



Programma nazionale  
per le linee guida

## CONSENSUS CONFERENCE

DOCUMENTO 11  
gennaio 2006

# Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia





# PNLG 11

---

Lo screening per infezione  
da virus dell'epatite C  
negli adulti in Italia

## CONSENSUS CONFERENCE

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 5-6 maggio 2005

Data di pubblicazione: gennaio 2006

## COMPOSIZIONE DELL'EXPERT CONSENSUS CONFERENCE

### *Presidente*

**Luigi Pagliaro**, Università di Palermo, Palermo

### *Comitato organizzatore*

**Elvira Bianco**, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Andrea Mariano**, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Alfonso Mele**, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Luciano Saggiocca**, AOG Rummo, Benevento

### *Esperti che hanno preparato e presentato la revisione della letteratura*

**Pietro Amoroso**, Ospedale Cotugno, Napoli

**Antonio Ascione**, Ospedale Cardarelli, Napoli

**Maurizia Brunetto**, Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa

**Gennaro D'Amico**, Ospedale V. Cervello, Palermo

**Elisabetta Franco**, Università di Roma Tor Vergata, Roma

**Giovanni Battista Gaeta**, Seconda Università di Napoli, Napoli

**Andrea Mariano**, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Marcello Persico**, Seconda Università di Napoli, Napoli

**Nicola Petrosillo**, IRCCS L. Spallanzani, Roma

**Luisa Romanò**, Università di Milano, Milano

**Antonella Smedile**, Ospedale Molinette, Torino

**Tommaso Stroffolini**, Ospedale San Giacomo, Roma

**Gloria Taliani**, Università di Roma La Sapienza, Roma

**Fabio Tinè**, Ospedale V. Cervello, Palermo

### *Giuria*

**Antonio Addis**, AIFA, Roma

**Piero Almasio**, Università di Palermo, Palermo

**Pietro Andreone**, Università di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

**Angelo Andriulli**, Ospedale Casa Sollievo Sofferenza, S. G. Rotondo

**Mario Angelico**, Università di Roma Tor Vergata, Roma

**Savino Bruno**, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

**Nicola Caporaso**, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

**Rosa Coppola**, Policlinico Universitario, Cagliari

**Antonio Craxì**, AO Università Policlinico P. Giaccone, Palermo

**Salvatore De Masi**, Sezione Epidemiologia Azienda USL 6, Livorno

**Silvia Fargion**, Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, IRCCS, Università di Milano, Milano

**Giovanna Fattovich**, Università di Verona Policlinico G. B. Rossi, Verona

**Giovanni Gasbarrini**, Università Cattolica Policlinico A. Gemelli, Roma

**Antonio Grieco**, Università Cattolica Policlinico A. Gemelli, Roma

**Massimo Levrero**, Università di Roma La Sapienza, Roma

**Nicola Magrini**, CeVEAS Azienda USL di Modena, Modena

**Flora Masutti**, AOU Triestina, Centro Clinico Studi Fegato, Ospedale di Cattinara, Trieste

**Filomena Morisco**, Università di Napoli Federico II, Napoli

**Gaspere Pendino**, Policlinico Madonna della Consolazione, RC

**Felice Piccinino**, Seconda Università di Napoli, Napoli

**Antonello Pietrangelo**, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

**Giulio Pisani**, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Daniele Prati**, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco

**Luca Puccetti**, Promed Galileo

**Maria Rapicetta**, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Evangelista Sagnelli**, Ospedale Gesù e Maria, Napoli

**Roberto Satolli**, Agenzia giornalistica Zadig, Milano

**Mario Toti**, Società Italiana di Malattie Infettive, Roma

**Claudio Velati**, Ospedale di Sondrio, Sondrio

**Erica Villa**, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

**Ernesto Vitiello**, Associazione Copev, Milano

### *Writing committee*

**Coordinatore: Luigi Pagliaro**, Università di Palermo, Palermo

**Mario Angelico**, Università di Roma Tor Vergata, Roma

**Salvatore De Masi**, Sezione Epidemiologia Azienda USL 6, Livorno

**Andrea Mariano**, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Antonello Pietrangelo**, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

### **NOTA**

**Ivan Gardini**, Presidente dell'Associazione EpaC Onlus, presente ai lavori della Consensus conference, per decisione del Consiglio direttivo di EpaC non ha sottoscritto il presente documento.

