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

Quaderno

di ReAd files

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 1 marzo 2018. Anno 19

Sfide e opportunità per l'eradicazione di HCV nei coinfetti da HIV

Modelli di linkage to care *Andrea Antinori*

Fondazione ICONA: eradicazione di HCV nella popolazione coinfetta da HIV *Antonella d'Arminio Monforte*

Le risposte della Società Scientifica alle sfide di HCV *Massimo Galli*

Modelli organizzativi regionali e locali: l'esempio lombardo *Massimo Puoti*

La prospettiva dei pazienti *Simone Marcotullio*

Impatto dell'eradicazione dell'infezione da HCV sulla storia naturale della malattia epatica *Gianpiero D'Offizi, Massimo Puoti*

Aspetti di farmaco-economia nella terapia antivirale *Francesco Saverio Mennini*

Strategie di intervento nella popolazione coinfetta *Enrico Girardi*

Focus sugli MSM *Lorenzo Badia, Cristina Mussini*

L'esperienza olandese *Paul Zantkuijl, Freke Zuure*

Focus sui consumatori di sostanze *Felice Nava, Mauro Zaccarelli*

Indicazioni per lo screening *Gioacchino Angarano*

effetti editore

EDITORE
Effetti srl - Via Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Scientifico: M. Rizzetto
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: Effetti srl
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

ISBN: 9788899343422

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

Indice

Modelli di linkage to care p. 5
Andrea Antinori

Fondazione ICONA: eradicazione di HCV nella popolazione coinfetta da HIV p. 8
Antonella d'Arminio Monforte

Le risposte della Società Scientifica alle sfide di HCV p. 10
Massimo Galli

Modelli organizzativi regionali e locali: l'esempio lombardo p. 11
Massimo Puoti

La prospettiva dei pazienti p. 12
Simone Marcotullio

Impatto dell'eradicazione dell'infezione da HCV sulla storia naturale della malattia epatica p. 13
Gianpiero D'Offizi, Massimo Puoti

Aspetti di farmaco-economia nella terapia antivirale p. 19
Francesco Saverio Mennini

Strategie di intervento nella popolazione coinfetta p. 21
Enrico Girardi

Focus sugli MSM p. 23
Lorenzo Badia, Cristina Mussini

L'esperienza olandese p. 26
Paul Zantkuijl, Freke Zuure

Focus sui consumatori di sostanze p. 28
Felice Nava, Mauro Zaccarelli

Superare le barriere della presa in carico nei PWID p. 31

Indicazioni per lo screening p. 32
Gioacchino Angarano

Bibliografia p. 34

Faculty

Gioacchino Angarano
Università degli Studi di Bari

Andrea Antinori
INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma

Lorenzo Badia
Azienda Ospedaliera Sant’Orsola-Malpighi, Bologna

Antonella d’Arminio Monforte
Università degli Studi di Milano

Gianpiero D’Offizi
INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma

Massimo Galli
Università degli Studi di Milano

Enrico Girardi
INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma

Simone Marcotullio
Nadir Onlus, Roma

Francesco Saverio Mennini
Università degli Studi “Tor Vergata”, Roma

Cristina Mussini
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Felice Alfonso Nava
Azienda U.L.S.S. n. 16, Padova

Massimo Puoti
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Mauro Zaccarelli
INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma

Paul Zantkuijl
Aidsfonds - Soa AIDS Nederland, Amsterdam

Freke Zuure
Public Health Service of Amsterdam, The Netherlands

Modelli di linkage to care

Andrea Antinori

Verso l'obiettivo eradicazione

Il target dell'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) che per il 2030 si prefigge la riduzione di incidenza del 90% di tutte le epatiti con l'80% di soggetti eleggibili al trattamento e la riduzione del 65% dei decessi correlati all'epatite appare certamente ambizioso. Infatti, per poter raggiungere la riduzione del 90% delle nuove infezioni entro il 2030, il tasso annuale di cura dovrebbe essere quantomeno al livello del 7%, ma in realtà questo obiettivo viene raggiunto solo da pochi Paesi (Stati Uniti, Australia ed alcune nazioni dell'Europa occidentale). La riduzione della prevalenza di HCV è, infatti, ferma allo 0.4% e sono necessari più alti tassi di trattamento per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione di HCV (1).

In molti paesi la cascade of care di HCV non è efficiente: una metanalisi statunitense di pochi anni fa stimava la presenza di 3.5 milioni di soggetti infetti negli USA, con ampi gap tra la pratica clinica e gli obiettivi del trattamento, soprattutto nella diagnosi e nella consapevolezza, nella prescrizione della terapia e nell'ottenimento dell'SVR, confermando che solo il 9% dei pazienti con HCV procede nella cascade of care dalla rilevazione del virus all'SVR (2) (**Figura 1**).

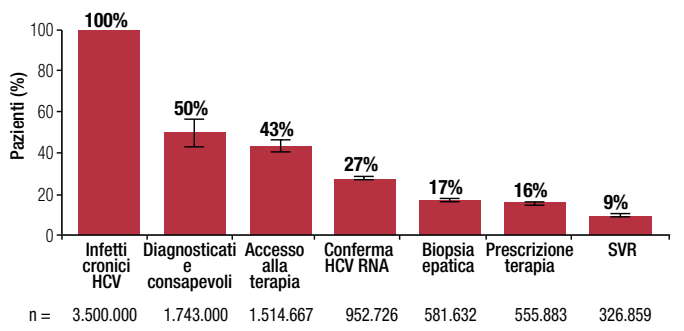
I gap nella cascade of care

Le barriere principali, secondo l'analisi di una ampia coorte statunitense di nati dal 1945 al 1965, sono lo screening (fermo al 21.3%) ed il trattamento (al 30%), importante è anche il peso dei fattori sociodemografici (3).

In ambito di screening, l'approccio non è unico ma basato sulla situazione epidemiologica contingente: paesi ad alta endemia di HCV, regioni in cui la maggior parte dei pazienti appartiene ad un gruppo di età ben definita, regioni o città in cui sono presenti molti soggetti a rischio per HCV (4). A tal proposito, interessante lo studio francese condotto in pazienti immigrati, sul confronto di due tipi di modalità di somministrazione del test, il primo tradizionale (basato sul test sierologico multiplo per HIV, HCV e HBV prescritto al paziente che per effettuarlo deve recarsi in una struttura esterna, attendere l'esito, tornare, venire linkato al centro ed infine entrare nel percorso di cura) ed il secondo più immediato (test rapido in prossimità del sito di cura - point of care). Il secondo approccio risulta più efficace, riducendo il periodo

In molti paesi la cascade of care di HCV non è efficiente, mostrando ampi gap tra la pratica clinica e gli obiettivi stabiliti dall'OMS

Figura 1 **I gap nella cascade of care di HCV negli Stati Uniti**



Yehia BR et al. PLOS One. 2014;9:e101554

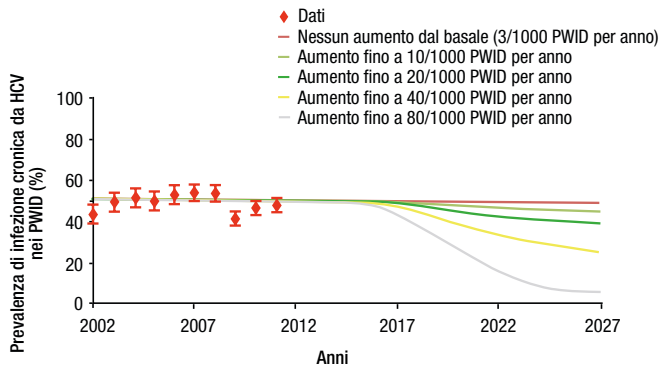
Figura 2 **Principali fasi della cascade dello screening per HIV, HBV e HCV nel sistema sanitario francese**

Bottero J et al. Open Forum Infect Dis, 2015

di attesa dei risultati e, quindi, il livello di stress associato, e migliorando non solo lo screening ma anche il linkage to care (**Figura 2**). Alla fine dello studio, un terzo dei partecipanti del gruppo test tradizionale è rimasto infatti all'oscuro del proprio stato sierologico, in linea con altre esperienze simili, in cui la percentuale di soggetti che dopo il test completano effettivamente questa fase, si ferma al 38% (5).

In una importante coorte canadese, la British Columbia, che ha raccolto dal 1990 al 2013 i dati di 1.5 milioni di persone testate per HCV, HIV, casi riportati di epatite e di tubercolosi attiva, collegati al data base delle visite mediche, ricoveri, registri di tumori, prescrizioni di farmaci e dati di mortalità, il punto più debole della cascade of care sembra essere il ritardo nell'iniziare il trattamento: partendo da oltre 70.000 soggetti HCV-positivi nel 2012, la cascade identifica 5.197 pazienti curati. Tra le variabili correlate alla presa in carico specialistica la coinfezione con HIV, la presenza di cirrosi, l'essere PWID (PWID, person who inject drugs) (6).

Figura 3 **Prevalenza di HCV osservata e secondo i modelli nei PWID a Melbourne**



Martin NK et al. Hepatology. 2013;58:1598-1609

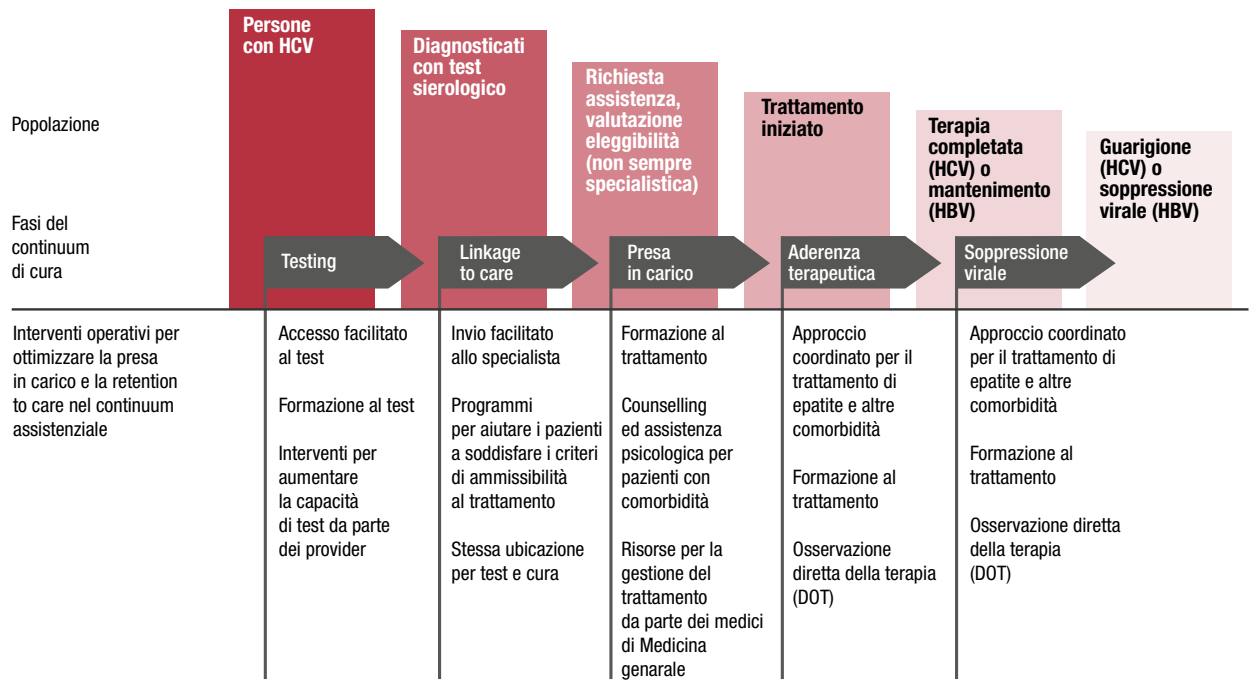
L'accesso al trattamento risulta ancora basso in molte aree del mondo, rischiando di compromettere così l'elevata efficacia delle terapie oggi disponibili. I cambiamenti avvenuti in questi ultimi anni nella terapia antivirale ci hanno consegnato strumenti di grande semplicità di utilizzo e di efficacia superiore al 95%, terapie pangenotipiche con una quasi totale assenza di effetti collaterali ed aderenza molto elevata, la cui disponibilità offre l'opportunità di aumentare il trattamento per ottenere gli obiettivi prefissati dall'OMS (7).

Sulla popolazione di HIV infetti della University of California (oltre 4.000 persone), il 96% (n=4.534) è stato screenato per HCV, e solo 542 persone mostravano infezione attiva: il gap nella presa in carico è risultato il predittore più importante di mancato referral, insieme ad alcuni fattori di tipo sociale (8).

Rispetto all'obiettivo di eradicazione di HCV, oggi per ottenere un risultato positivo a livello globale è necessario considerare tutte le differenti realtà locali. In considerazione anche dell'eterogeneità delle popolazioni target del trattamento, composte da gruppi vulnerabili, ad alto rischio e sfavoriti da un punto di vista sociale e sanitario, le strategie vengono rese più articolate e complesse nelle loro dinamiche e l'obiettivo di eliminare HCV appare di difficile raggiungimento nonostante l'attuale disponibilità di strumenti terapeutici potenti ed efficaci. Molti paesi, incluso il nostro, godono di fatto del solo accesso al trattamento, ma ad oggi man-

Il ridotto tasso di accesso al trattamento rischia di compromettere l'elevata efficacia delle terapie anti-HCV oggi disponibili

Figura 4 **Interventi operativi semplici ed economici migliorano presa in carico e retention nel continuum of care di HCV**



Zohu K et al. Lancet Infect Dis 2016; 16: 1409–22

Il controllo dell'infezione da virus C necessita di strategie mirate in grado di aumentare la diagnosi, il linkage to care, l'impatto del trattamento e quindi la possibilità di cura

cano di un vero e proprio piano di eliminazione dell'infezione nella popolazione. Su questo punto c'è ancora molto lavoro da fare, perseguendo una strategia globale di eliminazione che comprenda non solo la parte di trattamento e di accesso ma includa l'emersione del sommerso e il *test and treat*.

Verso nuove strategie di intervento

Le strategie di *treatment as prevention* forniscono una opportunità unica per riuscire a prevenire la trasmissione virale e, quindi, ridurre la prevalenza di infezione cronica da HCV.

Con un modello sulla popolazione di consumatori di sostanze per via iniettiva che teneva conto di diverse prevalenze di HCV (25% Edimburgo, 50% Melbourne, 65% Vancouver) è stato calcolato che oggi i nuovi trattamenti (in grado di ottenere SVR nell'ordine del 90%), potrebbero essere in grado di dimezzare la prevalenza di HCV in 15 anni se si trattassero, rispettivamente nei diversi scenari,15, 40 e 76 PWID su 1.000 (9) (**Figura 3**).

Nel setting dei PWID, uno dei target più importanti su cui intervenire ai fini dell'eradicazione, è stato dimostrato che il controllo dell'infezione da HCV richiede strategie mirate in grado di aumentare la diagnosi ed il collegamento delle persone ai centri di cura, di aumentare la diffusione del trattamento e quindi la possibilità di cura.

Modelli integrati che prevedono la somministrazione della terapia antivirale in setting diversificati (servizi per le dipendenze, cliniche per il trattamento dell'addiction, carceri, anche mediante l'utilizzo di DOT (Directly Observed Therapy) e di un approccio peer- based, si sono dimostrati vincenti (10) (**Figura 4**).

Fondazione ICONA: eradicazione di HCV nella popolazione coinfetta da HIV

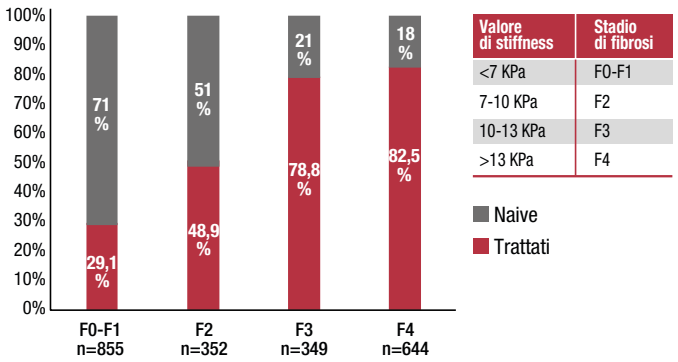
Antonella d'Arminio Monforte

La coinfezione in Italia

In Italia la popolazione coinfetta HIV-HCV rappresenta una percentuale importante di pazienti (in ICONA sono il 26.3%), negli ultimi anni (1997-2016) il dato emergente è la diminuzione dei pazienti coinfetti tra i nuovi diagnosticati HIV positivi (1). La coorte ICONA, nata come studio osservazionale condotto in persone HIV-positive naive alla terapia antiretrovirale (ART), si è trasformata negli anni più recenti: per seguire l'epidemiologia della coinfezione e valutare l'impatto dei trattamenti antivirali sulla storia naturale della coinfezione, nella recente coorte HepaICONA sono stati aggregati i dati dei pazienti ICONA con HCV con quelli dei soggetti arruolati dal 2013 in HepaICONA in quanto HCV-RNA positivi e naive ai DAA.

