

L'impegno della Politica per la strategia di eliminazione dell'Epatite C in Italia

di **Elena Carnevali**

Membro XII Commissione Affari sociali, Camera dei Deputati

Gli investimenti in Italia sul fronte prevenzione non sono sempre stati coerenti con una strategia di politica sanitaria idonea a un paese sviluppato come il nostro. I motivi sono spesso ostacoli di tipo economico, culturale e anche la non sempre efficace capacità di coordinamento tra stato e regioni nell'implementare piani di prevenzione definiti a livello nazionale. Il nostro sistema sanitario in passato ha investito poco in prevenzione, e ancora oggi è una delle principali sfide del nostro paese.

GESTIONE DELLE RISORSE NELLA PREVENZIONE

La prevenzione, che dovrebbe rappresentare il 5% della spesa in sanità, è un investimento per il futuro, che dà risultati nel vicino e lontano futuro. Questo aspetto purtroppo pone un problema rilevante per politici e amministratori, perché comporta una spesa a fronte di risultati più che meritevoli ma non immediati. Sappiamo come una gestione delle risorse a "silos", non orientata a una valutazione degli investimenti in prospettiva sociale, non permette di avere questa lungimiranza, e si crea il paradosso in cui si tende a spendere senza investire, e dunque senza influire in maniera efficace nel cambiare i determinanti delle fonti di spesa.

UN MERITEVOLE OBIETTIVO PER TUTTI, ELIMINARE IL VIRUS

È stato utile aver partecipato al dibattito del convegno finale del progetto CCuriamo. Trovo bello aver sottolineato, con la doppia C del titolo del progetto, la rilevanza sociale della lotta all'eliminazione dell'epatite C. Il beneficio infatti è per tutti noi.

Ad oggi l'Italia può essere orgogliosa dei risultati raggiunti nell'eliminazione dell'HCV avendo trattato oltre 200mila persone, ma la flessione di questi mesi rispetto ai trattamenti avviati, e la disomogeneità di accesso sul territorio nazionale è fonte di preoccupazione. Non possiamo permetterci nessun arretramento sull'eliminazione dell'HCV, neanche di fronte all'emergenza di altri virus, dobbiamo centrare l'obiettivo dell'OMS per il 2030.

Se vogliamo veramente eliminare l'Epatite C, e possiamo farlo grazie alle scoperte scientifiche che hanno radicalmente cambiato le opportunità di cura dei pazienti, dobbiamo agire sulle key populations, lì dove l'Epatite persiste e dove l'incidenza è superiore. Lo strumento principale è lo screening.

LO STRUMENTO DELLO SCREENING E LO STANZIAMENTO DEI FONDI

Lo screening è uno degli strumenti che più rappresentano politiche di prevenzione efficaci, permettendo di accertare ed individuare i soggetti prima che l'evoluzione dell'infezione provochi danni e condizioni di salute tanto più gravi e onerose per il SSN, come i tumori o la cura tramite trapianti.

Con la recente approvazione dell'emendamento, che ho condiviso con i gruppi parlamentari, vengono stanziati 71,5 milioni di euro nel biennio 2020-2021 per introdurre lo screening gratuito necessario a individuare i potenziali malati di epatite per l'eliminazione del virus. Avere a disposizione risorse per lo screening dei pazienti con HCV è un successo di tutti; è di sicuro un successo della politica, della volontà anche del Ministro Speranza, una grande opportunità per i pazienti, i loro medici, gli amministratori della sanità italiana e della comunità scientifica.

L'IMPORTANZA DEL COORDINAMENTO TRA STATO E REGIONI

Il piano di prevenzione nazionale dell'HCV non è realmente recepito in tutte le regioni, e comunque in maniera differenziata. È giunto il momento di fare un grande lavoro di coordinamento tra legislatore, piano nazionale di prevenzione e Regioni, attuando strategie regionali coerenti al quadro comune nazionale seppur definite e realizzate secondo la peculiarità del sistema

sanitario di ogni singola regione. Ma soprattutto è arrivato il momento di agire per eliminare il virus nel breve-medio termine. Oggi possiamo farlo e sono stati predisposti i fondi per attuare tali strategie di screening. È assolutamente opportuno che vengano quindi coinvolti anche i Medici di Medicina Generale e le strutture ospedaliere. Queste ultime possono attuare i test sui ricoverati e i pazienti ambulatoriali seguendo un protocollo che preveda poi l'avvio delle persone risultate positive ai centri di cura. SIMIT ritiene che negli ospedali ci si debba orientare alla verifica dello stato di infezione anche dei pazienti nati prima del 1948, che rappresentano o rappresenteranno il grosso dell'utenza negli anni a venire e tra cui risiede probabilmente una parte rilevante del sommerso. Ampliare lo screening per coorti di età o per modelli differenti sarà una delle strategie che il ministero deciderà insieme alle regioni.

LA POLITICA HA DATO UN CONTRIBUTO IMPORTANTE. ORA UNO SFORZO COMUNE...

Oggi abbiamo uno strumento proveniente dal decreto mille proroghe che fornisce risorse per lo screening, è giunto il momento di usare questo strumento. Abbiamo l'opportunità di chiudere un capitolo, continuare a guarire pazienti, ridurre l'impatto economico sul sistema sanitario. Lo stanziamento approvato per lo screening permetterà infatti di dare un grande impulso agli interventi per l'eliminazione dell'HCV. Ma ovviamente l'obiettivo non si raggiunge se non c'è un coordinamento efficace che vede ora le regioni come protagoniste.