### **Ringraziamenti**

La ricerca bibliografica è stata effettuata da Rosaria Rosanna Cammarano, Servizio Documentazione, Istituto Superiore di Sanità.

Il Comitato organizzatore ringrazia Valeria Wenzel, Simonetta Crateri e Letizia Sampaolo per l'assistenza di segreteria.

# Indice

<b>Premessa</b>	pag.	5
Prima fase	»	5
Seconda fase	»	6
<b>Sintesi delle conoscenze disponibili</b>	»	9
Storia naturale, aspetti diagnostici e terapeutici	»	9
<b>Conclusioni della Consensus</b>	»	11
<b>Bibliografia più rilevante</b>	»	13

Redazione  
Zadig, Milano

Impaginazione  
Giovanna Smiriglia

## Premessa

Nel 1997 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) organizzò una prima Consensus conference sullo screening per infezione da virus dell'epatite C (HCV) in Italia.<sup>1</sup>

Nel 2004, viste le nuove conoscenze emerse su epidemiologia, storia naturale e terapia dell'epatopatia cronica da HCV, il Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida dell'ISS (di seguito indicato come Comitato organizzatore) ha ritenuto opportuno ridiscutere tale argomento e ha promosso una seconda Consensus conference che si è tenuta il 5 e 6 maggio 2005.

La Consensus conference ha affrontato il tema dello screening di soggetti asintomatici. La diagnosi di infezione da HCV in pazienti che abbiano un'indicazione clinica all'effettuazione degli esami specifici (per esempio soggetti con alterazione delle transaminasi o altra evidenza clinica, biochimica o strumentale di epatopatia; manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV come la crioglobulinemia mista) esula dagli obiettivi della Consensus conference e non è stata pertanto trattata.

Il Comitato organizzatore ha valutato i vari metodi attualmente utilizzati per formulare raccomandazioni di consenso, scegliendo di adottare una procedura in due fasi, in larga parte basata sulle linee guida dei National Institutes of Health.<sup>2</sup>

### Prima fase

Il Comitato organizzatore diversi mesi prima della Consensus conference ha riunito un gruppo di esperti per effettuare una revisione della letteratura medica pertinente suddivisa nelle seguenti aree:

- prevalenza e incidenza di infezione da HCV nella popolazione generale italiana; sottogruppi a maggiore rischio;
- caratteristiche dei test diagnostici per infezione da HCV;
- storia naturale dell'infezione cronica da HCV;
- terapia: valutazione dei potenziali candidati alla terapia antivirale; eleggibilità al trattamento dei soggetti HCV positivi identificati mediante screening;
- terapia: effetti collaterali; impatto su indicatori di laboratorio di malattia (viremia, transaminasi, istologia epatica); predittori di *clearance* virale;
- terapia: impatto su indicatori clinici di malattia (progressione in cirrosi, scompenso epatico, insorgenza di epatocarcinoma, mortalità);
- impatto del *counseling* (riduzione del consumo alcolico, dieta, vaccinazione anti epatite A e B, informazione sulle vie di trasmissione di HCV) sulla progressione clinica della malattia e sulla diffusione di HCV.

Il gruppo di esperti ha utilizzato i seguenti metodi:

→ *Basi di dati esaminate*

Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Library. Le strategie sono state sviluppate a seconda della base di dati da interrogare. Inoltre sono stati consultati i documenti di consenso pertinenti e linee guida già esistenti.

→ *Strategia di ricerca utilizzata*

(hepatitis c or hepacivirus or hcv or hepatitis c antibodies)

and (Italy and (prevalence or incidence)) or (mass screening or (sensitivity and specificity) or (predictive value of tests) or (antibody testing)) or ((biopsy and liver/pathology) or “liver biopsy”) or (natural history or fibrosis or diagnostic accuracy or performance of ultrasound or hepatitis c/therapy or predictors of response or predictive factors) or (mass screening and (antiviral agents/therapeutic use or interferons/therapeutic use or ribavirin/therapeutic use)) or (antiviral agents/adverse effects or interferons/adverse effects or ribavirin/adverse effects) or (long-term or longterm) or (((hepatitis a or hepatitis b) and (vaccination or vaccines)) or hepatitis c or hepatitis c virus) and (hepatitis a vaccines or hepatitis b vaccines))) or ((diet or diet therapy or diet, vegetarian or weight loss or anti-obesity agents) and (fatty liver/pathology or liver/pathology or liver cirrhosis or liver diseases or steatosis)) or (patient education or counseling or patient counseling or family counseling or parent counseling or genetic counseling or alcohol abuse or alcoholism).

