effetti editore

Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

inside PWID
Infezione da HCV e consumo di sostanze

Quaderno

di ReAd files

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 4 dicembre 2017. Anno 18

La **gestione** dell'**infezione** da **HCV** nel consumatore di sostanze: **mind** the **gaps**

L'evoluzione della terapia dell'epatite C: verso l'eradicazione **M. Andreoni**

L'infezione cronica da HCV: storia naturale, diagnosi e manifestazioni extraepatiche **A. Alberti**

Comorbidità neurocognitive e neuropsichiatriche da HCV **S. Monaco**

L'infezione da HCV nei consumatori di sostanze: trattamento e follow-up **G. Barbarini**

I modelli di presa in carico per il consumatore di sostanze con infezione da HCV **M. Riglietta**

L'esperienza di un modello integrato per il trattamento del consumatore di sostanze con infezione da HCV **R. Balestra**

L'infezione da HCV nelle persone detenute: epidemiologia e modalità di presa in carico **S. Babudieri**

L'accesso alle cure per l'epatite C nelle popolazioni speciali e non solo: il punto di vista dei pazienti **I. Gardini**

Verso un algoritmo per il trattamento olistico del consumatore di sostanze con epatite C **F.A. Nava**

Gli algoritmi: screening, referral, trattamento e riduzione del danno **F.A. Nava, A. Alberti, M. Andreoni, S. Babudieri, G. Barbarini, P.F. D'Egidio, C. Leonardi, A. Lucchini**

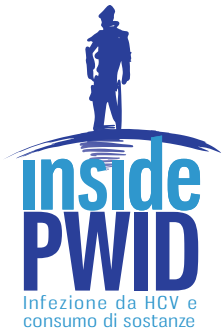
Con il Patrocinio di

FeDerSerD Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze

SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

SIMSPE Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria

SIPaD Società Italiana Patologie da Dipendenza



Quaderno di ReAd files

EDITORE
Effetti srl - Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Scientifico: M. Rizzetto
Coordinamento Redazionale: A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: Effetti srl
Impaginazione: A. Bastida
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

ISBN: 9788899343408

© Effetti srl 2018
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

La **gestione** dell'**infezione** da **HCV** nel consumatore di sostanze: **mind** the **gaps**

Mentre da un lato nuove strategie terapeutiche estremamente efficaci avvicinano sempre più il momento in cui sarà possibile eliminare HCV e le sue complicanze, dall'altro si prevede nei prossimi anni un aumento degli stadi avanzati della malattia epatica e del carcinoma epatocellulare in una delle popolazioni speciali, quella dei consumatori di sostanze per via iniettiva (PWID).

Se fino a poco tempo fa le linee guida per il trattamento di HCV con i DAA escludevano questa tipologia di pazienti a causa di una complessità nella loro gestione, per la loro adesione ai trattamenti, la presenza di eventi avversi e il rischio di reinfezione, il successo dei più recenti studi di intervento terapeutico nei PWID ha portato alla revisione di tale paradigma.

Dal punto di vista epidemiologico i PWID costituiscono oggi il target prioritario su cui bisogna intervenire, rappresentando la popolazione che presenta il maggior rischio di trasmissione di HCV.

Sappiamo che l'uso iniettivo di sostanze è responsabile del 23% delle nuove infezioni da HCV e che ciascun consumatore per via iniettiva con infezione da HCV è in grado di infettare almeno altri venti consumatori di sostanze entro i primi tre anni dall'inizio del contagio. Dato che la maggior parte delle nuove infezioni da HCV si verificano tra i PWID, lo screening ed il trattamento efficace di questa popolazione ad elevato rischio sono strumenti fondamentali, anche in termini di Sanità pubblica, per limitare l'insorgere di nuovi casi e ridurre i costi associati alla progressione della malattia.

Oggi disponiamo non solo di strumenti farmacologici in grado di curare efficacemente la malattia, ma anche di una serie di conoscenze multidisciplinari che, combinate tra loro, delineano un nuovo modello operativo per la presa in carico ed il trattamento integrato dei consumatori di sostanze con HCV.

Per approfondire queste tematiche e cercare di sviluppare nuovi percorsi gestionali e programmi integrati di presa in carico del paziente PWID con HCV, operatori dei Servizi per le Dipendenze (Ser.D), infettivologi, epatologi e psichiatri si sono confrontati durante il 1° Convegno Nazionale "La gestione dell'infezione da HCV nel consumatore di sostanze: mind the gaps", di cui presentiamo i principali contenuti.

Felice Alfonso Nava

Faculty

Alfredo Alberti
Università degli Studi di Padova

Massimo Andreoni
Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

Sergio Babudieri
Presidente Onorario SIMSPe, Università degli Studi di Sassari

Roberta Balestra
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

Giorgio Barbarini
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Pietro Fausto D'Egidio
Presidente FeDerSerD, Pescara

Ivan Gardini
Associazione EpaC Onlus, Vimercate (Mi)

Claudio Leonardi
Presidente S.I.Pa.D., U.O.C. Patologie da Dipendenza ASL Roma 2, Roma

Alfio Lucchini
Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze, ASST Melegnano
e della Martesana, Milano

Salvatore Monaco
Università degli Studi di Verona

Felice Alfonso Nava
Azienda U.L.S.S. N. 6 Euganea, Padova

Marco Riglietta
Dipartimento delle Dipendenze, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Evoluzione della terapia dell'epatite C: verso l'eradicazione

Massimo Andreoni

Sono trascorsi 28 anni dall'isolamento del virus dell'epatite C (*1*) e oggi l'eradicazione di HCV sembra un traguardo non lontano. Il consumo di sostanze per via iniettiva è oggi tra le cause principali di nuove infezioni da HCV (1.75 milioni nel 2015). WHO stima in 71 milioni le persone che nel 2015 erano HCV-infette, pari all'1% della popolazione mondiale. Più di 2 milioni di persone con HIV presentano anche infezione da HCV. HCV è distribuito in modo non uniforme in tutto il mondo, in Europa presenta un gradiente nord-sud con tassi di prevalenza inferiori allo 0,5-1% nei Paesi scandinavi, e prevalenza intorno al 2% nell'area mediterranea (*2*). In Italia, la prevalenza stimata è tra l'1% e il 2%, anche qui con un significativo gradiente nord-sud, con prevalenze del 5-6% in alcune regioni del Sud Italia (*3*). Tra gli HIV positivi ci sarebbero almeno 15-20 mila pazienti con HCV attiva. Ogni anno, dei 4mila nuovi casi di infezione da HIV, 250 soggetti hanno anche HCV.

HCV è un virus a RNA a rapida evoluzione, con una enorme diversità genetica, classificato in 6 genotipi, dall'1 al 6; diversamente da HIV ed HBV, è curabile: la replicazione avviene solo nel citoplasma ed il genoma virale non viene archiviato nel genoma delle cellule infette (*4*). I diversi sottotipi di HCV mostrano comportamenti epidemici diversi e differenti tassi di replicazione, o capacità di infettare: la recente e globale diffusione dei sottotipi 1a e 1b è il risultato della loro effettiva trasmissione attraverso l'utilizzo di sostanze per via iniettiva o il sangue infetto (*5*).

Lo sviluppo degli antivirali ad azione diretta (DAA) sul virus dell'epatite C (HCV) ha permesso di ottenere l'eradicazione virale nel 90-95% dei pazienti che ricevono il trattamento: lo studio del ciclo vitale di HCV e lo sviluppo di modelli di replicazione di HCV in vitro ha portato alla scoperta dei 3 momenti-chiave nel ciclo vitale del virus che possono essere aggrediti per arrestare la replicazione virale (*6*) (**Figura 1**).

L'utilizzo di combinazioni di DAA senza interferone (IFN) e in alcuni casi anche ribavirina, ha aumentato sensibilmente le probabilità di guarigione, ha ridotto la tossicità della terapia e ne ha aumentato la compliance, consentendo di trattare efficacemente anche i genotipi più difficili ed i pazienti più compromessi, come i non responder. I nuovi regimi permettono, inoltre, in alcune categorie di pazienti, trattamenti di durata minore (8 settimane).

Studi di virologia hanno identificato i tre momenti-chiave del ciclo vitale di HCV aggredibili con i nuovi antivirali ad azione diretta antiHCV

Figura 1 **Genoma del virus dell'epatite C e bersagli della poliproteina virale non strutturale in base ai quali sono classificati i DAA**

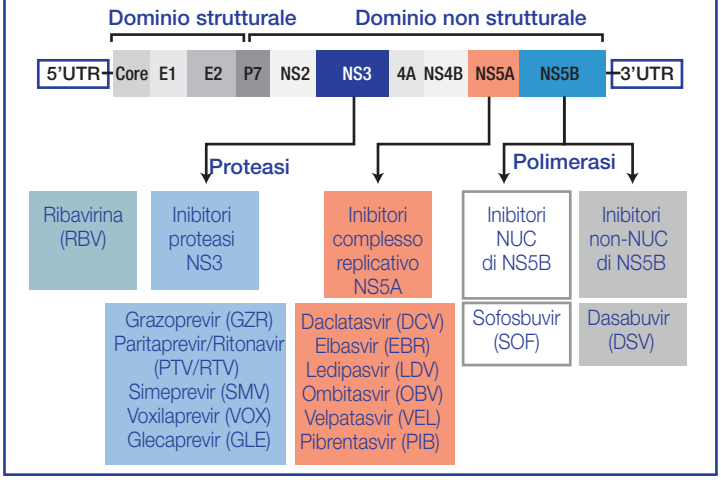
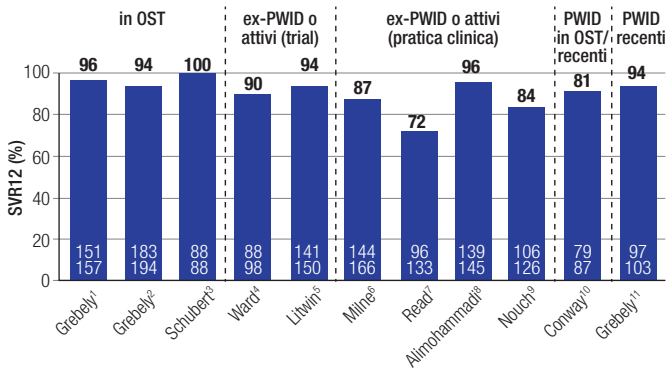
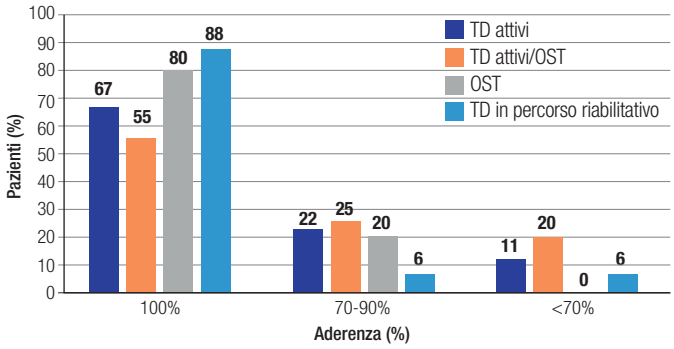


Figura 2 **Terapia con DAA tra soggetti in OST e PWID**



1. Grebely J, Oral_FRI-1315. 2. Grebely J, Poster #48. 3. Schubert R, Oral_THU-1445. 4. Ward K, Oral_THU-1055. 5. Litwin A, Oral_THU-1400. 6. Milne R, Oral_FRI-1345. 7. Read P, Oral_THU-1345. 8. Alimohammadi A, Oral THU-1435. 9. Nouch S, Oral_WED-245. 10. Conway B, Oral_FRI-130. 11. Grebely J, INHSU 2017, Oral_THU-1040.

Figura 3 **Aderenza ai nuovi DAA nei PWID**



Policlinico Tor Vergata (Roma)

I PWID ottengono gli stessi risultati di SVR del resto della popolazione, con buoni livelli di aderenza e accettabilità delle cure

Gli interventi nei PWID

Oggi, quindi, l'obiettivo dell'eradicazione (eliminazione) di HCV è diventato possibile (*7,8*).

In Italia da gennaio 2015 a novembre 2017 sono stati avviati 102.240 trattamenti, con un impegno notevole per le strutture sanitarie (come paragone, ci sono voluti 20 anni per arrivare a trattare 100.000 soggetti HIV-infetti).

Da marzo 2017 vengono trattati in Italia tutti i portatori di epatite cronica HCV positivi, a prescindere dal grado di fibrosi, con l'obiettivo di arrestare i danni della progressione della malattia epatica e, dal punto di vista epidemiologico, di svuotare il serbatoio dei pazienti a maggior rischio di trasmissione. I PWID, rappresentando la maggioranza (fino al 90%) dei nuovi casi di HCV nei paesi sviluppati, diventano la popolazione su cui fare il maggior investimento ai fini dell'eradicazione di HCV (*treatment as prevention, TasP*) (*9*). Pur considerati soggetti difficili da trattare, i PWID hanno dimostrato di ottenere gli stessi risultati di risposta virologica sostenuta (SVR) del resto della popolazione arruolata negli studi clinici. Anche gli studi di real life hanno mostrato un impatto molto positivo del trattamento di HCV in questi soggetti (*10*) (**Figura 2**).

Di recente è emersa l'importanza degli interventi mirati per ridurre il *community viral load* (CVL), cioè la quantità di virus che circola nella comunità, ai fini dell'eradicazione: un intervento mirato a tutti i pazienti per 1 anno riesce a ridurre il CVL dal 45% al 33% (*11*).

Sono stati messi a punto diversi modelli che dimostrano che anche tassi modesti di trattamento antivirale tra i PWID attivi sono in grado di ridurre la prevalenza globale di HCV (*12*).

E' importante sottolineare l'alto grado di accettazione della nuove terapie DAA-based (**Figura 3**): lo studio di aderenza, condotto dal Policlinico Tor Vergata di Roma, in 78 PWID (21% già trattati, 51% F4, 51% G1a e 33% G3), mostra SVR12 nel 100%, il 60% raggiunge la risposta virologica già a 8 settimane.

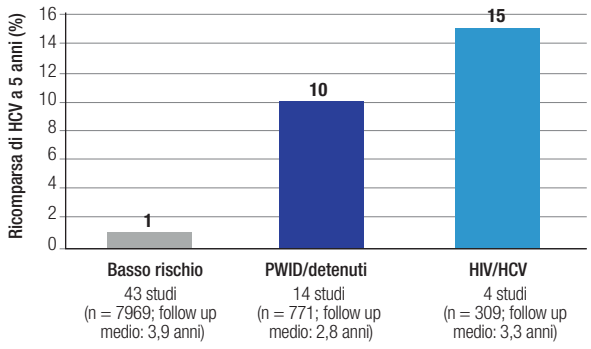
Tutti i pazienti tornavano al controllo nel giorno prefissato e chi non lo faceva, tornava comunque prima che la terapia finisse (*13*).

Centrale, quindi, il momento di screening e diagnosi di questi pazienti target, in quanto il sommerso di HCV ha percentuali molto importanti: in Italia si stima oltre un 1 milione di persone con infezione da HCV, delle quali solo 300.000 diagnosticate.

Un'analisi condotta su oltre 6.000 persone con HIV della coorte EUROSIDA, mostra che all'inizio del 2015 più del 20% dei soggetti con HIV e positivi agli anticorpi anti-HCV, non avrebbe eseguito un test di quantificazione di HCV (*14*).

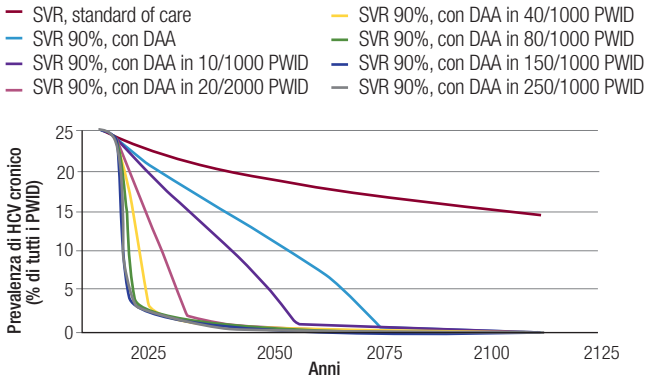
Diverse linee guida (ECCMDA, CDC, AASLD)

Figura 4 **Reinfezione di HCV a 5 anni secondo la popolazione studiata**



Simmons B, et al. CID 2016

Figura 5 **Modello di trasmissione dinamica di HCV nei PWID**



Modificata da Bennet H, et al. PloS One 2015

Oggi con i nuovi trattamenti in grado di ottenere SVR del 90% si potrebbe ridurre la prevalenza di HCV < 50% entro 5 anni estendendo il trattamento a tutti i pazienti

identificano le categorie, come gli MSM (men who have sex with men) e i PWID, in cui l'indicazione al test dovrebbe essere almeno annuale.

L'intervento test-to-treat (testo per trattare subito) ha già ottenuto risultati importanti in numerose esperienze: è stato calcolato che screenando in Pronto Soccorso circa 7000 persone, in un anno si riescono ad identificare più di 850 soggetti HCV+ (15). In Lazio nelle prime 3 settimane dall'avvio di un recente Progetto pilota sull'easy test per HCV, sono stati raggiunti 618 contatti, su 102 test 33 sono risultati positivi, 27 soggetti hanno accettato di recarsi alla UOC di Malattie Infettive; su 26 appuntamenti programmati, 7 pazienti hanno iniziato il trattamento.

Verso l'eradicazione di HCV nei PWID

In era interferonica i PWID venivano esclusi dal trattamento di HCV anche per il rischio di reinfezione, che in questo gruppo ad alto rischio è compreso tra 4,0 e 6,7 reinfezioni ogni 100 persone-anno (*16-17*), e risulta peraltro inferiore a quello dei soggetti coinfetti. Anche nei soggetti a basso rischio esiste un 1% di rischio di ricomparsa del virus (*17*) (**Figura 4**).