Queste le caratteristiche dei 3.316 pazienti finora coinvolti: età mediana tra i 35-50 anni, modalità prevalente di infezione PWID, la maggior parte maschi, pochissimi (2%) i coinfetti con HBsAg. Rispetto ai pazienti con solo HCV, la popolazione coinfetta (n=3.073 i genotipizzati), più spesso è infetta dal genotipo 1a rispetto all'1b; emerge un 26% di infezioni legate al genotipo 3. Fattori associati all'1a sono l'essere MSM e l'avere avuto una diagnosi recente, mentre per il genotipo 3 lo stato di PWID ed una diagnosi non recente (2).

Figura 1 **Inizio di qualsiasi trattamento anti-HCV in base all'ultimo stadio di fibrosi nei pazienti ICONA/HepaICONA**
(2200 pazienti con fibroscan disponibili)



Valore di stiffness	Stadio di fibrosi
<7 KPa	F0-F1
7-10 KPa	F2
10-13 KPa	F3
>13 KPa	F4

Report Fondazione Icona gennaio 2018

I dati sul trattamento

A gennaio 2018 nella coorte ICONA/HepaICONA, composta da un totale di 3.316 pazienti, sono stati effettuati 1.529 trattamenti in 1.473 pazienti; si calcola siano ancora da trattare il 18% dei pazienti con fibrosi F4, il 21% dei pazienti in F3, il 51% degli F2 e il 71% dei pazienti F0-F1 (**Figura 1**).

Calcolando il flusso delle cure per HCV in un totale di 3.316 pazienti, 1.529 (46.1%) hanno iniziato i DAA, 1.203 (78.7%) hanno completato il trattamento, 1.021 (88.4%) hanno dati di SVR a 12 settimane dall'EOT: il dato della SVR12 arriva al 91.1% dei casi. Il dato del 28% dei pazienti che hanno ottenuto la cura è da intendersi in progressione e legato al tempo: presumendo che più del 90% dei 1.203 pazienti che hanno raggiunto l'end of treatment (EOT) arriveranno alla SVR12, la percentuale dei curati aumenta.

Viceversa, facendo la stessa cascade of care nei soggetti con cirrosi scompensata, risulta che ben il

Un'ampia analisi condotta su 2.607 pazienti ha mostrato un alto tasso di SVR12: 92.4%

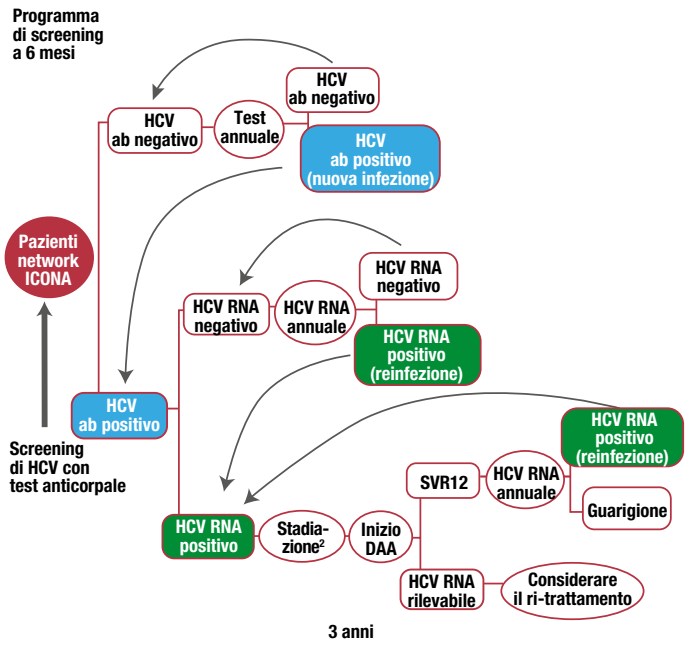
Il Progetto NoCo darà risposta alle molte domande ancora aperte in campo epidemiologico e gestionale

38.4% è stato curato, lasciando intravedere come la scelta da parte dei centri abbia voluto dare priorità ai casi di maggiore gravità. Un'analisi condotta su 2.607 pazienti ha confermato l'alto tasso di SVR12 ottenuto: 92.4% (3). All'analisi multivariata la probabilità di iniziare i DAA è correlata al precedente fallimento di una terapia anti-HCV con Peg-interferone, allo stato di occupazione e a una più recente diagnosi di HIV+. Interessante notare che con schedule di trattamento ottimizzate anche nel genotipo 3 sono stati ottenuti tassi di SVR sovrapponibili a quelli degli altri genotipi. Lo studio conferma la necessità di modificare la ART avvenuta globalmente nel 28% dei casi, per limitare l'impatto delle interazioni farmacologiche tra terapia antivirale e ARV soprattutto per quanto riguarda la classe dei PI (interruzione nel 36% vs NNRTI 21% vs INI 2%).

Il peso delle reinfezioni

Dai dati raccolti da coorte ICONA, SIMIT e Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore della Sanità sono stimati circa 15.000-20.000 soggetti coinfetti ancora da trattare. Per questi pazienti va considerata non solo la necessità di raggiungere l'obiettivo terapeutico e l'azzeramento del rischio di trasmissione ma anche il fatto che possono mantenere comportamenti a rischio di reinfezione. L'azione di counselling assume pertanto un'importanza centrale e deve necessariamente affiancarsi al trattamento come parte di un'unica strategia integrata. Ad oggi nella coorte ICONA l'incidenza di nuove sieroconversioni ad HCV risulta pari a 0.6/100 persone (7.2/100 persone nei PWID e 0.7/100 negli MSM), più bassa rispetto al dato di riferimento dello studio MOSAIC condotto in MSM HIV+ (15,2%); va comunque considerato il rischio di più rapida progressione verso la cirrosi legato ad una nuova infezione acuta da HCV, stimato del 30% a 10 anni in 4.059 persone arruolate (4).

Figura 2 **Progetto NoCo: lo schema di intervento**



[1]Se testato nei 3 mesi precedenti, non ripetere il test
[2]Analisi del sangue, elastografia transitoria, genotipo HCV (se non disponibile negli anni precedenti)

Interventi futuri

Per rispondere alle molte domande ancora aperte in campo epidemiologico e gestionale, nei prossimi 3 anni il Progetto NoCo stimerà la prevalenza di HCV, l'incidenza di reinfezioni e il tasso di cura di HCV nei pazienti con HCV (anche F0-F1), implementerà i programmi di counselling sui comportamenti a rischio e valuterà l'impatto del trattamento con i DAA su ambiti propri della gestione di HIV (mantenimento della soppressione virale e del recupero immunologico, switch della ARV e prognosi) (**Figura 2**).

Coinvolti i 50 centri della coorte ICONA, che rappresentano circa il 70% della popolazione HIV positiva italiana in cura presso i centri infettivologici.

A livello operativo gli step prevedono un programma di screening con controllo periodico di HCV-RNA, esteso trattamento con i DAA ed un'azione di counselling per la prevenzione di nuove infezioni e reinfezioni. I risultati attesi sono riuscire a trattare il 90% dei coinfetti arruolati nella coorte, ottenere la guarigione nel 95% dei casi e ridurre il tasso di nuove infezioni entro lo 0.3%.

Le risposte della Società Scientifica alle sfide di HCV

Massimo Galli

Sulla base dei dati epidemiologici, è probabile che in Italia tra le persone che vivono con HIV/AIDS vi siano ancora circa 15-20.000 soggetti che presentano anche infezione attiva da HCV: l'eradicazione di questo "sommerso" è un compito ineludibile e prioritario e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) è fortemente impegnata su questo obiettivo, trattandosi di una popolazione di pazienti che quasi per intero fa riferimento ai centri di malattie infettive.

Punti fondamentali della campagna SIMIT per il trattamento di HCV-HIV sono l'attivazione di programmi di sostegno ed empowerment delle persone con HIV in tutte le fasi - screening, diagnosi, cura, follow up e prevenzione - con il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti e delle comunità più colpite dal virus.
Tuttavia la necessità di eradicare HCV nella popolazione coinfetta pone la Società Scientifica di fronte ad una serie di problematiche più generali, non solo medico-scientifiche, ma anche di politica sanitaria, campo in cui poco è stato investito, soprattutto rispetto ai fondi destinati ai farmaci (1.5 miliardi per i prossimi 3 anni per trattare 80.000 pazienti l'anno).
A metà febbraio erano 117.479 i trattamenti avviati, un risultato davvero molto importante. L'ottimizzazione di tempi, modi ed organizzazione assume quindi oggi un forte carattere di urgenza e, se non debitamente affrontata, potrebbe diventare un fattore limitante rispetto all'ambizioso obiettivo di AIFA.
Una problematica è sicuramente legata all'effettiva capacità di trattamento dei Centri prescrittori, che andrebbero sostenuti nelle forme più idonee, riducendone il carico burocratico, sostenendo i centri di minori dimensioni e favorendo il coordinamento.

Un secondo aspetto riguarda l'invio dei pazienti ai centri attivi, che, dovendo trattare un'importante mole di soggetti ed operando in un contesto di carenza di organico, necessitano di una pianificazione dei flussi che sia il più possibile garantita.
Infine, un terzo problema è quello dell'emersione del sommerso, per il quale non sono ancora state avviate procedure chiare e mirate.
A tal fine SIMIT ritiene possano essere utili la collaborazione e la condivisione di esperienze con i Medici di Medicina Generale, il coinvolgimento dei Ser.D ed azioni sulle persone immigrate residenti, la creazione di sinergie con le Associazioni dei pazienti e, non ultimo, l'abbattimento del ticket per il test per HCV, la cui estensione al criterio di gratuità, di cui beneficia il test per HIV, può certamente favorire l'emersione del sommerso.
Pur rappresentando solo circa il 30% dei centri abilitati alla cura di HCV con i DAA sul totale dei centri italiani (178 gastroenterologia, 164 altro), i 155 centri di malattie infettive hanno realizzato il 55% dei trattamenti, dimostrando quindi di lavorare a pieno regime.
Risulta auspicabile un approccio strategico nella direzione di una riorganizzazione complessiva del sistema salute con il coinvolgimento di tutti gli attori: popolazioni chiave - detenuti, PWID, MSM, migranti, sex workers- (interventi mirati di screening, mantenimento del follow up post-trattamento e dei parametri clinici e metabolici in sinergia con il database AIFA), specialisti ed operatori sanitari (corsi di formazione).

Modelli organizzativi regionali e locali: l'esempio lombardo

Massimo Puoti

Nell'ambito del programma di eradicazione di HCV la Regione Lombardia ha realizzato interventi estremamente semplici ma efficaci, come l'inchiesta condotta nel 2014 in tutti i centri che avevano trattato pazienti per epatite B o che avevano prescritto IFN/RBV, che ha stimato l'esistenza di 15.950 pazienti da avviare al trattamento. Prioritariamente dal 2015 al 2016 sono stati avviati 11.635 trattamenti sulla base dei criteri di prioritizzazione. Oggi sulla base delle indicazioni dei centri si stima esistano ancora 26.280 pazienti da trattare, 4.641 cirrotici/F3 e 21.639 in altre fasi di malattia. In seguito alla disponibilità del primo DAA, sofosbuvir e all'inizio dei trattamenti, nel 2015 il gruppo di approfondimento tecnico della Regione Lombardia, seguendo una serie di criteri specifici, ha immediatamente identificato 22 centri presso strutture pubbliche per la prescrizione ed erogazione dei farmaci, muovendosi in ampio anticipo rispetto al decreto esecutivo. Inoltre sono state aggregate anche alcune strutture private per la prescrizione dei medicinali per il trattamento anti-HCV. E' stato infine realizzato un database per la raccolta di dati (anagrafici, virologici, clinico-stadiativi, anamnestici, legati al singolo controllo clinico in e post-trattamento, indici di outcome) ed è stata effettuata una seconda inchiesta nel 2017, che ha sostanzialmente confermato le precedenti previsioni, con una leggera diminuzione dei trattamenti necessari per eliminare l'epatite C in tutti i pazienti seguiti dai centri (22.418 vs. i 24.061 previsti). Al 30 settembre 2017 in Lombardia erano stati trattati 17.748 pazienti, la maggior parte dei quali F3 e F4 (oltre 13.000) e oltre 2.300 pazienti F0-F1 e F2.

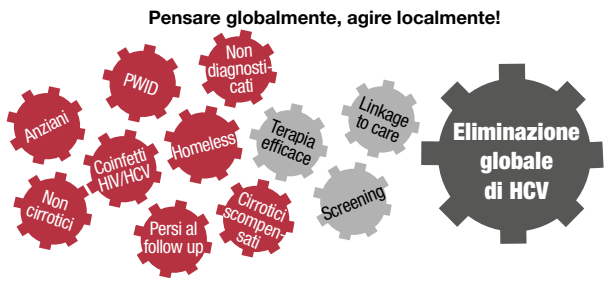
In seguito sono stati aggregati i dati lombardi e veneti, mediante il Progetto Navigatore (Nuovi AntiVIrali per epatite C Gestione ATtraversO un Registro degli Esiti), database del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova. E' emersa un'uniformità di arruolamento tra centri maggiori e minori in termini di caratteristiche dei pazienti, di trattamento e di risultati in termini di SVR. Prossima la pubblicazione dei primi risultati.

Un approccio strategico per il trattamento di HCV prevede un coinvolgimento multidisciplinare e programmi di sostegno in tutte le fasi

Obiettivi futuri

Siamo solo all'inizio di questo percorso, ma già emerge la necessità di un cambiamento di attitudine: al di là di quello che è il trattamento dei pazienti in carico ai centri (che si pensa verrà con-

Figura 1 **Eliminazione di HCV come problema di salute pubblica**



Yehia BR et al. PLOS One. 2014;9:e101554

cluso nei primi due anni del programma), è importante identificare i settori in cui intervenire in modo mirato. Mancando un piano nazionale, i compiti sono stati demandati alle singole regioni e unità sanitarie locali: per non ostacolare il piano di eliminazione di HCV, è oggi importante cercare di ottenere l'aumento della capacità dei centri di erogare il trattamento. Sulla base dei trattamenti eseguiti, è stato calcolato che per trattare 80.000 pazienti con una terapia standard di 12 settimane con 5 visite ambulatoriali sarebbe necessario eseguire 400.000 visite all'anno. Poiché non è ipotizzabile che la capacità di erogare i trattamenti possa aumentare a tal punto, si può pensare invece o di aumentare il numero dei centri e dei soggetti che possono prescrivere i farmaci e trattare i pazienti, oppure ridurre il numero delle visite necessarie per il trattamento. In quest'ambito, un modello organizzativo di riferimento è rappresentato dal Niguarda Hepatitis Center, presso cui la gestione ambulatoriale delle epatiti virali/non virali è stata unificata, coinvolgendo tutte le unità mediche che normalmente seguono questa tipologia di pazienti (Epatologia, Malattie Infettive, Ematologia, Nefrologia, Reumatologia), prendendo in carico i pazienti monoinfetti per tutto il trattamento e per il follow up e i pazienti trapiantati/in lista d'attesa per trapianto e coinfetti limitatamente al periodo di trattamento. Da settembre 2017 il Centro ha una media mensile di 90/100 trattamenti con DAA secondo i criteri AIFA e ha istituito dei PDTA per migliorare qualità ed efficienza delle cure.

La prospettiva dei pazienti

Simone Marcotullio

Secondo l'aggiornamento AIFA a metà febbraio 2018 sono oltre 100.000 i pazienti avviati ad un trattamento contro il virus HCV, il 40% circa dei pazienti coinvolti nel Piano triennale di eradicazione del Ministero. Nell'ambito della campagna globale di eradicazione dell'epatite C oggi siamo finalmente arrivati al momento in cui tutte le persone con HIV ed infezione da virus C attiva possono essere trattate. Ciononostante permangono alcune difficoltà gestionali ed operative con differenze anche sostanziali tra le diverse regioni.