Il gruppo di esperti, una volta completata la ricerca della letteratura, ha elaborato alcuni documenti di revisione basati sulle prove che sono stati inviati alla giuria prima della Consensus conference. La giuria era costituita da un gruppo indipendente di esperti di varie discipline (epidemiologia, servizi sanitari, promozione della salute, farmacologia clinica, medicina generale, malattie infettive, epatogastroenterologia), oltre ai rappresentanti di due associazioni di pazienti che operano in Italia nel campo dell'epatite virale (EpaC e Copev) e aveva il compito di formulare le proprie raccomandazioni relative all'individuazione di adulti asintomatici con infezione cronica da HCV nella popolazione italiana.

## Seconda fase

La giuria ha iniziato a discutere e analizzare i documenti di revisione preparati dal gruppo di esperti, fino a raggiungere un accordo generale su come rispondere ai quesiti chiave identificati.

Dopo una discussione plenaria di due giorni, un sottogruppo di partecipanti alla Consensus conference è stato identificato come Writing committee e ha lavorato alla sin-

tesi dei dati e alle raccomandazioni. Questa prima stesura delle conclusioni della Consensus conference è stata presentata a tutti i partecipanti per un'ulteriore discussione. Il Writing committee ha modificato il documento conclusivo sulla base dei suggerimenti emersi durante la discussione e, nei giorni seguenti la Consensus conference, ha fatto circolare questa seconda versione tra tutti i membri della giuria per l'approvazione definitiva.

Secondo la giuria i documenti di revisione del gruppo di esperti hanno riportato la maggior parte delle prove note sui temi di interesse con un'adeguata valutazione critica delle prove dei singoli studi. In certi casi, è stato sottolineato che alcuni degli studi esaminati erano carenti da un punto di vista metodologico. Di conseguenza la giuria ha deciso di avere un approccio fondamentalmente conservativo formulando un numero limitato di affermazioni e raccomandazioni su temi che potevano essere affrontati con sufficiente confidenza anche quando la base di prove era di qualità variabile o, in alcuni casi, ignota.

Sul quesito centrale della raccomandazione a favore o contro lo screening per HCV negli adulti in Italia, la giuria è stata particolarmente conservativa rilevando come, oggi, lo standard di evidenza per effettuare una raccomandazione positiva non sia disponibile. D'altra parte sulla domanda "Nella popolazione adulta italiana vi sono soggetti nei quali è giustificato effettuare lo screening per infezione da HCV?" sono stati formulati specifici commenti e conclusioni.

Le attuali raccomandazioni sono basate sulle prove scientifiche fornite dagli esperti. Il Comitato organizzatore riprenderà in esame l'argomento e, se necessario, promuoverà una nuova Consensus conference qualora prove clinicamente rilevanti dovessero emergere da nuovi studi su epidemiologia, storia naturale, diagnosi e terapia dell'epatite C.



# Sintesi delle conoscenze disponibili

## Aspetti epidemiologici

In Italia l'infezione cronica da HCV è una causa importante di morbosità e mortalità: è, infatti, probabilmente la causa principale di mortalità per cirrosi ed epatocarcinoma<sup>3,4</sup> ed è l'indicazione più frequente al trapianto di fegato.<sup>5</sup>

Nella popolazione generale<sup>6-19</sup> non appartenente a particolari categorie a rischio (vedi di seguito) la prevalenza dell'infezione cronica da HCV (positività per HCV RNA) è caratterizzata da un effetto di coorte, per cui:

→ è generalmente superiore al 3% nei soggetti nati tra il 1940 e il 1949 e superiore al 5% in quelli nati prima del 1940, con prevalenze particolarmente elevate in alcune aree del Sud e delle Isole;

→ è generalmente inferiore all'1,5% nei soggetti nati tra il 1950 e il 1959 e si riduce ulteriormente nelle generazioni più giovani, senza importanti differenze per area geografica.