La strategia TasP è in grado di ottenere il massimo beneficio solo se raggiunge il maggior numero di pazienti: oggi i nuovi trattamenti che ottengono SVR dell'ordine del 90% potrebbero essere in grado di ridurre la prevalenza di HCV al di sotto del 50% entro i prossimi 60 anni con il tasso di utilizzo attuale dei DAA o entro 5 anni con il trattamento di tutti i pazienti (*18*) (**Figura 5**).

Programmi e campagne regionali mirati all'eliminazione di HCV hanno preso il via in numerosi paesi: anche in Italia si sta procedendo in maniera rapida ed efficace, per assicurare l'accesso ai trattamenti per 240 mila pazienti in tre anni.

L'infezione cronica da HCV: storia naturale, diagnosi e manifestazioni extraepatiche

Alfredo Alberti

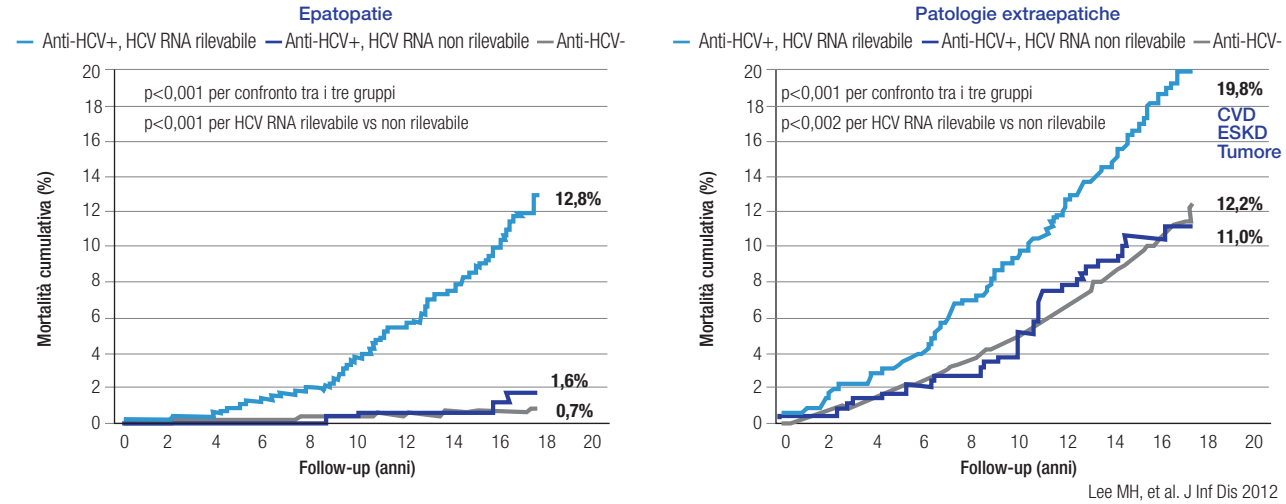
Prima della disponibilità dei nuovi DAA, tra il 1990 ed il 2013 le epatiti virali (50% delle quali HCV correlate) sono passate dal decimo al settimo posto tra le cause di morbilità e mortalità nela mondo. In Europa nel 2013 erano stimati 143.500 decessi per epatite C, in Italia tra 12.000-15.000, con 65.000 ospedalizzazioni per comorbidità correlate (*1*).

Storia naturale e diagnosi

La storia naturale della malattia cronica da HCV è caratterizzata da una lenta ma non lineare progressione verso stadi più avanzati di fibrosi (da F0 a F4) fino alla cirrosi e da una serie di patologie extraepatiche correlate. L'evoluzione dell'epatite C vede un'infezione acuta con probabilità di cronicizzare variabile tra il 55-85% in base alle caratteristiche individuali, l'infezione cronica può esitare in un periodo di circa 20 anni in cirrosi con drammatico peggioramento della prognosi (*2*).
La velocità di progressione dell'epatite C è molto variabile, esistendo progressori rapidi, intermedi, ma anche non-progressori (*3*): le coordinate da considerare per valutare la prognosi sono il grado di fibrosi (stadiazione) e la velocità di progressione, espressa da parametri surrogati dall'attività di malattia (transaminasi) e dalla presenza di comorbidità. Inoltre, l'epatocarcinoma (HCC) è la prima complicanza in termini gerarchici nel paziente compensato, mostrando la grande importanza della sorveglianza ecografica del paziente anche negli stadi precirrotici. Anche per evitare la biopsia, sono state introdotte metodiche diagnostiche che, pur con limiti interpre-

L'eradicazione di HCV è in grado di impattare sulla riduzione della mortalità epatica ed extraepatica

Figura 1 **L'infezione cronica da HCV aumenta la mortalità per patologie epatiche ed extraepatiche**



Lee MH, et al. J Inf Dis 2012

Molteplici le manifestazioni extraepatiche di HCV: per alcune comorbilità è solida l'evidenza di associazione con HCV

tativi negli stadi fibrotici intermedi, mantengono un elevato valore predittivo per la stadiazione della cirrosi: fibroscan e fibrotest. Quale che sia l'approccio, rispettivamente fisico o sierologico, la tendenza emergente è privilegiare la semplicità nella stadiazione della malattia. In tale ottica, è stato recentemente rivalutato l'indice APRI (rapporto tra AST e piastrine), che si è dimostrato più sensibile rispetto ad altri strumenti e potrebbe essere utilizzato al basale prima di iniziare una terapia e per guidare scelte in termini di regime, durata e successivo follow up.

Cofattori di progressione

Nella valutazione prognostica del paziente anche i cofattori hanno un ruolo fondamentale, e tra questi, coinfezione con HIV e/o HBV, sia attiva che inattiva, alcol e fumo, presenza di diabete, obesità e sindrome metabolica. HCV induce resistenza insulinica, facilita lo sviluppo di diabete di tipo 2 e di steatosi epatica e, a loro volta, questi parametri accelerano la progressione di epatite C in un circolo vizioso estremamente sfavorevole per i pazienti. Se la progressione della malattia dallo stadio di fibrosi 0 a stadi avanzati di fibrosi e cirrosi è stata calcolata in circa 27 anni in assenza di cofattori, tale tempo mediano si riduce notevolmente in presenza di cofattori (*2*).

L'infezione da HCV condiziona anche morbilità e mortalità extraepatiche: rischio cardiovascolare, insufficienza renale cronica e neoplasie solide extraepatiche (*4*). Già i dati dell'era interferonica, a controparte di ciò, mostravano che l'eradicazione di HCV riduce non soltanto la mortalità epatica, ma anche quella per cause extraepatiche (**Figura 1**).

Manifestazioni extraepatiche

Le manifestazioni extraepatiche di HCV sono molteplici: neuropsichiatriche, cardiovascolari, metaboliche, più tutta una serie di patologie immunomediate e linfoproliferative fino al danno renale (**Figura 2**).

Figura 2 **Effetti dell'infezione da HCV sui diversi apparati**

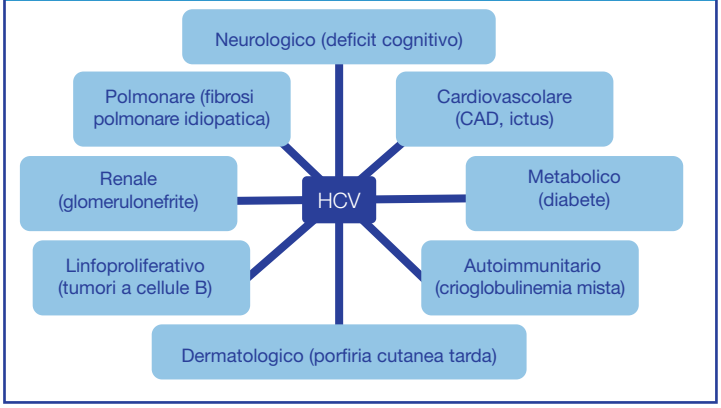


Figura 3 **Comorbilità attribuite ad HCV e grado di associazione**

Associazione definita sulla base di prevalenza e patogenesi:	
• Crioglobulinemia mista	• Linfoma non Hodgkin a cellule B
• Vasculite crioglobulinemica	• Diabete di tipo 2
Associazione definita sulla base della prevalenza	
• Porfiria cutanea tarda	• Gammopatie monoclonali
• Lichen planus	
Possibile associazione	
• Sindrome sicca	• Alveolite e fibrosi polmonare
• Tiroidite e tumore della tiroide	• Artralgie, mialgie, poliartriti infiammatorie
• Nefropatie non crioglobulinemiche	• Trombocitopenie autoimmuni
• Neuropatie	

Per alcune di queste, è solida l'evidenza di associazione con HCV, altre invece mancano di dati validi e altre ancora, infine, hanno possibili associazioni tuttora in fase di valutazione (**Figura 3**).

L'intervento con gli antivirali nel processo di eradicazione di HCV attualmente in atto renderà presto possibile una più precisa valutazione di tutte le comorbidità associate.

Da un punto di vista fisiopatologico esistono due grandi capitoli di patologie extraepatiche HCV-associate: quelle derivanti dall'infezione diretta delle cellule del sistema immunitario o dell'immunomodulazione delle cellule di tipo B, con lo sviluppo di patologie vasculitiche, crioglobulinemie e linfomi, e quelle legate al danno metabolico da HCV, virus che agisce sia sul metabolismo glicidico che lipidico, con resistenza insulinica, diabete di tipo 2 e molteplici conseguenze a livello cardiovascolare (*5*) (**Figura 4**).

Figura 4 **Bersagli extraepatici dell'HCV cronico**

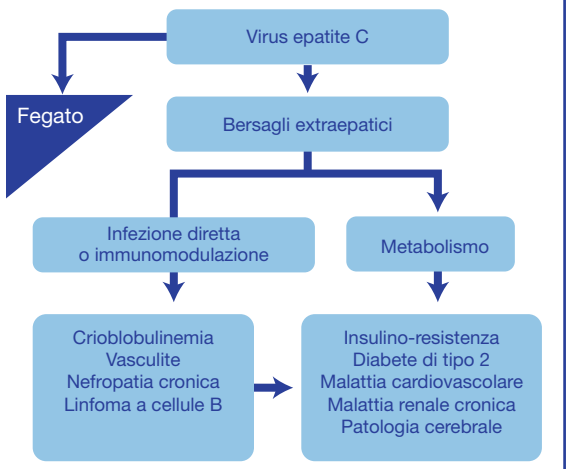
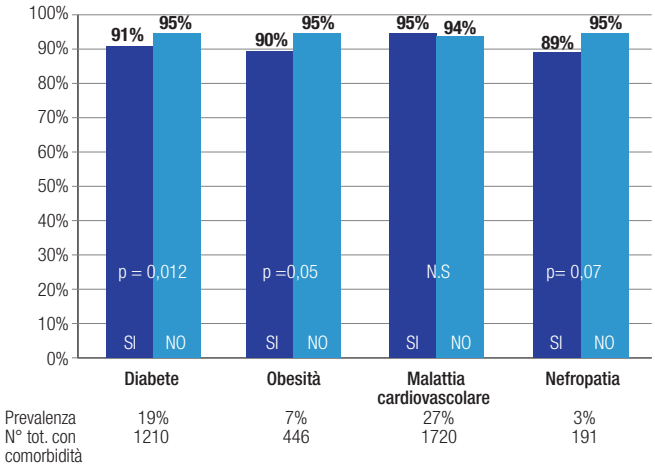


Figura 5 **Database NAVIGATORE: comorbidità e SVR**



Si conferma l'effetto eradicante dei trattamenti con gli antivirali ad azione diretta anche su vasculiti, linfomi, crioglobulinemia e sulle manifestazioni metaboliche come diabete, obesità, malattia cardiovascolare e nefropatia

Per quanto riguarda le prime, l'eradicazione di HCV riduce l'incidenza di linfomi di tipo B rispetto ai pazienti che mantengono l'infezione cronica nel tempo (*6*).

La terapia antivirale è diventata quindi fondamentale nel trattamento di tutte queste situazioni: nelle forme clinicamente asintomatiche di crioglobulinemia o con modesta alterazione di tipo cutaneo la terapia antivirale è il cardine, quando vi è un danno d'organo alla terapia antivirale può essere associato uno steroide ed eventualmente i monoclonali anti cellule B e, nel linfoma manifesto, la terapia antivirale resta di riferimento a fianco di una eventuale chemioterapia (*7*).

La remissione del linfoma, così come la regressione del danno vasculitico sono significativamente influenzate in modo positivo dall'eradicazione di HCV. Il soggetto con epatite C presenta anche un aumentato rischio di insulino-resistenza, iperglicemia, diabete di tipo 2 e relative complicanze cardiovascolari (*8*): l'eradicazione di HCV riduce tali rischi e l'intervento precoce con i DAA risulta ancora una volta la strategia migliore, indipendentemente dal grado di patologia epatica. Ampi studi prospettici di popolazione potranno chiarire il reale impatto della eradicazione di HCV sugli outcome extraepatici e le categorie di pazienti in grado di trarne beneficio, definendo quindi i parametri indicatori di più rapida progressione.

Comorbidità e terapia eradicante

Tra i numerosi progetti finalizzati alla raccolta di dati sul trattamento antivirale dell'epatite C, la piattaforma web Navigatore della Regione Veneto, alla quale partecipano i Centri Clinici regionali, registra tutti i trattamenti con DAA iniziati e valuta gli outcome clinici non solo di tipo epatologico ma anche l'impatto terapeutico a livello extraepatico. I dati sugli outcome clinici su 287 pazienti registrati in categoria AIFA 3, con patologie extraepatiche, mostrano l'effetto eradicante su vasculiti, linfomi, crioglobulinemia e sulle manifestazioni metaboliche come diabete, obesità, malattia cardiovascolare e nefropatia (**Figura 5**).

Nell'attesa di raccogliere sempre maggiori conferme in tale direzione possiamo concludere che grazie ai DAA è possibile impostare oggi una terapia olistica per una malattia sistemica qual è HCV.

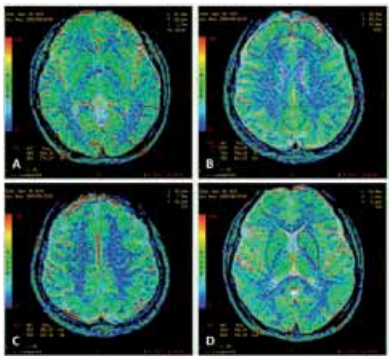
Comorbidità neurocognitive e neuropsichiatriche da HCV

Salvatore Monaco

Il virus dell'epatite C (HCV), agente infettivo epatotropico e linfotropico B e T, causa disordini linfoproliferativi, infiammazione cronica sistemica e manifestazioni extraepatiche nel 40-75% dei pazienti (*1*). Il concetto di "Sindrome HCV" è stato proposto per definire il complesso multiforme di condizioni clinico-patologiche epatiche ed extraepatiche correlate all'infezione cronica da HCV (*2*). Alterazioni della sfera cognitiva e disturbi neuropsichiatrici sono di frequente rilevazione in pazienti con infezione cronica da HCV, e sono spesso riscontrabili in stadi di malattia epatica caratterizzati da assenza di fibrosi significativa e cirrosi.

La natura delle alterazioni cognitive/neuropsichiatriche, o "Disturbo cognitivo HCV-correlato, (HCV-AND)" (*3*), è distinta dalle complicanze neurologiche riscontrabili in pazienti con "encefalopatia epatica minima", i.e. pazienti con cirrosi compensata o encefalopatia porto-sistemica. Il profilo neuropsicologico osservabile nella HCV-AND è caratterizzato da alterazioni della memoria di lavoro, dell'attenzione sostenuta, dell'apprendimento e richiamo verbale, mentre nell'encefalopatia epatica prevalgono i deficit visuo-spaziali e di attenzione selettiva, in associazione a rallentamento psicomotorio.

Figura 1 **Esame di risonanza magnetica di perfusione**



Sono interessate le seguenti regioni: cortecce bilaterali temporo parietali (**A**), cortecce bilaterali frontali e regione del cingolo posteriore (**B**), materia bianca bilaterale frontoparietale (**C**) e gangli basali bilaterali (**D**)

Bladowska J, et al. PLoS One 2014

Alterazioni cerebrali in pazienti con infezione da HCV

Tra i lavori di riferimento in questo campo, lo studio di *Forton et al*, sugli effetti cerebrali dell'HCV, è stato il primo a documentare alterazioni metaboliche cerebrali (aumento del rapporto colina/creatina a livello dei gangli della base e della sostanza bianca frontale) in pazienti con epatite da HCV di grado istologico lieve, ma non in soggetti con epatite da HBV (*4*); all'opposto, in pazienti con encefalopatia epatica minima l'analisi di spettroscopia RMN documentava una riduzione del rapporto colina/creatina. In studi successivi, la caratterizzazione clinica dei pazienti con infezione da HCV ha permesso di accertare deficit della concentrazione e della memoria di lavoro in associazione a replicazione virale attiva, deficit non riscontrabili dopo clearance virale (*5*). Più recentemente lo stesso gruppo ha proposto il concetto di "Sindrome cerebrale da HCV" come definizione di un quadro clinico caratterizzato da

L'uso di nuove tecniche ha confermato nei pazienti con HCV riduzione del volume cerebrale ematico ed alterazione della sostanza bianca

fatica, depressione e disturbi cognitivi, per il quale è stato ipotizzato un possibile ruolo patogenetico dell'attivazione immunitaria periferica, di stress psicogenici, e dell'HCV stesso.