Con l'estensione dei criteri AIFA di rimborsabilità a tutti i pazienti, la vera sfida oggi è rappresentata dal riuscire a trattare anche quei pazienti che non erano stati trattati in precedenza: nella persona con HIV, l'HCV è un elemento fortemente critico perché la malattia progredisce più rapidamente.

Ecco perché per eradicare l'epatite C nelle persone con HIV nel nostro paese occorre l'impegno di tutti gli attori coinvolti: medici, pazienti e istituzioni.

E' importante però che il mondo dell'associazionismo si compatti nello sposare l'obiettivo eradicazione, promuovendo un movimento nazionale in collaborazione con le società scientifiche e i ricercatori italiani in grado di garantire efficacia e continuità d'azione che fino ad oggi sono mancate.

*A tal proposito Nadir si è fatta promotrice della campagna nazionale "**Tocca a tutti!**", che, con il patrocinio della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), L'Isola di Arran e Plus, ha distribuito 20.000 opuscoli ai centri clinici di malattie infettive, alle associazioni pazienti e alle comunità colpite dall'infezione sul territorio nazionale. Nadir auspica un forte impegno sull'obiettivo dell'eradicazione da parte degli specialisti coinvolti nella cura del paziente con HCV, in diversi ambiti, dallo screening (mediante test annuale di tutte le persone con HIV), alla definizione di obiettivi definiti per ottenere centri HCV-free nell'ambito della popolazione con HIV, al collegamento tra centri per l'ottimizzazione delle risorse per la presa in carico.*

Impatto dell'eradicazione dell'infezione da HCV sulla storia naturale della malattia epatica

Gianpiero D'Offizi, Massimo Puoti

Contrariamente a quanto sostenuto nelle conclusioni di una revisione sistematica Cochrane sulla scarsa rilevanza clinica del trattamento con DAA (1), che ha suscitato le reazioni della comunità scientifica sia per l'approccio metodologico sia per l'inopportunità con cui si è inserita nella campagna dell'OMS, la strategia di eradicazione dell'HCV è sostenuta da molteplici e inoppugnabili vantaggi per l'individuo e la società. Gli studi più recenti, condotti anche su numeri importanti di pazienti, vanno tutti nella direzione che l'eliminazione del fattore eziologico della malattia mediante il trattamento con DAA, riduce il tasso di cirrosi, epatocarcinoma (HCC), complicanze extraepatiche, e migliora la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti.

Riduzione della mortalità nella cirrosi scompensata

L'analisi dei dati degli studi SOLAR, presentata all'ultimo congresso dell'AASLD, ha permesso di delineare i potenziali vantaggi del trattamento antivirale nei pazienti con malattia scompensata. L'analisi ha valutato la mortalità osservata nei pazienti Child B e C trattati con sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) per 12 o 24 settimane e la mortalità prevista dal modello di sopravvivenza in pazienti con cirrosi scompensata in era pre-DAA. Dal confronto tra mortalità osservata e mortalità prevista, emerge che l'eradicazione con DAA si associa a una significativa riduzione del rischio di morte (61%) entro il primo anno dall'inizio della terapia, ed è già apprezzabile a partire dal sesto mese (2) (**Figura 1**).

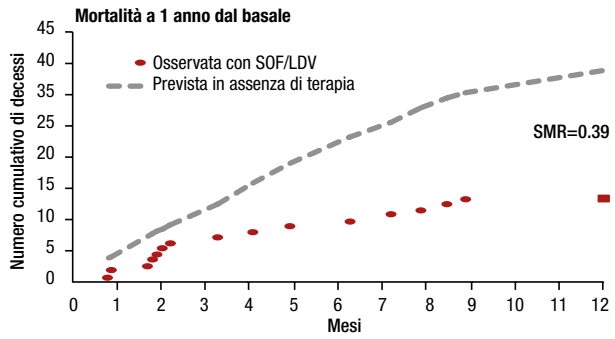
L'eliminazione di HCV con i DAA riduce il tasso di cirrosi, di HCC e di complicanze extraepatiche, migliorando la qualità di vita dei pazienti

DAA ed epatocarcinoma

Il Liver meeting è stato anche l'occasione per definire la controversia sull'impiego di DAA, insorgenza e recidiva di HCC alimentata dai risultati di alcuni lavori del 2016 che mostravano elevati tassi di tumore dopo trattamento con i nuovi antivirali (3-5).

I risultati di una metanalisi su oltre 40 studi su HCC de novo o recidiva di HCC dopo trattamento con DAA o regimi a base di interferone (IFN), che ha incluso in totale circa 14.000 pazienti, hanno dimostrato l'assenza di evidenze che depongano a favore di un aumentato rischio di HCC nei pazienti trattati con DAA. Confrontando i dati degli studi

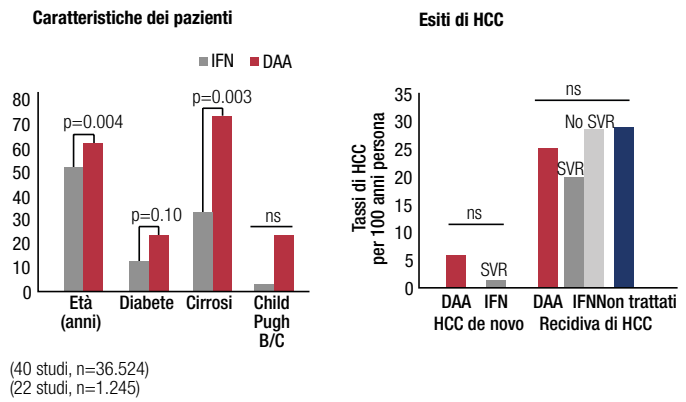
Figura 1 **Sopravvivenza nei pazienti scompensati candidati al trapianto**



SMR= rapporto standardizzato di mortalità

Kim WR, AASLD 2017, Poster LB-27

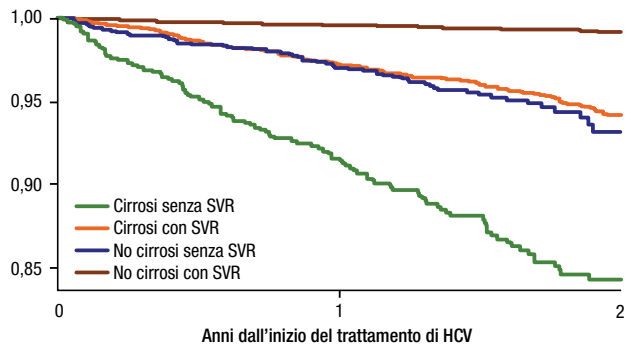
Figura 2 **Confronto tra tassi di HCC de novo e di recidiva di HCC dopo DAA o IFN**



Rutledge S et al. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract 1380

condotti con DAA con quelli con terapie a base di IFN, emergono invece differenze nelle caratteristiche dei pazienti per quanto concerne età e assetto funzionale epatico: i pazienti trattati con DAA erano infatti più anziani e con malattia avanzata. Considerando che l'insorgenza di HCC si verifica subito dopo la fine del trattamento con DAA, è possibile sostenere che in questa popolazione di pazienti con fattori di rischio elevato per HCC si tratti dello sviluppo di neoplasie di piccole dimensioni presenti prima d'iniziare la terapia con DAA e diagnosticate solo dopo la fine del trattamento (6). A identiche conclusioni sono arrivati i risultati di un'altra metanalisi sull'incidenza di HCC de novo (40 studi; n=36.524) e di recidiva di HCC (22 studi; n=1.245) dopo trattamento con DAA o IFN: nessuna differenza di aumentato rischio di HCC de novo o di recidiva nei trattati con DAA rispetto ai trattati con IFN, se non per l'età avanzata e la presenza di fattori di rischio preesistente (diabete, cirrosi, stadio Child-Pugh B/C) nei pazienti sottoposti a trattamento con DAA (7) (**Figura 2**).

Figura 3 **Sopravvivenza senza HCC nei pazienti trattati con DAA**



Ioannou GN et al. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract 142

Nei pazienti cirrotici, soprattutto se HIV+, deve continuare la sorveglianza per HCC anche dopo eradicazione

Inoltre, i risultati di studi più recenti, non inclusi nelle metanalisi, rafforzano l'evidenza che il rischio di HCC non aumenta in seguito a trattamento con DAA, anche se la maggior aggressività e la rapidità di progressione tumorale dei casi di recidiva osservati dopo eradicazione di HCV indica che il raggiungimento della SVR non protegge dall'insorgenza di HCC i pazienti con cirrosi (8,9). Il danno epatico nella malattia avanzata non è infatti completamente reversibile con l'eradicazione di HCV, di conseguenza è necessario continuare la sorveglianza per HCC nei pazienti con cirrosi. I pazienti cirrotici, soprattutto se HIV coinfetti, devono infatti continuare a essere considerati tali anche in presenza di un miglioramento dei marcatori di fibrosi biochimici o della stiffness epatica.

Un recente studio spagnolo ha dimostrato che il peso clinico della cirrosi continua a gravare sul paziente con coinfezione HIV/HCV (10): il 31,5% dei pazienti che hanno eradicato il virus in seguito a trattamento antivirale è cirrotico rispetto al 15% dei pazienti con infezione attiva da HCV che ancora restano da trattare.

Inoltre, come mostrato nella coorte di oltre 60.000 pazienti dei Veterans Affairs, l'insorgenza di HCC de novo è più probabile nei pazienti con cirrosi sia che abbiano o non abbiano ottenuto SVR in seguito a trattamento antivirale con DAA, DAA

Il raggiungimento della SVR con i DAA riduce drasticamente il rischio di morte per eventi fegato-correlati

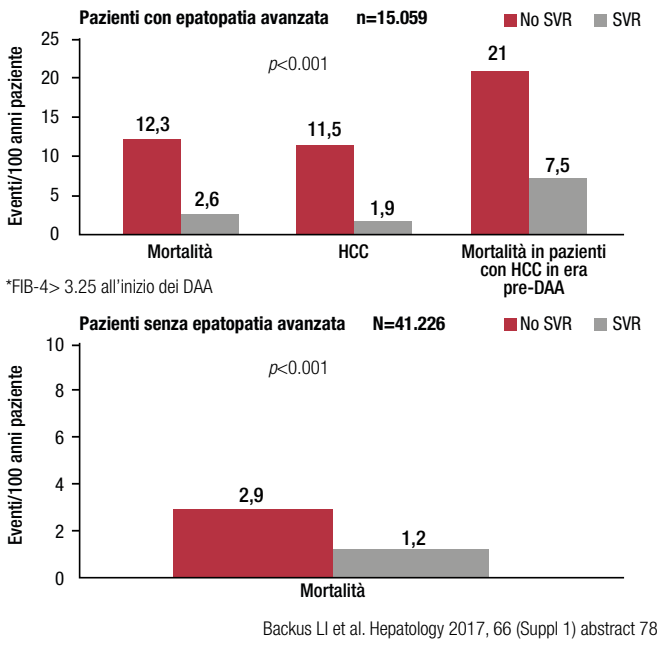
Nei pazienti con epatopatia avanzata il trattamento con DAA ha ridotto l'incidenza di HCC dell'84%

+IFN o IFN; tuttavia il raggiungimento della SVR comporta proporzionalmente una simile riduzione dell'incidenza di HCC sia nei pazienti con cirrosi che senza cirrosi (11) (**Figura 3**).
L'incremento di sopravvivenza nel breve termine osservato nelle coorti di pazienti trattati con DAA dipende anche dal fatto che il miglioramento della funzionalità epatica dovuto al raggiungimento dell'SVR si riflette favorevolmente sull'aumento della tollerabilità del trattamento dell'HCC con terapie radicali (resezione e termoablazione) o palliative (chemioembolizzazione, impiego di sorafenib).

Riduzione della mortalità fegato-correlata

Nonostante il rischio residuo di sviluppare complicanze fegato-relate nei pazienti con fattori di rischio di progressione della malattia, l'impatto del raggiungimento dell'SVR con i regimi con DAA ha dimostrato di ridurre drasticamente il rischio di morte per eventi fegato-correlati.
In attesa di poter valutare i benefici a lungo termine del trattamento con DAA sulla storia naturale della malattia epatica, è già incoraggiante poter disporre di evidenze dell'impatto sulla sopravvivenza a breve termine. L'analisi dei dati della coorte francese ANRS CO22 Hepather, che ha arruolato oltre 9.000 pazienti, di cui 6.460 trattati con DAA, ha rilevato una significativa riduzione del rischio generale di morte rispetto ai pazienti non trattati (n=2.835) nel corso di 30 mesi di follow-up (12).
Come evidenziato nel registro USA dei Veterans, il confronto tra i tassi di mortalità tra pazienti con e senza SVR ha mostrato una riduzione della mortalità del 60% negli oltre 41.000 pazienti senza epatopatia avanzata e dell'80% nei 15.000 con epatopatia avanzata che hanno raggiunto SVR con il trattamento con DAA; la riduzione dell'incidenza di HCC è stata dell'84% nei pazienti con epatopatia avanzata (13) (**Figura 4**).

Figura 4 **Tassi di mortalità per tutte le cause e di incidenza di HCC**

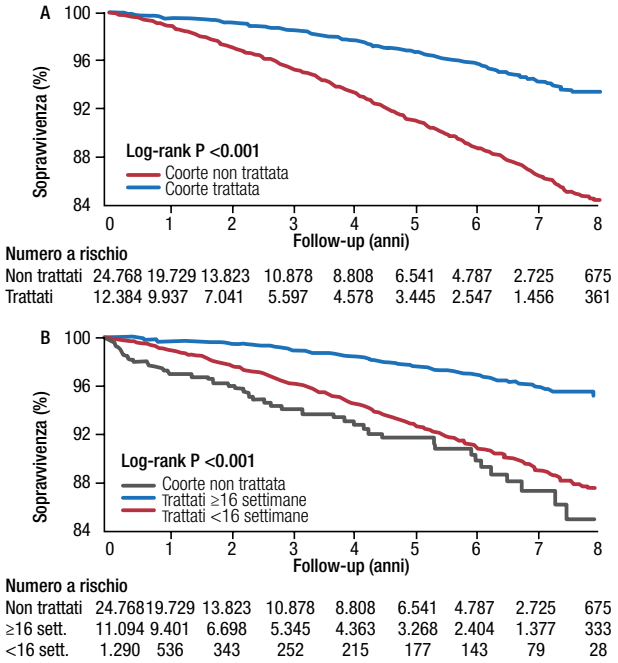


Backus LI et al. Hepatology 2017, 66 (Suppl 1) abstract 78

HCV, manifestazioni extraepatiche e comorbidità

L'eradicazione di HCV in seguito a trattamento antivirale ha un impatto positivo anche sulle molteplici condizioni che costituiscono lo spettro della malattia sistemica da HCV tanto da ripercuotersi favorevolmente sulla sopravvivenza dei pazienti anche senza considerare i risultati ottenuti sugli outcome fegato-relati. L'associazione tra SVR e riduzione della mortalità per tutte le cause è stata osservata in diversi studi di popolazione, tra cui quello di *Hsu e coll.* che ha dimostrato, già in era pre-DAA, una riduzione significativa del rischio di malattia renale terminale (HR 0.15; 95% CI 0.07 - 0.31; p<0.001), sindrome coronarica acuta (HR 0.77; 95% CI 0.62 - 0.97; p=0.026) e ictus (HR 0.62; 95% CI 0.46 - 0.83; p=0.001) nei pazienti che avevano ricevuto il trattamento antivirale (più di 12.000) rispetto ai non trattati (circa 25.000) (14) (**Figura 5**). I pazienti HCV positivi possono, infatti, sviluppare problematiche di natura, ad esempio, metabolica, renale oppure disordini linfoproliferativi come la crioglobulinemia mista e i linfomi non-Hodgkin.