I sottogruppi che hanno una prevalenza di infezione significativamente elevata (in genere superiore al 10%) rispetto alla popolazione generale sono:

→ soggetti che fanno o hanno fatto uso di stupefacenti per via endovenosa;<sup>20,21</sup>

→ emodializzati;<sup>22-24</sup>

→ soggetti che hanno ricevuto fattori della coagulazione emoderivati prima del 1987;<sup>25</sup>

→ emotrasfusi e trapiantati prima del 1992.<sup>26</sup>

La prevalenza dell'infezione è probabilmente più alta rispetto alla popolazione generale (pur se esistono maggiori incertezze al riguardo) anche nelle seguenti categorie:

→ soggetti attualmente conviventi o che abbiano convissuto con individui con infezione da HCV;<sup>27,28</sup>

→ soggetti con attività sessuale promiscua che hanno una storia di malattie sessualmente trasmesse.<sup>29-32</sup>

L'incidenza attuale stimata di nuove infezioni da HCV nella popolazione generale è molto bassa: 4-6/100.000/anno).<sup>33,34</sup>

## Storia naturale, aspetti diagnostici e terapeutici

La storia naturale dell'epatite cronica da HCV è diversa da caso a caso, in funzione di una serie di variabili, fra cui hanno effetti particolarmente sfavorevoli la comorbidità (e fra le patologie associate le coinfezioni da HBV e HIV), l'età avanzata, il sesso maschile, l'abuso di alcol. Nella maggior parte dei casi è assai lenta, con una probabilità media stimata di evoluzione in cirrosi del 15% circa a trent'anni dall'infezione.<sup>35,36</sup> Le stime del passaggio dalla cirrosi compensata alla cirrosi scompensata o allo sviluppo di epatocarcinoma (HCC) nei due studi più numerosi condotti al riguardo vanno dal 16% al

25% a 5 anni, e dal 43% al 53% a 10 anni.<sup>37,38</sup> E' possibile che queste stime, basate su pazienti arruolati e seguiti in centri terziari, siano in eccesso per un *bias* di selezione, progressivamente crescente al crescere del follow up.

La diagnosi eziologica di epatite o di cirrosi correlata all'HCV è oggi del tutto attendibile. Sono infatti diffusamente disponibili test in grado di individuare i soggetti con infezione da HCV con sensibilità e specificità vicine al 100%.<sup>39,40</sup>

La terapia antivirale ottimale è attualmente l'interferone pegilato in combinazione con la ribavirina. Nelle sperimentazioni cliniche tale trattamento è risultato in grado di indurre una risposta virologica sostenuta (SVR) nel 42-52% dei pazienti con genotipo 1 e nel 76-84% di quelli con genotipo 2 o 3.<sup>41-43</sup> La probabilità di SVR si riduce, però, in soggetti di età superiore a 40-50 anni, in presenza di fibrosi avanzata o cirrosi e in caso di eccesso ponderale. La prescrizione del trattamento deve tener conto, inoltre, dei frequenti effetti indesiderati, che possono richiederne la sospensione o riduzioni di dosaggio che ne diminuiscono l'efficacia.<sup>41-45</sup>

L'impatto della SVR su *end point* clinicamente rilevanti della storia naturale dell'infezione (sviluppo di epatocarcinoma, sviluppo di cirrosi scompensata, mortalità) è stato valutato in studi che hanno però chiari limiti metodologici.<sup>46,47</sup> Tuttavia, c'è una forte plausibilità biologica dell'ipotesi che la risposta virologica sostenuta determini una riduzione degli eventi di morbosità e mortalità, e questo aumenta la probabilità a priori dei risultati degli studi citati.

## Conclusioni della Consensus

In linea generale i partecipanti alla Consensus ritengono che il test per la ricerca di anticorpi anti HCV possa essere proposto al soggetto asintomatico solo se si prevede che egli possa ottenere un beneficio dall'eventuale diagnosi di infezione.