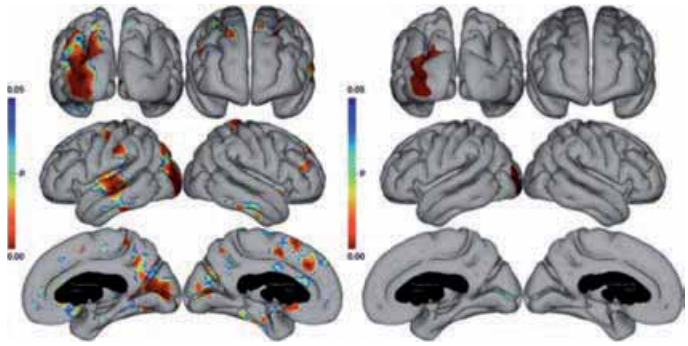
Studi successivi in pazienti con HCV hanno evidenziato, oltre all'incremento di colina, la riduzione di N-acetilaspartato (NAA), marcatore neuronale (*6*), a conferma che l'HCV colpisce il sistema nervoso centrale. L'analisi di coorti di pazienti nei quali era stato escluso l'impatto patogenetico di altre comorbidità, ha evidenziato deficit di attenzione ed un coinvolgimento dell'apprendimento verbale legato all'infezione da HCV. Altri approcci metodologici hanno svelato l'attivazione della microglia, cellule immunitarie del cervello, a livello dei gangli della base (*7*). Globalmente, gli studi eseguiti mostrano il coinvolgimento delle aree corticali e sottocorticali telencefaliche, con risparmio del diencefalo e delle strutture sottotentoriali. L'uso più recente di metodiche non convenzionali (RM o altre) ha permesso di accertare che i pazienti con HCV presentano una riduzione del volume ematico cerebrale, soprattutto a livello della corteccia frontale e temporoparietale, e presentano all'anisotropia frazionale indici alterati, a conferma di alterazioni della microstruttura della sostanza bianca (*8*) (**Figura 1**).

Ulteriore conferma della presenza di alterazioni metaboliche cerebrali con riduzione di NAA e aumento di colina a carico dello striato e dei fasci fronto-occipitali e della capsula esterna è stata ottenuta in pazienti HCV che presentavano un rallentamento cognitivo globale, con alterazione della processazione e della fluenza verbale (*9*).

L'uso di altre metodiche che utilizzano un tracciante metabolico radioattivo oppure trasportatori della dopamina (DA) e della serotonina (SER), ha evidenziato che il paziente con HCV presenta alterazioni del metabolismo cerebrale, soprattutto a carico della corteccia cingolata, e un ridotto trasporto di DA e SER, neurotrasmettitori implicati nel movimento, nei processi affettivi, e nel controllo dell'umore (*10*). Più recentemente, lo studio quantitativo dello spessore corticale nei pazienti con HCV ha documentato atrofia corticale in pazienti con stanchezza e, in misura minore, con disturbo depressivo, suggerendo meccanismi attivi di neurodegenerazione in associazione alle alterazioni metaboliche (*11*) (**Figura 2**).

In associazione alle alterazione metaboliche nei pazienti con HCV si evidenziano meccanismi attivi di neurodegenerazione

Figura 2 **Alterazioni neurodegenerative nei pazienti con HCV**



Hjerrild S, et al. Metab Brain Dis 2016

Fatica

La stanchezza o fatica, definita come mancanza soggettiva di energia che permane anche dopo il riposo, ha una prevalenza importante e variabile dal 20 all'80% nei pazienti con HCV, con fluttuazioni caratteristiche durante il giorno. Spesso, quadri caratterizzati da stanchezza importante sono associati a deficit cognitivi, con difetti di concentrazione, alterata attenzione, e calo della performance nel dominio mnesico ai test neuropsicologici.

Pazienti che presentano stanchezza cronica con durata superiore ai 6 mesi, non devono essere confusi con pazienti affetti da "Sindrome da fatica cronica", patologia grave con un quadro molto disabilitante e sintomi somatici importanti quali dolore muscolare, articolare, ed esacerbazione della fatica dopo esercizio fisico. Il ruolo centrale dell'HCV nella stanchezza è stato supportato da studi che confermano il miglioramento di questo sintomo dopo terapia antivirale eradicante (*12*).

Disturbi psichiatrici

Anche per quanto riguarda la sfera psichiatrica, i disturbi sono molteplici: psicosi, ansia, depressione, somatizzazione. In una metanalisi condotta su 130.000 pazienti con HCV, la depressione rappresentava la patologia extraepatica prevalente (25%) (*13*), probabilmente per un ruolo diretto di HCV sullo sviluppo di sintomi neuropsichiatrici (*14*).
Una patologia sempre più frequente in HCV è l'insonnia, che colpisce un paziente su due. Secondo uno studio recente, che ha registrato i movimenti corporei mediante actigrafia, il correlato diurno dei disturbi del sonno è la fatica cronica. La tecnica actigrafica ha mostrato una forte attività notturna, con una ridotta efficienza del sonno (*15*).

Cenni patogenetici

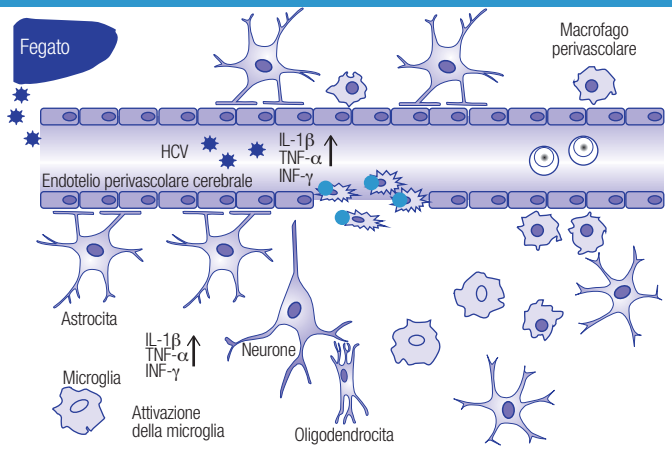
Le cellule endoteliali dei capillari cerebrali e i piedi di astrocitari che contribuiscono alla formazione della barriera ematoencefalica esprimono i recettori dell'HCV. Dati in vitro mostrano che HCV è in grado di infettare le cellule endoteliali: secondo il meccanismo recentemente proposto, l'HCV infetta le cellule endoteliali con conseguente apoptosi e aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica, permettendo l'ingresso di citochine infiammatorie, particelle virali e altre sostanze neurotossiche (*16,17*) (**Figura 3**). Recenti evidenze virologiche hanno correlato le proprietà neuroinvasive a specifiche "quasispecie virali" responsabili anche di marcata attivazione periferica con induzione di distinti pattern infiammatori di citochine circolanti (*18*).

Complicanze neurologiche nei PWID

Nei consumatori di sostanze le complicanze neurologiche possono essere molteplici (*19*): infettive, micotiche, batteriche; si possono osservare anche quadri di mielopatia progressiva, paraparesi acuta su base vascolare, quadri miopatici. Esiste una forma particolare di encefalopatia spongiforme, che viene osservata in soggetti che inalano vapori di eroina riscaldata su fogli di alluminio ("chasing the dragon", inseguire il drago), i quali sviluppano quadri di abulia rapidamente progressiva, atassia, corea, mioclono, cecità, tetraparesi. In passato sono stati osservati quadri di parkinsonismo in soggetti che consumavano eroina sintetica per via endovenosa.
Per quanto riguarda I disturbi cognitivi nel consumatore di sostanze, gli studi non sono definitivi: il soggetto che consuma oppiodi solitamente, infatti, presenta comorbidità psichiatriche, fa uso di diverse sostanze e presenta fattori confondenti.

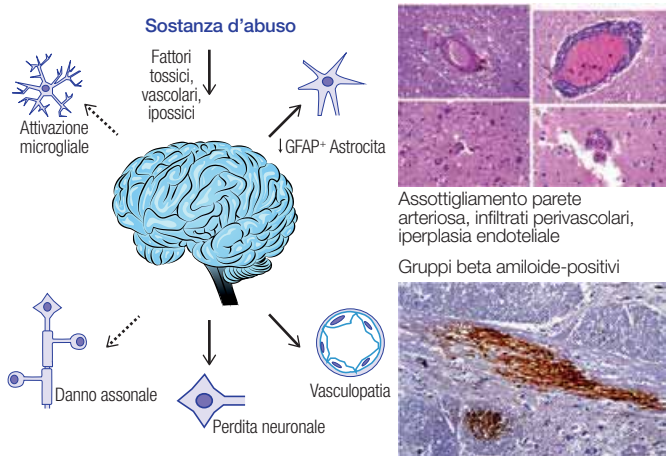
La riduzione di ACTh nella corteccia occipitale e nel lobo frontale conferma l'associazione tra HCV e alterazioni neurodegenerative

Figura 3 **Neuropatogenesi del danno neuronale da HCV**



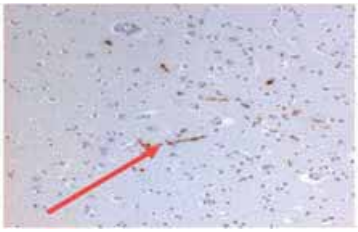
Fletcher NF, McKeating JA. Journal of Viral Hepatitis 2012

Figura 4 **Neuropatologia da sostanze di abuso**



Buttner A. Neuropathology and Applied Neurobiology 2011

Figura 5 **Variazioni correlate ad Alzheimer nell'encefalo di consumatori di oppiacei HIV-**



Espressione di tau iperfosforilato in fili di neutrofili in un consumatore di sostanze

Colorazione di placche e neuroni in un consumatore con 4G (beta amiloide)

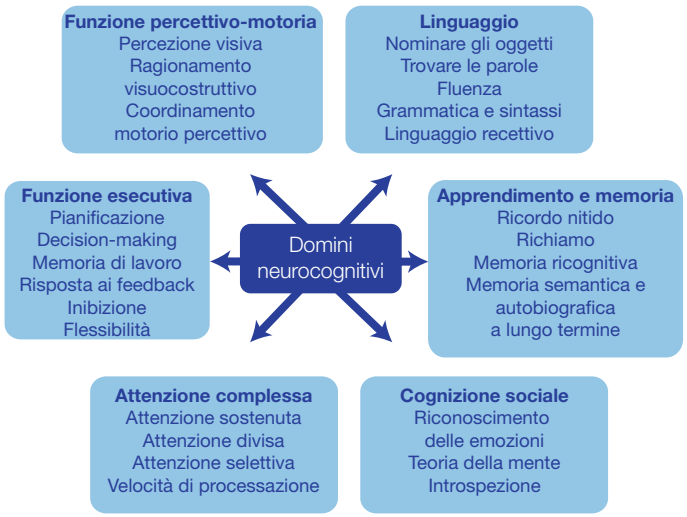
Valori mediani di neuriti in diverse aree cerebrali

Aree cerebrali	Controlli (<30)	Consumatori (<30)	Controlli (>30)	Consumatori (>30)
Ippocampo	0,41	1,57	14,38	64,27
Lobo frontale	1,28	8,81	6,23	19,98
Lobo occipitale	0,00	3,33	0,00	7,26
Talamo	0,50	2,16	5,50	1,17
Locus coeruleus	5,50	2,00	7,50	36,75

I valori esprimono il numero mediano di neuriti per centimetro quadro

Anthony IC. Brain 2010

Figura 6 **Domini neurocognitivi**



DSM 5, Manuale diagnostico e statistico dei Disturbi Mentali, 5° edizione, 2013

Per svelare i gradi lievi dei deficit cognitivi vanno utilizzati i test neuropsicologici, poiché l'esame neurologico clinico non rileva le forme iniziali

Alcuni studi indicano che in soggetti consumatori di sostanze non ci sarebbe un decadimento neurologico importante, anche se i consumatori di eroina per via iniettiva presentano gravi deficit cognitivi ai test neuropsicologici, che coinvolgono memoria visiva, memoria di lavoro (le stesse coinvolte nell'infezione da HCV), velocità di processazione, funzione esecutiva. Esistono studi di imaging che mostrano una riduzione della densità della sostanze grigia, ridotta anisotropia frazionale della sostanza bianca ed un pattern di anomala connettività tra le regioni cerebrali.

Neuropatologia dell'abuso di sostanze

Nei soggetti che consumano sostanze si riscontrano alterazioni vascolari con ispessimento della parete, infiltrati, proliferazione e iperplasia, sofferenza dei fasci della sostanza bianca. Tutti gli elementi cellulari vengono colpiti (*20*) (**Figura 4**). Uno studio neuropatologico recente ha evidenziato in consumatori di oppiacei HIV-negativi la presenza di alterazioni di tipo neurodegenerativo nelle regioni cerebrali della memoria, della funzione esecutiva, visiva, e la presenza di neuriti distrofici con accumulo di tau fosforilata, una delle proteine che si riscontra nel tessuto cerebrale di pazienti con malattia di Alzheimer in associazione a placche di beta amiloide (21) (**Figura 5**).

Conclusioni

Nell'infezione da HCV vengono colpiti domini cognitivi specifici, che regolano la funzione esecutiva, la memoria di lavoro, e le funzioni visuo-spaziali (**Figura 6**). Per svelare i gradi lievi di questi deficit cognitivi è importante utilizzare i test neuropsicologici, in quanto l'esame neurologico clinico non è in grado di rilevare le forme iniziali e lievi.

Esiste oggi un'ampia gamma di esami, prevalentemente radiologici, che ci mostrano la "neuropatologia in vivo", e sono in grado di dimostrare i danni microstrutturali e metabolici; accanto a questi è possibile documentare l'attivazione a livello liquorale ed ematico, di diversi marcatori. Ad oggi, mancano però studi sulla storia naturale dei disturbi neurocognitivi HCV-associati e dei marcatori più indicativi della presenza di localizzazione cerebrale di HCV, del grado di infiammazione e di lesione neuronale.

L'infezione da HCV nei consumatori di sostanze: trattamento e follow-up

Giorgio Barbarini

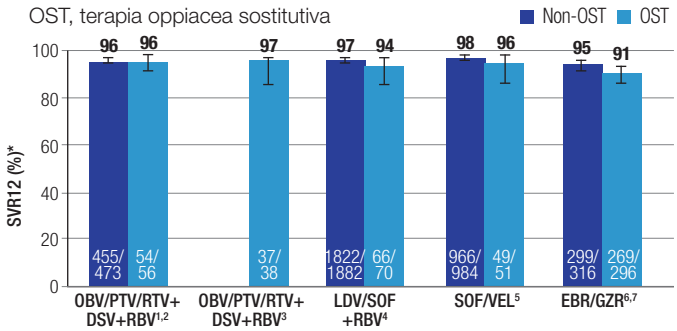
La possibilità di perseguire gli obiettivi recentemente fissati dall'OMS in merito alla campagna di eradicazione dell'infezione da HBV e HCV dipende dall'implementazione degli interventi in ambiti e popolazioni ritenuti "chiave" per ottenere questo risultato; l'utilizzo di pratiche vaccinali per HBV, HAV e HEV, la prevenzione della trasmissione sessuale ed il controllo di sangue ed emocomponenti, le terapie *long term* per la gestione di HBV e la cura di HCV con le terapie IFN-free (DAA) che rendano possibile il trattamento entro il 2020 di milioni di soggetti HCV infetti, rappresentano i cardini fondamentali per cercare di tagliare questo traguardo nei tempi prefissati (*1*).

È stato dimostrato inoltre come un intervento precoce (prioritario quindi temporalmente) all'interno della popolazione dei consumatori di sostanze (PWID), individuata universalmente come il vero *reservoir* dell'infezione, con utilizzo massivo dei DAA possa generare un notevole impatto sull'epidemia globale da HCV (netto decremento) ed evitare in questi soggetti lo sviluppo di cirrosi, scompenso epatico ed epatocarcinoma, ancora oggi di riscontro usuale (*2*). E' importante poi sottolineare come l'intervento terapeutico nel paziente PWID, con un suo "aggancio alla cura", e successiva clearance di HCV rappresenti spesso, oltre al freno della progressione dell'epatopatia, con miglioramento della qualità di vita e percezione di prolungata sopravvivenza, una concreta possibilità di guidare il soggetto verso l'abbandono di pratiche pericolose per la sua salute, ma anche possibile fonte di contagio universale. Le terapie con i DAA sono oggi in grado di curare oltre il 95% dei casi di epatite HCV relata, con risultati sovrapponibili anche nei pazienti coinfetti (*3*), validati dai dati emersi (e in alcuni casi con percentuale di successo superiore a quella rilevata nei trial) nella pratica clinica (*4*).

In Italia sono oggi disponibili 4 regimi IFN-free per la terapia dell'epatite cronica C. Sofosbuvir + velpatasvir è il primo regime pangenotipico introdotto in clinica, grazoprevir + elbasvir è indicato nei genotipi 1 e 4, mentre ombitasvir/paritaprevir/r + dasabuvir (+/-RBV) nel G1 e ombitasvir/paritaprevir/r (+/-RBV) nel G4. Di recente l'EMA ha autorizzato all'immissione in commercio 2 nuovi regimi pangenotipici, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) e gleca-

Nel PWID l'intervento terapeutico ottiene il miglioramento della qualità di vita e la percezione di una prolungata sopravvivenza

Figura 1 **Terapia IFN-free con DAA: risultati nei pazienti in OST vs non-OST negli studi di fase II/III**



1. Feld JJ, et al. N Engl J Med 2014; 2. Puoti M, et al. AASLD 2014. Abstract 1938; 3. Lalezari J, et al. J Hepatol 2015; 4. Grebely J, et al. Clin Infect Dis 2016; 5. Grebely J, et al. Clin Infect Dis; 6. Zeurem S, et al. Ann Intern Med. 2015 7. Dore GJ, et al. Ann Intern Med. 2016

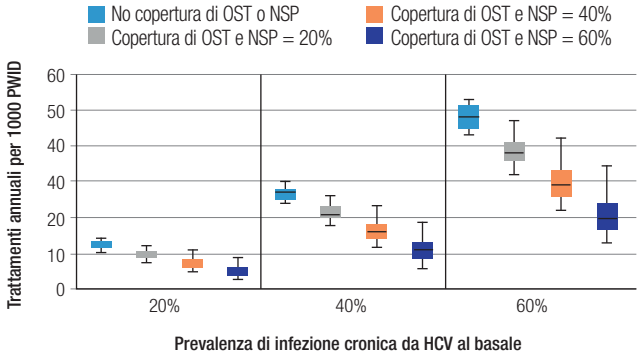
previr/pibrentasvir (GLE/PIB). SOF/VEL/VOX è stato autorizzato come regime di trattamento di 12 settimane per pazienti con qualsiasi genotipo di infezione cronica di HCV, senza cirrosi o con cirrosi compensata, con precedente fallimento di terapia con DAA; un regime di 12 settimane è stato anche autorizzato per l'uso nei pazienti naïve con cirrosi compensata infetti da qualsiasi genotipo HCV, con possibilità di accorciare la terapia a 8 settimane per quelli infetti da genotipo 3. GLE/PIB è stato autorizzato come regime di trattamento pangenotipico con durata raccomandata di 8 settimane per i pazienti naïve senza cirrosi, o cirrotici non di genotipo 3, per il quale sono previste 16 settimane di terapia.