Verso l'eliminazione dell'infezione da virus dell'Epatite C: una prospettiva che riguarda tutti noi

di **Loreta Kondili**

Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità

Nel mondo ogni anno muoiono di epatite virale C quasi 400 mila persone. L'Italia è il Paese europeo con il più alto tasso di mortalità per epatite C (HCV). Eurostat calcola 38 decessi per milione di abitanti, superando di molto il tasso medio UE (13 decessi per milione di abitanti).

Negli anni scorsi, con la diminuzione delle epidemie da HIV, malaria e tubercolosi, individuare l'epatite virale è stato più facile, ma si deve sottolineare che oggi la patologia da epatite C è tra gli otto 'grandi killer'.

Nel maggio 2016 all'Assemblea Mondiale della Sanità, tenutasi a Ginevra, fu approvato il protocollo d'intesa relativo alla strategia per il settore sanitario globale GHSS (Global Health Sector Strategy) sull'epatite virale. Il GHSS ha fissato come obiettivo l'estirpazione della malattia, come minaccia per la salute pubblica, entro il 2030 (riducendo le nuove infezioni del 90% e la mortalità del 65%).

Attraverso stime mondiali e regionali, vengono descritte le azioni necessarie per puntare verso una comune strategia globale di eliminazione, concentrando gli sforzi sui tipi B e C, responsabili del 96% di tutta la mortalità per epatite.

COME SI INSERISCE L'ITALIA IN QUESTO CONTESTO?

1) La strategia del Trattamento Universale ha portato, nel nostro Paese, un guadagno in termini di risparmi di complicanze cliniche importanti come il cancro del fegato, l'insufficienza epatica, la morte o richiesta di trapianto di fegato. Attraverso un recente studio condotto dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Università di Tor Vergata è stata stimata una riduzione a 20 anni di circa 565 eventi clinici per 1.000 pazienti trattati durante gli anni 2017-2018. Ciò si accompagna ad un rilevante guadagno economico per la riduzione dei costi del trattamento delle complicanze della malattia epatica da virus C qualora il trattamento venisse a mancare. Il punto di ritorno di investimento richiesto per la terapia antivirale è stimato in circa 6 anni. Pertanto, garantire la cura antivirale universale per quanto sia un impegno finanziario e organizzativo ingente, avrebbe positivi effetti sanitari con, non ultimi, immediati benefici economici per il sistema sanitario nazionale. Su queste premesse, trattare la totalità degli individui infetti è un

target fissato dall'OMS che, qualora venisse raggiunto, porterà ad una drastica riduzione, se non addirittura all'azzeramento, delle complicanze gravi come possono essere la cirrosi o la morte correlata oltre, come si è già detto, ad un ritorno importante in termini economici per il sistema sanitario nazionale.

2) Quali "strategie" per scoprire il sommerso:

Il numero esatto delle persone infette da HCV in Italia non è noto, tuttavia siamo considerati uno dei Paesi con la percentuale più alta di infettati in Europa, si stima circa l'1% della popolazione. L'infezione da virus dell'epatite C in Italia è di lunga durata e il *burden* della malattia risulta essere attualmente uno tra i più importanti se non il principale. La dimostrazione pratica la si trova nell'elevato numero dei trattamenti antivirali dal 2015 ad oggi di oltre 195 mila pazienti trattati.

Considerando il numero di pazienti già trattati, grazie alle politiche sanitarie di accesso ai farmaci ad azione antivirale diretta, il nostro Paese fa parte del ranking dei 12 paesi che stanno per raggiungere i target fissati dall'OMS per l'eliminazione dell'HCV. *Conditio sine qua non*, è mantenere elevato il numero di trattamenti antivirali somministrati. Se il numero dei pazienti da trattare resta alto, sulla media dei trattamenti di questi ultimi 4 anni (pari a circa 35.000-50.000 pazienti all'anno) il bacino dei malati con un'infezione diagnosticata e quindi trattata, terminerebbe entro il 2023. Mentre, purtroppo, rimane fuori una grande percentuale di pazienti infetti che non fanno di essere contagiati e che oggi si stima siano tra i 200.000/300.000.

3) Siamo in grado di mantenere elevato il numero dei pazienti da trattare con le politiche sanitarie attuali?

La risposta è no. In quanto la storia clinica della malattia correlata da virus dell'epatite C è spesso tardiva e può rimanere non diagnosticata per un lungo periodo di tempo a causa dell'assenza di sintomi. In circa il 60-70% dei casi non viene diagnosticata nelle fasi iniziali dell'infezione cronica. La diagnosi tardiva, a causa delle complicanze della malattia, può condurre alla morte indipendentemente dall'eliminazione del virus.

È indispensabile pertanto identificare strategie opportune per far venire alla luce il sommerso dell'infezione da HCV.