Figura 5 **Curve di sopravvivenza della mortalità nella coorte trattata e non trattata (A) e in base alla durata del trattamento (B)**



Hsu YC et al. GUT 2015 mar;64(3):495-503

Crioglobulinemia mista

La crioglobulinemia mista (CM) è il disturbo extraepatico da HCV più frequente e studiato con le evidenze disponibili che depongono a favore di un'eradicazione precoce del virus. Pur essendo un disordine linfoproliferativo benigno, può avere importanti conseguenze cliniche per i pazienti. Il 70-90% dei pazienti con CM sono HCV positivi, nella maggior parte dei pazienti HCV infetti (40-60%) sono determinabili crioglobuline circolanti, mentre variabile è la quota di pazienti con CM sintomatica (fino al 30%) oppure che sviluppa linfoma (5-10%). La CM sintomatica corrisponde alla manifestazione clinica di vasculite sistemica dei piccoli vasi; gli organi più colpiti sono cute, reni e sistema nervoso periferico con un danno

Confermati gli elevati tassi di risposta virologica, sierologica e clinica raggiungibili con i DAA nella crioglobulinemia mista

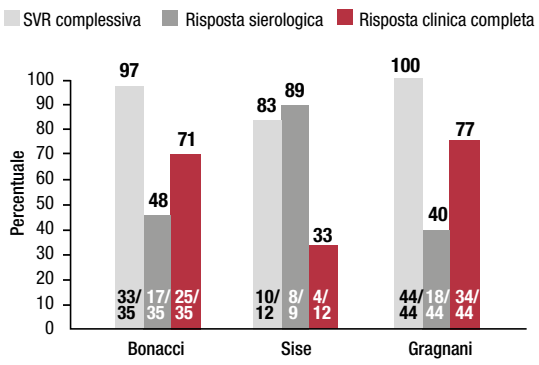
L'eradicazione ha un impatto positivo in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause, in particolare cardiorenale

da lieve a grave e interessamento distrettuale e sistemico (15). L'elevata prevalenza di HCV a livello mondiale rende il rischio di sviluppare CM sintomatica nei pazienti con HCV sostanziale. Gli studi sull'utilizzo del trattamento antivirale hanno ampiamente dimostrato lo stretto legame tra risposta virologica e risposta sierologica (riduzione del criocrito, negativizzazione del fattore reumatoide, normalizzazione dei livelli di C4) e miglioramento delle manifestazioni vasculitiche; inoltre, l'impiego dei nuovi regimi con DAA ha consentito di superare i limiti di tollerabilità della terapia interferonica, allargando l'indicazione del trattamento eziologico ai pazienti con crioglubulinemia mista prima difficilmente trattabili.

Ad esempio, un recente studio prospettico italiano sull'impiego di regimi basati su sofosbuvir (SOF) secondo protocolli raccomandati ha dimostrato, in 44 pazienti con CM sintomatica, un elevato tasso di risposta virologica (SVR 100%), tassi di risposta sierologica e di risposta clinica rispettivamente nel 77% e nel 40% dei pazienti trattati (16) (**Figura 6**).

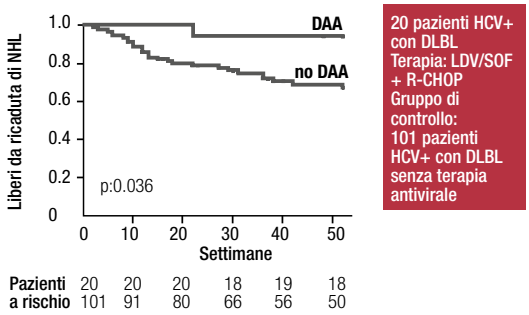
Inoltre, una serie di dati presentati all'AASLD 2017 conferma gli elevati tassi di risposta virologica, sierologica e clinica raggiungibili con il trattamento

Figura 6 **Trattamento anti HCV IFN-free nella crioglobulinemia mista**



De Gasperi E et al. Clin Liver Dis. 2017;21(3):631-643

Figura 7 **Efficacia e sicurezza del trattamento anti-HCV con DAA in pazienti con linfoma non Hodgkin**



Persico M et al. Hepatology. 2018;67(1):48-55

con DAA nella CM, pur evidenziando una minore risposta clinica nei pazienti gravi.

La persistenza della sintomatologia nonostante l'eradicazione virale suggerisce un momento oltre il quale l'eliminazione dello stimolo virale non è più in grado di fermare l'espansione clonale delle cellule B né la progressione irreversibile dei danni d'organo causati dal processo vasculitico. Ne emerge chiaramente che l'eradicazione precoce di HCV sia una necessità improrogabile.

Tuttavia, i dati della coorte PITER mostrano che la presenza di CM è stata valutata solo nel 21% degli oltre 8.000 pazienti arruolati ed è stata confermata in 771 pazienti, di cui il 35% era sintomatico. Inoltre, la valutazione della CM è stata considerata solo se clinicamente sospetta, segnalando come la prevalenza di CM sia poco riconosciuta e sottostimata nei pazienti italiani con infezione da HCV (17).

Linfoma non Hodgkin

Il potere oncogeno di HCV è stato dimostrato da studi biologici ed epidemiologici per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi non Hodgkin a cellule B (B-NHL) indolenti, soprattutto se originati dalla zona marginale, e di forme aggressive, rappresentate principalmente dal linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBL). Inoltre, un ampio numero di studi ha mostrato come la terapia anti-HCV rappresenti l'approccio terapeutico standard nei pazienti con NHL HCV-relato poiché in grado di indurre risposta ematologica associata al raggiungimento della risposta virologica. Un ampio studio retrospettivo giapponese ha evidenziato che l'incidenza cumulativa di linfoma a 15 anni sia praticamente nulla nei pazienti trattati con IFN (n=2.708) che avevano ottenuto SVR, rispetto al tasso del 2.56% osservato nei 501 pazienti non trattati, dimostrando che l'eradicazione di HCV ha un effetto protettivo sull'insorgenza di linfoma e che i pazienti non trattati condividono lo stesso rischio dei pazienti che non hanno ottenuto la risposta virologica (18).

La terapia anti-HCV nei pazienti con linfoma NHL HCV-correlato induce risposta ematologica associata al raggiungimento dell'SVR

Nel complesso, gli studi sull'impiego di IFN mostrano una risposta ematologica in oltre il 70% dei pazienti con SVR, confermando gli effetti del trattamento antivirale nei linfomi NHL HCV-relati in termini di remissione clinica e miglioramento della sopravvivenza (16).

Quanto ai regimi con DAA, i risultati di uno studio europeo in 46 pazienti con linfoma indolente, di cui 37 con linfoma della zona marginale, hanno dimostrato tassi di risposta ematologica del 67% dopo 8 mesi nei pazienti che hanno ottenuto SVR (90%), che nei pazienti con linfoma della zona marginale hanno raggiunto il 73%; la stima della sopravvivenza complessiva (OS) e della sopravvivenza libera da malattia (PFS) a un anno sono risultate rispettivamente del 98% e del 75% (19).

Alcune comunicazioni al congresso dell'AASLD 2017 hanno infine mostrato un'associazione tra HCV e insorgenza di neoplasie diverse da linfomi e HCC, come il tumore al polmone, e l'efficacia della terapia con DAA in pazienti HCV positivi e DLBL.

Lo studio di *Persico e coll.* su 20 pazienti con DLBL trattati con sofosbuvir e ledipasvir (LDV) contemporaneamente a chemioterapia ha evidenziato un prolungamento significativo dei tempi liberi da malattia (DFS) nei pazienti trattati; nel gruppo trattato con DAA si è verificato un solo

Figura 8 **SOF/LDV: sicuro e ben tollerato nei pazienti GT1 con grave compromissione renale (eGFR ≤30 mL /min)**

SVR12= 100% (18/18)

Pazienti, n (%) Sicurezza	n=18
EA	13 (72)
EA (>15% dei pazienti): Fatigue emicrania, iperkaliemia	4 (22), 4 (22), 3 (17)
EA grado 3-4	5 (28)
EA seri	4 (22)
EA seri correlati al trattamento	0
Interruzione del trattamento dovuta a EA	0
Alterazioni dei valori di laboratorio di grado 3-4	10 (56)

Nessun cambiamento clinicamente significativo in eGFR: riduzione dal basale all'EOT di 1,2 ml/min/1,73m^2.
Le concentrazioni plasmatiche di LDV e SOF erano simili a quelle osservate nell'insufficienza renale lieve e moderata; GS-331007 era ~ 6 volte più alto.
Nessun EA cardiaco correlato al trattamento, inclusa bradicardia; nessun cambiamento clinicamente significativo negli intervalli QTc.

Lawitz E et al. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract 1587

caso di recidiva della malattia neoplastica rispetto ai 25 dei non trattati (20) (**Figura 7**).

Malattia renale cronica

Numerose evidenze scientifiche depongono anche a favore di una correlazione tra infezione da HCV e malattia renale cronica.
Il danno renale può dipendere dall'azione diretta di HCV – come è il caso di glomerulonefrite linfoproliferativa nei pazienti con crioglobulinemia mista – oppure può essere mediato da complicanze metaboliche e cardiovascolari di frequente riscontro nei pazienti con infezione da HCV, senza considerare l'impatto delle comorbidità data l'elevata incidenza di malattia renale cronica nella popolazione generale. Di conseguenza, il trattamento antivirale è un passo fondamentale per prevenire lo sviluppo o arrestare la progressione della malattia renale cronica nei pazienti HCV positivi.
Efficacia e sicurezza del trattamento con i nuovi DAA sono ormai state descritte in numerosi studi anche di real life e dall'ultimo congresso dell'AASLD provengono dati sull'impiego di SOF in pazienti con grave insufficienza renale; il regime SOF/LDV per 12 settimane è stato valutato in 18 pazienti GT1 con clearance della creatinina ≤30 mL/min, riportando SVR nel 100% dei pazienti e risultando sicuro e ben tollerato (21) (**Figura 8**).

La terapia anti-HCV previene la progressione della malattia renale cronica e riduce il rischio di diabete di tipo II

Diabete mellito di tipo II

L'eradicazione di HCV riduce il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo II. Il virus è infatti in grado di indurre insulino-resistenza che si manifesta attraverso l'aumento della produzione endogena di glucosio e riducendo l'assorbimento del glucosio a livello muscolare. Diverse evidenze, tra cui uno studio prospettico su oltre 400 pazienti con infezione da HCV (21), hanno mostrato che il raggiungimento dell'SVR previene nei pazienti non diabetici lo sviluppo di insulino-resistenza valutata mediante modello di omeostasi (HOMA-IR). Inoltre, uno studio di prossima pubblicazione, condotto per descrivere il profilo glicemico (817 determinazioni della glicemia) in 205 pazienti (54 con diabete mellito di tipo II), ha chiaramente dimostrato che il raggiungimento dell'SVR determina una significativa e rapida riduzione della glicemia nei pazienti diabetici (23).

HCV e sistema nervoso centrale

HCV è in grado di replicare nel sistema nervoso centrale e determinare manifestazioni neuropsichiatriche, danni cerebrovascolari, disordini neurodegenerativi. *Byrnes e coll.* hanno evidenziato, con imaging a spettroscopia di risonanza magnetica, il miglioramento dei marcatori cerebrali di infiammazione dopo raggiungimento dell'SVR, ossia il recupero delle funzioni cerebrali dopo la cura dell'infezione da HCV. Più precisamente, l'eradicazione di HCV ha un effetto favorevole sul metabolismo cerebrale e gli aspetti selettivi della funzione neurocognitiva, ed è un'evidenza da considerare soprattutto nei pazienti con malattia epatica lieve (24).

Aspetti di farmaco-economia nella terapia antivirale

Francesco Saverio Mennini

Oggi HCV non rappresenta soltanto un importante carico epidemiologico sulla popolazione italiana in termini di mortalità e morbosità, ma gli aspetti relativi al trattamento ed alla cura delle patologie ad esso correlate sono da considerarsi un importante capitolo di spesa sanitaria nel nostro Paese: il rilevante impatto della malattia comporterà infatti per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano l'esigenza di fornire nei prossimi anni un gran numero di cure per un numero sempre crescente di pazienti.

Come mostrato da uno studio di *Marcellusi et al.* l'infezione cronica da HCV risulta essere una condizione patologica di elevato impatto economico e sociale.

Gli autori hanno infatti stimato che, prima della disponibilità dei DAA, l'onere complessivo annuo per il Sistema Sanitario Italiano fosse pari ad oltre un miliardo di euro, di cui circa il 39% legato a costi sanitari diretti (ospedalizzazioni, farmaci, trattamento e cura) e ben il 61% di costi indiretti (per la maggior parte attribuibili alla perdita di produttività causata dall'assenza dal posto di lavoro a causa della malattia).

A questi costi andrebbero, inoltre, aggiunti i costi del sistema previdenziale (INPS) per pensioni ed assegni di inabilità/invalidità (1).

Si evince, quindi, quanto possa essere importante avere a disposizione terapie innovative e di maggiore efficacia in grado di assicurare anche un importante ritorno in termini di riduzione dei costi.

L'investimento in salute dovrebbe privilegiare regimi terapeutici innovativi ed efficaci

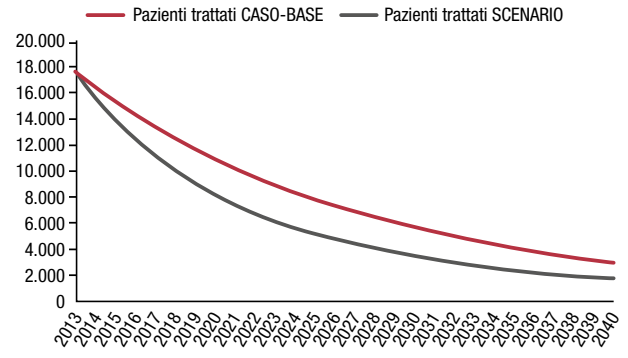
Verso la riduzione dei costi

Grazie alla progressiva introduzione dei nuovi trattamenti anti-HCV è stata dimostrata la possibilità di ridurre i costi diretti sanitari associati alla gestione dei pazienti con HCV di oltre il 34.3% in un solo anno (2012-2013) (2).

Partendo da questo dato e considerando il valore di efficacia dei nuovi trattamenti disponibili - la durata del trattamento con i nuovi DAA è più breve, accompagnata da minori effetti collaterali e tassi di guarigione (SVR) di oltre il 90% - è stato realizzato un modello di mortalità-morbilità multistato per stimare se, oltre all'evidente vantaggio epidemiologico, l'impiego dei nuovi farmaci possa comportare anche una riduzione di costo a carico del Sistema Sanitario Nazionale (3).

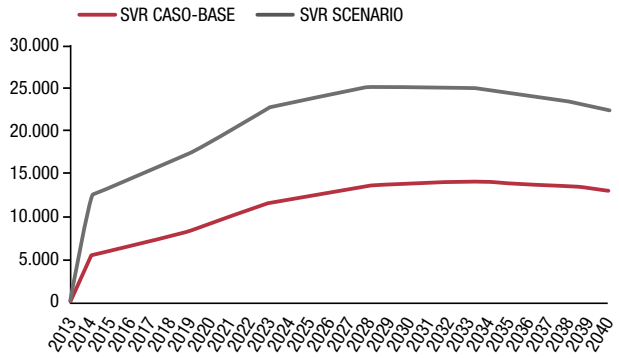
Questo modello rappresenta il primo tentativo di

Figura 1 **Numero di pazienti trattati per anno nello scenario di introduzione dei DAA vs. caso-base**



Mennini FS et al. GRHTA 2015; 2(2):69-77

Figura 2 **Numero di pazienti guariti per anno nello scenario di introduzione dei DAA vs. caso-base**



Mennini FS et al. GRHTA 2015; 2(2):69-77

stimare il risparmio che l'impiego dei nuovi farmaci anti-HCV potrebbe generare nel tempo. In un contesto di risorse limitate, l'investimento in salute dovrebbe infatti essere riservato a quei regimi terapeutici innovativi in grado di offrire percentuali di efficacia tali da consentire al sistema sanitario di ammortizzare la spesa grazie ai risparmi indotti. L'analisi è partita dalla stima di circa 267.190 soggetti con diagnosi di HCV da F0 a F4. Lo studio ha confrontato due scenari: il primo (caso-base) ha ipotizzato 17.600 pazienti trattati al primo anno su 239.000 con fibrosi F3-F4, assumendo un tasso di trattamento costante al 7.4%. Lo scenario caso-base è stato confrontato con uno alternativo (chiamato scenario), in cui tutti i pazienti vengono trattati con i nuovi farmaci a livelli di SVR variabili secondo la letteratura.

Nella **figura 1** è possibile osservare l'evoluzione del numero dei pazienti trattati in ciascun anno considerando un orizzonte temporale di 27 anni.