Gli studi nei PWID

Sicuramente la possibilità di poter disporre di terapie altamente efficaci in tutti i genotipi, prive degli effetti collaterali sul SNC provocati dall'utilizzo negli anni precedenti dell'interferone (generalmente inviso al PWID, e quindi rifiutato), di semplice assunzione e temporalmente brevi (8-12 settimane) hanno migliorato la fattibilità della terapia antivirale nei PWID, migliorando la compliance di questi soggetti.

Trattare i PWID può contribuire a ridurre incidenza e trasmissione del virus soprattutto se la terapia si associa ad interventi di riduzione del danno

Figura 2 **Impatto degli interventi di riduzione del danno e prevenzione dell'infezione da HCV**



Combinazione di tassi annuali di trattamento ogni 1000 PWID e copertura di OST e NSP, richiesta per ridurre la prevalenza del 50% in 10 anni

Martin NK. Clin Infect Dis 2013

Nei pazienti in *terapia sostitutiva oppiacea* (OST), i regimi terapeutici a base di DAA hanno evidenziato risultati simili di completamento della terapia, aderenza e SVR rispetto ai PWID non in OST (*5-9*) (**Figura 1**).

Nei pazienti con *storia di consumo*, gli studi di pratica clinica hanno evidenziato il completamento delle terapie nel 93-100% dei casi con SVR comprese tra 80 e 96%, suggerendo che l'utilizzo di sostanze non ha impatto sull'SVR (*10-15*).

Nei pazienti con *consumo recente*, diversi studi hanno mostrato alte percentuali di completamento della terapia e di SVR (*16,17*): lo studio SEMPLIFY è stato il primo a valutare a livello internazionale la terapia con SOF/VEL per 12 settimane in 103 pazienti con consumo recente, età media 47 anni, 61% GT3, 58% in OST, e il 74% con utilizzo molto recente (entro 1 mese) di sostanze oppiacee. Il 95% ha completato il trattamento ed il 92% aveva una aderenza > 90%. Analizzando tutti i pazienti, il 96% ha ottenuto risposta al termine del trattamento (ETR) e il 94% SVR, senza fallimenti virologici (*16*).

Therapy as prevention

Modelli matematici hanno dimostrato che trattare i PWID, soggetti a maggior rischio per contagio da HCV, può contribuire a ridurre l'incidenza di HCV e quindi a prevenirne la trasmissione, soprattutto se la terapia si associa agli interventi di riduzione del danno (terapia oppiacea sostitutiva e distribuzione di siringhe) (2,17,*18*) (**Figura 2**).

Globalmente l'utilizzo di OST e la distribuzione di siringhe non sono molto diffusi; ne deriva che i risultati possibili del trattamento con i DAA appaiono ancora limitati rispetto al beneficio che i soggetti trarrebbero dalla terapia (*19*). In molti paesi, poi, le politiche di criminalizzazione e discriminazione del consumatore di sostanze, impediscono di cogliere una opportunità importante per l'aggancio dei consumatori di sostanze al test e alla terapia (*20*).

Il rischio di reinfezione

La persistenza di comportamenti a rischio dopo ottenimento di SVR e una mancata copertura di riduzione del danno possono esporre i PWID alla reinfezione e alla compromissione degli esiti della terapia anti HCV.

Questa considerazione aveva in passato rappresentato una delle principali motivazioni per cui l'accesso alle terapie di questi pazienti non veniva supportato: dati pubblicati recentemente evidenziano come l'incidenza di reinfezione da HCV in PWID dopo il raggiungimento del SVR con DAA sia bassa (da 0,0 a 5,3/100 anni-paziente), con tassi superiori nei consumatori ancora attivi (4.9-6,4 per 100 anni-paziente) (*21-23*). Questa percentuale in realtà potrebbe ridursi ulteriormente sino ad azzerarsi se fosse possibile trattare tutti i PWID con infezione in corso.

Nuovi modelli di cura

Globalmente testing e diagnosi di HCV (e conseguentemente la specifica cura) nei consumatori di sostanze appaiono inadeguati e in molti paesi, come USA, Canada ed Australia, sono stati proposti diversi modelli integrati di cura di HCV nei PWID, che prevedono la somministrazione della terapia antivirale in setting diversificati (ambulatori, cliniche per il trattamento dell'addiction, ospedali specializzati), anche mediante l'utilizzo della DOT (*directly observed therapy*) e di modelli *peer-based* (*24*).

Nel nostro paese la centralità del Ser.D e delle figure professionali che vi operano (psichiatra, psicologo, tossicologo, assistenti sociali) emerge nella prospettiva di un nuovo modello di cura integrato, in grado di garantire un rapporto medico-paziente privilegiato; potranno infatti essere eseguiti controlli sierologici e selezionati i pazienti candidati ai trattamenti.

La terapia potrà essere somministrata presso la Sede del Servizio in regime di DOT, con la puntuale sorveglianza di ogni evento avverso, gestendo al meglio il coordinamento tra i diversi specialisti afferenti (**Figura 3**).

Figura 3 **La centralità del Ser.D**

Nel nostro paese emerge un nuovo modello di cura integrato, in cui il Ser.D ha un ruolo centrale nei controlli sierologici, nella scelta dei candidati alle terapie e nella gestione della terapia

Nel 2010 sono state approvate dal Consiglio Superiore della Sanità le Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti (*25*): per facilitare l'accesso alle terapie per le patologie infettive, aumentare l'aderenza ai trattamenti e ridurre il drop-out legato all'invio ai reparti di Malattie Infettive, è prevista l'organizzazione all'interno dei Ser.D di Unità Operative Specifiche (UOS), per la gestione delle malattie infettive correlate (HIV, HBV, HCV, TB e MTS), anche in collaborazione con i reparti di Malattie Infettive viciniori.

Secondo questo modello, peraltro già adottato da anni nella ASL di Milano Sud, la decisione di effettuare il trattamento viene assunta congiuntamente dallo specialista e dai medici del Ser.D. Il paziente può essere trattato nel Ser.D, dagli operatori in stretto contatto con il centro specialistico di riferimento.

Questo modello multidisciplinare ed integrato, esteso ad un più ampio ambito territoriale, permetterebbe di affrontare e superare se non tutte, molte delle problematiche strutturali ed operative che limitano l'accesso al test, ritardano il referral e impediscono l'accesso alla terapia antivirale.

I modelli di presa in carico per il consumatore di sostanze con HCV

Marco Riglietta

L'obiettivo di eradicare la malattia da HCV può essere ottenuto cercando di raggiungere e trattare la popolazione tossicodipendente che rappresenta il serbatoio dell'infezione da HCV.

Nella *mission* del servizio delle Dipendenze dell'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo sono contemplati gli "interventi di profilassi, screening e follow-up delle patologie correlate internistiche ed infettivologiche" (*1*), già peraltro compresi nel D.P.R., testo coordinato 09/10/1990 n° 309, il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, che ha sancito la nascita dei Ser.D (*2*).

Come all'epoca dell'epidemia di HIV, anche oggi alla luce della possibilità di riuscire ad eliminare l'infezione da HCV nei PWID, è fondamentale un coinvolgimento diretto ed importante dei servizi nei diversi momenti di screening, referral, trattamento e riduzione del danno.

All'ASST Papa Giovanni XXIII afferisce una popolazione di 350.000 abitanti; nel 2017 i tossicodipendenti in carico (dato al 31/8) sono stati 1038, di cui 174 nuovi, con una prevalenza pari a 29,6 su 10.000 abitanti, più alta rispetto a quella regionale (21,8/27,4) ed italiana (24) (*3*) (**Figura 1**).

Rispetto alle modalità di utilizzo, l'analisi delle persone che consumano sostanze dimostra sicuramente una forte percentuale di soggetti che hanno un comportamento di poliabuso. Il riconoscimento della centralità di un corretto screening infettivologico nei PWID emerge dal Protocollo diagnostico: nella fase di accoglienza tutti i pazienti che accedono al Ser.D ricevono uno screening che prevede una serie di esami ematochimici per valutare i marcatori dell'abuso alcolico, lo stato di salute, lo screening delle patologie infettivologiche (**Figura 2**).

In provincia di Bergamo è stata avviata di recente

Nella ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo (20% HCV-positivi tra gli utenti del Ser.D), in fase di accoglienza è attivo un approfondito screening infettivologico

Figura 1 **Il consumo di sostanze - dati ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo 2017**

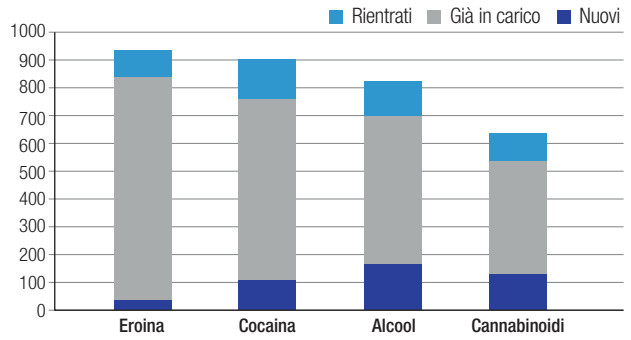


Figura 2 **Protocollo diagnostico**

ASL DI BERGAMO | ISTRUZIONE OPERATIVA | IO3D30/4 | Pag 5 / 11

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

5.2 Esami ematochimici e altro

L'esecuzione del prelievo di sangue ha lo scopo di valutare le condizioni generale di salute del sogetto, di evidenziare gli indicatori relativi al consumo eccessivo di alcol e di screening delle principali patologie infettive che si correlano sia ai comportamenti a rischio di tipo iniettivo che a trasmissione sessuale che con una maggior frequenza colpiscono la popolazione che fa uso di sostanze psicoattive.

Al primo ingresso andranno effettuati:

Emocromo completo	Glicemia	Azotemia
Creatininemia	Acido urico	Colesterolo totale
Trigliceridi	Bilirubina totale e frazionata	ALT
AST	γGT	ELF
Elettroliti	Esame urine completo	CDT
HIV Ab	HBsAg	HBsAb
HCV Ab	TPHA	VDRL
Mantoux		

la revisione del Percorso Diagnostico-Terapeutico per la diagnosi e gestione dei pazienti affetti da epatopatia cronica per i Medici di Medicina Generale, ed è stato ritenuto indispensabile "concordare un percorso per promuovere e incentivare lo screening delle epatopatie nei soggetti in trattamento presso i Servizi per le Dipendenze (Ser.D) e un accesso precoce e semplificato ai centri epatologici. Obiettivo prioritario è quello di facilitare il "linkage to care", favorire cioè l'aggancio con la popolazione per lo screening e la terapia dell'infezione da HCV". Viene in tal modo sottolineato l'obiettivo, per ottenere il quale si possono prevedere percorsi diversi, permettendo ad alcuni pazienti di seguire percorsi facilitati e personalizzati (ad esempio i professionisti del Ser.D fissano l'appuntamento già nell'ambulatorio di Epatologia, o l'epatologo visita il soggetto nel Ser.D).

La nuova flow chart diagnostico-terapeutica prevede l'inquadramento del soggetto mediante anamnesi e identificazione dei fattori di rischio, esame obiettivo ed esecuzione degli esami ematochimici e sierologici secondo il protocollo, ecografia e fibroscan, fino all'invio allo specialista infettivologo ed epatologo (**Figura 3**).

La situazione dei Ser.D in Italia

Dopo il boom dell'epidemia HIV dei primi anni '90, abbiamo assistito ad una progressiva riduzione dell'attenzione nei confronti delle malattie infettive in termini di prevenzione e testing. Va tenuto in considerazione l'aumento progressivo dei carichi di lavoro per i Ser.D che, nati per gestire il consumo di eroina, negli anni successivi sono stati coinvolti nella gestione del "boom" del consumo di cocaina, dell'alcol, del gioco d'azzardo, e dall'incremento degli interventi di prevenzione a fronte di una sostanziale riduzione degli organici. Secondo la relazione al Parlamento nel 2016 i Servizi hanno avuto in carico 143.271 utenti, ma si stima siano circa il doppio i consumatori non in carico, che avrebbero necessità di un trattamento (*3*).

Per facilitare il linkage to care, il nuovo percorso diagnostico-terapeutico della AAST bergamasca prevede percorsi facilitati sulle esigenze dei PWID

La crisi generale della Sanità ha pesantemente e negativamente condizionato la cura di questi soggetti e le attività di prevenzione delle dipendenze: la carenza di risorse si manifesta con un insufficiente numero di operatori, con strutture a volte fatiscenti, con una mancanza di ricambio generazionale degli operatori, con l'impossibilità di soddisfare i bisogni degli utenti. Esistono anche importanti differenze regionali, legate a scelte spesso incomprensibili: lo stesso paziente può quindi ricevere un programma terapeutico diverso, troppo diverso a volte, a seconda del Ser.D e della regione dove si fa curare.

Secondo la relazione al Parlamento, nel 2016 in Italia sono stati testati per il virus HCV 28.197 assistiti dei Ser.D, solo il 20,5% del totale dei soggetti trattati, quote che risulta pari al 27% tra i PWID. Per il 9% degli utenti in trattamento, cioè 12.380 soggetti, il test è risultato positivo, mostrando un'importante variabilità territoriale: la proporzione di utenti positivi per il virus HCV è compresa tra lo 0,4% e il 36,6% (**Figura 4**).

Focalizzando l'attenzione sui soggetti che usano eroina e/o cocaina per via iniettiva, si osserva che le percentuali dei soggetti sottoposti al test per

Figura 3 **PDT in revisione**

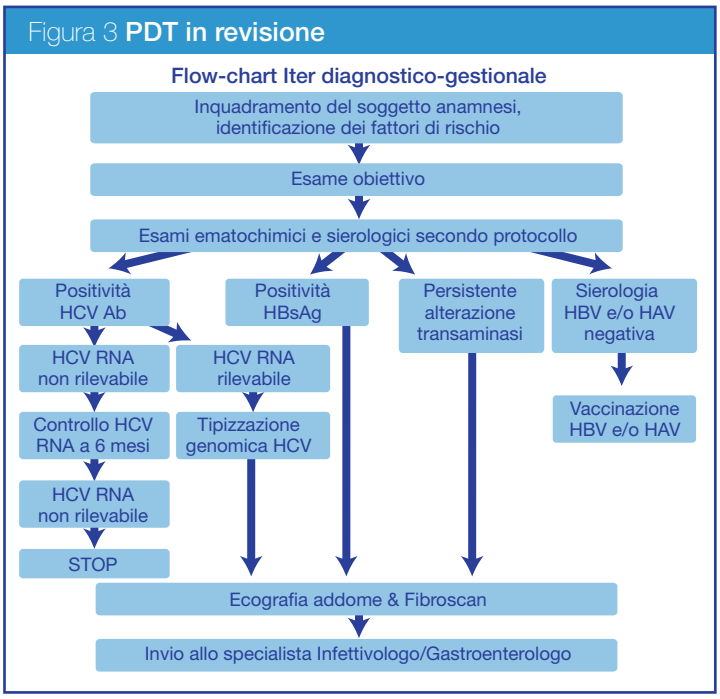
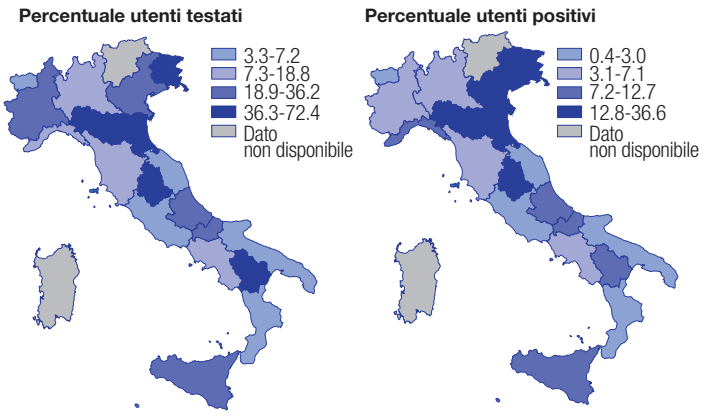


Figura 4 **Diffusione del test per HCV**



Per la Regione Trentino Alto Adige le percentuali riguardano solo la PA di Bolzano

Relazione al Parlamento 2017

Figura 5 **Risultati dello screening infettivologico**

GEDI laboratorio	TEST EFFETTUATI	POSITIVI	
HIV 2017	72	0	0,00%
HCV 2017	**105**	**22**	**20,95%**
HBsAg 2017	63	0	0,00%
GEDI prese in carico	**2016**	**2017***	
TD nuovi	184	123	
TD in carico	1031	965	

Sistema gestionale GEDI – ASST PG23. Dato 2017 al 31/8

Da sottolineare in questo percorso la centralità del Ser.D, che mantiene la gestione delle diverse attività terapeutiche e di riduzione del danno

HCV si aggirano intorno al 28% per eroina e al 30% per cocaina (*3*).