Si stima che tra le persone che hanno fatto o fanno uso di sostanze stupefacenti sono circa 150.000

ancora i malati da diagnosticare, e tra quelli che si sono sottoposti, nel passato, a trattamenti estetici a rischio (tatuaggi e/o piercing) ce ne sono altri 80.000 con un'età media di 50 anni, oltre una decade più giovani rispetto a quelli che fino a oggi sono stati diagnosticati e trattati. Uno studio - condotto dai ricercatori del Centro per la Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con la Facoltà di Economia dell'Università di Tor Vergata e alcuni esperti internazionali di stime globali sull'infezione da HCV del "Polaris Observatory USA" - riporta un eccellente rapporto costo-efficacia della strategia di screening per coorti di nascita in Italia. L'applicazione iniziale di un test di screening intensificato nella popolazione nata tra il 1968 e il 1987 (coorti con più alta prevalenza dell'infezione non nota e più a rischio di trasmissione dell'infezione) per proseguire con lo screening alle coorti dei nati tra il 1948 e il 1967 (coloro che inizialmente avevano le prevalenze più alte dell'infezione, ma che ad oggi sono anche quelli con la malattia diagnosticata e ormai già guariti); in sostanza lo screening per coorti è una strategia, in Italia, altamente auspicabile e consigliata.

Questo metodo permetterà l'aumento delle diagnosi delle infezioni non note ad un costo nettamente inferiore rispetto ad uno screening Universale e consentirà, ugualmente allo stesso, di raggiungere i target di eliminazione del virus.

CONSIDERAZIONI PER LA PROGRAMMAZIONE FUTURA

Consentire alla popolazione nata tra 1948-1968 di effettuare un test di screening gratuito, a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale è il primo passo per il raggiungimento dell'obiettivo.

Mettere in pratica la strategia 'testare e trattare' è l'altra opzione, si eliminano i passaggi intermedi prima di iniziare la cura, si riducono i costi e aumenta l'aderenza alla terapia.

La sensibilizzazione dei Medici della Medicina Generale e dei Servizi Sanitari Pubblici è un altro fondamentale fattore che renderà la strategia vincente.

NOTA ALLE CONSIDERAZIONI

Le strategie di screening proposte riguardano la popolazione generale che determina ancora un significativo bacino dell'infezione non nota. Tuttavia, in termini di Sanità pubblica, le persone che riportano seri fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione quali: uso attuale di stupefacenti oppure la popolazione carceraria o ancora i migranti da paesi ad alta prevalenza di HCV, sono individui sui quali deve essere applicata la strategia "testare e trattare" piuttosto che quella del testare per coorti di nascita.

L'eradicazione dell'Epatite C nei tossicodipendenti dei SerD: esperienza locale di linkage to care tra l'epatologia dell'AOU di Cagliari e i SerD della provincia di Cagliari. Luci e ombre

di **Luchino Chessa**

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica dell'Università di Cagliari, Medicina Interna e Malattie del Fegato, AOU di Cagliari

L'eradicazione dell'epatite C dalla popolazione tossicodipendente è un obiettivo di importanza strategica. Su 71 milioni circa di individui con infezione HCV ben 6,7 milioni sono PWID (People Who Inject Drugs) ed il nostro paese è ai primi posti nel panorama europeo e mondiale come prevalenza di HCV in questa popolazione a rischio (80%) [1-2]. Nell'ambito del lavoro di emersione del sommerso diventa molto importante andare ad identificare i pazienti PWID con epatite C, essendo essi un serbatoio di infezione e reinfezione, in considerazione della loro storia naturale fatta di gesti rituali e ricadute. Un PWID HCV positivo ha un rischio di trasmettere l'infezione ad almeno 20 individui nell'arco dei tre anni e di reinfezzarsi nell'arco di un tempo che va da un mese ad un anno.

Quando si affronta il problema dei PWID HCV positivi sorgono spontanee alcune perplessità riguardo alle terapie antivirali, come la aderenza, la efficacia e le eventuali interazioni farmacologiche. Mentre i centri epatologici si sono sempre fatti carico e hanno trattato e ancora trattano i pazienti HCV senza o con un lontano passato di tossicodipendenza, esiste una reale, o almeno percepita, difficoltà nella gestione dei pazienti con una storia attuale o recente di tossicodipendenza. In genere sono pazienti coinfecti con HIV, hanno problemi psichiatrici e assumono psicofarmaci, molti sono in mantenimento con metadone o buprenorfina, abusano di bevande alcoliche, e per cui sono ritenuti difficili.

Dati recenti pubblicati di una importante metanalisi (3) ci dicono che le discontinuazioni e le risposte alla terapia sono simili nei pazienti tossicodipendenti in terapia sostitutiva, nei PWID e in controlli senza storia di tossicodipendenza. Numerosi lavori e linee guida raccomandano il trattamento dell'epatite C nei pazienti tossicodipendenti come azione prioritaria (4-8) e la situazione europea evidenzia come molti paesi si sono dotati di programmi e strategie nazionali e hanno linee guida in tale senso. Allo stato attuale l'Italia ha solo un programma e sarebbero necessarie azioni strategiche di investimento in risorse economiche ed umane (9). In considerazione dell'appello del WHO

per eradicare dell'epatite C nel mondo entro il 2030, emerge la necessità di trattare tutti i tossicodipendenti attivi o in terapia sostitutiva e, attualmente, l'unico modo per intercettare questa popolazione è quello lavorare con i SerD e con le comunità di recupero. Quale strategia attuare? Utilizzando sicuramente un canale preferenziale che superi le criticità che tutti i giorni osserviamo nella nostra ordinaria attività epatologica e/o infettivologica, ovvero mancanza di risorse, pochi spazi e pochi operatori sanitari. Non è meno critica la situazione nei SerD, dove il carico di utenti è notevolmente cresciuto negli anni, dove gli operatori sanitari, sempre meno e più anziani devono gestire non solo pazienti dediti all'eroina, ma anche il crescente numero di persone che usano cocaina, alcol e altre sostanze, e inoltre anche individui che presentano altre dipendenze come la ludopatia.