In particolare, l'obiettivo primario di un test in soggetti asintomatici è la riduzione della morbosità e mortalità da epatopatia cronica correlata all'HCV, nell'ipotesi che essa possa essere ottenuta attraverso l'eradicazione dell'infezione con trattamento specifico. Altri obiettivi appaiono poco rilevanti come fattori contributivi a una decisione di screening. Non si può escludere, infatti, che l'essere a conoscenza di avere un'infezione cronica da HCV possa aumentare l'aderenza alle indicazioni di un *counseling* appropriato che miri a ridurre i cofattori di danno epatico (alcol,<sup>48</sup> steatosi epatica,<sup>49</sup> infezioni da virus dell'epatite A e B<sup>50-53</sup>) e la trasmissione del virus ad altre persone, tuttavia uno stile di vita che riduca il consumo di alcol<sup>54</sup> e i fattori di rischio metabolico e cardiovascolare<sup>55-57</sup> insieme all'adozione di misure finalizzate a prevenire la trasmissione dei virus epatitici<sup>33</sup> si associa a benefici sullo stato di salute indipendentemente dalla presenza di infezione da HCV ed è, quindi, di universale raccomandazione.

Nella popolazione generale, i partecipanti alla Consensus non ritengono candidabili a uno screening di massa i seguenti soggetti:

→ soggetti di età superiore ai 65 anni, in quanto generalmente non eleggibili a una terapia antivirale;

→ nati dopo il 1950, in quanto la prevalenza è molto bassa, a meno di appartenere a specifici gruppi a rischio.

L'alta prevalenza di infezione nei soggetti nati tra il 1940 e il 1949 li renderebbe potenzialmente candidabili a uno screening di massa. Tuttavia bisogna considerare che:

→ negli studi di prevalenza di HCV condotti in diverse regioni italiane, una consistente proporzione di soggetti HCV positivi è risultata essere già a conoscenza del proprio stato di infezione (dal 26-28% durante gli anni novanta<sup>12,13</sup> a più del 50% negli studi più recenti<sup>14</sup>);

→ i soggetti HCV positivi inconsapevoli del proprio stato di infezione e individuati dallo screening avrebbero un'alta probabilità di avere transaminasi persistentemente normali. Infatti, negli studi di prevalenza condotti in campioni della popolazione generale, il 45% circa dei soggetti con infezione cronica da HCV individuati aveva transaminasi sempre normali.<sup>14,34</sup> In costoro verosimilmente l'epatopatia da HCV ha una progressione molto lenta e un impatto incerto sulla speranza di vita,<sup>36,58-60</sup>

→ la presenza di comorbidità in tale fascia di età potrebbe limitare ulteriormente l'eleggibilità al trattamento, la quale comunque di solito non supera il 30% dei soggetti HCV positivi afferenti a centri clinici;<sup>61,62</sup>

→ nei soggetti di età superiore a 55 anni il trattamento verosimilmente sarebbe in gra-

do di indurre una risposta virologica sostenuta in una quota globalmente non superiore al 40% dei trattati<sup>63</sup> ed è associato a effetti collaterali;

→ la conoscenza dello stato di infezione nei soggetti asintomatici non candidati o non responsivi al trattamento, che sarebbero la maggioranza, può indurre un peggioramento significativo nella qualità di vita.<sup>64</sup>

Si ritiene che queste limitazioni di eleggibilità e di *effectiveness* rendano inappropriato uno screening generalizzato in questa fascia di età, indipendentemente da una valutazione di costo-efficacia.

I partecipanti alla Consensus raccomandano di effettuare il test per infezione da HCV nelle seguenti categorie a maggior rischio, in particolare nei soggetti potenzialmente eleggibili al trattamento antivirale:

- soggetti che fanno o hanno fatto uso di stupefacenti per via endovenosa;
- emodializzati;
- soggetti che hanno ricevuto emotrasfusioni o trapianti d'organo prima del 1992;
- soggetti che hanno ricevuto fattori della coagulazione emoderivati prima del 1987;
- soggetti attualmente conviventi o che abbiano convissuto con individui con infezione da HCV;
- soggetti con attività sessuale promiscua che presentano una storia di malattie sessualmente trasmesse.