L'esperienza di Bergamo

A livello locale, i dati raccolti nel 2017 su 123 nuovi pazienti PWID, mostrano che 105 hanno eseguito il test per HCV, riscontrando positività nel 20% (**Figura 5**). Tra gli elementi positivi che caratterizzano il Ser.D di Bergamo, l'aver mantenuto l'attività in tutti gli ambiti indicati dal DPR 309/90 come ad esempio l'esecuzione dei prelievi ematici, le ottime relazioni con i colleghi ospedalieri di Malattie Infettive, fin dall'epidemia di HIV negli anni '90, e con gli epatologi della Gastroenterologia (consulenze per pazienti in attesa di trapianto), la forte attenzione agli interventi di riduzione del danno (in collaborazione con il privato accreditato).

Riflessioni operative

Per raggiungere l'obiettivo di eliminazione di HCV nei PWID è indispensabile pensare ad azioni su più fronti:

- Motivare il personale e sensibilizzare tutti gli operatori che lavorano nel campo delle dipendenze (non solo Ser.D, ma anche, ad esempio, le comunità terapeutiche) all'impatto delle malattie infettive.
- Facilitare percorsi per i pazienti (linkage to care), piuttosto che la messa a punto di modelli gestionali di riferimento unici, poco adatti alle esigenze degli utenti e alle realtà territoriali.
- Combattere lo stigma nei confronti dei PWID da parte di alcuni centri prescrittori (l'uso di sostanze non pregiudica l'efficacia delle terapie), inoltre una forte attenzione alla relazione tra terapeuta e paziente è propria ancora solo dei Ser.D.
- Superare l'errore ideologico di considerare a rischio solo i consumatori per via iniettiva: l'uso promiscuo di materiale da inalazione (es. cocaina) comporta un rischio infettivo presente.
- Considerare come pericolosi tutti i comportamenti di uso di sostanze, in primis l'alcol, perché favoriscono lo sviluppo di comportamenti a rischio.
- Favorire un intervento psicoeducativo all'interno dei servizi sulla sicurezza delle nuove terapie.
- Incoraggiare tra la popolazione di tossicodipendenti un lavoro di *peer-education*, già peraltro vincente nella riduzione del danno.
- Incrementare lo screening, in una logica proattiva, presso tutte le strutture sociosanitarie (comprese quelle della grave marginalità o gli interventi nei locali del divertimento notturno etc.).
- Infine, ma non in ordine di importanza, favorire la compliance alla terapia, anche utilizzando la rete di supporto sociale soprattutto nei casi di persone in condizioni di grave marginalità.

Il modello integrato di Trieste

Roberta Balestra, Mirko Santi

Data la notevole discrepanza tra i dati di prevalenza di HCV nella popolazione generale e nei soggetti PWID, si può affermare che curare l'infezione da HCV in questi ultimi rappresenta oggi un obiettivo di sanità pubblica.

Per garantire questo obiettivo, è necessario mettere a punto un modello di trattamento specifico, poiché nei Servizi per le dipendenze il testing rappresenta oggi una importante criticità: per il Dipartimento Politiche Antidroga la percentuale nazionale media di utenti sottoposti a screening è solo pari ad un terzo degli utenti testabili ed in carico.

Alcune regioni si sono mosse per affrontare queste criticità; la Regione Friuli Venezia Giulia già nel 2014 ha realizzato il progetto "*PIT - Uso di sostanze e patologie correlate: Percorsi, Identificazione e Testing*"; è stato approvato un Protocollo regionale che traccia le procedure per uniformare l'offerta dei test e per definire un percorso diagnostico condiviso.

L'obiettivo è l'aumento progressivo dell'offerta di testing per HIV, HBV e HCV nei consumatori seguiti dai Ser.D della regione, anche attraverso l'analisi e la riprogettazione dei modelli di presa in carico.

L'esperienza di Trieste

Dopo l'emergenza AIDS, il Dipartimento delle Dipendenze (DD) di Trieste ha iniziato già nel 1985 l'attività di screening *on site*, in collaborazione con il reparto di Infettivologia. Negli anni è stata regolarmente sviluppata l'organizzazione di questa attività (considerata come parte strategica dell'offerta di cura), con un progressivo aumento dell'attenzione verso le epatiti virali, che rappresentano un grave problema di salute, curabile grazie alle recenti conoscenze scientifiche e all'efficacia dei nuovi farmaci antivirali. All'interno del Dipartimento di Trieste viene attualmente offerto un servizio di prevenzione, monitoraggio, cura e follow-up dell'infezione da HCV, caratterizzato da un approccio facilitante e pro-attivo e da azioni specifiche all'interno della presa in carico globale (linkage to care), per evitare drop-out, favorire il rispetto delle prescrizioni e prevenire l'instaurarsi di resistenze virali.

Una volta al mese l'infettivologo è presente al Servizio per le valutazioni cliniche programmate; l'équipe dello screening assicura l'effettuazione degli esami preparatori necessari, in un'ottica di maggiore efficacia ed efficienza nell'utilizzo delle risorse e del tempo.

La collaborazione con gli infettivologi ha avuto nel tempo un'evoluzione molto positiva; l'introduzione nella clinica dei farmaci DAA ha rappresentato una tappa fondamentale per migliorare ulteriormente il percorso di continuità assistenziale.

Fino al 2015, infatti, la terapia antivirale veniva gestita direttamente dalla S.C. di Malattie Infettive, con un risultato non soddisfacente a causa di molti *drop-out,* della frammentarietà e complessità del percorso e della difficile gestione della relazione terapeutica con il paziente tossicodipendente. Nel 2015 è stato formalizzato il protocollo "Gestione

Nel modello integrato vengono promossi interventi specifici per aumentare l'aderenza e prevenire i drop out

Figura 1 **Gestione dei protocolli terapeutici con DAA nel Servizio per le Dipendenze di Trieste**

	Attività gestita dall'équipe del DD presso l'ambulatorio di screening, in integrazione con gli Infettivologi
Pre-trattamento	valutazione congiunta multiprofessionale DD/Malattie infettive prima dell'inserimento del paziente nel protocollo terapeutico farmacologico; in questa fase vengono approfonditi con la persona lo schema farmacologico, l'impegno richiesto, le ricadute attese, gli eventuali effetti collaterali, l'importanza del monitoraggio ematochimico in itinere
	counseling mirato a rafforzare la motivazione al trattamento, l'aderenza e la regolarità alle cure nel lungo termine, l'astinenza da sostanze stupefacenti e alcol, la prevenzione di CAR per le reinfezioni
	individuazione e coinvolgimento dell'eventuale care giver del paziente
In corso di terapia	prescrizione del piano terapeutico DAA da parte dell'infettivologo con valutazione clinica del paziente presso l'ambulatorio di screening DD
	supervisione delle terapie farmacologiche da parte del team del servizio di screening. si verifica la capacità della persona di autogestire la terapia e di seguire con correttezza lo schema terapeutico; in particolare, a seconda del livello di autonomia del soggetto di autogestirsi, si può prevedere di: • assicurare telefonate e/o messaggi di remind per l'assunzione della terapia affidata dal reparto di Malattie Infettive; • ritirare il farmaco in Farmacia ospedaliera e somministrarlo giornalmente o bisettimanalmente presso l'ambulatorio Ser.D, per evitare l'affido della terapia nei casi di pazienti non autonomi (DOT - Daily Observed Therapy)
	programmazione e esecuzione dei controlli ematochimici presso l'ambulatorio di screening del DD secondo lo schema previsto dalle linee guida nazionali; in casi particolari viene garantita la prestazione a domicilio. Gli esiti di tali controlli vengono approfonditi con l'infettivologo, per le indicazioni di merito
	counselling motivazionale di rinforzo e monitoraggio tossicologico ed alcologico
Post-trattamento	follow-up sierologico (HCV RNA quantitativo) e clinico per monitorare eventuale reinfezioni la durata di tale fase è di 1 anno
	counselling mirato a rafforzare i comportamenti protettivi e prevenire eventuali comportamenti a rischio e reinfezione

Nel modello di Trieste centrale è il counselling pre e post test, con consegna personale del referto: in caso di positività, si attiva il protocollo con le Malattie Infettive, con gestione on site del percorso diagnostico e terapeutico specialistico

dei percorsi di continuità assistenziale fra la SC Malattie Infettive e la SC Dipendenze da sostanze illegali".

Il modello

Nasce dalla esigenza di gestire in modo più efficace le diverse fasi di cura, comprese quelle della prescrizione, somministrazione e monitoraggio delle terapie farmacologiche, realizzate in accordo con gli infettivologi. Il modello integrato messo a punto a Trieste è reso efficace da una serie di "ingredienti" organizzativi e funzionali, individuati a partire da alcune caratteristiche peculiari del target, con l'obiettivo di facilitare al massimo l'accesso e l'adesione al protocollo di cura. L'ambulatorio di screening è collocato accanto a quello per la gestione delle terapie sostitutive ed è aperto ogni mattina, proprio per assicurare il testing programmato ma anche quello "estemporaneo", fatto fuori appuntamento, ai pazienti che si fanno invogliare dalla messa a disposizione in tempo reale della prestazione sanitaria. L'approccio del personale è pro-attivo, il test è offerto a tutti, in modo gratuito, senza impegnativa medica, nel rispetto dell'anonimato. L'équipe è selezionata e formata ad hoc ed è in grado di gestire problematiche complesse, che potrebbero interferire con la compliance, quali la comorbilità psichiatrica, il disagio psicosociale, il pregiudizio/paura, gli accessi venosi difficoltosi, la presenza di lesioni cutanee profonde.... Figure chiave sono gli infermieri, che giocano un ruolo fondamentale nella relazione fiduciaria e confidenziale, nelle attività di supporto personalizzato.

Centrali sono il *counselling* pre e post-test, con consegna personale del referto: in caso di positività, si attiva il protocollo congiunto con le Malattie Infettive (gestione *on site* del percorso diagnostico e di valutazione specialistica) (**Figura 1**).

La gestione della terapia con DAA viene fatta in accordo con l'infettivologo, in base alla situazione della problematica di dipendenza ed al livello di autonomia della persona (range di opzioni che va dalla somministrazione diretta e controllata all'affido per periodi di tempo diversificati). Un punto di forza è il linkage to care, in quanto vengono promossi interventi specifici per aumentare l'ade-

renza al trattamento e prevenire *drop-out*, inclusi accompagnamenti personalizzati ai centri di cura, visite domiciliari (anche tramite auto di servizio), attività di remind telefonico, supervisione dell'assunzione dei farmaci, somministrazione diretta della terapia antivirale. Il protocollo prevede tre momenti di intervento: pre, durante e post-terapia: i pazienti autonomi vengono incoraggiati a "fare da sé" e l'intervento del Sevizio riguarda la supervisione dell'assunzione della terapia, con telefonate di remind e confronti con l'infettivologo. Se il soggetto non è autonomo, la terapia viene ritirata dal Ser.D e somministrata, sulla base del piano terapeutico, in modo quotidiano o bisettimanale (DOT). Il *counselling* viene attuato prima e durante la terapia per rafforzare la motivazione del soggetto; il follow up viene garantito a conclusione del trattamento.

I dati dell'utenza

Nel 2016 i Servizi per le dipendenze delle Aziende Sanitarie regionali hanno dato risposta a quasi 10.000 persone con problematiche di dipendenza. Dal 2012 ad oggi si è osservato un miglioramento nella percentuale di utenti screenati; a Trieste la prevalenza dei soggetti testati sul totale dell'utenza si attesta oggi intorno al 75%. La **Figura 2** descrive i dati dell'utenza in carico al DD di Trieste per infezione da HCV dal 2012 al 2016. I dati di Trieste mostrano l'andamento decrementale del tasso di prevalenza di HCV tra i testati (dal 70,52% nel 2012 al 67,64% nel 2014 al 64,01% nel 2016); questo trend è forse attribuibile anche all'intensa attività svolta ed al tipo di modello adottato. L'adesione dell'utenza HCV+ all'approfondimento diagnostico (screening di secondo livello) è molto buona, pari all'89,27% dei soggetti e questo dato conferma che il paziente informato e responsabilizzato ripone una adeguata attenzione alla cura di sé. Nel 2016 il numero dei pazienti con viremia è stato di 298; di questi, quasi il 60% dei pazienti è infetto con genotipo 3. Nel 2016 l'infettivologo ha visto 222 soggetti, un dato buono ma migliorabile, poiché sarebbe auspicabile valutare tutti i soggetti con infezione attiva.

La sperimentazione con DAA

Nel 2016 è stata avviata una sperimentazione con gli infettivologi, per verificare la sostenibilità e l'esito di un percorso di cura con i farmaci DAA, inserendo in trattamento 14 persone (13 maschi e 1 femmina). Tutti i programmi sono stati portati a termine, grazie al modello di presa in carico integrata e alle attività di linkage to care, tra cui la gestione diretta e/o la supervisione della terapia farmacologica, a seconda del diverso livello di autonomia personale. Da segnalare che nessuna persona è stata esclusa dal trattamento per motivazioni legate al consumo di sostanze o alla scarsa compliance: tutti rispettavano i criteri AIFA e sono stati reclutati e trattati. A partire dai dati del 2016, la cascade of

Grazie al protocollo regionale, dal 2012 ad oggi è aumentata la prevalenza dei soggetti testati al 75%, l'adesione allo screening con HCV RNA è molto alta, pari all'89%

Figura 2 **Dati dell'utenza in carico per infezione da HCV nel periodo 2012-2016**

	2012	2013	2014	2015	2016
N° Utenti tossicodipendenti in carico	873	882	892	907	998
N° Utenti screenati per HCV	648	684	717	721	728
% Utenti screenati	74,23	77,55	80,38	79,49	72,95
N° Utenti HCV positivi	457	471	485	470	466
% Utenti positivi al test HCV	70,52	68,86	67,64	65,19	64,01
N° Utenti HCV positivi con test HCV RNA	423	432	436	427	416
% utenti positivi con test HCV RNA	92,56	91,72	89,90	90,85	89,27
N° Utenti con viremia	301	311	313	305	298
% HCV positivi con viremia	65,86	66,03	64,54	64,89	63,95
N° Utenti viremici visitati dall'infettivologo	106	137	225	263	222
% Utenti viremici visitati dall'infettivologo	35,22	44,05	71,88	86,23	74,50

Figura 3 **Percorso a cascata della presa in carico nel 2016**

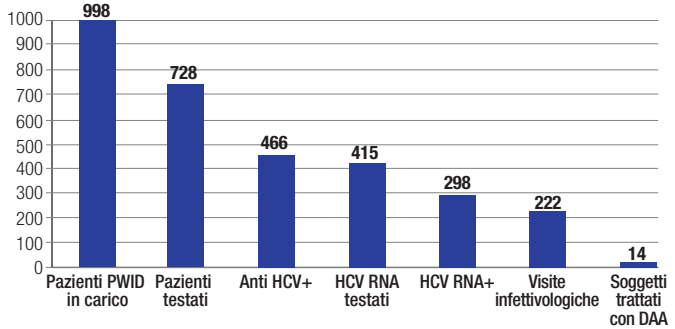


Figura 4 **Punti di forza del modello integrato per il trattamento del consumatore di sostanze con infezione da HCV**

Utenza	• Semplificazione dell'accesso • Supporto personalizzato in tutte le fasi del percorso • Attenzione alla tutela della privacy (anonimato e prestazioni in sede) • Continuità assistenziale con gli altri servizi coinvolti • Linguaggio chiaro e fruibile dalla persona • Relazione fiduciaria e case management • Gestione della terapia personalizzata, in base al livello di autonomia della persona (prevenzione drop out)
Professionisti	• Lavoro d'équipe e professionisti dedicati nel servizio di screening • Formazione specifica teorico-pratica e aggiornamento continuo • Competenze certificate sul counseling • Riconoscimento delle aree di autonomia e responsabilità professionale, con particolare valorizzazione delle professioni sanitarie e degli approcci proattivi ed innovativi • Integrazione tra professionisti e servizi coinvolti nel percorso (anche del privato sociale) • Strumenti di lavoro, di monitoraggio e di valutazione condivisi e tarati ad hoc
Organizzazione	• Cura massima della logistica, degli aspetti ambientali e del setting, della strumentazione e materiale d'uso • Apertura del servizio in orari facilitanti l'accesso del target, con semplificazione burocratica • Investimento culturale su un approccio proattivo ed innovativo (all'interno del servizio e verso l'esterno) • Proattività nello sviluppo di percorsi e procedure condivise con altri specialisti • Flessibilità organizzativa (es. gestione diretta di farmaci DAA) • Raccolta dati di attività e report periodici per tutta l'équipe del servizio • «Manutenzione» della rete e delle partnership sociosanitarie • Senso di responsabilità nell'utilizzo appropriato delle risorse a disposizione, es. nuovi farmaci (educazione del paziente)

Buoni i risultati sulla sostenibilità e l'esito del percorso di cura sperimentale con DAA, che ha coinvolto 26 soggetti con diversi livelli di autonomia

care è simile a quella di altre esperienze (**Figura 3**). Il report al 30/09/17 registra 26 soggetti totali trattati (trattamento in corso o concluso e in fase di follow-up):

- 4 soggetti autonomi, con buona compliance al trattamento: il Centro Studi Fegato ha predisposto il piano terapeutico e la Farmacia ospedaliera ha consegnato il farmaco per 28 giorni;
- 8 soggetti con livelli di autonomia media: la S.C. Malattie Infettive ha predisposto il piano terapeutico e consegnato il farmaco per 7 o 28 giorni;
- 14 soggetti con livelli di autonomia bassi e scarsa compliance: la S.C. Malattie Infettive ha predisposto il piano terapeutico e il personale del DD ha assicurato la somministrazione diretta del farmaco quotidiana o bisettimanale. Il maggior carico di lavoro per il Servizio delle dipendenze si ha ovviamente nel terzo gruppo di soggetti e, quindi, l'avvio della terapia va attentamente programmato con lo specialista.

I primi risultati sulla sostenibilità e l'esito di un percorso di cura con farmaci DAA in un servizio per le dipendenze sono quindi incoraggianti; essenziale risulta l'adozione di un modello di presa in carico integrato con gli infettivologi, basato su un approccio proattivo di linkage to care, che semplifica l'accesso e la ritenuta in trattamento, previene i drop out e il rischio di reinfezioni. In questo modello ha un ruolo fondamentale il personale infermieristico deputato alla gestione dell'ambulatorio di screening, che è co-protagonista col paziente della relazione fiduciaria motivante (**Figura 4**).