I numeri sono impressionanti: nel 2016 i SerD hanno avuto in carico 143271 utenti, di cui 21458 nuovi, mentre si stima che ci siano almeno 150000 consumatori non in carico (Relazione annuale al Parlamento 2017 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia, Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento Politiche Antidroga www.iss.it). Sulla base di tutto ciò è nato un progetto con lo scopo di creare un linkage to care tra l'Epatologia dell'AOU di Cagliari e i tre SerD della provincia di Cagliari, dove afferiscono circa 2500 tossicodipendenti, di cui circa l'80% risulterebbe HCV positivo e un 30% con infezione da HIV. Mentre la maggior parte dei pazienti con infezione da HIV sono gestiti dai centri specialistici e per cui sono in trattamento cART con viremia non rilevata, poco si sa dei circa 2000 utenti che risulterebbero HCV positivi, ovvero quanti di questi realmente viremici. Il progetto, partito a marzo 2019, è stato messo su grazie al premio del Fellowship program 2018 ed al finanziamento della Fondazione Sardegna 2018. La rete che è stata creata, prevede il contatto diretto tra i referenti dei SerD e un referente dell'Epatologia dell'AOU in modo da programmare le prime visite per pazienti che sono risultati anti-HCV positivi nello screening dei SerD. In occasione delle

visite viene compilata una cartella ambulatoriale sulla base dell'anamnesi e dell'esame clinico e vengono successivamente prescritti gli esami completi e una ecografia addome. Successivamente i pazienti si presentano alla seconda visita e in caso siano viremici vengono inviati alla terapia. In tutto si svolge presso gli ambulatori di epatologia e nel corso dei passaggi abbiamo avuto la perdita di un 30% di pazienti che non si sono presentati alla prima o alla seconda visita, pur sollecitati telefonicamente, una percentuale inaccettabile se abbiamo come obiettivo l'eradicazione della infezione da HCV dalla popolazione tossicodipendente. Altre realtà, Caserta, la rete Resist Sicilia, che hanno in seno ai SerD un epatologo e/o infettivologo dedicato, distratto

dalla attività istituzionale per un certo numero di ore la settimana o ancor meglio in carico all'organico dei SerD, hanno sicuramente una performance migliore. Il progetto continua, ma andranno rivisti i rapporti con gli operatori dei SerD per elaborare un approccio diverso, come entrare direttamente nei SerD o avere un patient navigator che segua il percorso dei pazienti. Le risorse attuali, sia umane che economiche, non ci aiutano in questo senso e sarebbe per cui opportuno un intervento istituzionale per la creazione dei percorsi diagnostico-terapeutici ben codificati di diagnosi e trattamento dell'epatite C nei SerD, attualmente lasciati alla buona volontà di medici, infermieri e altri operatori sanitari.

Referenze

1. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. 2011 Lancet. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61097-0
2. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? Antiviral Res 2014. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.01.002
3. Graf C, Mücke MM, Dultz G et al. Efficacy of Direct-acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Virus Infection in People Who Inject Drugs or Receive Opioid Substitution Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2019; doi: 10.1093/cid/ciz696
4. Dillon JF, Lazarus JV, Ravazi HA. Urgent action to fight hepatitis C in people who inject drugs in Europe. J Hepatol 2016; doi: 10.1186/s41124-016-0011-y
5. Hickman M, Dillon JF, Elliott L et al. Evaluating the population impact of hepatitis C direct acting antiviral treatment as prevention for people who inject drugs (EPIToPe) - a natural experiment (protocol) BMJ open 2019; doi: 10.1136/bmjopen-2019-029538
6. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. Int J Drug Policy. 2015. doi: 10.1016/j.drugpo.2015.07.005
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. JOURNAL OF HEPATOLOGY. Clinical Practice Guidelines <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>
8. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSAs Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clinical Infectious Diseases 2018; doi: 10.1093/cid/ciy585
9. Maticic M, Zorman JV, Gregorcic S et al. Changes to the national strategies, plans and guidelines for the treatment of hepatitis C in people who inject drugs between 2013 and 2016: a cross-sectional survey of 34 European countries. Harm Reduction Journal 2019. doi: 10.1186/s12954-019-0303-9.

