenze specialistiche durante terapia antivirale per epatite da HCV

Richiesta EpaC

Inserimento delle visite specialistiche psichiatrica, endocrinologica, oculistica e dermatologica tra gli esami previsti dalle esenzioni 016 e 008, limitatamente al periodo di trattamento antivirale e nei successivi 6 mesi

Parere AISF

Gli effetti collaterali dell'interferone e della ribavirina sono ben conosciuti e documentati in letteratura e comportano, nella pratica clinica, la necessità di un approccio multidisciplinare al paziente in trattamento.

Si segnala come il trattamento con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta sia destinato ad incrementare la necessità di tale supporto plurispecialistico, in ragione dell'incremento potenziale degli effetti collaterali. A tal riguardo, si riporta come l'impiego di Telaprevir sia associato alla comparsa di manifestazioni cutanee nel 54% dei pazienti trattati. In più del 90% dei casi, si tratta della dermatite eczematosa già conosciuta con l'interferone e la ribavirina, ma più frequente e più intensa nella sua espressione clinica; una minoranza di pazienti può manifestare delle lesioni cutanee gravi, quali la sindrome DRESS o Stevens-Johnson. Una sorveglianza ed una condivisione di tali problematiche con uno specialista dermatologo sono fortemente raccomandati.

Riferimenti Bibliografici

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C infection. *J Hepatol* 2011; 55:245-64
2. Parere dell' AISF sull'uso della triplice terapia per il trattamento dei paziente con epatite cronica HCV genotipo 1. 2012; www.webaisf.org

7. Diagnostica sierologica per infezione da virus dell'epatite Delta e dosaggio di HDV-RNA

Richiesta EpaC

Inserimento tra gli esami previsti dall'esenzione 016 con limitazione ai soggetti HBsAg positivi degli anticorpi anti-HDV IgG e, con limitazione ai soggetti anti-HDV IgG positivi, dei seguenti esami:

- anticorpi HDV anti-IgM
- dosaggio dell'acido nucleico di HDV, con metodica quali/quantitativa

Parere AISF

La diagnosi di infezione da virus dell'epatite Delta (HDV) è fondata sulla determinazione degli anticorpi anti-HDV di tipo IgG: le linee guida Europee indicano che l'infezione da HDV deve essere esclusa in tutti i soggetti HBsAg positivi mediante la ricerca di anticorpi anti-HDV IgG.

Le Immunoglobuline di tipo IgM anti-HDV, già positive nella fase di "finestra" che intercorre tra la positivizzazione dell'antigene Delta e la produzione degli anticorpi anti-HDV IgG, rapidamente diminuiscono nel soggetto con risoluzione spontanea dell'infezione, mentre persistono nel soggetto che sviluppa un'infezione cronica e costituiscono un marcatore indiretto di replicazione virale.

La rilevazione dell'acido nucleico virale (HDV-RNA) è stata introdotta negli anni '80 ed effettuata in laboratori di virologia selezionati, con tecnica di trascrizione inversa ed amplificazione genomica (RT-PCR) *home-made* di tipo qualitativo o semi-quantitativo. Più recentemente è stata introdotta una tecnica di Real-Time PCR quantitativa di elevata sensibilità (limite di sensibilità 100 copie/mL), efficace in tutti i genotipi virali.

Nella pratica clinica la risposta al trattamento antivirale del paziente con epatite cronica da HDV è definita dalla normalizzazione delle transaminasi e dalla clearance nel siero dell'HDV-RNA. Tuttavia, in ragione della scarsa diffusione nei laboratori non specialistici delle tecniche di biologia molecolare, ancora non completamente standardizzate ed automatizzate, il monitoraggio della risposta al trattamento antivirale viene da molti specialisti effettuato mediante monitoraggio del titolo di IgM anti-HDV.