Segnaliamo, infine, alcune criticità: dovrebbe essere incrementato il tempo dedicato dall'infettivologo alla valutazione dei soggetti con viremia; il numero di soggetti avviati a terapia è minore di quello dei soggetti eleggibili al trattamento (vincoli gestionali, economici…); il numero massimo di persone ad alta intensità assistenziale contemporaneamente in trattamento con DAA a Trieste non può superare le 8 unità (soggetti con livelli di autonomia bassi e scarsa compliance); la lista di attesa per elastografia epatica rappresenta oggi una "strozzatura" nel percorso.

In tema di formazione congiunta, vanno infine promosse le competenze conoscitive specialistiche necessarie a realizzare una presa in carico integrata ed efficace (maggior accesso alle terapie, prevenzione dei drop out, prevenzione delle reinfezioni).

L'infezione da HCV nelle persone detenute: epidemiologia e modalità di presa in carico

Sergio Babudieri

Le malattie infettive, in particolare i virus a trasmissione ematica e sessuale, tra cui HCV, sono ampiamente rappresentate nei 190 Istituti del Sistema Penitenziario Italiano dove, nel 2016, sono transitate 100.096 persone, di cui 5.496 donne (5,5%), e 38.442 stranieri (38,4%). Un detenuto su tre viene arrestato per reati connessi agli stupefacenti, i condannati definiti sono il 65%.

La popolazione carceraria è gravata da alti tassi di HCV-positività (stimata tra il 20 ed il 40%), per la presenza di stili di vita sociali familiari preesistenti che si sommano alle problematiche specifiche della detenzione (tatuaggi, sovraffollamento, colluttazioni, rapporti sessuali promiscui, scambio di siringhe). Essere PWID rappresenta il principale fattore di rischio per HCV: moltissimi PWID continuano a consumare sostanze durante la detenzione. Il carcere è un setting concentratore di patologie, sociali ma anche mediche (psichiatriche, metaboliche, cardiovascolari, neoplastiche, e soprattutto infettive) e per questo rappresenta un osservatorio straordinario per riuscire ad intercettare i soggetti portatori di patologie infettive, per renderli consapevoli del loro stato sierologico e per trattarli (**Figura 1**).

Come anche rilevato nelle linee guida WHO (*1*), è imprescindibile garantire la protezione dei diritti umani e l'accesso alla cura, rispettando la condizione di vulnerabilità dei soggetti HCV-infetti, spesso appartenenti a gruppi marginali, fragili, con basso stato socio-economico, consumatori di sostanze o detenuti. L'accesso al test è fondamentale in questo ambito. Di recente, il Comitato Nazionale di Bioetica ha rilevato che le indagini nazionali sullo stato di salute della popolazione generale, come quelle ISTAT, non includono quasi mai le persone detenute, sottolineando invece il valore della prevenzione per la tutela della salute dei detenuti e auspicando che venga fatto il possibile per assicurare ai detenuti e alle detenute un ambiente rispettoso dei diritti e dei principi di umanità (2). Ne consegue che i dati sullo screening dell'infezione da HCV in carcere possano solo essere stimati, perché provengono da studi spontanei, condotti generalmente da associati alla Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria-ONLUS. Si ipotizza la presenza di 25-30.000 persone con HCV annualmente in transito negli istituti penitenziari italiani.

Per gestire una così consistente massa di pazienti, appare innanzitutto necessario superare gli ostacoli alla buona pratica clinica ancora ampiamente diffusi all'interno dell'ambiente penitenzia-

Essere PWID rappresenta il principale fattore di rischio per HCV in carcere

Figura 1 **Carcere: concentratore di patologia**

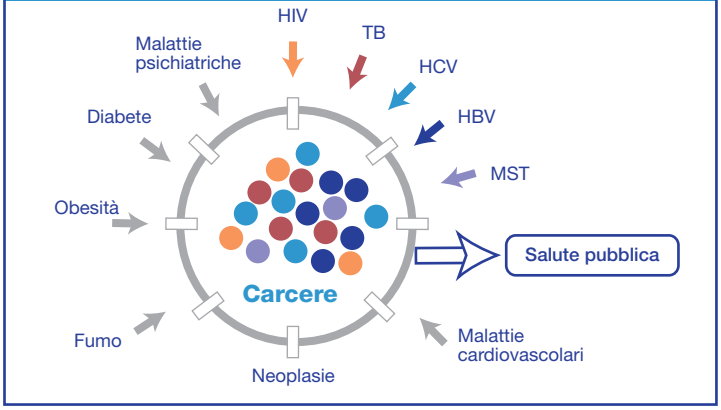
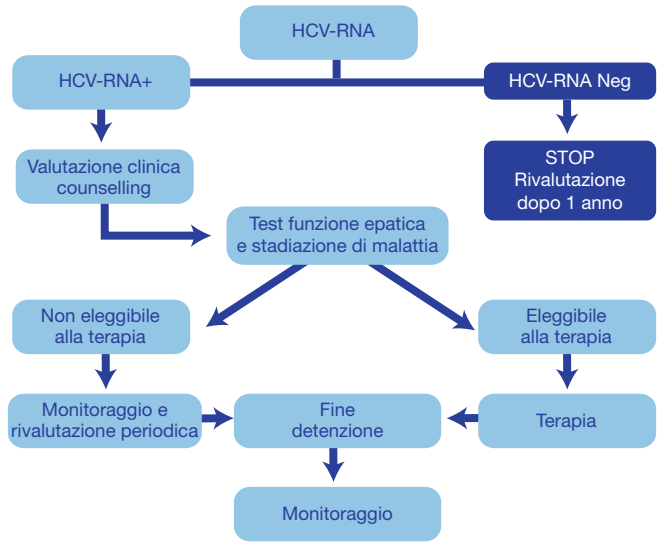


Figura 2 **Fattori che possono ostacolare la buona pratica clinica in carcere**

Strutturali
• Inadeguatezza – vetustà • Sovraffolamento
Ambientali
• Spostamenti – punizioni – trasferimenti • Conflittualità
Organizzativi
• Comprensione dei problemi da parte delle ASL • Interni agli Istituti - rapporti area medica – Polizia Penitenziaria - approvvigionamento dei farmaci
Personali
• Comportamenti conflittuali • Comportamenti autolesionisti • Assunzione cronica di farmaci (metadone, benzodiazepine, neurolettici)

Figura 3 **Flow-chart per la diagnosi ed il trattamento dei pazienti HCV+ detenuti**



Ranieri R. Infection 2017

Obiettivo prioritario è diagnosticare e trattare tutti i soggetti con epatite C per interrompere la trasmissione del virus

rio. Infatti, siamo oggi in un momento molto importante della storia dell'epatite C, caratterizzato dalla disponibilità di farmaci anti-HCV altamente efficaci che permettono di ottenere la guarigione nella stragrande maggioranza dei soggetti trattati. Obiettivo prioritario diventa quindi diagnosticare e trattare tutti i soggetti con epatite C ed interrompere la catena di trasmissione del virus HCV. A questo fine occorre individuare le sottopopolazioni dove l'infezione si concentra e dove la trasmissione di HCV può essere più frequente o probabile in base ai comportamenti a rischio messi in atto, come avviene nei pazienti-detenuti. Promuovere la consapevolezza è il primo passo verso la cura: il programma di educazione sanitaria "*La Salute non Conosce Confini*", che prevedeva la presenza in carcere di un *peer-educator* sieropositivo ex-detenuto, ha mostrato che la conoscenza del proprio stato sierologico è particolarmente alta tra i soggetti anti-HCV+, ma non lo è per altre patologie quali TB e lue (*3*). In letteratura il tasso di trasmissione di HCV è circa 6 volte più elevato nelle persone inconsapevoli (*4-5*).

Tuttavia, l'ambiente carcerario presenta alcune peculiarità che possono determinare difficoltà, criticità o veri e propri ostacoli ad una buona pratica clinica come quella svolta con i soggetti in libertà, e che se possibile vanno affrontate e gestite (*6*) (**Figura 2**).

Di recente la SIMSPe ha fornito una serie di specifiche raccomandazioni su screening, stadiazione e trattamento dell'epatite C (**Figura 3**), e su screening e gestione di comorbidità che possono, direttamente o indirettamente, impattare sulla gestione dell'epatite C (*6*).

La fattibilità della terapia anti-HCV in carcere

Ma quanto è realistico l'obiettivo del trattamento per tutti i detenuti? Secondo SIMSPe, sugli oltre 100.000 detenuti che transitano annualmente negli Istituti Penitenziari italiani, circa 30.000 sono HCV-infetti, di questi il 20% è noto, il 5% viene realmente valutato e solo lo 0.9% ha fino ad oggi ricevuto il trattamento. I dati ufficiali del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria indicano che la popolazione detenuta è giovane, con meno di 40 anni rispettivamente nel 51% degli italiani e nel 73% degli stranieri. Come emerge da dati raccolti su una coorte limitata di persone detenute nel 2014 (n=137 detenuti HCV-Ab+), non hanno eseguito lo screening anti-HCV di secondo livello il 7,9%, la maggioranza (56%) pre-

sentava uno stadio di fibrosi F0-1, il 33% F2-3 e l'11% F4. Il 29,1% sono risultati HCV-RNA undetectable, il 27,8% aveva genotipo 3. Utilizzando lo score FIB-4, è stata riscontrata una correlazione importante tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile e l'età; inoltre sotto i 40 anni il 69% era F0-1, mentre tra i pazienti >40 anni il 37% era F2-3.

I dati relativi al trattamento di 142 pazienti in 25 Istituti Penitenziari mostrano la fattibilità della terapia con DAA tra i detenuti: la terapia risulta efficace tanto quanto quella eseguita in libertà (SVR12 nel 90,1% con il 7,3% perso al monitoraggio post-terapia dopo HCV-RNA undetectable a fine terapia) e la possibilità di attuare la terapia in questo setting è cruciale per la riduzione della circolazione di HCV (**Figura 4**).

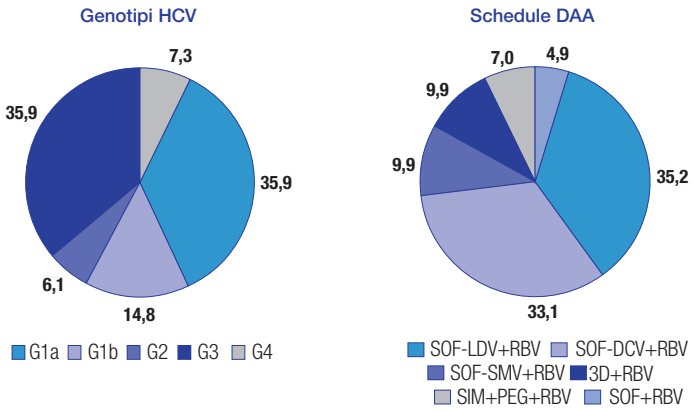
Il fatto che i pazienti fossero in stadio avanzato di malattia (76% cirrotici, 14% coinfetti, solo 7 avevano AST/ALT normali, l'HCV RNA basale era pari a 2,3 x 10^6) fa prevedere risultati ancora più importanti con l'allargamento del trattamento alla popolazione detenuta HCV-infetta, costituita per lo più da soggetti giovani e in stadio non avanzato di malattia (*7*).

Il percorso che porta il paziente-detenuto ad intraprendere una terapia anti-HCV, deve iniziare dalla presa in carico da parte dei sanitari che operano all'interno di ogni singolo Istituto Penitenziario e prosegue con la diagnosi, la stadiazione di malattia, la preparazione di un percorso terapeutico, la prescrizione e la dispensazione della terapia, il monitoraggio della terapia ed il follow up post-terapia. Per questo motivo va attuata una gestione interdisciplinare dell'infezione da HCV in carcere, con il coinvolgimento di tutti gli attori (**Figura 5**).

Un momento particolarmente critico della *cascade of care* in carcere è la stadiazione di malattia, per numerosi motivi non tutti gli Istituti Penitenziari riescono, infatti, a garantire rapidamente le prestazioni diagnostiche per la diagnosi di malattia e l'inizio della terapia antivirale.

Le interruzioni del trattamento anti-HCV possono essere correlate a fattori istituzionali come i trasferimenti, le scarcerazioni e le carcerazioni (per chi assumeva la terapia in libertà) e, se non prevenute o precocemente gestite, possono indurre fallimenti terapeutici e comparsa di resistenze ai farmaci anti-HCV.

Figura 4 **DAA in pazienti detenuti 2015 – 16**



Pontali E, ICAR 2017 OC23

Figura 5 **Gestione interdisciplinare dell'infezione da HCV in carcere**

- Magistrato di Sorveglianza
- Direttore Istituto
- Responsabile Sanità Penitenziaria ASL
- Medico PRAP
- Comandante Polizia Penitenziaria
- Garante dei Detenuti locale
- Consulente Infettivologo Penitenziario
- Dirigente Sanitario Penitenziario
- Responsabile Servizio Farmacia ASL
- Coordinatore Area Trattamentale
- Coordinatore Infermieristico
- Direttore UO Malattie Infettive locale
- Medico SERD Penitenziario
- Medici e Infermieri di sezione
- Psicologi
- Educatori
- Agenti Polizia Penitenziaria
- Mediatori Culturali

Anche un breve periodo di detenzione può essere sufficiente per eradicare HCV e impedirne la trasmissione al ritorno in libertà

Conclusioni

I nuovi DAA anti-HCV pangenotipici, ad elevata efficacia e di breve durata, appaiono ideali e fattibili per i pazienti detenuti; malgrado le difficoltà logistiche ed organizzative frequenti in carcere, anche un breve periodo di detenzione può essere sufficiente per eradicare HCV ed impedirne la trasmissione al ritorno in libertà. Indispensabili in questo senso la rapidità della diagnosi, la valutazione di eleggibilità al trattamento e la tempestività nel reperire i farmaci.

L’accesso alle cure per l’epatite C nelle popolazioni speciali e non solo: il punto di vista dei pazienti

Ivan Gardini

Marzo 2017: l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ridefinito i criteri di trattamento per la terapia dell’epatite C, estendendo a tutti i pazienti l’accesso ai nuovi DAA. Gli obiettivi principali del piano di eradicazione illustrati più volte dal DG AIFA M. Melazzini, prevede di trattare 80.000 pazienti all’anno - con un incremento di circa 50.000 terapie rispetto al 2016 – ed auspicabilmente di implementare il numero di Centri regionali abilitati alla prescrizione, passando da 226 a 273.

Se oggi però analizziamo i dati relativi ai trattamenti effettuati non possiamo che notare di essere ancora lontani dal target mensile necessario al raggiungimento degli 80.000/anno, e, per quanto riguarda i centri prescrittori, osserviamo che da Marzo 2017 ad oggi sono state abilitate soltanto 11 nuove strutture invece di 47, ovvero 15 reparti.

Analizzando i documenti tecnici ed i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) reperibili ed emanati sinora delle Regioni, si osserva una situazione generale piuttosto disomogenea sull’offerta terapeutica, da cui risulta una programmazione diagnostico-terapeutica incompleta per la presa in carico e cura di tutti i pazienti diagnosticati, con particolare riferimento alle cosiddette “popolazioni speciali” (consumatori di droghe endovena/ terapia sostitutiva e detenuti).

Dall’analisi comparativa di documenti pubblici regionali (PDTA e documenti tecnici sulle epatiti) emerge, infatti, l’assenza di riferimenti espliciti al piano di eliminazione annunciato dall’AIFA, degli obiettivi numerici sull’incremento di pazienti da avviare al trattamento e di nuove strutture da autorizzare ma, soprattutto, di attività specifiche per raggiungere e prendere in carico quei pazienti attualmente esclusi dal trattamento, soprattutto PWID e detenuti, che costituiscono il principale serbatoio di pazienti positivi ad HCV.

Allo stato attuale dei fatti non esiste, pertanto, una piena condivisione da parte delle Regioni sugli obiettivi da raggiungere e le attività necessarie per l’eliminazione dell’epatite C in 3 anni, poiché agli obiettivi annunciati dall’AIFA non è ancora seguita una programmazione attuativa completa di strategie efficaci per la presa in carico anche di quei pazienti che gravitano al di fuori dei Centri autorizzati, ad esempio Ser.D, carceri, centri ospedalieri non autorizzati, Medici di Medicina Generale, Comunità di recupero, ecc., ma che comunque hanno diritto e necessità clinica o sociale di cura pari a tutti gli altri pazienti.

È, quindi, fondamentale la creazione di un PDTA unico e nazionale, condiviso da tutte le Regioni, entro il quale siano ricomprese attività di quantificazione, individuazione e presa in carico di tutti i pazienti diagnosticati con HCV, nessuno escluso, ma anche avviare attività di screening su segmenti di popolazione ad altra prevalenza di infezione, anche attraverso un’attività di sensibilizzazione degli stakeholder coinvolti ad ogni livello.

Verso un algoritmo per il trattamento olistico del consumatore di sostanze con epatite C

Felice A. Nava

Chi si inietta regolarmente e chi occasionalmente, anche una sola volta, chi si è iniettato negli ultimi trentacinque anni, chi è in terapia sostitutiva (OST) e non si inietta più: tutte queste tipologie di consumatori di sostanze rientrano nell'eterogenea "popolazione PWID" e rappresentano il nucleo dell'epidemia di HCV in molti paesi (*1,2*).

I dati epidemiologici parlano di una stima di 6 milioni di PWID HCV+ nel mondo (*3*) su un totale di 12 milioni di consumatori di sostanze e di 3 milioni in Europa (*4*), metà dei quali non diagnosticati (*5*). Per quanto riguarda l'Italia mancano dati aggiornati e affidabili dal punto di vista metodologico ed il dato ufficiale riportato dal DPA (Dipartimento Politiche Antidroga) del 27% di PWID appare evidentemente sottostimato, tanto che lo Studio DAVIS del 2012, che ha coinvolto 543 consumatori di sostanze in 25 Ser.D (Servizi per le Dipendenze), ha rivelato una prevalenza di HCV del 63,9%, dato che lascerebbe immaginare sulla popolazione in carico presso i Ser.D l'esistenza di 90.000 pazienti HCV+ (*6*).