Burden clinico ed economico delle manifestazioni extraepatiche HCV correlate

di **Anna Linda Zignego**

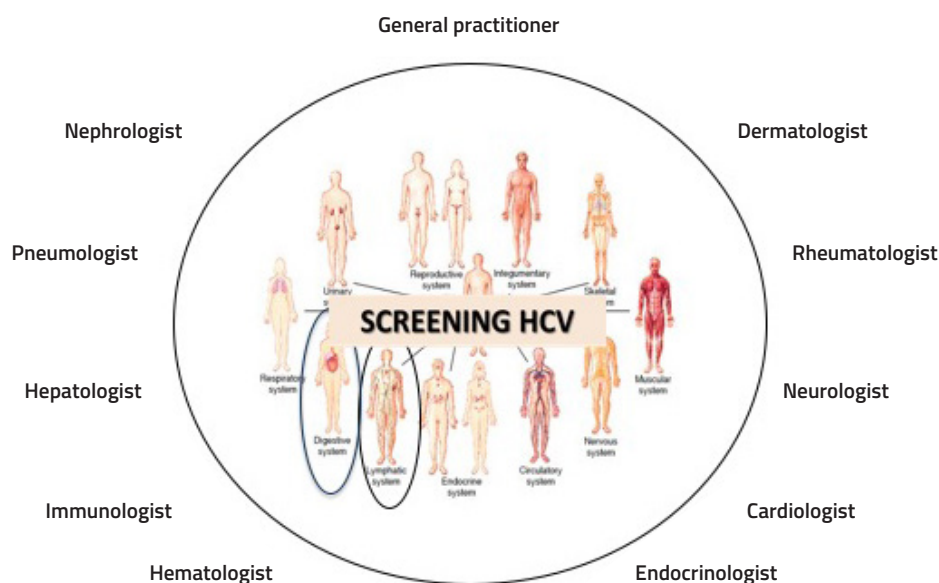
Centro Interdipartimentale di Epatologia MASVE, Università di Firenze

Il virus dell'epatite C (HCV) è responsabile non solo di malattie epatiche, fino alla cirrosi ed all'epatocarcinoma, ma anche a varie patologie extraepatiche (MEE-HCV). Ancora prima della scoperta del virus era stata osservata l'associazione fra quella che veniva chiamata epatite NANB e disordini del sistema immunitario. Ben presto, dopo la scoperta dell'HCV avvenuta alla fine del 1989, è stata di fatto evidenziata la capacità del virus di infettare anche le cellule linfatiche nell'uomo (linfotropismo) e quindi di indurre manifestazioni di tipo autoimmune/B linfoproliferativo, quali, in primo luogo, la crioglobulinemia mista (CM) ed alcuni tipi di linfoma. E' stata suggerita anche l'associazione dell'infezione con una serie di altre condizioni, fra cui patologie di tipo dismetabolico, cerebro-cardiovascolare e renale. La disponibilità più recente di ampi database nazionali includenti periodi di follow-up ultradecennali, ha permesso di confermare su grandi numeri dette associazioni grazie alla valutazione della mortalità per cause non epatiche o, più recentemente, dell'incidenza delle stesse patologie in pazienti con o senza infezione

da HCV. Una prova convincente di tali associazioni causali è stata offerta dall'osservazione dell'effetto dell'eradicazione virale. Questa infatti riportava la mortalità a livelli analoghi a quelli osservati nelle popolazioni non infettate e riduceva l'incidenza delle stesse. La recente disponibilità di numerosi studi relativi alle MEE-HCV ha permesso l'elaborazione di metanalisi che hanno mostrato valori consistenti di rischio per lo sviluppo delle varie patologie, includenti un rischio incrementato del 23% di sviluppare danno renale cronico o diabete di tipo 2 e del 35% di sviluppare un danno cerebrovascolare.

L'infezione da HCV è quindi una condizione che interessa una serie di specialità mediche diverse. In un momento storico in cui il principale ostacolo al raggiungimento dell'eliminazione dell'infezione secondo i criteri dell'OMS è rappresentato dalla necessità di fare emergere le sacche di infezione sommerse, una oculata e capillare diffusione di tali informazioni rappresenta una strategia per il referral spontaneo da parte dei diversi specialisti.

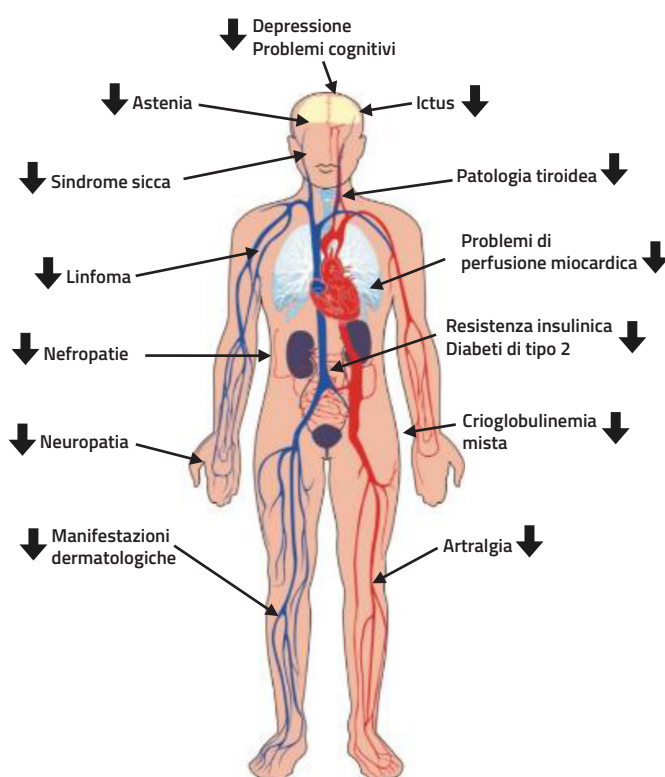
Figura 1 - LA TRASMISSIONE ACCURATA DELLE CONOSCENZE RIGUARDO LE MEE-HCV RAPPRESENTA UN'IMPORTANTE STRATEGIA PER L'EMERSIONE DEL SOMMERSO HCV



Nel complesso, la terapia eradicante si è mostrata in grado di portare a miglioramento o guarigione della maggioranza delle patologie extraepatiche. Maggiormente studiate e validate, da tale punto di vista, sono le MEE-HCV di tipo autoimmune-B linfoproliferativo, con regressione o guarigione di

forme di CM ed anche di linfoma. Peraltro ci sono oggi sufficienti dati a favore dell'effetto benefico anche sulle malattie cardiovascolari, il diabete, la resistenza insulinica ed anche sui problemi di depressione ed alterata qualità di vita spesso associati all'infezione.