Il numero di pazienti trattati nell'analisi dello scenario diminuisce in maniera progressivamente maggiore rispetto al caso-base. Questo fenomeno è attribuibile alla maggiore efficacia del trattamento con i nuovi DAA che garantisce la guarigione di un maggior numero di pazienti e di conseguenza un numero minore di pazienti trattabili in condizione F3-F4. Nella **figura 2** si osserva la differenza di efficacia dei trattamenti: già dai primi anni il numero di pazienti che raggiunge la SVR è nettamente superiore nello scenario che prevede il trattamento con DAA rispetto al caso-base. Inoltre la maggiore efficacia di trattamento comporta anche una significativa riduzione di casi di patologia HCV-indotta: nello scenario di analisi che prevede il trattamento con DAA, il picco di efficacia incrementale si raggiungerebbe nel 2020, anno in cui mediamente verrebbero evitati oltre 10.000 eventi. Infine l'analisi evidenzia quali sarebbero i costi medi evitati per ciascun paziente trattato con i nuovi DAA rispetto alla spesa stimata nel caso-base, con una riduzione media di costi, a partire dal 2020, pari a circa € 12.000 per paziente trattato in termini di costi diretti sanitari, ai quali andrebbero aggiunti oltre € 4.000 di risparmio in termini di costi indiretti, sempre per ciascun paziente. Ciò significa che, nel caso in cui i costi dei nuovi trattamenti fossero fissati intorno a € 16.000, entro il 2020 il sistema avrebbe completamente ripagato l'investimento per l'innovazione, riportando a zero il differenziale tra quanto avrebbe speso con i "vecchi" antivirali ed i nuovi. Il modello di proiezione demografica ha consentito, quindi, di stimare un'importante riduzione sia in termini epidemiologici che di costo a carico della società italiana in riferimento all'HCV e alle patologie ad esso correlate.

Un approccio terapeutico inclusivo di tutti i pazienti risulta costo-efficace già nel medio periodo

Attraverso le proiezioni effettuate è stato infatti possibile dimostrare nel medio periodo (2014-2030) una riduzione di oltre 156.000 eventi HCV-correlati, quali fibrosi di grado F3, cirrosi, epatocarcinomi, trapianti e decessi, una riduzione di spesa pari a € 72 milioni per costi diretti (escluso il costo dei farmaci) e più di € 550 milioni come costi indiretti. Gli elevati livelli di efficacia dei nuovi trattamenti anti-HCV rappresentano, quindi, un modello rivoluzionario non solo in termini clinici ma anche in prospettiva economica, costituendo infatti un'alternativa dominante a quanto disponibile in precedenza in termini di rapporto tra costi ed efficacia.

Strategie di intervento nella popolazione coinfetta

Enrico Girardi

Aumentare la consapevolezza

L'intervento di emersione del sommerso è quello da cui partire nel percorso che porterà all'eradicazione di HCV. Dati raccolti su oltre 3.000 pazienti con HIV seguiti per 10 anni dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani di Roma mostrano il 7.4% di coinfetti HCV: oltre la metà dei pazienti con HIV di recente diagnosi, più spesso uomini, eterosessuali, stranieri, non è consapevole dell'infezione da HCV.

Il fenomeno della non consapevolezza dell'infezione da HCV e della diagnosi tardiva di HIV sono sostenuti dagli stessi fattori (1).

La diagnosi tardiva di HCV si associa alla diagnosi tardiva da HIV: nella coorte ICONA, in 6.531 pazienti con HIV di recente diagnosi, le diagnosi di HCV sono state 636, di cui 95 tardive (**Figura 1**). In questi pazienti è stato dimostrato l'aumento del rischio di decesso, indipendentemente da altri fattori di rischio noti. I pazienti con diagnosi tardiva di HCV più spesso erano anziani e avevano < 200 CD4/mmc, erano PWID e presentavano insufficienza epatica (2). La diagnosi tardiva di HIV si associa ad un rischio di evoluzione rapida verso l'AIDS (HR 2.51 (IC 95%: 1.33-4.80), vanno quindi promossi interventi mirati a favorire l'offerta attiva del test combinato HIV/HCV.

Chi sono i soggetti non ancora diagnosticati? Sostanzialmente, i PWID ed i detenuti.

Centrale nel percorso verso l'eradicazione di HCV è l'intervento di emersione del sommerso

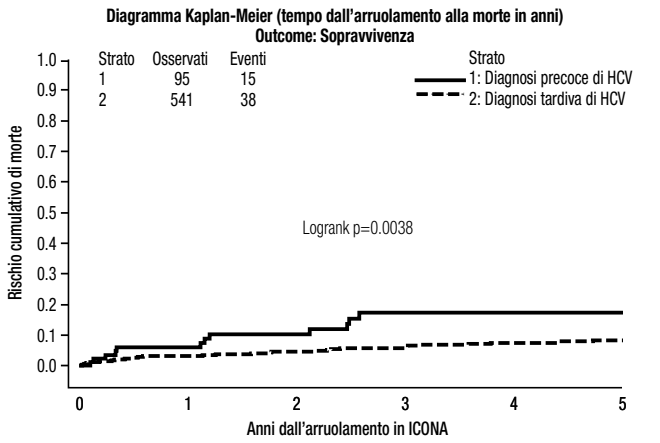
Per i primi, la Relazione al Parlamento mette in luce che nel 2016 circa un terzo del totale degli utenti trattati nei Ser.D (137.533) è stato sottoposto al test HIV e un quinto al test HBV e HCV.

Rispetto all'utenza totale, l'1.7% è risultato positivo al virus HIV, il 2.0% al virus HBV e il 9% al virus HCV (3).

Si rileva una costante tendenza a scoprire tardivamente la sieropositività per HIV: circa due quinti dei nuovi casi diagnosticati ha eseguito il test solo in seguito alla manifestazione di sintomi HIV correlati. Inoltre, nelle carceri italiane si stima un tasso di HCV compreso tra il 20 ed il 40%, cioè la presenza di 25-30.000 persone con HCV (4).

Questa elevata prevalenza è dovuta a stili di vita a rischio associati a problemi familiari, psichiatrici e sociali, spesso preesistenti, a cui si sommano problematiche specifiche della detenzione, come

Figura 1 **Sopravvivenza: differenza tra pazienti HIV+ con diagnosi precoce o tardiva di HCV**



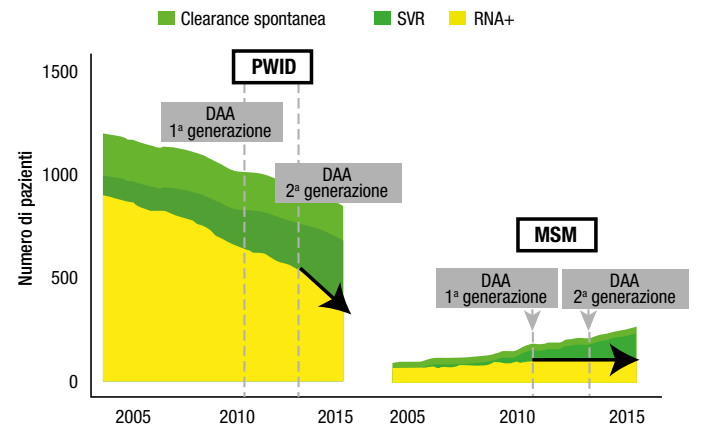
Scognamiglio P et al. EACS 2017 PE13/19

Figura 2 **Incidenza di sieroconversione anti-HCV in base alla modalità di trasmissione di HIV nella Coorte ICONA**

Modo di trasmissione di HIV	N. di sieroconversioni	Anni-paziente anti-HCV	Tasso di follow up	IC 95% di incidenza
Eterosessuali	46	15352	0.3	0.2-0.4
PWID	46	638	7.2	5.4-9.6
MSM	83	11134	0.7	0.6-0.9
Totale	185	28867	0.6	0.5-0.7

Puoti M et al. Clinical Microbiology and Infection 2017

Figura 3 **Differenti trend di prevalenza di HCV tra PWID e MSM nella Swiss HIV cohort**



Salazar-Vizcaya L et al. J Viral Hepatol. 2017; 1-9

tatuaggi, sovraffollamento, condivisione di strumenti per l'igiene personale, procedure odontoiatriche, rapporti sessuali promiscui, tossicodipendenza attiva per via iniettiva.

Studi nelle popolazioni-chiave

Una survey inglese ha evidenziato dal 1990 al 2011 in oltre 38.000 soggetti PWID, 1.5% HIV+, una diffusione parallela nella prevalenza di HIV e HCV, con un declino negli anni '90 ed un aumento a partire dagli anni 2000 (5), mentre come emerge da 16 coorti riunite nella CASCADE, in quasi

La sovrapposizione di differenti network sessuali ha comportato l'espansione dell'epidemia di HCV indipendentemente dallo stato di HIV+

6.000 MSM HIV+ l'incidenza di HCV è aumentata stabilmente da 0.7 infezioni ogni 1.000 anni-persona nel 1990 a 18 nel 2014, soprattutto nelle regioni dell'Europa del Sud (6).

Dati recenti, tra cui quelli della coorte ICONA, mostrano diversi trend di prevalenza di HCV in queste due popolazioni chiave: lieve decremento per i PWID e sostanziale stabilità negli MSM (7, 8) (**Figure 2 e 3**). Secondo alcuni autori, la sovrapposizione tra i due diversi network ha comportato l'espansione dell'epidemia da HCV indipendentemente dallo stato di HIV-positività (9).

Non è possibile ottenere l'eradicazione di HCV se non agendo in modo coordinato su entrambi i serbatoi di infezione.

Va, inoltre, considerata una differenza significativa tra i network di queste due popolazioni chiave: i network di trasmissione per i PWID tendono ad essere soprattutto locali, mentre quelli relativi alle persone MSM sono più ampi e molto spesso internazionali (9). L'esistenza di reti internazionali di trasmissione di HCV pone la questione dei serbatoi costituiti dai paesi confinanti e della conseguente necessità di attuare sforzi congiunti tra nazioni diverse in termini di salute pubblica per ridurre la trasmissione e le reinfezioni (10).

Una strategia mirata all'emersione e allo studio di questi network, l'aumento degli interventi di riduzione del danno, la rapida disponibilità dei farmaci e l'ottimizzazione dei servizi di prevenzione sono gli strumenti oggi disponibili, in assenza di un vaccino, per ottenere gli obiettivi dell'eliminazione di HCV (11).

Focus sugli MSM

Lorenzo Badia, Cristina Mussini

HCV, epidemia a trasmissione sessuale

Recentemente l'epidemia di infezione sessuale da HCV si è modificata in modo significativo, concentrandosi in alcuni gruppi di rischio, come gli MSM.

Finora la trasmissione sessuale di HCV è sempre stata considerata come marginale in tutte le tipologie di pazienti. Recentemente, in un'analisi su 500 coppie eterosessuali, monogame e negative a HIV, in cui uno dei due partner era positivo a HCV, sulla base di 8.377 anni-persona di follow-up, il tasso di incidenza massimo della trasmissione sessuale di HCV è risultato pari a 0.07% l'anno o pari a circa 1 per 190.000 contatti sessuali e nessuna particolare pratica sessuale è risultata essere collegata a HCV (1).

La trasmissione di HCV risulta essere più frequente tra i soggetti MSM per diversi motivi, tra cui il trauma alla mucosa rettale che favorisce, nel caso di rapporto condomless, l'ingresso del virus. Una ricerca statunitense su MSM coinfetti ha mostrato per la prima volta che nel liquido seminale sono presenti quantità di virus C tali da poter infettare i partner ricettivi durante i rapporti anali (2).

Dati EuroCoord mostrano come nel periodo compreso tra il 1990 ed il 2014 l'incidenza di infezione da HCV sessualmente acquisita è aumentata tra MSM HIV+, in modo particolare tra le fasce più giovani di età e con tendenze variabili a seconda dell'area geografica (3).

Le persone MSM con infezione da HIV mostrano una maggiore tendenza verso pratiche a rischio di acquisizione di HCV

MSM HIV+ e sessualità

Autori spagnoli mostrano modalità sessuali differenti tra MSM HIV negativi e positivi, con una maggiore tendenza da parte degli HIV-infetti verso pratiche a rischio di acquisizione di HCV, come il consumo di sostanze e comportamenti sessuali ad alto rischio come rapporti anali ed orali condomless (4) (**Figura 1**)

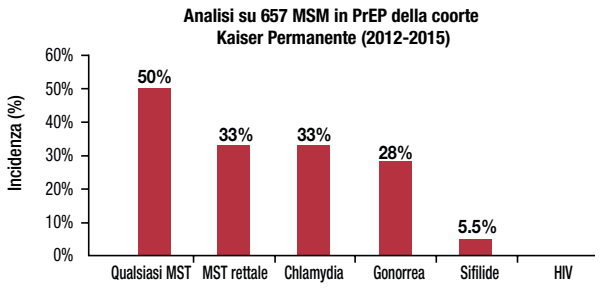
La coorte Kaiser Permanente rileva come, dal 2012 al 2015, l'incidenza di malattie sessual-

Figura 1 **Chemsex e malattie sessualmente trasmissibili negli MSM**

	HIV - N= 394	HIV + N=354	P
Consumo di sostanze			
Qualsiasi sostanza	206 (54%)	246 (70%)	<0.001
Cannabis	100 (54%)	106 (47%)	0.19
Popper	96 (51%)	147 (62%)	0.031
Chemsex	65 (16%)	111 (31%)	<0.001
Mefedrone	20 (11%)	79 (36%)	<0.001
Ketamina	14 (8%)	40 (20%)	0.001
Acido γ-idrossibutirrico (GHB)	33 (19%)	84 (39%)	<0.001
Pentedrone	2 (1%)	9 (5%)	0.05
Metanfetamina	10 (6%)	318 (15%)	0.004
Ecstasy (MDMA)	47 (26%)	64 (31%)	0.36
Comportamenti sessuali ad alto rischio			
Rapporto anale insertivo condomless	153 (39%)	147 (41%)	0.45
Rapporto anale passivo condomless	116 (29%)	180 (51%)	<0.001
Rapporto orale condomless	323 (82%)	310 (88%)	0.034
Fisting senza guanto	16 (4%)	46 (13%)	<0.001
> 20 partner diversi negli ultimi 6 mesi	40 (11%)	61 (19%)	0.007
< 50% utilizzo del condom negli ultimi 6 mesi	22 (9%)	29 (18%)	0.009

Valencia La Rosa J et al. EACS 2017

Figura 2 **Incidenza di MST dopo 12 mesi di PrEP**

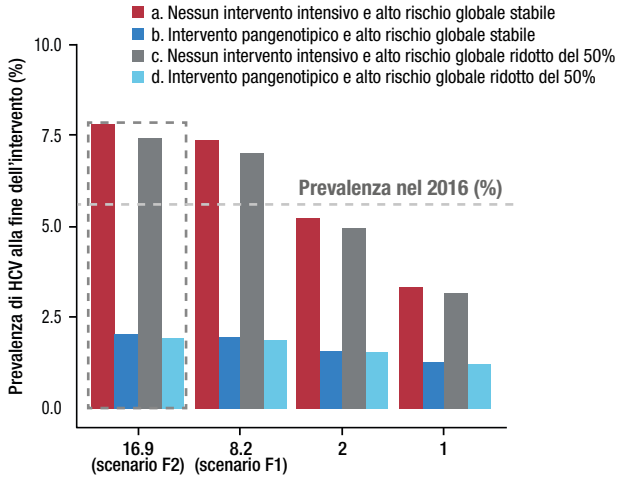


2 casi di HCV sessualmente acquisito
187 diagnosticati con almeno 1 MST durante il follow up
78 diagnosticati con più MST

Volk JE et al. Clinical Infection Diseases 2015;61(10):1601-1603

mente trasmissibili (MST) come gonorrea, sifilide e clamidia risulti elevata tra MSM in PrEP (5) (**Figura 2**). Altri dati tedeschi indicano tra gli MSM HIV positivi un incremento dell'infezione da HCV, da 0.33/100 anni-persona nel triennio 1996-1999 a 2.28/100 anni-persona nel triennio 2008-2012 (6), evidenziando come comportamenti sessuali a rischio espongano ad un alto rischio di MST, incluso HCV, suggerendo che l'inizio della PrEP debba essere un'occasione di screening combinato e multidisciplinare in grado di integrare le competenze di tutti gli specialisti, infettivologi e dermatologi.