Prima dell'effettuazione del test i soggetti candidati devono essere adeguatamente informati del significato e dei possibili vantaggi e svantaggi dell'eventuale diagnosi di infezione da HCV.

Lo screening per infezione da HCV non è giustificato:

- nei soggetti che debbano subire un intervento medico invasivo (per esempio: chirurgia, endoscopia) o altra pratica invasiva, in quanto le precauzioni igieniche universali relative alla contaminazione ematica devono essere sempre rispettate con la massima attenzione, indipendentemente da un'eventuale infezione virale dimostrata;
- in gravidanza, in quanto al momento non esistono presidi in grado di ridurre il rischio di trasmissione verticale di HCV.<sup>65</sup>

## Bibliografia più rilevante

(la bibliografia completa è disponibile su [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it))

1. Consensus Conference. Optimization of the procedure for the detection of hepatitis C virus infected subjects. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:387.
2. Guidelines for the planning and management of NIH Consensus Development Conferences Online Bethesda (MD): National Institutes of Health, Office of the Director, Office of Medical Applications of Research. 1993, maggio, aggiornato a ottobre 2001.
3. National Statistics Institute of Italy (ISTAT). Mortality database. Accessed at [www.iss.it/site/mortalita](http://www.iss.it/site/mortalita).
4. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, et al. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol* 2005;75:522-7.
5. Fagioli S, Mirante VG, Pompili M, Gianni S, Leandro G, Rapaccini GL, et al. Liver transplantation: the Italian experience. *Dig Liver Dis* 2002;34:640-8.
6. Maggi G, Armitano S, Brambilla L, Brenna M, Cairo M, Galvani G, et al. Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999;19:427-31.
7. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-80.
8. Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, Dambruoso V, Poliandri G, Bozza 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;27:235-8.
9. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Villano U, Lo Noce C, Panno F, et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002;50:693-6.
10. Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M, Metani A, Bruno ML, Altobelli E, et al. High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:41-6.
11. Fiore G, Di Leo A, Bianco M, Cozzolongo R, Guerra V, Misciagna G. Epidemiologia dell'infezione dell'epatite da virus C in un comune dell'Italia meridionale. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1995;41:71-5.
12. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997;26:1006-11.
13. Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. *J Hepatol* 2000;33:116-20.
14. Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005;41:1151-9.
15. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, Usticino A, Valenza LM, Montalbano L, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002;67:339-44.
16. Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F, Atzeni F, Mastinu GL, Farci P, et al. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999;22:660-5.
17. Romanò L, Azara A, Chiamonte M, De Mattia D, Giammanco A, Moschen ME, et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection* 1994;22:350-2.
18. Gessoni G, Manoni F. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study. *Eur J Med* 1993;2:79-82.
19. D'Amelio R, Stroffolini T, Matricardi PM, Nisini R, Tosti ME, Trematerra M, et al. Low prevalence of anti-HCV antibodies among Italian Air Force recruits. *Scand J Infect Dis* 1995;27:12-4.
20. Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D, Wiessing L. Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature. *Epidemiol Infect* 2002;129:577-85.
21. Quaglio GL, Lugoboni F, Pajusco B, Sarti M, Talamini G, GICS, et al. Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug users in Italy. *J Viral Hepat* 2003;10:394-400.
22. Petrosillo N, Puro V, Ippolito G. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus among dialysis patients. *Nephron* 1993;64:636-9.
23. Scotto G, Avicella F, Panunzio M, Savastano AM, Ktena M, Forcella M, et al. Hepatitis C virus infection in four haemodialysis units of southern Italy: epidemiological report. *Eur J Epidemiol* 1999;15:217-23.