Figura 2 - BENEFICI EXTRAEPATICI DELL'ERADICAZIONE DELL'HCV: MIGLIORAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI AUTOIMMUNI/B LINFOPROLIFERATIVE, DI QUELLE CEREBRO-VASCOLARI E DISMETABOLICHE, DELLE FACOLTÀ COGNITIVE E DELLA QUALITÀ DELLA VITA



Un modello ideale ed unico per lo studio della risposta alla terapia eradicante delle MEE-HCV è rappresentato dalla CM. Questa è ad un tempo una manifestazione autoimmune e linfoproliferativa presente, almeno come dato laboratoristico, nella maggior parte dei pazienti HCV+ se sistematicamente ricercata (nel nostro centro nel 58-60% dei casi). Una minoranza di pazienti con crioglobulinemia laboratoristica presenta manifestazioni cliniche che sono la conseguenza di una vasculite sistemica dei piccoli vasi fino, talora, a forme gravemente invalidanti. Inoltre la CM evolve in circa l'8% dei casi in un linfoma franco a cellule B.

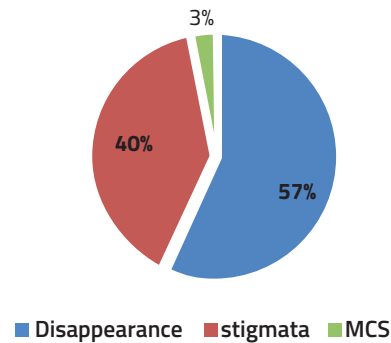
I numerosi studi effettuati, sia con terapie basate sull'uso dell'Interferone che dei DAA, hanno mostrato il miglioramento o la scomparsa della forma dopo eradicazione virale. In uno studio effettuato presso il nostro centro ed implicante un follow-up medio post-terapia di 8 anni, è stato osservato che il 57% dei pazienti sintomatici aveva una restitutio ad integrum al termine del follow-up. Nel restante 43% si aveva la persistenza di segni e/o sintomi di CM in modalità molto diverse, fino al mantenimento, nel 3% dei casi, di una sindrome completa, anche se migliorata rispetto alla base (Figura 3).

Figura 3 - RISULTATO A LUNGO TERMINE (FOLLOW-UP MEDIO 8 ANNI) DELL'ERADICAZIONE DI HCV IN PAZIENTI (121) CON CM SINTOMATICA (Graghani et al, Hepatology 2015)

121 pazienti con MC sintomatica trattati; Follow-up post-trattamento mediamente di 8 anni (da 30 a 120 mesi)

Clinical response

- Scomparsa di tutti i segni e sintomi nel 57% dei pazienti con SVR
- Persistenza di stigmata di CM (segno e/o sintomi) nel 43% dei pazienti SVR
- Questi includevano un 3% di pazienti con sindrome completa
- Nessuna evoluzione in linfoma negli SVR
- Nessuna remissione dellew CM nei pazienti non SVR



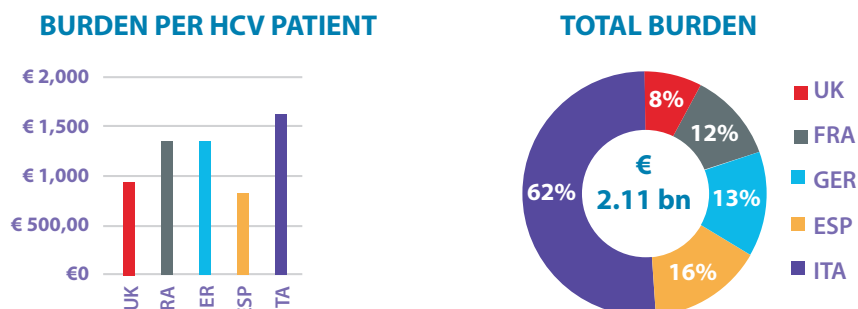
L'introduzione del trattamento con DAA ha portato benefici soprattutto evidenti nel campo della CM ed altre patologie. Il modello della CM ha anche permesso di osservare come il miglioramento sintomatologico fosse evidente già precocemente durante il trattamento nella maggior parte dei casi, procedendo con un progressivo miglioramento nel proseguo del follow-up.

Se la grande maggioranza degli studi è stata effettuata su un numero limitato di pazienti, la piattaforma nazionale PITER ha concesso di valutare prospetticamente un numero di pazienti con HCV CM trattati con DAA superiore al centinaio. Questo ha consentito di confermare il dato per cui i pazienti, nella

maggior parte dei casi, dopo eradicazione virale con DAA risultano migliorati fino alla guarigione, cominciando ad avvertire benefici già precocemente dopo l'assunzione del farmaco e con percentuali di risposta crescente con l'incremento del tempo di osservazione.

Il vantaggio del trattamento delle MEE-HCV non si limita al paziente, ma ha anche importanti risvolti economici. In uno studio effettuato in Europa, è risultato che limitatamente ai soli costi diretti di gestione di tali patologie, la spesa annuale "totale" e "per paziente" è molto consistente e purtroppo vede l'Italia al primo posto per spesa. Come prevedibile però, proprio per l'Italia risultano più elevati i valori del risparmio (Figura 4).