Riferimenti bibliografici

1. Borghesio E, et al. Serum immunoglobulin M antibody to hepatitis D as a surrogate markers of hepatitis D in interferon-treated patients and in patients who underwent liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 873-6
2. Le Gal F, et al. Quantification of hepatitis Delta Virus RNA in serum by consensus Real-time PCR indicates different patterns of virological response to Interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2363-9
3. Hughes SA, et al. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73-85
4. Niro GA, et al. Hepatitis delta virus infection: Open issues. *Dig Liver Dis* 2001; 43: 19-24

8. Clearance creatinina, dosaggio fosfemia e fosfaturia, dosaggio creatininchinasi

Richiesta Epac

Inserimento di "Creatinina clearance, fosfemia, fosfaturia" tra gli esami previsti dall'esenzione 016 e 008 con riferimento al monitoraggio terapeutico dei pazienti con epatite/ cirrosi da HBV in trattamento con analoghi nucleos(t)idici.

Parere AISF

Il trattamento con analoghi nucleos(t)idici (Lamivudina; Entecavir; Telbivudina; Adefovir Dipivoxil e Tenofovir Fumarato;) è attualmente consigliato dalle linee guida europee ed americane in soggetti con epatite cronica/cirrosi da HBV con specifici end-points virologici o a tempo indefinito, in relazione al profilo virologico ed allo stadio di malattia, o ancora a tempo determinato, in portatori inattivi di infezione da HBV in concomitanza di terapie immunosoppressive. Tali farmaci, caratterizzati tutti da un favorevole profilo di sicurezza negli studi registrativi, hanno mostrato nella fase di sorveglianza post-marketing un'aumentata incidenza di effetti collaterali quali miopatia, neuropatia, pancreatite ma soprattutto alterazione della funzionalità renale.

Particolare attenzione è stata posta nei confronti della *tossicità renale* indotta da Adefovir Dipivoxil ed in minor misura da Tenofovir Fumarato, tanto che la stessa Ditta produttrice richiede un adeguamento del dosaggio in caso di insufficienza renale, anche di grado lieve (riduzione della clearance creatinina < 50 ml/m). Il meccanismo d'azione alla base della nefrotossicità non è ad oggi definitivamente chiarito: il danno principale è stato osservato a carico del tubulo prossimale renale, con acidosi tubulare (rischio di sindrome Fanconi-like) e difetto dell'assorbimento dei fosfati. I dati osservazionali dimostrerebbero che il Tenofovir Fumarato (analogo nucleosidico di II generazione, oggi più largamente impiegato) è meno nefrotossico rispetto ad Adefovir Dipivoxil (suo predecessore). Ciò non di meno, tutte le Linee guida concordano nel raccomandare una valutazione basale di creatinina clearance e fosfemia ed un monitoraggio, almeno trimestrale nel

primo anno di terapia e successivamente almeno semestrale di creatinina clearance, fosforemia e fosfaturia, esame urine nel paziente in trattamento.

L' Entecavir, analogo nucleosido di II generazione oggi di più largo impiego, è sicuramente gravato da un minor rischio di tossicità renale, sebbene anche in questo caso la Ditta produttrice raccomandi una riduzione del dosaggio ed un aumentato intervallo tra le dosi in soggetti con quadro di insufficienza renale.

In considerazione dell'aumentato rischio di tossicità muscolare in corso di terapia con Telbivudina, le Linee guida raccomandano un periodico monitoraggio di creatininchinasi.

Riferimenti bibliografici

1. Lock ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85
3. HA NB, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009; 50: 727-34
4. Fontana RJ. Side Effects of long term antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 185-95

9. Elastografia epatica determinata mediante FibroScan

Richiesta EpaC

Inserimento dell'esame FibroScan tra gli esami previsti dalle esecuzioni 016 e 008.

Parere AISF

La fibrosi epatica costituisce il principale indicatore della tendenza evolutiva della malattia epatica e rappresenta il principale elemento di valutazione nell'indicazione al trattamento antivirale.

La biopsia epatica costituisce ancora oggi la metodica di riferimento (gold standard) per la stadiazione della fibrosi epatica e caratterizzazione del danno epatico. Tuttavia, le evidenze scientifiche e le Linee Guida europee supportano l'uso di metodiche indirette e non invasive di misurazione della fibrosi epatica, quali la misurazione dell'elastometria epatica mediante FibroScan.