Figura 3 **La validità della strategia test-and-treat nell'interrompere la trasmissione di HCV tra MSM HIV+**



Salazar-Vizcaya L et al. J Viral Hepat. 2017; 1-9

L'inizio della PrEP può essere un'occasione importante di screening combinato e multidisciplinare

Rischio reinfezione

Come tutte le infezioni sessualmente trasmesse che non danno immunità permanente, HCV presenta un duplice rischio: quello dell'infezione, ma anche quello della reinfezione. Nell'ambito della popolazione MSM esistono, infatti, sottogruppi di soggetti che mantengono comportamenti ad alto rischio: nel counselling post-SVR è importante tanto riuscire ad individuare il grado di rischio del paziente, quanto mantenere un monitoraggio attivo per prevenire la reinfezione post-terapia (7). Un'analisi retrospettiva condotta in Austria, Francia, Germania e Regno Unito mostra come su un totale di 606 pazienti MSM HIV positivi trattati con successo per HCV, 149 (24.6%) abbiano presentato una successiva infezione da HCV. Trenta trattati su 70 (43%), hanno presentato una seconda reinfezione, 4 una terza e 1 una quarta reinfezione. L'incidenza di reinfezione di HCV è stata di 7.3 / 100 anni-persona (IC 95% 6.2-8.6) (8). Da un modello matematico emerge che negli MSM HIV positivi i principali driver del contagio con HCV hanno origine comportamentale più che biologica e sono probabilmente correlati all'efficacia dei trattamenti contro HIV e dal conseguente "ottimismo da trattamento" che ha portato a un abbassamento della percezione del rischio. Interventi di counselling, screening periodici ed ampia estensione del trattamento risultano pertanto interventi fondamentali per limitare l'incidenza di nuove infezioni (9).

L'impatto della discriminazione

Lo screening per HCV nelle persone con HIV non è ancora una prassi consolidata, come mostra uno studio statunitense che ha valutato i pazienti HIV positivi in carico alle strutture di malattie infettive mostrando che se ben il 96.2% fossero stati testati per sifilide, solo il 64.1% lo erano stati per HCV. Comprendere quindi quali possano essere

gli ostacoli per uno screening efficace e sviluppare metodi per aumentare i tassi di ripetizione dei test HCVAb sono un argomento di fondamentale importanza per migliorare l'assistenza nei confronti dei pazienti MSM HIV positivi (10).

Ad alimentare questo atteggiamento concorre con ogni probabilità anche lo stigma, che spesso riguarda gli stessi operatori sanitari e rappresenta un forte ostacolo nella comunicazione tra medico e paziente. Un poster mostrato a EACS e proveniente da un'ampia survey on-line effettuata a livello europeo su un totale di 93.000 persone LGBT indica infatti come più della metà (56%) delle 13.000 persone in Italia non dichiari a nessun membro dello staff medico il proprio orientamento sessuale per paura di pregiudizi o discriminazioni (11). Indubbiamente quello dello stigma rappresenta un punto su cui bisogna lavorare ancora molto nella pratica clinica, favorendo un rapporto di maggior fiducia e trasparenza soprattutto nei centri di infettivologia dove vengono demandate le pratiche di riduzione del danno della popolazione HIV positiva. Un modello della coorte svizzera conferma l'importanza della strategia test-and-treat, dimostrando che trattare tutti nel più breve tempo possibile (treatment-as-prevention) rappresenti il miglior tipo di intervento ai fini dell'eradicazione di HCV negli MSM HIV+ (12) (**Figura 3**). Poiché nella popolazione MSM, l'infezione da HCV va pertanto considerata un'infezione di natura sessuale, nell'approccio al paziente è quindi consigliabile un attento counselling sull'uso del condom, fornendo informazioni sul rischio di trasmissione per le frequenti pratiche sessuali con trauma della mucosa associate ad un alto rischio di contatto con sangue e sui rischi derivanti dalla assunzione di stupefacenti, discutendo con i pazienti gli interventi più opportuni per la riduzione del rischio.

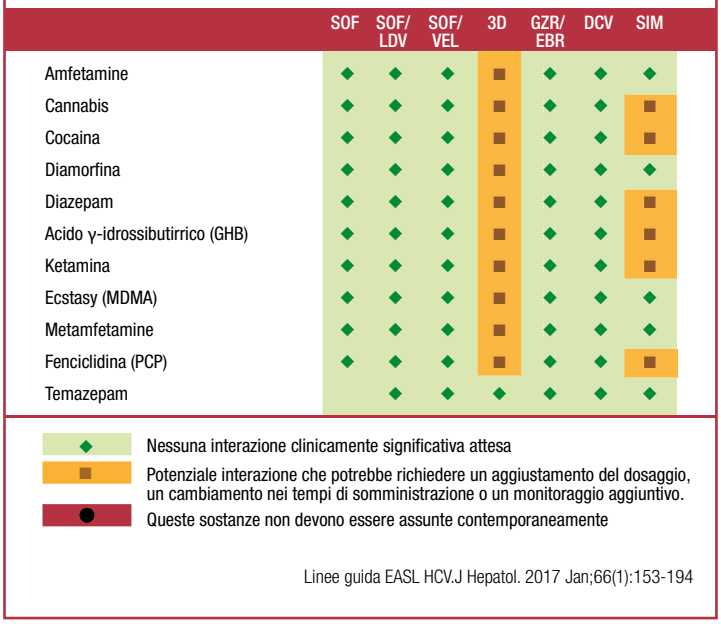
Allarme Chemsex

Dati provenienti dalla coorte MOSAIC (MSM Observational Study of Acute Infection with epatitis C) mostrano come l'utilizzo di sostanze stupefacenti legato alla pratica del Chemsex (festini a base di sesso non protetto e sostanze psicoattive), risulti essere un forte fattore di rischio per la trasmissione di HCV tra gli MSM HIV positivi, di gran lunga superiore a caratteristiche di natura clinica e a variabili legate al tipo di pratica sessuale (13). Rispetto alle sostanze usate per altri scopi ricreativi quelle utilizzate nel Chemsex sono in buona parte ancora sconosciute. Cristalli di metanfetamina, mefedrone, ketamina, gamma-idrossibutirato (GHB), gamma-butimolattone (GBL) e LSD vengono impiegati in associazione (poliassunzione) tra loro e con alcol, alternando l'assunzione di sostanze dagli effetti eccitanti a quello di sostanze calmanti e favorendo una perdita di controllo e di lucidità che si associano a pratiche sessuali condomless e più invasive, noti fattori di rischio per HCV (14).

Va, inoltre, posta particolare attenzione anche alle potenziali interazioni farmacologiche esistenti tra molte sostanze illecite ed alcuni DAA, impiegati nella terapia anti-HCV (15) (**Figura 4**).

Analisi tossicologiche effettuate a Londra dimo-

Figura 4 **Interazioni farmacologiche tra DAA e sostanze illecite ad uso ricreativo**



Linee guida EASL HCV.J Hepatol. 2017 Jan;66(1):153-194

Il Chemsex si associa a pratiche sessuali condomless e più invasive, importanti fattori di rischio per HCV

Vanno favoriti i percorsi alternativi e community-based mirati alle esigenze specifiche e basati su azioni locali

strano un considerevole aumento dei decessi causati dall'assunzione di GHB tra gli MSM HIV+, registrando un +119% in un solo anno (2014-2015). Tale incremento è risultato essere legato alla sempre più diffusa pratica del Chemsex negli ambienti MSM (16).

Altri dati inglesi sui ricoveri in pronto soccorso mostrano chiaramente che la possibilità di rilevare la presenza di queste sostanze nelle urine è soltanto del 15%, in quanto molte, essendo nuove, sfuggono al test.

Risultati migliori si ottengono invece durante l'anamnesi: quando opportunamente interrogati dal medico, i soggetti dichiarano con maggiore facilità (50% dei casi) l'utilizzo di queste sostanze (17). Quest'ultimo aspetto evidenzia le difficoltà nello screenare questi gruppi di pazienti e come una relazione diretta ed efficace tra medico e paziente possa rappresentare un'occasione per produrre migliori output anche in termini diagnostici.

Interventi mirati

Accanto ai percorsi tradizionali che vedono l'ospedale al centro del trattamento dell'epatite C vanno favoriti anche percorsi alternativi e community-based in grado di offrire una gamma più ampia di opportunità terapeutiche mirate alle esigenze specifiche del soggetto infetto, mettendo in campo anche azioni a livello locale in collaborazione con le associazioni pazienti.

Dati di uno studio osservazionale condotto su 600 pazienti infatti mostrano come il trattamento con DAA somministrato da provider non medici si sia sostanzialmente rivelato sicuro ed efficace quanto quello fornito dagli stessi specialisti, indicando quindi come una ridistribuzione di ruoli nell'ambito della terapia anti-HCV potrebbe colmare alcune delle attuali lacune esistenti nel continuum di cura (18).

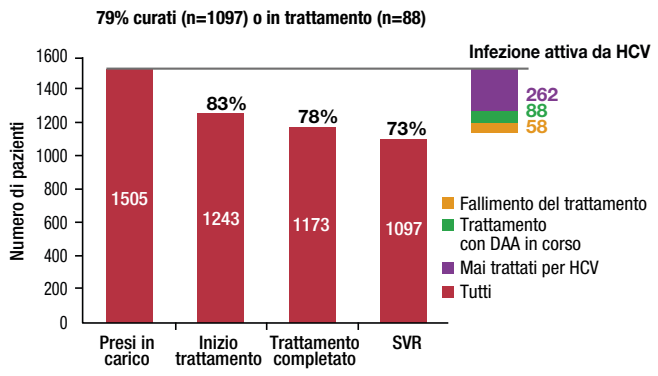
L'esperienza olandese

Paul Zantkuijl, Freke Zuure

Dal novembre 2015 l'Olanda offre accesso non limitato ai nuovi DAA e rappresenta un modello di riferimento per l'eradicazione grazie ai risultati ottenuti in campo epidemiologico e terapeutico e alla strategia di presa in carico del paziente coinfetto MSM. Strumenti principali, la diffusione capillare dello screening, l'inizio del trattamento subito dopo la diagnosi, l'uso esteso dei nuovi farmaci, l'integrazione con le strategie di riduzione del danno.

Un risultato importante, considerando che in Olanda la trasmissione di HCV è legata quasi totalmente ai soggetti MSM, è emerso dalla coorte ATHENA HIV, composta da 23.574 pazienti HIV positivi: su

Figura 1 **Cascade of care nella coinfezione HIV/HCV**



Boerekamps A et al. Clinical Infectious Diseases 2017 Nov 23

*1.471 coinfetti, il 69% MSM, il 15% PWID ed il restante 15% infetti per altra via di trasmissione, l'87% aveva iniziato il trattamento, il 76% con successo, mentre il 6% era ancora in trattamento o doveva completare la terapia. La previsione è che anche in questo 6% l'infezione da HCV si risolva, dato che nella pratica clinica si osservano SVR ben superiori al 90%. (19) (**Figura 1**). Nonostante la stabilizzazione della sieroprevalenza di HCV per via sessuale negli MSM ad Amsterdam, l'analisi MOSAIC su pazienti MSM HIV+ trattati con successo ha mostrato l'incidenza di reinfezione del 15.2 per 100 anni-persona, con un'incidenza cumulativa del 33% entro 2 anni, legata a comportamenti sessuali a rischio, come l'utilizzo di sostanze.*

Figura 2 **Programma MCFree/NoMoreC: test HCV RNA domiciliare**

Newsum AM et al. 10th Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Epidemiology, Prevention and Treatment 2016 P44

Le attuali misure di riduzione del danno/prevenzione andrebbero ridiscusse, suggerendo la necessità di counselling dopo l'SVR, e di ripetere il test anche dopo il trattamento; in caso di recidiva, va eseguita la tipizzazione di HCV per escludere la reinfezione (20).

Altri dati mostrano un'alta prevalenza in Olanda del virus HCV tra i soggetti MSM HIV- che hanno iniziato la profilassi per-esposizione (PrEP): tutti gli MSM che si sono contagiati sono stati infettati da ceppi di HCV in circolazione tra gli MSM sieropositivi. La crescente sovrapposizione di network sessuali tra MSM HIV+ e MSM HIV- potrebbe pertanto determinare una nuova epidemia di HCV, suggerendo la necessità dell'offerta di test per HCV a tutti gli MSM ad alto rischio di HIV e in particolare a coloro che iniziano la PrEP (21).

Il modello MCFree/NoMoreC

Il modello operativo del programma MCFree/NoMoreC di Amsterdam unisce competenze e conoscenze di virologi, clinici e specialisti di salute pubblica ed affianca agli attuali strumenti terapeutici di comprovata efficacia una serie di soluzioni innovative (online e face-to-face) per raggiungere e trattare efficacemente i pazienti coinfetti MSM. L'approccio multivel prevede interventi sul piano individuale, di community e degli operatori professionali, e punta ad aumentare conoscenza e consapevolezza, a favorire test regolari, diagnosi precoce, comportamenti di riduzione del rischio e linkage to care per prevenire le reinfezioni.

*Gli strumenti online disponibili sul sito web www.nomorec.nl offrono all'utente una valutazione dei comportamenti a rischio e consigli personalizzati, il test domiciliare dell'HCV RNA (22) e di accedere a materiali di approfondimento con informazioni sul virus dell'epatite C, sulla malattia e le modalità di trasmissione (**Figura 2**).*

Dal sito è possibile ordinare il Toolbox NoMoreC, kit composto da un opuscolo informativo, una scheda di istruzioni sulla disinfezione di mani ed avambracci, un disinfettante virucida in spray e salviette, guanti, preservativi e lubrificante. Le strategie offline prevedono, invece, azioni diversificate in base al target.

Agli operatori sanitari (specialisti, infermieri e medici di Medicina Generale) è rivolto il training formativo con particolare focus sulle azioni di counselling su misure di riduzione del rischio, opzioni di test, partner notification e benefici del linkage-to-care.

La community MSM partecipa ad iniziative educazionali peer-to-peer in occasione di eventi e nei pressi dei principali siti d'incontro. I principali club, saune e siti di chat e dating di Amsterdam insieme con le associazioni LGBT, hanno costituito un Advisory Board per divulgare il programma e supportare iniziative specifiche.

Focus sui consumatori di sostanze

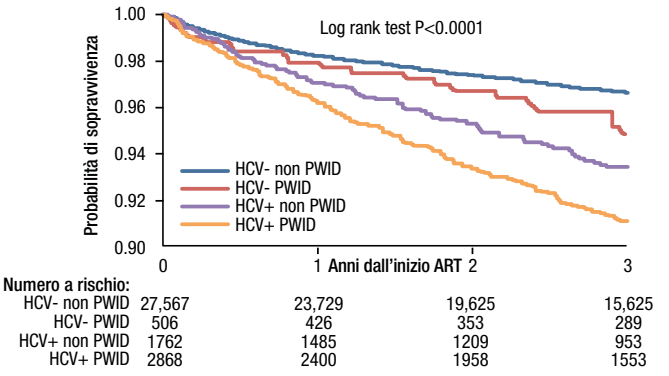
Felice Nava, Mauro Zaccarelli

Mentre nuove terapie estremamente efficaci avvicinano sempre più il momento in cui sarà possibile eliminare HCV e le sue complicanze, nei prossimi anni si prevede 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).

I PWID costituiscono oggi il target prioritario su cui intervenire, rappresentando la popolazione con il maggior rischio di trasmissione di HCV: il consumo per via iniettiva di sostanze è responsabile del 23% delle nuove infezioni da HCV a livello globale (1) e 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 dell'infezione (2).

HCV contribuisce alla mortalità non epatica mediante la compromissione delle risposte immuni alla terapia antiretrovirale

Figura 1 **Probabilità di sopravvivenza nei PWID con coinfezione nella coorte ART-CC (2000-2009)**



May MT. 2015; 1;69:348-543

Epidemiologia

Si stimano oggi 6 milioni di PWID HCV+ nel mondo su un totale di 10-12 milioni di consumatori di sostanze (2): 3 milioni vivono in Europa (3), e nella metà dei casi non vengono diagnosticati (4).

La prevalenza di HCV, massima tra i PWID, a livello globale arriva al 67% (6), e nei PWID con infezione da HIV all'82% per un numero totale di oltre 1.300.000 PWID coinfetti (7).

In Italia mancano dati aggiornati sulla prevalenza, la percentuale ufficiale riportata dal Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) del 27% appare evidentemente sottostimata, tanto che lo Studio DAVIS del 2012, che ha coinvolto 543 consumatori di sostanze in 25 Servizi per le Dipendenze (Ser.D), evidenzia una prevalenza di HCV del 63.9%, il che farebbe ipotizzare nella popolazione in carico presso i Ser.D la presenza di 90.000 pazienti HCV+ in trattamento, di circa 180.000 soggetti che necessiterebbero di un trattamento e di circa 270.000 soggetti ad alto rischio (8).