Figura 4 - IN EUROPA L'ITALIA HA IL PIÙ ELEVATO PESO ECONOMICO ANNUALE SIA TOTALE (INTORNO AD UN MILIARDO DI EURO) CHE PER PAZIENTE HCV+ (INTORNO A MILLE EURO) E, IN PROPORZIONE, LA MAGGIOR RIDUZIONE DI COSTI ANNUALI, COME STIMATA ASSUMENDO CHE I PAZIENTI TRATTATI SIANO CURATI (INTORNO A 150 MILIONI DI EURO)



Per quanto riguarda i costi indiretti, più difficilmente quantificabili, è stato mostrato come l'infezione cronica da HCV comporti una consistente riduzione della qualità della vita, che sarebbe ulteriormente ridotta in pazienti con MEE-HCV come la CM, categoria che però avrebbe i maggiori miglioramenti a seguito di eradicazione virale con DAA. Tali costi e tali risparmi a seguito di trattamento, non sono solitamente considerati quando si parla di infezione cronica da HCV, ma devono esserlo per avere una realistica stima del rapporto costi/beneficio della terapia eradicante.

TAKE-HOME MESSAGES

- Il virus dell'epatite C (HCV) dà luogo a numerose patologie al di fuori del fegato (MEE-HCV)
- Il virus infetta anche le cellule linfatiche e dà luogo a disordini del sistema linfatico (autoimmuni e/o linfoproliferativi) che rappresentano le MEE-HCV più studiate

- La disponibilità di ampi database includenti altre patologie di rilievo per la salute pubblica, ha permesso di confermare l'associazione significativa con alcune di queste, ed in particolare con il diabete, patologie renali e cerebro-vascolari
- Una diffusione più accurata e capillare di tali informazioni rappresenterebbe un'importante strategia per l'emersione del sommerso HCV (referral da parte di specialisti non epatologi)
- Nel complesso, l'eradicazione del virus, che oggi si ottiene nella quasi totalità dei pazienti, è preziosa per il miglioramento e talora la completa risoluzione di queste importanti patologie, con notevoli vantaggi per la salute pubblica e la spesa sanitaria, nonostante l'iniziale impegno di risorse per la cura.

La fotografia dell'Epatite C a livello nazionale

POPOLAZIONE GENERALE

- HCV+ diagnosticati: 159.133 / 170.133 (EpaC)
- Incidenza HCV: tra 0,72% e il 2,3% (PITER - elaborazione presa da Position Paper Alleanza contro l'epatite - giugno 2019). Circa 0,1 casi ogni 100.000 (SEIEVA)
- Trattamenti avviati: 204.574 di cui trattamenti avviati per criterio 12: 453 (AIFA)
- Stima del sommerso al 1° gennaio 2019: 71.200/130.500 (EpaC)
- Modalità di trasmissione: 52,1% PWID (people who inject drugs), 28,8% tattoo, 12% trasmissione sessuale, 6,4% siringe/trasfusioni, 0,7% trasmissione verticale (PITER)

COINFETTI

- Prevalenza: 30% PLHIV è HCV+ (24.000 su 80.000 HIV+) (EpaC)
- Da trattare al 1° gennaio 2018: 9.000 pazienti HIV/HCV (EpaC)
- Soggetti nei SerD testati per HIV (2018): 37.1941 (29,5% del totale dei soggetti in trattamento) di cui positivi 1.585 soggetti (1,3% del totale dei soggetti in trattamento) (Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- Tot HIV coorte ICONA: 18.786
- % HCV tested coorte ICONA: 87,1% (16.371)
- % HCV+ coorte ICONA: 22,8% (Report EpaC)
- Pazienti ICONA/HepalCONA: 3.606
- Trattati ICONA/HepalCONA: 60,5% al 85,3% in base allo stato di fibrosi

DETENUTI

- Popolazione detenuta: 58.500 (Ministero Giustizia 31/5/2018 - EpaC)
- Prevalenza HCV in carcere: tra 7,4% e 22-30% (EpaC) e circa il 23,8% popolazione carceraria (25.000 HCVAb+/anno)
- Diagnosticati: 70%
- Stadiati: 20%
- Trattati: 4% (SIMSPE)
- % TD in carcere: 27,9% (Ministero della Giustizia - Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)

PWUD (People Who Use Drug)

- Operatori SerD: 6.496 operatori in tutto tra medici, infermieri, ecc. di cui 10,8 operatori ogni 100.000 residenti, con un'ampia variabilità interregionale (Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- PWUD prese in carico dei SerD: 133.060 utenti (SIND 2018 - Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- Nuove utenze SerD: 18.644 soggetti (14%) (SIND - Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- Vecchie utenze SerD: 114.416 soggetti (86%) (SIND - Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- Utenti SerD HCV tested: 25.274, pari al 20,1% di utenti totali * (SIND - Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- Utenti SerD HCV+: 10.692 soggetti, pari all'8,5% di utenti totali * (SIND - Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- Stima PWUD non in carico SerD: 270.000
- PWID in Italia nel 2018: 48.683 soggetti (SIND 2018 - Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- PWID HCV tested: 11.628 soggetti, il 23,9% dei PWID totali (Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019)
- L'uso iniettivo di sostanze causa il 23% nuove infezioni; ogni consumatore iniettivo infetta 20 persone nell'arco di 3 anni dal contagio
- PWID non in carico: 150.000 (Relazione annuale al Parlamento 2017 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia Presidenza del Consiglio dei Ministri-Dipartimento PoliticheAntidroga)

* Nell'analisi delle patologie infettive il dato ha una dimensione regionale pertanto un assistito, pur rivolgendosi a SerD diversi della stessa Regione, viene rilevato una sola volta: il totale ammonta a 126.044 soggetti. Nell'analisi dell'utenza per genere ed età il dato è invece rilevato a livello di SerD, quindi un assistito può essere contato più volte se si rivolge a più SerD: per l'anno 2018 tale numero ammonta a 133.060 utenti.