Con una così elevata prevalenza dell'infezione da HCV nei consumatori di sostanze, intervenire sulle popolazioni speciali e a rischio è fondamentale rispetto all'obiettivo suggerito dall'OMS di eliminare significativamente HCV entro il 2030.

Esistono sicuramente delle barriere che si frappongono a questo obiettivo, alcune delle quali ampiamente segnalate in letteratura, come quelle economiche e relative agli elevati costi dei farmaci e della presa in carico, quelle politiche rispetto alla criminalizzazione dell'uso di sostanze, quelle generate da regole di trattamento restrittive che tendono ad escludere le popolazioni speciali dai trial ed, infine, lo stigma (*10*).

L'esperienza sul campo segnala, inoltre, la presenza di altre barriere, alcune correlate allo stesso paziente, altre al personale medico, altre ancora di natura strutturale-organizzativa (**Figura 1**).

Sono ancora molti, quindi, i limiti da superare e poche le procedure e le linee guida per il trattamento dei PWID con HCV. Partendo però da quelle buone pratiche che emergono dall'esperienza attuale appaiono due modelli di riferimento: il modello collaborativo e quello integrato. Se il primo appare maggiormente indicato nei consumatori occasionali con gravità lieve/media, il secondo ri-

Intervenire sulle popolazioni speciali e a rischio come i PWID è fondamentale rispetto all'obiettivo suggerito di eliminare HCV entro il 2030

Figura 1 **Le barriere**

Correlate al Paziente	Correlate al Medico	Correlate alla Struttura
• Mancata o scarsa conoscenza sulla malattia e delle terapie • Disturbi comportamentali • Difficoltà sociali e economiche • Relazione negativa con i medici e l'équipe • Stigma • Scarsa motivazione ad essere trattato	• Scarsa conoscenza sulle nuove terapie • Preoccupazione sull'aderenza al trattamento e sulle reinfezioni • Mancanza di coordinamento tra specialisti • Mancanza di comunicazione tra specialisti	• Mancanza di risorse • Mancanza di collaborazione tra specialisti • Distanza tra i centri specialistici • Mancanza di punti prelievi tra i Ser.D. • Mancanza di procedure e linee guida

Figura 2 **La presa in carico del consumatore HCV+: le componenti**

Dillon JF, et al. Hepatol Med Policy 2016

Figura 3 **Cosa possiamo fare insieme?**

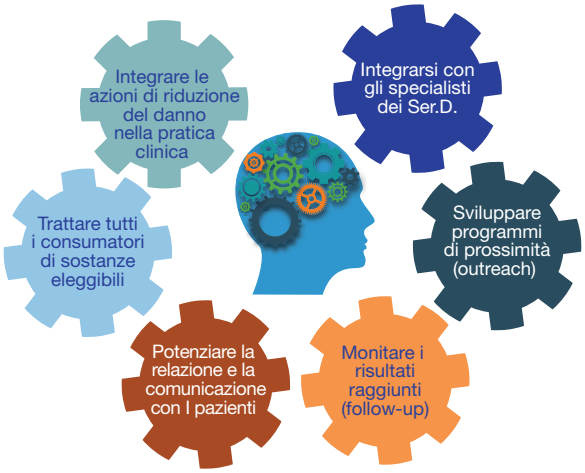


Figura 4 **Una visione olistica per un modello integrato**

Tutti gli specialisti che si prendono cura del PWID sono chiamati ad una gestione olistica del paziente PWID, che garantisca il rispetto di tutti i suoi bisogni

sulta adatto anche ai consumatori con gravità di tipo severo e caratterizzato da più brevi tempi di referral, basso drop-out e maggiore prossimità.

L'integrazione è il concetto-chiave di una strategia interdisciplinare ed olistica per una efficace presa in carico del consumatore di sostanze HCV+

L'integrazione (**Figura 2**) appare, dunque, come il concetto chiave e l'ingrediente attivo di una strategia interdisciplinare per una presa in carico del PWID HCV positivo capace di includere tutti gli step fondamentali: screening per tutti i consumatori indipendentemente dalla loro modalità d'uso o dalla gravità della dipendenza, presa in carico (referral) con obiettivi finalizzati, terapia agonista quando necessaria, trattamento antivirale e politiche di riduzione del danno in tutte le fasi, supporto dei pari, attività di prevenzione.

Tutti gli operatori coinvolti, professionisti dei Ser.D ed infettivologi/epatologi, sono chiamati ad un'azione comune che implementi strategie combinate di sostegno e di trattamento e che sia rispettosa di tutti i bisogni del paziente (*9*), nell'ambito di una visione olistica in grado di comprendere aspetti relativi alla sfera cognitiva, all'area psicologica, a quella fisica ed a quella spirituale (**Figure 3** e **4**).

Gli algoritmi

Felice A. Nava, Alfredo Alberti, Massimo Andreoni, Sergio Babudieri, Giorgio Barbarini, Pietro Fausto D'Egidio, Claudio Leonardi, Alfio Lucchini

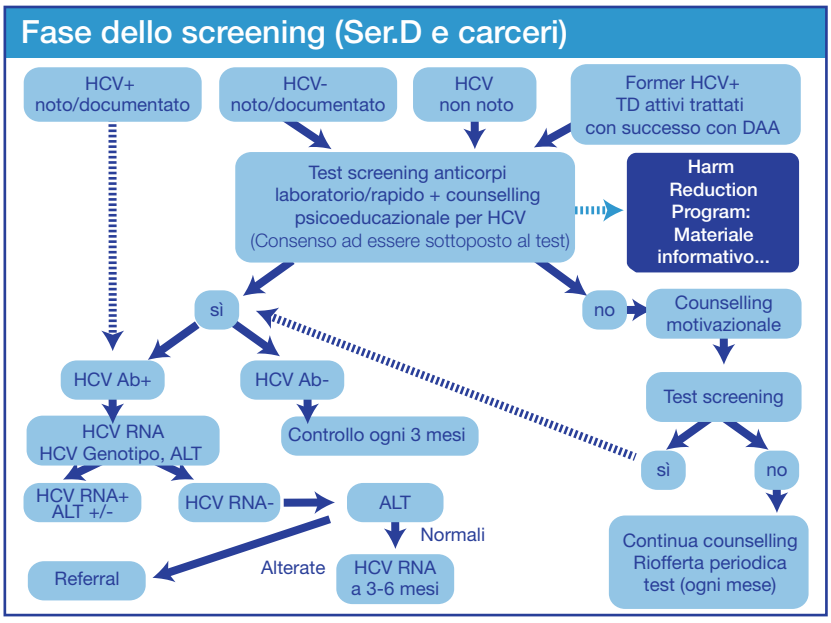
Obiettivo primario per la presa in carico dei PWID con infezione da HCV è lo sviluppo di un modello di trattamento olistico ed integrato in grado, fra l'altro, anche di favorire l'accesso al trattamento. Le esperienze cliniche e le evidenze dalla letteratura indicano che le azioni principali da compiere per la presa in carico della popolazione a rischio con HCV sono: lo screening, il referral, il trattamento, la prevenzione della reinfezione (tramite le azioni di riduzione del danno). In base alle diverse indicazioni fornite dalla letteratura e dall'esperienza clinica, appare prioritario, proporre algoritmi per la presa in carico della popolazione a rischio con HCV così da facilitare la costruzione sul territorio di reti e modelli organizzativi efficaci ed efficienti.

Screening

Questa fase deve comprendere alcuni elementi centrali che facilitano l'esecuzione del test da parte del paziente, legati alla capacità dei Ser.D. e delle Carceri di:

- eseguire prelievi per diagnosi convenzionale della malattia, eventualmente anche con l'utilizzo di test rapidi
- dare informazioni sulla patologia, i trattamenti e le modalità di contagio (mediante opuscoli, siti web, campagne pubbliche di informazione anche sui social network)
- fornire all'utente counselling psicoeducazionale e motivazionale per ottimizzare al massimo l'aderenza dei pazienti al test
- offrire sistemi organizzativi in grado di garantire all'utenza l'accesso e l'esecuzione del test sia in entrata che periodicamente durante la presa in carico, per intercettare negli ambiti di cura anche eventuali nuove infezioni o re-infezioni.

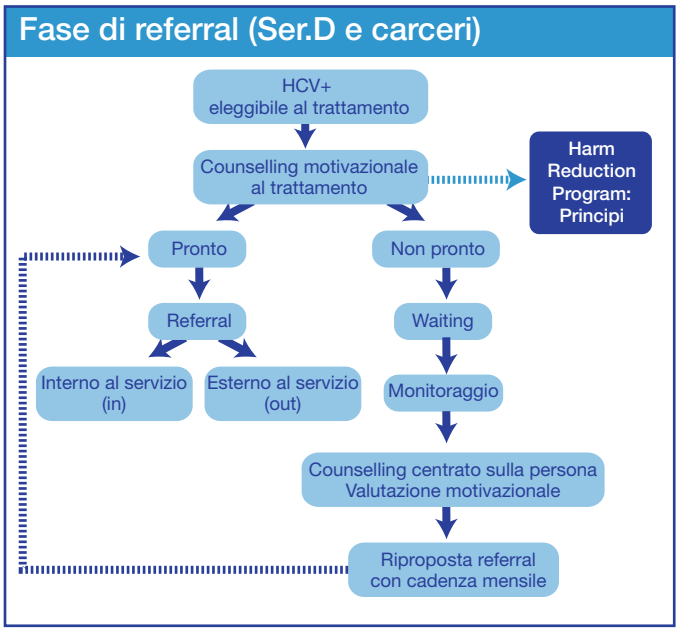
- Lo screening per HCV deve essere **proposto a tutti i consumatori di sostanze**, insieme ad un counselling psicoeducazionale e motivazionale
- La proposta dello screening deve essere **accompagnata da un counselling psicoeducazionale e motivazionale**
- La proposta dello screening deve **associarsi alla distribuzione di materiale informativo sulla patologia, trattamenti e modalità di contagio**
- Lo screening **se negativo deve essere riproposto periodicamente (almeno ogni 3 mesi)**
- Lo screening **se rifiutato deve essere riproposto periodicamente insieme ad un counselling motivazionale (almeno ogni mese)**
- Lo screening **deve essere proposto ai consumatori attivi trattati con successo con DAA per la diagnosi precoce delle reinfezione (almeno ogni 3 mesi)**



Referral

Questa fase è caratterizzata da alcuni elementi essenziali per motivare il paziente al trattamento e facilitare il contatto/rapporto con lo specialista epatologo-infettivologo, rappresentati da:

- la motivazione del paziente al trattamento, mediante tecniche di colloquio motivazionale
- il trasferimento al paziente dei principi di base della riduzione del danno (con l'obiettivo di limitare le conseguenze della malattia sia per sé che per la comunità, anche in termini di prevenzione della reinfezione)
- lo sviluppo di modelli organizzativi che prevedano il referral, preferibilmente nello stesso luogo di presa in carico dell'utente (Ser.D o Carcere)



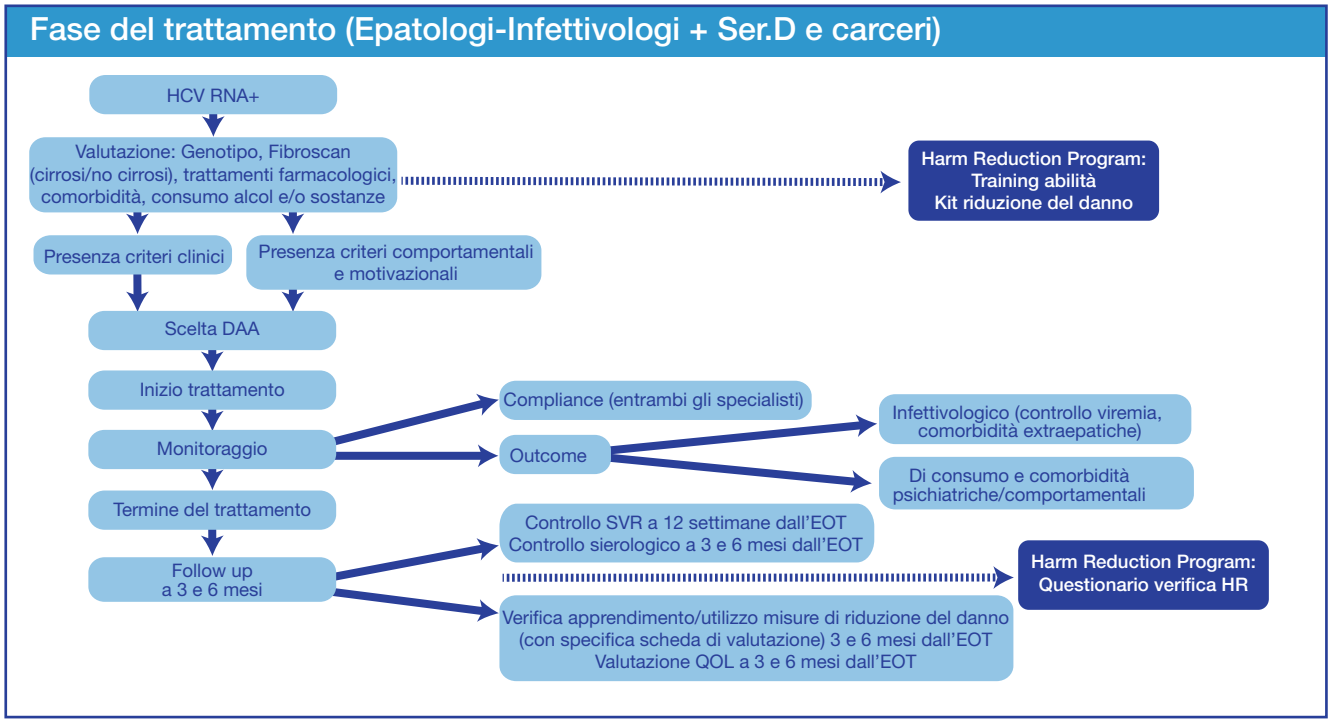
- il trasferimento del paziente allo specialista esclusivamente quando "pronto" dal punto di vista motivazionale ad iniziare il trattamento (mentre il paziente ancora "non pronto" dovrà essere tenuto "agganciato" al Servizio mediante tecniche di colloquio motivazionale finalizzate alla informazione e allo sviluppo della relazione)
- la proposta periodica per il paziente dell'invio allo specialista per coloro che hanno rifiutano il trattamento.

- **Tutti i pazienti eleggibili al trattamento devono essere inviati allo specialista** (infettivologo/epatologo)
- **Il referral** deve essere accompagnato da un **counselling motivazionale**
- **Tutti i pazienti inviati allo specialista** (infettivologo/epatologo) per il trattamento devono ricevere un **programma strutturato di riduzione del danno** (conoscenza dei principi e delle misure così come indicato dall'OMS)

Trattamento

Questa fase è caratterizzata dai seguenti elementi essenziali per trattare in maniera appropriata il paziente attraverso:

- una completa valutazione clinica da parte dai medici epatologi-infettivologi mirata all'inizio del trattamento (possibilmente nel luogo di presa in carico dell'utente)
- un attento monitoraggio (congiunto fra specialisti) della compliance al trattamento, basato sulla relazione terapeutica e sul supporto motivazionale
- un controllo della risposta virologica 12 settimane dalla fine del trattamento e monitoraggio periodico a 3-6 mesi dalla fine del trattamento per valutare l'eventuale reinfezione da parte degli specialisti (singola e/o congiunta) per gli obiettivi di risposta tossicologica e di valutazione della qualità della vita



- una offerta di programmi di riduzione del danno, per ridurre i comportamenti a rischio, attraverso lo sviluppo di training di abilità nella gestione delle azioni di riduzione del danno e la fornitura di kit di harm reduction
- un momento di verifica delle capacità del paziente di utilizzo delle misure di riduzione del danno

- **Tutti i pazienti HCV RNA+** possono essere elegibili al trattamento
- **Tutti i pazienti che presentano i criteri clinici** per l'inizio del trattamento **devono essere trattati con i DAA**
- **Tutti i pazienti devono ricevere un programma strutturato di riduzione del danno** (con training di abilità)
- **Il monitoraggio del trattamento** deve prevedere la **valutazione dell'aderenza alla terapia e del raggiungimento degli outcome infettivologici, tossicologici e comportamentali**
- Il **termine del trattamento** deve essere seguito da un **follow up di tipo infettivologico** e **da una valutazione sulle capacità di utilizzo delle misure di riduzione del danno**
- **Tutti i pazienti che vengono trattati con i DAA devono ricevere un kit di riduzione del danno**

Riduzione del danno

La prevenzione dell'infezione è un aspetto centrale nella presa in carico della popolazione a rischio con HCV e deve essere sempre associata al trattamento farmacologico e deve avvenire attraverso le azioni di riduzione del danno, così come sono state individuate dall'OMS, basate sull'utilizzo di:

- materiale informativo e di supporto (anche su web) (da utilizzare in via prioritaria durante lo screening)
- training specifici sui principi di base di riduzione del danno (da utilizzare in via prioritaria nelle fasi di referral)

- training di abilità sulle azioni di riduzione del danno (da utilizzare in via durante il trattamento)
- kit di riduzione del danno da fornire alla popolazione a rischio (da utilizzare in via prioritaria nelle fasi di trattamento)
- processi di verifica di acquisizione/utilizzo delle misure di riduzione del danno (da utilizzare in via prioritaria nelle fasi di follow-up).

Le azioni di riduzione del danno si dovranno articolare secondo tutte le fasi della "filiera" di presa in carico per rafforzare il raggiungimento degli obiettivi previsti dalle singole fasi, facilitare l'accesso e l'aderenza al trattamento ma, soprattutto, ridurre i comportamenti a rischio e minimizzare il tasso di reinfezione.