HIV-HCV: una associazione pericolosa

Una più veloce progressione verso cirrosi, scompenso epatico e sviluppo di epatocarcinoma caratterizza la coinfezione: l'infezione da HIV accelera l'evoluzione della malattia epatica mediante l'azione delle cellule stellate e una serie di meccanismi indiretti (deficit immunitario, effetto citochinico e la liberazione di lipopolisaccaridi). La terapia antiretrovirale (ART), mediante il recupero delle funzioni immunitarie, riesce a invertire solo in parte questo effetto (9). Benché ad oggi non sia descritto un effetto di HCV sul corso dell'infezione da HIV, nei

I PWID ottengono gli stessi risultati di SVR della popolazione monoinfetta, con buoni livelli di aderenza

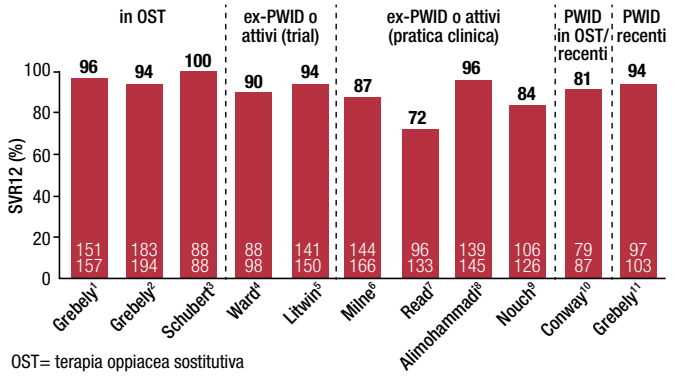
pazienti in cui l'infezione da HCV non è curata si evidenzia una maggiore mortalità HIV associata e non associata. Di recente, in oltre 30.000 pazienti coinfetti dello studio intercoorte Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), che iniziano la ART, è emerso il peso di HCV come predittore di mortalità per cause epatiche più importante rispetto al consumo di sostanze, soprattutto nei soggetti over45 anni, meno frequentemente consumatori attivi (10). HCV probabilmente contribuisce alla mortalità non epatica mediante la compromissione delle risposte immuni alla terapia antiretrovirale (11) (**Figura 1**).

Complicanze di HCV

HCV, inoltre, non essendo solo epatotropo, può invadere il Sistema Nervoso Centrale (SNC) e replicarsi nelle cellule del sistema immunitario (monociti, macrofagi), superando la barriera ematoencefalica, in un processo analogo a quello osservato per HIV. Ne conseguono alterazioni precoci della perfusione cerebrale, della trasmissione monoaminergica, delle risposte immuno-mediate, oltre ad una tossicità virale diretta e alla neuroinfiammazione. E' emersa una correlazione tra gli effetti del trattamento e la qualità di vita del paziente con infezione cronica da HCV, con lo sviluppo di depressione nel 30-70% dei pazienti in terapia con Peg-IFN. Inoltre, molti soggetti PWID con HCV presentano problematiche psichiatriche e disagio sociale, che impattano ulteriormente sulla qualità della vita.

Come dimostrato in uno studio condotto su veterani USA, nei soggetti coinfetti, anche con infezione da HIV controllata dalla ART, si identifica un importante deficit cognitivo con diversi test neuropsicologici, con aumento dei sintomi depressivi e del Global Deficit Score, peggioramento della memoria di lavoro, delle funzioni esecutive e motorie fini, della memoria verbale e dell'apprendimento (12).

Figura 2 **Terapia con DAA negli studi nei PWID**



OST= terapia oppiacea sostitutiva

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.

Impatto sulla terapia

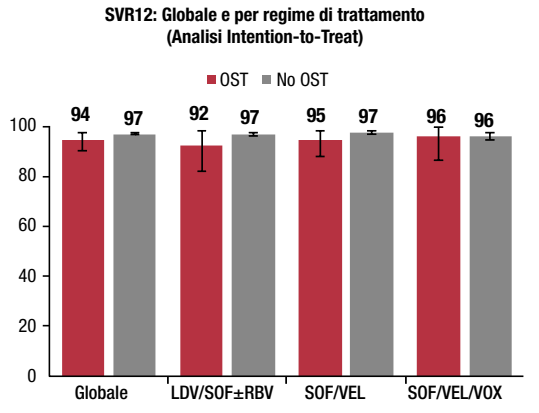
La presenza di depressione e di deficit cognitivi impatta negativamente sull'aderenza ai trattamenti: nei pazienti con depressione o ansia l'aderenza è inferiore rispetto agli individui non affetti (13).

Diversi altri fattori possono influenzare il fallimento terapeutico con i DAA nei PWID coinfetti, tra questi immunosoppressione, interazioni farmacologiche, tossicità epatica della terapia e condizioni cliniche compromesse, oltre a fattori di natura comportamentale e legati allo stile di vita (consumo di sostanze/alcol, problemi psichiatrici).

La tendenza da parte di molti medici a non trattare i soggetti tossicodipendenti attivi e ad avere un atteggiamento discriminatorio nei loro confronti ha finora influenzato negativamente il linkage to care, come evidenziato dalla cascade of care in tre coorti canadesi, per oltre 1.500 soggetti, seguiti dal 2005 al 2015: il consumo attuale, e non la coinfezione, rappresenta l'unica variabile associata negativamente all'essere sottoposto a stadiazione di malattia (14).

Con l'accesso universale ai DAA, anche nei pazienti coinfetti l'utilizzo dei nuovi antivirali ha subito un forte aumento, come dimostrano i dati della coorte ATHENA su oltre 1.800 soggetti coinfetti (15) e di altre esperienze (16). Dati statunitensi mostrano che una certa resistenza al trattamento è ancora diffusa: tra 250 soggetti nati dal 1945 e il 1965 seguiti e trattati con antivirali dal 2013 al

Figura 3 **SVR con regimi DAA basati su SOF in pazienti GT 1-6 in OST**



Grebely J. INHSU 2017

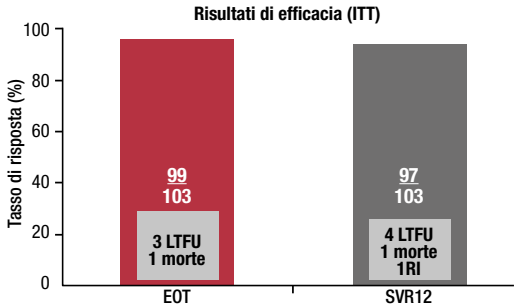
2015, i PWID meno frequentemente venivano inviati allo specialista per iniziare il trattamento. Altre cause di non referral erano la presenza di comorbidità mediche o psichiatriche (17).

Gli studi clinici nei PWID

Diverse modellizzazioni hanno fatto luce sulle potenzialità della strategia di therapy as prevention di ridurre trasmissione e prevalenza di HCV nei soggetti PWID, dimostrando anzi l'impatto positivo di una gestione integrata del paziente (terapia antivirale + interventi di riduzione del danno, come terapia sostitutiva e siringhe sterili) (18).

Sicuramente la possibilità di poter disporre di

Figura 4 **Efficacia e sicurezza di SOF/VEL per 12 settimane in HCV+ GT1-6 con recente assunzione di sostanze per via iniettiva**



LTFU: perdita al follow-up; RI: reinfezione
n=4 non hanno completato il trattamento (3 LTFU, 1 morte per overdose)
n=6 non hanno raggiunto la SVR12 (4 LTFU, 1 morte per overdose, 1 reinfezione)

Grebely J. INHSU 2017

Minime le interazioni tra terapia con DAA nei PWID in terapia oppiacea sostitutiva

terapie altamente efficaci in tutti i genotipi, prive degli effetti collaterali sul SNC provocati dall'utilizzo negli anni precedenti dell'IFN, di semplice assunzione e temporalmente brevi (8-12 settimane) hanno migliorato la fattibilità della terapia antivirale nei PWID, migliorando la compliance di questi soggetti e quindi i risultati: i dati degli studi registrativi e degli studi di coorte non hanno identificato differenze di efficacia per quanto riguarda gli schemi oggi disponibili o la storia di consumo (19) (**Figura 2**).

Alti tassi di SVR vengono ottenuti nei pazienti in OST trattati con i regimi SOF/LDV, SOF/VEL e SOF/VEL/VOX, secondo la recente analisi post hoc degli studi di fase 3 ION, ASTRAL e POLARIS, su 4.743 pazienti, di cui il 4% in OST (n=194). I pazienti in OST erano più spesso giovani, maschi, presentavano genotipo 3, erano naive alla terapia e cirrotici.

Nessuna differenza tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda il tasso di SVR (94% vs 97%, p=0.06), relapse, eventi avversi. Minime le interazioni osservate tra le terapie SOF-based e la terapia sostitutiva comunemente prescritta (20) (**Figura 3**).

Lo studio SEMPLIFY per primo ha valutato 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.

Il 95% ha completato il trattamento ed il 92% aveva una aderenza > 90%. Analizzando tutti i pazienti, il 96% ha ottenuto ETR e il 94% l'SVR, senza fallimenti virologici (21) (**Figura 4**).

Le nuove terapie efficaci, brevi e senza effetti collaterali sul SNC, migliorano risultati e compliance

Simili i tassi di SVR12 ottenuti dal regime grazoprevir/elbasvir nello studio C-EDGE CO-STAR in 300 pazienti in OST GT1, 4 e 6, di cui il 7% coinfetti: 96% nei genotipi 1a e 1b e 100 nei GT (22).

Alti tassi di SVR anche nei pazienti non cirrotici GT1-6 trattati con la terapia glecaprevir/pibrentasvir, compresi tra il 97 ed il 100% secondo la recente analisi integrata di efficacia (23).

Superare le barriere della presa in carico nei PWID

Felice Nava, Mauro Zaccarelli

*Esistono alcune barriere che si frappongono all'obiettivo dell'eradicazione di HCV nei consumatori di sostanze (**Figura 1**), alcune note, come i costi dei farmaci e della presa in carico, la criminalizzazione dell'uso di sostanze, le regole di trattamento restrittive che tendono ad escludere le popolazioni speciali dai trial ed, infine, la discriminazione (24).*
Altre, invece, sono correlate al paziente (scarsa conoscenza sulla malattia, disturbi comportamentali e difficoltà sociali ed economiche), al personale medico (mancato aggiornamento sulle nuove terapie, timore di scarsa aderenza o reinfezioni, gap nella comunicazione tra specialisti dei Ser.D e infettivologi/epatologi).

Figura 1 **Le barriere: le esperienze**

L'obiettivo è lo sviluppo di un modello di trattamento olistico ed integrato che superi le barriere all'accesso

Verso un modello gestionale integrato

*L'integrazione emerge come concetto chiave di una strategia innovativa di presa in carico olistica del PWID con HCV in grado di includere tutti i momenti fondamentali della presa in carico (**Figura 2**). Le azioni devono, quindi, comprendere: screening per tutti i consumatori, referral per tutti i consumatori HCV+, trattamento per tutti i consumatori eleggibili alla cura indipendentemente se consumatori attivi o non attivi, e attuazione di politiche di riduzione del danno per tutti i consumatori di sostanze specie se trattati con i DAA. E' importante, in questo ambito, facilitare la collaborazione tra gli specialisti coinvolti, favorendo gli interventi di prossimità e implementando l'azione di screening e di trattamento a livello dei Ser.D. Anche il rischio di reinfezione va affrontato con strumenti adeguati di counselling e misure di riduzione del danno.*

Figura 2 **Le componenti della presa in carico del consumatore con HCV: una visione olistica**

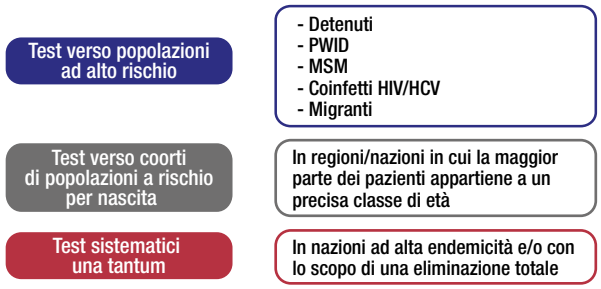
Dillon JF, et al. Hepatol Med Policy 2016; 1:2

Indicazioni per lo screening

Gioacchino Angarano

*In diversi paesi sono state implementate diverse strategie di screening, sulla base dell'epidemiologia locale (**Figura 1**). Le raccomandazioni esistenti (WHO, CDC, AASLD) identificano le tipologie di soggetti da sottoporre a screening, le tempistiche da seguire e le metodiche (1-3).*

Figura 1 **Differenti strategie di screening sulla base dell'epidemiologia locale**



WHO. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1

Conviventi di persone infette con HCV

In linea generale lo screening dei conviventi non esposti per via sessuale o verticale ad HCV non è necessario, poiché il rischio di trasmissione è nel complesso molto basso. Può essere tuttavia opportuno procedere ad uno screening nelle seguenti situazioni:

- *Coinfezione con HIV o elevata carica virale di HCV nel convivente HCV positivo*
- *Storia di tossicodipendenza iniettiva in atto nel convivente HCV positivo*
- *Potenziale esposizione al sangue del convivente HCV positivo (es. uso in comune di rasoi)*
- *Terapie iniettive abituali o dialisi domiciliare del convivente HCV positivo*
- *Rischi ambientali di punture accidentali*

Consumatori di sostanze

Dovrebbero sicuramente essere sottoposte a screening per HCV tutte le persone che hanno utilizzato per via iniettiva, anche una sola volta, sostanze, incluse quelle dopanti, gli steroidi e le nuove sostanze psicoattive. Il test dovrebbe essere inoltre proposto anche a chi ha utilizzato sostanze per via non iniettiva, ad es. inalatoria, in presenza di rischio di contaminazione di strumenti utilizzati in comune.

Il test dovrebbe essere ripetuto almeno annualmente nelle persone in cui il rischio di infezione permane. Nelle persone precedentemente infette che abbiano eliminato l'infezione spontaneamente o con trattamento lo screening deve essere fatto mediante HCV-RNA.

Detenuti o ex-detenuti

Lo screening per HCV dovrebbe essere proposto a tutte le persone che entrano in carcere. Il test al momento dell'ingresso, oltre ad essere accettato con maggiore facilità, consente l'identificazione degli infetti, la possibilità di pianificare un trattamento e di ridurre il rischio di trasmissione.

I detenuti risultati positivi dovrebbero essere avviati allo specialista per ulteriore valutazione e inizio della terapia, mentre quelli risultati negativi dovrebbero ripetere lo screening almeno annualmente e in tutte le occasioni di rischio riconosciuto, come l'utilizzo in comune di aghi. Gli ex detenuti andrebbero valutati almeno una volta, e una pregressa esperienza carceraria dovrebbe essere inserita tra le variabili registrate dai sistemi sanitari.

Povertà e migranti

Le persone senza fissa dimora e in condizioni di povertà dovrebbero essere sottoposte a screening per HCV in ogni occasione di contatto con il Servizio Sanitario.

I migranti presentano rischi differenti a seconda del paese di origine e/o di permanenza prima di giungere in Italia (più alti tra le persone provenienti dall'Est Europa e dal Centro America, minori tra gli Africani) e sarebbe auspicabile effettuare uno screening per le principali infezioni trasmissibili per via ematica al momento dell'ingresso.

Potenziale acquisizione per via sessuale

In linea generale ed in assenza di coinfezione da HIV, lo screening per HCV non è indispensabile nelle coppie eterosessuali dato il basso rischio di trasmissione orizzontale del virus C. E' invece opportuno sottoporre a screening i partner sessuali di persone con infezione da HCV se il caso infetto è un tossicodipendente e/o se il caso infetto è coinfetto. E' opportuno sottoporre a screening le persone che hanno contatti sessuali con persone PWID con infezione da HCV risolta o il cui stato di infezione non sia noto. I soggetti MSM, HIV positivi o negativi, dovrebbero essere sottoposti a test per HCV almeno annualmente e più frequentemente in alcune occasioni, quali un inspiegato innalzamento delle transaminasi, la diagnosi di una nuova malattia sessualmente trasmissibile o la nuova esposizione a fattori di rischio (ad es. Chemsex). Infine lo screening per HCV dovrebbe far parte della diagnostica routinaria periodica di salute sessuale per le persone dedite alla prostituzione.