In Italia si stima che l'infezione da HCV si manifesti con un'incidenza tra 0,72% e il 2,3% (oppure 0,1 ogni 100.000 abitanti) tra la popolazione generale, ed i pazienti ancora da trattare con diagnosi nota di positività al test anti-HCV ed eleggibili a terapia sono presumibilmente tra 159.133/170.133 (dati ultimo report EpaC). Sebbene sia alto il numero di pazienti da sottoporre a terapia, il Paese sta vivendo una fase di stagnazione nel processo di eliminazione del virus dell'epatite C; infatti dopo il picco di nuove terapie avviate, raggiunto nel 2018 (55.958), nel 2019 si è verificato un significativo calo (36.349) delle stesse. I dati relativi alle nuove terapie avviate nel 2019 risultano essere quasi del tutto sovrapponibili a quelli del 2016, nonostante proprio al termine di questo anno sia stato istituito un fondo destinato all'acquisto di farmaci innovativi pari a 500mln per anno e sia stato introdotto un nuovo criterio per l'accesso alla terapia (criterio 12). Non solo, dati AIFA (Report sui nuovi trattamenti avviati dicembre 2014- 25 novembre 2019) evidenziano come il 56,4% dei nuovi trattamenti si concentri in 5 regioni (Lombardia, Campania, Emilia, Puglia e Lazio).

Una delle principali barriere all'eliminazione del virus dell'epatite C è rappresentata dalla quota di sommerso, ovvero la quota di infezioni non diagnosticate presenti nella popolazione generale che si stima essere tra 71.200/130.500. E' verosimile pensare che una buona percentuale di infetti non consapevoli sia da ricercare in primis all'interno del gruppo dei PWID (People Who Inject Drugs), popolazione nella quale il rischio di contagio, collegato alla condotta di vita propria della dipendenza, è più elevato (52,1%), evidenza supportata dai dati ad oggi disponibili che mostrano un elevato numero di pazienti affetti da HCV all'interno di questa popolazione (i PWID causano 23% nuove infezioni).

Le infezioni non diagnosticate rappresentano un serio rischio per la diffusione del virus HCV e per la reinfezione, risulta pertanto necessario adottare delle strategie che consentano di individuare il sommerso. A questo proposito sono nate numerose iniziative volte a promuovere lo screening all'interno delle key populations, in particolare tra cui i PWUD (People Who

Use Drug) presi in carico dai SerD e la popolazione carceraria.

I PWUD a carico dei SerD in Italia sono circa 130.060, di cui il 14% di nuove utenze e l'86% di utenti già in trattamento. Il test anti-HCV viene effettuato solo nel 20,1% dei casi, dando esito positivo per l'8,5% di tutti gli utenti (il 42,3% dei testati). Tali stime sono destinate ad aumentare poiché non tengono conto del gran numero di PWUD non presi in carico dai SerD, che sono stimati essere circa il doppio degli utenti ad oggi afferenti a queste strutture specializzate, di cui 150.000 rappresentati da PWID. Le iniziative regionali e locali che hanno promosso lo screening per HCV all'interno dei SerD hanno mostrato come, di fatto, vi sia un discreto grado di inconsapevolezza tra gli utenti che ricevono diagnosi positiva, il che costituisce un reale rischio per la trasmissione del virus.

Il consumo di sostanze, per via iniettiva e no, con i relativi rischi associati di contrarre malattie infettive, è un comportamento ampiamente riscontrato all'interno delle carceri: 27,9% di tossicodipendenti nella popolazione carceraria, in cui l'infezione da HCV ha una prevalenza di circa il 30%, con 25.000 affetti in transito per anno, di cui solo il 20% effettivamente valutato e solo il 4% indirizzato ad una terapia.

I dati relativi ai progetti regionali volti a promuovere lo screening all'interno delle carceri hanno dimostrato come anche un breve periodo di applicazione degli screening possa essere sufficiente ad eliminare il virus. Tuttavia l'elevato turnover all'interno delle carceri e la non aderenza alle terapie rappresentano un grosso ostacolo per la strategia di eliminazione.

Per concludere, in mancanza di studi epidemiologici ad hoc in grado di dare delle stime precise sulla prevalenza dell'epatite C in Italia, le esperienze fino ad oggi condotte suggeriscono l'importanza della collaborazione tra medici specialisti e MMG, farmacisti, carceri e SerD sul territorio nazionale con l'istituzione di programmi di follow-up per i pazienti, in particolar modo per le key populations, come uno strumento utile che potrebbe contribuire al raggiungimento degli obiettivi posti dall'OMS circa l'eliminazione dell'epatite C.

con il contributo incondizionato di



GILEAD