Il FibroScan ha trovato negli ultimi 8 anni una larga diffusione in Italia (si calcola che sia disponibile in circa 80 centri epatologici del nostro paese), grazie alla facilità e rapidità di esecuzione, buona ripetibilità e, non ultimo, alla non-invasività. E' ormai consolidata la buona correlazione tra i valori di elastometria e la fibrosi determinata con la biopsia epatica. In particolare, è stato osservato come valori di elastometria < 7 KPa possano escludere la presenza di una fibrosi significativa (cioè superiore ad F2 secondo lo score Metavir della biopsia epatica), mentre valori > 13 kPa siano indicativi di una verosimile cirrosi. Valori di Fibroscan compresi tra 7 e 13 kPa, generalmente si

associano ad una malattia con fibrosi intermedia, tuttavia in simili condizioni l'accuratezza del test è minore. Sono ormai ben note e definite le limitazioni tecniche della metodica, nonché la correlazione di tale test con l'attività necro-infiammatoria epatica, la presenza di steatosi, le differenti eziologie del danno epatico ed i trattamenti in atto o pregressi. Nei pazienti cirrotici è ampiamente dimostrata la correlazione tra i livelli di elastometria epatica ed il grado di ipertensione portale. Più recenti studi sembrano suggerire anche una capacità predittiva del test rispetto alle complicanze della cirrosi ed al rischio di epatocarcinoma.

Riferimenti bibliografici

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64
2. Bonino F, et al. Liver Stiffness Study Group 'Elastica' of the Italian Association for the Study of the Liver. Liver Stiffness, a non-invasive marker of liver disease: a core study group report. *Antivir Ther* 2010;15:69-78
3. Castera L, et al. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696-703
4. Vizzutti F et al. Non invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhotic patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:80-7
5. Jung KS, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885-94
6. Osakabe K, et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *Br J Gastroenterol* 2011;46:1324-34
7. Hézode C, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:656-63

10. Ecografia con mezzo di contrasto, tomografia computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM) con mdc

Richiesta Epac

Inserimento dell'ecografia con mdc, TC e RM tra gli esami inclusi nell'esenzione 008.

Parere AISF

L'ecografia con mezzo di contrasto, la TC e la RM con mdc sono tecniche fondamentali nella gestione clinica del paziente con cirrosi al fine di garantire una diagnosi precoce dell'epatocarcinoma (HCC).

Sebbene la sorveglianza del paziente con cirrosi si basi sull'impiego della ecografia epatica, ripetuta periodicamente, nel caso in cui le difficoltà tecniche non consentano una adeguata

esplorazione dell'organo, essa deve essere integrata/sostituita con TC o RM, in quanto l'ecografia perde il ruolo di test di sorveglianza "adeguato".

La diagnosi di malignità di un nodulo epatico può essere posta in modo non invasivo mediante studio contrastografico con tecniche radiologiche (TC o RM dinamica multifasica) o, secondo le Raccomandazioni AISF, anche con ecografia con mezzo di contrasto (CEUS). Infatti, tutte queste tecniche consentono di documentare un comportamento contrastografico altamente specifico per HCC, cioè l'ipervascolarizzazione in fase arteriosa ("wash-in"), seguita da ipovascolarizzazione in fase portale e/o tardiva ("wash-out"). Crescenti evidenze indicano, inoltre, che la RM multifasica con mezzo di contrasto epatospecifico è superiore a CEUS e TC multifasica in termini di sensibilità ed accuratezza diagnostica per il piccolo HCC, soprattutto se "ipovascolare"

Una volta posta la diagnosi di HCC, gli esami rientrano nell'esenzione per patologia tumorale 048.

Riferimenti bibliografici

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
2. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43
3. Raccomandazioni AISF per la gestione integrata dell'epatocarcinoma. 2012 www.webaisf.org