- Le **misure di riduzione del danno**, come suggerite dall'OMS, **devono essere applicate a tutti i consumatori di sostanze** (indipendentemente se attivi e/o in trattamento con DAA)
- Le **misure di riduzione** del danno devono accompagnare, con azioni e modalità specifiche, **tutte le fasi della presa in carico del consumatore di sostanze con infezione da HCV** (screening – referral – trattamento – follow up)
- **Kit di riduzione del danno devono essere forniti a tutti i consumatori di sostanze che sono (o sono stati) in trattamento con i DAA**

Principi fondamentali per la presa in carico del consumatore di sostanze e del detenuto con HCV

Il trattamento della popolazione a rischio (consumatori di sostanze e detenuti) deve diventare una priorità per i sistemi sanitari sia per garantire l'equità di accesso alle cure che per raggiungere l'obiettivo di sanità pubblica di eliminazione dell'HCV

I programmi di presa in carico devono essere integrati, multidisciplinari, flessibili, individuali e di prossimità

I programmi di presa in carico devono essere basati sulle evidenze scientifiche e devono essere diffusi omogeneamente su tutto il territorio nazionale

La presa in carico deve essere supportata da procedure e le linee guida che devono comprendere anche le azioni di riduzione del danno, cosi come suggerite dall'OMS

Bibliografia

Evoluzione della terapia dell'epatite C: verso l'eradicazione

1. **Choo QL, et al.** Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
2. Global Hepatitis Report 2017. World Health Organization 2017.
3. **Mariano A, et al.** Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. Scand J Infect Dis 2009; 41: 689-99.
4. **Scheel TKH, Rice CM.** Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. Nat Med. 2013;19:837.
5. **Pybus OG et al.** The epidemic behavior of the hepatitis C virus. Science. 2001 Jun 22;292(5525):2323-5.
6. **Manns MP, von Hahn T.** Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? Nat Rev Drug Discov. 2013 Aug;12(8):595-610. Epub 2013 Jun 28.
7. **Wedemeyer H.** Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. Journal of Viral Hepatitis, 2014;, 21, (Suppl. 1), 60–89.
8. **Razavi, H.** Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Disease Burden and Cost in the United States. Hepatology. 2013 Jun;57(6):2164-70.
9. **Nelson PK, et al.** Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet. 2011;378:571-83.
10. **Grabely J.** International Symposium oh Hepatitis Care in Substance Users, New Jersey 2017.
11. **Iversen J, et al.**Ten-fold increase in HCV treatment uptake among people who inject drugs following broad access to DAA therapies in Australia. INHSU 2017. Oral _ WED-1351.
12. **Martin NK et al.** Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. J Hepatol 2011 54: 1137–1144.
13. **Teti E, et al.** Drug addicts adherence to new DAAS in real-life: is HCV cure possible in this key population? ICAR 2017, P14.
14. **Amele S.** EACS 2017 PS9/1.
15. **Galbraith JW, et al.** Screening in Emergency Department Identifies a Large Cohort of Unrecognized Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Baby Boomers. 64th AASLD 2013. Abstract LB-6.
16. **Dore GJ.** Elbasvir–Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy Ann Intern Med. 2016;165:625-634.
17. **Midgard H, et al.** Hepatitis C reinfection after sustained virological response.J Hepatol. 2016 May;64(5):1020-1026. Epub 2016 Jan 11.
17. **Simmons B et al.** Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2016 Mar 15;62(6):683-694. Epub 2016 Jan 19.
18. **Bennett H.** Assessing the Long-Term Impact of Treating Hepatitis C Virus (HCV)-Infected People Who Inject Drugs in the UK and the Relationship between Treatment Uptake and Efficacy on Future Infections. PLoS One. 2015 May 4;10(5):e0125846. eCollection 2015.

L'infezione cronica da HCV: storia naturale, diagnosi e manifestazioni extraepatiche

1. **Stanaway JD et al.** The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2016 Sep 10;388(10049):1081-1088.
2. **Alberti A et al.** Management of hepatitis C. Journal of Hepatology 38 (2003) S104–S118.
3. **Poynard T.** Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2001 May;34(5):730-9.
4. **Lee MH et al.** Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis. 2012 Aug 15;206(4):469-77.
5. **Negro F et al.** Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2015 Nov;149(6):1345-60.
6. **Kawamura Y et al.** Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. Am J Med. 2007 Dec;120(12):1034-41.
7. **Dammacco F, Sansonno D.** Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. N Engl J Med. 2013 Sep 12;369(11):1035-45.
8. **White DL et al.** Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2008 November; 49(5): 831–844.

Comorbidità neurocognitive e neuropsichiatriche da HCV

1. **Ramos-Casals M et al.** The cryoglobulinaemias, Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):348-60.
2. **Ferri C, et al.** Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders,

B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. World J Hepatol. 2015; 27;7(3):327-43.
3. **Monaco S et al.** Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. World J Gastroenterol 2015; 21(42): 11974-11983.
4. **Forton DM et al.** Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. Lancet. 2001 Jul 7;358(9275):38-9.
5. **Forton DM et al.** Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. Hepatology. 2002 Feb;35(2):433-9.
6. **Weissenborn K et al.** Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. J Hepatol. 2004 Nov;41(5):845-51.
7. **McAndrews MP et al.** Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. Hepatology. 2005 Apr;41(4):801-8.
8. **Bladowska J et al.** Value of perfusion-weighted MR imaging in the assessment of early cerebral alterations in neurologically asymptomatic HIV-1-positive and HCV-positive patients. PLoS One. 2014 Jul 11;9(7):e102214.
9. **Thames AD et al.** Neuroimaging abnormalities, neurocognitive function, and fatigue in patients with hepatitis C. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;14;2(1):e59.
10. **Heeren M et al.** Cerebral glucose utilisation in hepatitis C virus infection-associated encephalopathy. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2011;31: 2199–2208.
11. **Hjerrild S et al.** Reduced cerebral cortical thickness in Non-cirrhotic patients with hepatitis C. Metabolic Brain Disease. 2016;31:311–319.
12. **Younossi Z, Henry L.** The impact of the new antiviral regimens on patient reported outcomes and health economics of patients with chronic hepatitis C. Digestive and Liver Disease 2014; 46: S186–S196.
13. **Younossi Z et al.** Gastroenterology. 2016 Jun;150(7):1599-1608. Epub 2016 Feb 26.
14. **Ferenci P.** Peginterferon and ribavirin in HCV: improvement of sustained viral response. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22(6):1109-22.
15. **Heeren M et al.** Active at night, sleepy all day – Sleep disturbances in patients with hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014, http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.030
16. **Hoffman GS, Calabrese LH.** Vasculitis: determinants of disease patterns. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(8):454-62.
17. **Fletcher NF, McKeating JA.** Hepatitis C virus and the brain. J Viral Hepat. 2012;19(5):301-6.
18. **Tully DC et al.** Deep sequencing of hepatitis C virus reveals genetic compartmentalization in cerebrospinal fluid from cognitively impaired patients. Liver Int. 2016 Oct;36(10):1418-24.
19. **Brust JC.** Neurologic complications of illicit drug abuse. Continuum (Minneap Minn). 2014 Jun;20 (3 Neurology of Systemic Disease):642-56.
20. **Büttner A.** Review: The neuropathology of drug abuse. Neuropathol Appl Neurobiol. 2011 Feb;37(2):118-34.
21. **Anthony IC et al.** Predisposition to accelerated Alzheimer-related changes in the brains of human immunodeficiency virus negative opiate abusers. Brain. 2010;133:3685-98.

L'infezione da HCV nei consumatori di sostanze: trattamento e follow-up

1. **WHO.** Towards the elimination of hepatitis B and C by 2030. Draft WHO Global Hepatitis Strategy, 2016-2021.
2. **Martin NK.** Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. Hepatology 2013:, 58, 1598–1609.
3. **Dore GJ, Feld JJ.** Hepatitis C virus therapeutic development: in pursuit of "perfectovir". Clin Infect Dis. 2015;60(12):1829–36.
4. **Afdhal NH, Serfaty L.** Effect of registries and cohort studies on HCV treatment. Gastroenterology. 2016;151(3):387–90.
5. **Grebely J, et al.** Safety and efficacy of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin in chronic hepatitis C patients receiving opioid substitution therapy: a pooled analysis across 12 clinical trials. J Hepatol. 2017;66:S514.
6. **Dore GJ et al.** Elbasvir/grazoprevir to treat HCV infection in persons receiving opioid agonist therapy: A randomized controlled trial (C-EDGE CO-STAR). Annals of Internal Medicine 2016; 165(9), 625–634.
7. **Grebely J, et al.** Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ASTRAL trials. Clini Infect Dis. 2016 Dec 1;63(11):1479–81.
8. **Grebely J, et al.** Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic HCV genotype 1 infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ION trials. Clini Infect Dis. 2016 Dec 1;63 (11):1405-11.
9. **Grebely J, et al.** SOF/VEL/VOX for 8 or 12 weeks is well tolerated and results in high SVR12 rates in patients receiving opioid substitution therapy. J Hepatol 2017;66:S513.
10. **Norton BL.** High HCV cure rates for drug users treated with DAAs at an urban primary care clinic. CROI 2016. #585.
11. **Conway B.** Efficacy of all-oral HCV therapy in people who inject drugs. Hepatology. 2016;64(S1):990A.
12. **Read P, et al.** Delivering direct acting antiviral therapy for hepatitis C to highly marginalised and current drug injecting populations in a targeted primary health care

setting. Int J Drug Policy. 2017. Jun 4.
13. **Sulkowski M, et al.** Randomized controlled trial of cash incentives or peer mentors to improve HCV linkage and treatment among HIV/HCV coinfected persons who inject drugs: the CHAMPS study. J Hepatol. 2017;66:S719.
14. **Litwin AH, et al.** The PREVAIL study: intensive models of HCV care for people who inject drugs. J Hepatol. 2017;66:S72.
15. **Boglione L, et al.** Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: a prospective study. J Viral Hepat. 2017.
16. **Grebely J, et al.** Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. J Hepatol. 2017;66:S513.
17. **de Vos AS et al.** Hepatitis C virus treatment as prevention among injecting drug users: who should we cure first? Addiction 2015; 110(6): 975–983.
18. **Martin NK.** Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: Modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. Clinical Infectious Diseases 2013; 57(Suppl. 2): S39–S45.
19. **Konerman MA, Lok ASF.** Hepatitis C Treatment and Barriers to Eradication. Clinical and Translational Gastroenterology 2016;7:e193.
20. Harm Reduction International. Global state of harm reduction 2016. London: Harm Reduction. https://www.hri.global/contents/1739.
21. **Young J, et al.** Risk factors for hepatitis C virus reinfection after sustained virologic response in patients coinfected with HIV. Clini Infect Dis. 2017;64:1154–62.
22. **Simmons B, et al.** Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. Clini Infect Dis. 2016;62(6):683–94.
23. **Dore GJ, et al.** HCV reinfection and injecting risk behavior following elbasvir/grazoprevir treatment in patients on opioid agonist therapy: co-STAR three year follow-up study. Hepatology. 2016;64(S1):431A.
24. **Bruggmann P, Litwin AH.** Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. Clini Infect Dis. 2013;57(Suppl 2):S56–61.
25. Presidenza del Consiglio dei Ministri- Dipartimento Politiche Antidroga- Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti. Roma, gennaio 2011. http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1303/linee-di-indirizzo-per-la-prevenzione.pdf.

I modelli di presa in carico per il consumatore di sostanze con HCV

1. http://www.asst-pg23.it/section/2099/Dipendenze#
2. D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309 - Testo unico in materia di disciplina degli stupefacenti. http://www.altalex.com/documents/codici-altalex/2014/06/04/testo-unico-sulla-droga-ed-aprile-2014
3. Relazione annuale al Parlamento 2017 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento Politiche Antidroga http://www.iss.it/binary/ofad4/cont/RELAZIONE_AL_PARLAMENTO_STATO_TOSSICODIPENDENZE_2017.pdf

L'infezione da HCV nelle persone detenute: epidemiologia e modalità di presa in carico

1. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
2. http://www.biodiritto.org/index.php/novita/news/item/543-cnb-carceri
3. **Sagnelli E et al.** Blood born viral infections, sexually transmitted diseases and latent tuberculosis in italian prisons: a preliminary report of a large multicenter study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16 (15): 2142-2146.
4. **Holtgrave DR, Anderson T.** Utilizing HIV transmission rates to assist in prioritizing HIV prevention services. Int J STD AIDS. 2004 Dec;15(12):789-92.
5. **Marks G et al.** Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Aug 1;39(4):446-53.
6. **Ranieri R et al.** Management of HCV infection in the penitentiary setting in the direct-acting antivirals era: practical recommendations from an expert panel. Infection. 2017 Apr;45(2):131-138.
7. **Pontali E et al.** Treatment with DAAs in a multicenter cohort of HCV-infected prisoners in Italy. ICAR 2017 OC 23.

Verso un algoritmo per il trattamento olistico del consumatore di sostanze con epatite C

1. **Larney S et al.** Defining populations and injecting parameters among people who inject drugs: Implications for the assessment of hepatitis C treatment programs. Int. J. Drug Policy 2015; 26: 950-957.
2. **Grebely J, Dore GJ.** Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? Antiviral Res 2014; 104: 62-72.
3. **United Nations Office on Drugs and Crime.** World Drug

Report 2016 (United Nations publication, Sales No. E.16. XI.7).
4. **Nelson P et al.** Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet 2011; 378: 571-83.
5. **Wiessing L et al.** Hepatitis C Virus Infection Epidemiology among People Who Inject Drugs in Europe: A Systematic Review of Data for Scaling Up Treatment and Prevention. Plos One 2014; 9:e103345.
6. **Stroffolini T et al.** Hepatitis C Virus Infection Among Drug Addicts in Italy. J. Med Virol. 2012; 84: 1608-1612.
7. WHO Global Hepatitis Report 2017.
8. **Magiorkinis G et al.** Integrating Phylodynamics and Epidemiology to Estimate Transmission Diversity in Viral Epidemics. Plos Comput Biol, 2013. 9(1): e1002876.
9. **Dillon JF et al.** Urgent action to fight hepatitis C in people who inject drugs in Europe. Hepatology, Medicine and Policy. 2016; 1:2.
10. **Wolfe D et al.** Human rights and access to hepatitis C treatment for people who inject drugs. Int. J. Drug Policy, 2015; 26: 1072-80.

Gli algoritmi

- **AIFA**. Criteri di trattamento per l'epatite C, 2017. http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c
- **Aspinall EJ et al.** Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injectiong drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2013; 57 Suppl 2:S80-9.
- **Batchelder AW et al.** Hepatitis C treatment turned me around: "Psychological and behavioral transformation related to hepatitis C treatment". Drug Alcohol Depend 2015; 153:66-71.
- **Bielen R, et al.** Belgian experience with direct acting antivirals in people who inject drugs. Drug Alcohol Depend 2017; 177:214-220.
- **Dillon JF, et al.** Urgent actin to fight hepatitis C in people who inject drugs in Europe. Hepatology Medicine and Policy, 2016; 1: 2.
- **European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (EMCDDA).** European C among drug users in Europe, epidemiology, treatment and prevention, 2016. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2953/TDXD16002ENN_final_web.pdf
- **Hawk M, et al.** Harm reduction principles for heathcare settings. Harm Reduct. J. 2017; 14(1): 70.
- **Konerman MA, Lok ASF.** Hepatitis C treatment and barriers to eradication. Clin. Transl. Gastroenterology. 2016; 7: e193.
- **Magiorkinis G et al.** Integrating phylodynamics and epidemiology to estimate transmission diversity in viral epidemics. PLoS Comput Biol. 2013; 9(1):e1002876.
- **Martin NK et al.** The HCV epidemics in key populations (including PWID, prisoners, and MSM): the use of DAA sas treatment for prevention. Curr Opin HIV AIDS 2015; 10: 374-380.
- **Metzig C et al.** Impact of hepatitis C treatment as prevention for people who inject drug is sensitive to contact network tructure. Sci Rep. 2017 May 12;7(1):1833.
- **Nelson PK et al.** Global epidmiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet 2011; 378(9791):571-83.
- Relazione Annuale al Parlamento sullo Stato delle Tossicodipendenze, anno 2017, http://www.politicheantidroga.gov.it/media/2153/relazione-al-parlamento_2017.pdf
- **Rich ZC et al.** Facilitators of HCV treatment adherence among people who inject drugs: a systematic qualitative review and implications for scale up of direct acting antivirals. BMC Public Health, 2016;16: 994
- **Schaefer M et al.** Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. J. Hepatol. 2012; 57: 1379-1390.
- **Stroffolini T et al.** DAVIS Drug Addicted, HCV Prevalence in Italy an Epidemiological, Observational, Cross-Sectional, Multicenter Study Participating Centers. Hepatitis C viris infection among drug addicts in Italy. J. Med. Virol.2012; 84: 1608-1612.
- **UN World Drug Report 2016.** http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf
- **Yarlott L, Heald E, Forton D.** Hepatitis C virus infecion, and neurological and psychiatric disorder – a review. J. Adv. Res.2017; 8: 138-148.
- **World Health Organization.** Barriers and facilitators to hepatitis C treatment for people who inject drugs, a qualitative study. 2012. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/179750/Barriers-and-facilitators-to-hepatitis-C-treatment-for-PWID-A-qualitative-study-June-2012-rev-5.pdf?ua=1
- **WHO Global Heaptitis Report 2017.** http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1
- **Wiessing L et al.** Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. PLoS One 2014; 28;9(7):e103345.
- **Wolfe D et al.** Human rights to access to hepatitis C treatment for people who inject drugs. Inter. J. Drug Policy; 2015; 26: 1072-1080.
- **Zampino R et al.** Hepatitis C virus infection and prisoners: epidemiology, outcome and treatment. World J Hepatol. 2015; 7(21):2323-30.

effetti

con il supporto incondizionato di