24. Regione Lazio. Dialysis patients. [www.asplazio.it/asp\\_online/tut\\_soggetti\\_deb/disabilita\\_riabilitazione/dialisi/dialisi.php](http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/disabilita_riabilitazione/dialisi/dialisi.php).
25. Morfini M, Mannucci PM, Ciavarella N, Schiavoni M, Gringeri A, Rafanelli D, et al. Prevalence of infection with the hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates: a retrospective evaluation. *Vox Sanguinis* 1994;67:178-82.
26. Prati D. Transmission of viral hepatitis by blood and blood derivatives: current risks, past heritage. *Dig Liver Dis* 2002;34:812-7.
27. Caporaso N, Ascione A, Stroffolini T. Spread of hepatitis C virus infection within families. *J Viral Hepat* 1998;5:67-72.
28. Sagnelli E, Gaeta GB, Felaco FM, Stroffolini T, Conti S, Glielmo A, et al. Hepatitis C virus infection in households of anti-HCV chronic carriers in Italy: a multicentre case-control study. *Infection* 1997;25:346-9.
29. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1):99-105.
30. Mele A, Stroffolini T, Tosti ME, Corona R, Santonastasi F, Gallo G, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *J Med Virol*. 1999;57:111-3.
31. Corona R, Caprilli F, Tosti ME, Gentili G, Franco E, Zaratti L, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection among nonintravenous-drug-using heterosexuals attending a clinic for sexually transmitted disease in Italy. *Int J Infect Dis* 1997;2:4-8.
32. Osella AR, Massa MA, Joeke S, Blanch N, Yacci MR, Centonze S, et al. Hepatitis B and C virus sexual transmission among homosexual men. *Am J Gastroenterol* 1998;93:49-52.
33. Italian Integrated Epidemiological System for Acute Viral Hepatitis (SEIEVA). [www.iss.it/seie/index.php?lang=1](http://www.iss.it/seie/index.php?lang=1).
34. Bellentani S, Masutti F, Miglioli L, Crocè LS, Bedogni G, Castiglione A, et al. Natural history of chronic liver disease (CLD) assessed by a 10-year follow-up in the Dionysos cohort. *Dig Liver Dis* 2004;36:A2.
35. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):35-46.
36. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:285-93.
37. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
38. Benvegno L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-9.
39. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1):65-73.
40. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-3):1-13.
41. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon-alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
42. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
43. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TM, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
44. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *Brit Med J* 2001;323:1151-5.
45. Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G, et al. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in "real world" patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1633-9.
46. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltmann R, George J, et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:636-44.
47. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Int Med* 2005;142:105-14.
48. Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:305-15.
49. Dev A, Patel K, Mc Hutchison JG. Hepatitis C and steatosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:881-92.
50. G Reiss, EB Keeffe. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:715-27.

51. Almasio PL, Amoroso P. HAV infection in chronic liver disease: a rationale for vaccination. *Vaccine* 2003;21:2238-41.
52. Franco E, Giambi C, Ialacci R, Coppola RC, Zanetti AR. Risk groups for hepatitis A infection. *Vaccine* 2003;21:2224-33.
53. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-38.
54. Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med* 2005;352:596-607.
55. U.S. Department of Health and Human Services. Nutrition and your health: Dietary guidelines for Americans, Fifth edition (2000). [www.health.gov/dietaryguidelines](http://www.health.gov/dietaryguidelines).
56. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al, American Diabetes Association, North American Association for the Study of Obesity, American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004;80:257-63.
57. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on physical activity and cardiovascular health. *JAMA* 1996;276:241-6.
58. Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27:868-72.
59. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760-4.
60. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:97-104.
61. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002;136:288-92.
62. Framarin L, Tappero G, Ayoubi M, Solerio E, Rosina F. Eligibility for therapy among chronic HCV-infected patients in a primary referral center. *Dig Liver Dis* 2004;36:A30.
63. Gaeta GB, Precone DF, Stornaiuolo GF, Amato A, Carannante N, Stanzione M, et al. Peg-IFN alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in daily practice. The Italian Multicenter HIT Study. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):346A.
64. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005;41:790-800.
65. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):106-13.

Finito di stampare nel mese di gennaio 2006 presso Geca - Cesano Boscone, Milano

Tutti i documenti prodotti dal Programma sono consultabili nel sito internet  
<http://www.pnlg.it>. In esso sono anche consultabili le versioni semplificate delle linee guida  
per la cittadinanza

## **Il Programma nazionale per le linee guida (PNLG)**

*In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Programma nazionale per le linee guida (PNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità. La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.*

*Queste sono le finalità del PNLG con i compiti specifici di:*

- *produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;*
- *renderle facilmente accessibili;*
- *seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;*
- *valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.*

*Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti di indirizzo all'implementazione e documenti di indirizzo alla valutazione dei servizi.*