Trasfusioni, atti medici, tatuaggi e piercing

Dovrebbero essere sottoposti a screening per HCV tutti i pazienti trasfusi con sangue o emocomponenti prima del 1991, o in paesi esteri. Sono a rischio di infezione le persone che hanno ricevuto trattamenti in situazioni in cui il controllo delle infezioni può essere stato scadente e le persone che hanno ricevuto tatuaggi o piercing anni fa, in situazioni non professionali, in carcere, in paesi ad elevata prevalenza di HCV.

Pazienti in emodialisi o riceventi un trapianto renale o di altro organo solido

Pazienti che iniziano la emodialisi o che siano in trattamento cronico dovrebbero essere sottoposti a screening con ripetizione annuale. Tutti i riceventi di trapianto renale dovrebbero essere sottoposti a screening per HCV (anti-HCV e HCV-RNA) tre mesi dopo il trapianto o una tantum se il trapianto è stato effettuato in precedenza. Pazienti sottoposti a trapianto di qualsiasi organo solido o di cellule emopoietiche dovrebbero essere sottoposti a screening per HCV.

Popolazione generale, donne e bambini

Lo screening universale delle donne gravide non è indicato a meno che non appartengano a gruppi a rischio. I bambini nati da madre HCV-RNA positiva dovrebbero essere sottoposti a screening per HCV-RNA a 6 settimane e a 6 mesi di età; se entrambi risultano negativi, dovrebbero essere sottoposti a test anti-HCV e HCV-RNA dopo i 18 mesi di età. I bambini anti-HCV positivi ma HCV-RNA negativi devono essere considerati come non infetti per aver eradicato l'infezione. Se in una donna si riscontra una infezione da HCV, attuale o risolta, i figli devono essere sottoposti a screening.

Con riferimento alla popolazione generale, i medici di Medicina Generale devono essere coinvolti in una valutazione attenta per individuare anche il minimo rischio della presenza di infezione da HCV: transaminasi elevate, segni di epatopatia cronica/cirrosi, appartenenza a gruppi a rischio o assunzione di comportamenti a rischio.

Caratteristiche, sequenza e frequenza del test di screening

- *L'uso di test diagnostici rapidi può essere preso in considerazione nelle popolazioni difficili*
- *In ogni caso i test devono essere registrati ed approvati per quell'uso*
- *Il test deve essere eseguito su sangue e non su altri fluidi, come ad es. la saliva, per la bassa sensibilità ed il basso potere predittivo*
- *Test su sangue intero essiccato a tipo spot possono essere effettuati nel caso di studi di screening di massa*
- *I test da utilizzare nello screening per HCV dovrebbero essere un test per anti-HCV o meglio un test EIA di screening combinato per antigene/anticorpo HCV*
- *Se il test iniziale risulta reattivo, può risultare vantaggioso ricercare direttamente l'HCV-RNA ed eventualmente valutare il genotipo di HCV*
- *L'uso di test che mettano direttamente in evidenza la viremia (tipo NAT) non deve essere escluso a priori specie se si sceglie di adottare una strategia test and treat*
- *Nelle persone inizialmente negative per HCV, che rimangono a rischio di infezione, il test dovrebbe essere ripetuto annualmente.*

Bibliografia

Modelli di linkage to care

1. Hill AM et al. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. J VIRUS ERAD 2017;3:117-123).
2. Yehia BR et al. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. PLOS One. 2014;9:e101554.
3. Bourgi K et al. Health Disparities in Hepatitis C Screening and Linkage to Care at an Integrated Health System in Southeast Michigan. PLOS One. 2016;11:e0161241.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Heptol 2017;66:153-94.
5. Bottero J et al. Simultaneous Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B-Hepatitis C Point-of-Care Tests Improve Outcomes in Linkage-to-Care: Results of a Randomized Control Trial in Persons Without Healthcare Coverage. Open Forum Infect Dis, 2015.
6. Janjua NZ et al. The Population Level Cascade of Care for Hepatitis C in British Columbia, Canada: The BC Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC). EBio Medicine 2016 12:189-195.
7. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:161-76.
8. Cachay ER et al. The hepatitis C cascade of care among HIV infected patients: a call to address ongoing barriers to care. PLoS One. 2014 Jul 18;9(7):e102883.
9. Martin NK et al. 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.
10. Zohu K et al. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. Lancet Infect Dis 2016; 16: 1409-22.

Fondazione ICONA: eradicazione di HCV nella popolazione coinfetta da HIV

1. Rossetti B et al. Evolution of the prevalence of hepatitis C virus infection and hepatitis C virus genotype distribution in human immunodeficiency virus-infected patients in Italy between 1997 and 2015. Clin Microbiol Infect. 2017 Jul 29. pii: S1198-743X(17)30405-6. doi: 10.1016/j.cmi.2017.07.021.
2. Coorte ICONA/HepaICONA Report gennaio 2018. Disponibile su www.fondazioneicona.org.
3. d'Arminio Monforte A et al. Access and response to direct antiviral agents (DAA) in HIV-HCV co-infected patients in Italy: Data from the Icona cohort. PLoS One. 2017 May.
4. Puoti M et al. Incidence and progression to cirrhosis of new hepatitis C virus infections in persons living with human immunodeficiency virus. Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 267.e1e267.e4.

Impatto dell'eradicazione dell'infezione da HCV sulla storia naturale della malattia epatica

1. Jakobsen JC, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD012143.
2. Kim WR, et al. Survival benefit of direct acting antiviral therapy in patients with decompensated cirrhosis. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract LB-27.
3. Conti F, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol. 2016;65(4):727-733.
4. Kozbial K et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. J Hepatol. 2016;65(4):856-858.
5. Reig M et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol. 2016;65(4):719-726.
6. Waziry R et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. J Hepatol. 2017 Dec;67(6):1204-1212.
7. Rutledge S et al. Lack of evidence for increased rates of hepatocellular carcinoma folowing treatment with direct acting antivirals: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract 1380.
8. Reig M,et al. Tumour recurrence after Interferon-free treatment for hepatitis C in patients with previously treated hepatocellular carcinoma discloses a more aggressive pattern and faster tumour growth. EASL 2017. Abstract PS-031
9. Sanduzzi Zamparelli M, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence rate in HCV infected patients treated with direct antiviral agents. A single center experience. EASL 2017. Abstract SAT-224.
10. Berenguer J et al. HIV/HCV coinfection in Spain: elimination is a stone's throw away. EACS 2017. Abstract PS9/3.
11. Ioannou Gn, et al. Eradication of HCV induced by direct-acting antivirals is associated with a 79% reduction in HCC risk. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract 14.
12. Carrat M, et al. First prospective evidence of decreased mortality after direct acting antivirals in the French ANRS CO22 HEPATHER cohort. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract LB-28.
13. Backus LI, et al. Impact of sustained virologic ressponse with DA antiviral treatment mortality and hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract 78.
14. Hsu YC, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. Gut. 2015 Mar;64(3):495-503.
15. Zignego AL, et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. Autoimmun Rev. 2017;16(5):523-541.
16. De Gasperi E, et al. Treatment of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus. Clin Liver Dis. 2017;21(3):631-643.
17. Kondili LA, et al. Mixed cryoglobulinaemia: An important but frequently unrecognized and underestimated HCV-related condition in the real life practice. Liver Int. 2018;38(1):183.
18. Kawamura Y, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. Am J Med. 2007;120(12):1034-41.
19. Arcaini L, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Blood 2016;128:2527–32.
20. Persico M, et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Hepatology. 2018;67(1):48-55.
21. Lawitz E, et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. Hepatology. 2017;66 (Suppl 1) abstract 1587.
22. Aghemo A, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2012;56(5):1681-7.
23. Lanini S, et al. Early improvement of glycemic control after virus clearance in patients with chronic hepatitis C and severe liver fibrosis: a cohort study. (submitted).
24. Byrnes V, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. J Hepatol 2012;56(3):549-56.

Aspetti di farmaco-economia nella terapia antivirale

1. Marcellusi A et al. The economic burden of HCV – induced diseases in Italy. A probabilistic cost of illness model. 2015; 19:1610-1620.
2. Mennini FS et al. Health policy model: long-term predictive results associated with the management of hepatitis C virus-induced diseases in Italy. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2014;6:303-10.
3. Mennini FS et al. Disponibilità a pagare e innovazione: il caso dei farmaci anti-HCV nel Sistema Sanitario Italiano. Global & Regional Health Technology Assessment. 2015; 2(2):69-77.

Strategie di intervento nella popolazione coinfetta

1. Scognamiglio P et al. Awareness of HCV coinfection among newly diagnosed HIV individuals. EACS 2015.
2. Scognamiglio P et al. Determinants and impact of late HCV diagnosis among person with newly diagnosed HIV. EACS 2017 PE13/19.
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
4. Brandolini et al. Prevalence and epidemiological correlates and treatment outcome of HCV infection in an Italian prison setting. BMC Public Health 2013, 13:981
5. Hope VD et al. Two decades of successes and failures in controlling the transmission of HIV through injecting drug use in England and Wales, 1990 to 2011 Euro Surveill. 2014;19(14):pii=20762.
6. DK van Santen on behalf of the CASCADE Collaboration (M Prins presenting). No Decline in Hepatitis C Virus (HCV) Incidence among HIV-positive Men who Have Sex with Men (MSM) within CASCADE: 1990-2014. 15th European AIDS Conference. Barcelona, October 21-24, 2015. Abstract BPD2/7.
7. Puoti M et al. forThe Icona Foundation Study Group. Incidence and progression to cirrhosis of new hepatitis C virus infections in persons living with human. immunodeficiency virus. Clinical Microbiology and Infection. 2017;267.e1e267.e4
8. Salazar- Vizcaya L et al. On the potential of a short term intensive intervention to interrupt HCV transmission in HIV positive men who have sex with men: a

mathematical modelling study. J Viral Hepat. 2017;1-9.
9. Hoornenborg E et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. AIDS. 2017 Jul 17;31(11):1603-1610.
10. Van De Laar et al. Evidence of a large, international network of international hepatitis C virus transmission in HIV-positive men who have sex with men. Gastroenterology. 2009 May ; 136(5): 1609-1617.
11. Ward JW. Hepatitis C virus: gone by 2030? CROI 2017, #98.

Focus sugli MSM

1. Terrault NA et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. Hepatology 2013; 57(3):881-889.
2. Foster AL et al. Shedding of Hepatitis C virus into the rectum of HIV-infected Men who have Sex with Men. Clin Infect Dis. 2017 Feb 1;64(3):284-288.
3. van Santen DK et al. Lack of decline in hepatitis C virus incidence among HIV-positive men who have sex with men during 1990-2014. J Hepatol 2017;67:255-62.
4. Valencia La Rosa J et al. Chemsex and Sexually Transmitted Diseases in HIV Positive and HIV Negative MSM. EACS 2017.
5. Volk JE et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. Clin Inf Dis 2015; 61(10):1601-1603.
6. Jansen K et al. High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany. PlosOne 2015.
7. Young J et al. Risk Factors for Hepatitis C Virus Reinfection After Sustained Virologic Response in Patients Coinfected With HIV. Clinical Infectious Diseases 2017:64.
8. Martin TC et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. J Hepatol. 2017 Feb;66(2):282-287.
9. Mac Gregor L et al. Behavioural, not biological, factors drive the HCV epidemic among HIV-positive MSM: HCV and HIV modelling analysis including HCV treatment-as-prevention impact. Int J Epidemiol. 2017 Oct 1;46(5):1582-1592.
10. Wurcel AG et al. Hepatitis C Screening in People With Human Immunodeficiency Virus: Lessons Learned From Syphilis Screening. Open Forum Infect Dis. 2016 Feb 12;3(1):ofv215.
11. EU LGBT Survey; European Union Agency for Fundamental Rights (FRA);2013 http://fra.europa.eu/en/publication/2013/eu-lgbt-survey-european-union-lesbian-gay-bisexual-and-transgender-survey-results.
12. Salazar-Vizcaya L et al. On the potential of a short-term intensive intervention to interrupt HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men: A mathematical modelling study. J Viral Hepat. 2017; 1-9
13. Vanhommerig JW et al. Open Forum Infect Dis 2015; doi:10.1093/ofid/ofv115.
14. Elliot ER et al. Recreational drug use and chemsex among HIV-infected in-patients: a unique screening opportunity. HIV Med 2017, 18, 525-531.
15. EASL Recomendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017 Jan;66(1):153-194.
16. Hockenhull J, et al. An observed rise in γ-hydroxybutyrate-associated deaths in London: Evidence to suggest a possible link with concomitant rise in chemsex. Forensic Sci Int. 2017 Jan;270:93-97.
17. Elliot ER et al. Recreational drug use and chemsex among HIV-infected in-patients: a unique screening opportunity. HIV Medicine 2017 18, 525-531.
18. Kattakuzhys et al. Expansion of treatment for Hepatitis C virus infection by task shifting to community-based nonspecialist providers. Annals of Internal Medicine Vol. 167. No.5. 2017.
19. Boerekamps A et al. High Treatment Uptake in Human Immunodeficiency Virus/ Hepatits C Virus-Coinfected Patients After Unrestricted Access to Direct-Acting Antivirals in the Netherlands. Clinical Infectious Diseases 2017 Nov 23.
20. Lambers FA, et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. AIDS 2011;25:F21-7.
21. Hoornenborg E et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. AIDS 2017;31:1603-10.
22. Newsum AM et al. Development and validation of the HCV-MOSAIC risk score to assist testing for acute HCV infection in HIV-infected MSM. 10th Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Epidemiology, Prevention and Treatment 2016 P44.

Focus sui consumatori di sostanze

1. WHO Global Hepatitis Report 2017. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1.
2. Magiorkinis G et al. Integrating Phylodynamics and Epidemiology to Estimate Transmission Diversity in Viral Epidemics. Plos Comput Biol. 2013.9(1):p.e1002879.
3. UN World Drug Report 2016. https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf.
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. Grebely J, Dore GJ et al. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? Antiviral Res. 2014 Apr;104:62-72.
7. Platt L, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis.Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):797-808.
8. Relazione annuale al Parlamento Stato Tossicodipendenze 2017. Disponibile su: http://www.politicheantidroga.gov.it/media/2153/relazione -al-parlamento_2017.pdf.
9. Ingiliz P and Rockstroh JK, Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression.Curr Opin HIV/AIDS, 2015 Sep;10(5):303-8.
10. May MT, Injection Drug Use and Hepatitis C as Risk Factors for Mortality in HIV-Infected Individuals: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Jul 1;69(3):348-543.
11. Greub G et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. Lancet. 2000 Nov 25;356(9244):1800-5.
12. Sun B et al. Differential cognitive impairment in HCV coinfected men with controlled HIV compared to HCV monoinfection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Feb 1;62(2):190-6.
13. Roux P et al. Impact of HCV treatment and depressive symptoms on adherence to HAART among HIV-HCV-coinfected patients: results from the ANRS-CO13-HEPAVIH cohort. Antivir Ther. 2014;19(2):171-8.
14. Young S. Hepatitis C cascade of care among peole who inject drugs in Vancouver, Canada. INHSU 2017.
15. Boerekamps A et al. Unrestricted DAA access in the Netherland: rapid uptake in HIV+HCV+ patients. CROI 2017, #136.
16. Collins LF et al. Direct-Acting Antivirals Improve Access to Care and Cure for Patients With HIV and Chronic HCV Infection. Open Forum Infect Dis. 2017 Dec 9;5(1):ofx264.
17. Muething L et al. Impact of Interferon-Era HCV Treatment Restrictions on Current Referral and Treatment Trends. ID Week 2015, Poster #1029.
18. Martin NK, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. Hepatology. 2013 Nov;58(5):1598-609.
19. Grebely J. INHSU 2017 Summary We know DAAs for hepatitis C work for PWID, now what? 6th International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users. INHSU 2017.
20. Grebely J. Efficacy and safety of sofosbuvir-based directr acting antiviral (DAA) therapies for HCV infection in patients receiving opioid substitution therapy (OST). INHSU 2017.
21. 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.
22. 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.
23. Puoti M et al. High SVR Rates With Eight and Twelve Weeks of Pangenotypic Glecaprevir/Pibrentasvir: Integrated Efficacy Analysis of Genotype 1-6 Patients Without Cirrhosis. EASL 2017.
24. Wolfe D et al. Human rights and access to hepatitis C treatment for people who inject drugs. Int J Drug Policy. 2015 Nov;26(11):1072-80.

Indicazioni per lo screening

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. CDC's Testing Recommendations for hepatitis C virus infection https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm.
3. https://www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage

effetti

con il supporto incondizionato di

GILEAD