

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DEL FARMACO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

Analisi del progetto di semplificazione della cascata di cura per pazienti con infezioni da HCV presso la SC SERD ASL Biella: modello di integrazione tra diversi servizi

Candidato:

Alessandro D'Ambrogio

Relatore:

Prof. Fabrizio Condorelli

Correlatore:

Dott.ssa Lanzone Laura

SESSIONE ESTIVA

a.a. 2023/2024

ABBREVIAZIONI

BCG: Boston Consulting Group
CDC: Center for Disease Control
Cellule NK: cellule natural killer
CO: cut off
DAAs: Direct Acting Agents
EIA: test immunoenzimatici
HCV: virus epatite C
HepTLC: Hepatitis Testing and Linkage to Care
HIV: virus dell'immunodeficienza umana
HBV: virus epatite B
HAV: virus epatite A
IFN: interferone
LDL: lipoproteine a bassa densità
MSM: uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini
NAT: test acidi nucleici
OAT: Opioid Agonist Treatment
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
PCR:
PWUD: persone che usano droghe
PWID: persone che usano droghe per via iniettiva
RNA: acido ribonucleico
SCR: società di committenza regione Piemonte
Ser.D: Servizi per le Dipendenze
UI: unità internazionale
VLDL: lipoproteine a densità molto bassa

INDICE

ABBREVIAZIONI	0
Indice Figure	3
Indice Tabelle	5
1 INTRODUZIONE	6
1.1 Struttura del Virus e risposta dell'ospite.....	7
1.2 Modalità di trasmissione dell'infezione da HCV	11
1.3 Genotipi del virus dell'epatite C	12
1.4 Storia naturale della malattia e azioni di contrasto	14
1.5 Cenni di diagnosi	18
1.6 Cenni trattamento dell'infezione da HCV.....	21
1.7 Infezione da HCV in Italia	23
1.8 Barriere e buone pratiche per l'eliminazione dell'infezione da HCV.....	27
2 OBIETTIVI	29
3 MATERIALI E METODI	30
3.1 Raccolta dei dati	30
3.2 Metodologia di intervento point of care testing:.....	31
3.3 Ruolo del farmacista nella cascata di cura del trattamento della HCV.....	32
4 RISULTATI	34
5 DISCUSSIONE	46
6 CONCLUSIONI	56
7 RINGRAZIAMENTI	57
8 ALLEGATI	58
9 BIBLIOGRAFIA	59

Indice Figure

Figura 1 struttura del virus dell'epatite C [3].....	8
Figura 2 Decorso sierologico e virologico dell'infezione acuta da HCV [4]	10
Figura 3 Tempo medio stimato di evoluzione della epatite C in cirrosi in presenza di diversi cofattori. [20]	14
Figura 4 Evoluzione della infezione ad HCV in assenza di trattamento farmacologico. [22]	15
Figura 5 Algoritmo per la diagnosi della HCV [35].....	19
Figura 6 Evoluzione nel tempo dei diversi trattamenti per HCV.....	21
Figura 7 Schermata relativa al sito SCR Piemonte	32
Figura 8 Diagramma di flusso operativo.	36
Figura 9 A) Postazione di screening HCV con lo strumento GeneXpert Dx System - Cepheid; B) Particolare della cartuccia Xpert HCV Viral Load e della Minivette® POCT 100 µL.....	37
Figura 10 Distribuzione percentuale della sostanza di abuso primaria nella popolazione considerata	38
Figura 11 Distribuzione percentuale dei trattamenti con farmaci oppioidi nella popolazione considerata	38
Figura 12 Distribuzione percentuale dei principali fattori di rischio considerati nella popolazione oggetto dello studio.....	39
Figura 13 Distribuzione percentuale dei pazienti rispetto a precedenti screening per HCV.....	39
Figura 14 Distribuzione percentuale dei pazienti rispetto a precedenti trattamenti per HCV.....	40
Figura 15 Distribuzione percentuale dei genotipi rilevati.	41
Figura 16 Fasi della cascata di cura relativa ai pazienti del SerD ASL BI (Biella e Cossato).....	41
Figura 17 Presenza di sintomatologia correlabile alla infezione da HCV.....	42
Figura 18 Valutazione del percorso di diagnosi da parte dei partecipanti allo studio...	43
Figura 19 Valutazione della semplicità del percorso di cura da parte dei partecipanti allo studio	43

Figura 20 Valutazione delle difficoltà incontrate durante il percorso di cura da parte dei partecipanti allo studio.....	44
Figura 21 Valutazione della efficacia organizzativa dell'accesso alla terapia con DAAs	45
Figura 22 Valutazione della compliance al trattamento con DAAs	45

Indice Tabelle

Tabella 1 farmaci antivirali ad azione diretta (nome, associazione, meccanismo d'azione 1, meccanismo d'azione 2, meccanismo d'azione 3, età d'assunzione, genotipo).....	23
Tabella 2 Caratteristiche demografiche dei soggetti arruolati.....	37

1 INTRODUZIONE

Tra le diverse forme di epatiti virali conosciute quella più frequente è l'epatite C (HCV). Il virus dell'epatite C ha una storia che inizia verso la metà degli anni '70, quando non si riusciva a dare una risposta diagnostica ai casi di epatite acuta post-trasfusionale, che risultavano negativi ai comuni test sierologici per i virus conosciuti fino ad allora. La diagnosi è stata formulata in base all'elevazione delle transaminasi epatiche rilevata nei test di laboratorio, che si è verificata in un periodo variabile tra le 2 e le 26 settimane dopo una procedura trasfusionale. Questa elevazione si è manifestata in assenza di positività nei test diagnostici per i noti virus delle epatiti A e B.

Nel 1978 iniziarono i primi studi in vivo che si concentrarono sulla ricerca dell'agente responsabile di questa nuova forma di epatite virale. Tali studi furono condotti su primati da esperimento che dimostrarono la trasmissibilità dell'agente infettante. Dieci anni dopo, verso la fine degli anni '80, i ricercatori statunitensi Alter e Rice e il ricercatore britannico Houghton riuscirono a identificare in parte, attraverso il metodo della riassociazione molecolare, il materiale genetico del virus dell'epatite C (RNA). Grazie a questa scoperta a partire dal 1989, si svilupparono test capaci di mettere in luce specifici anticorpi prodotti in risposta all'infezione virale. Ci vollero ulteriori sei anni di lavoro per l'identificazione della struttura completa del virus, grazie anche al contributo fondamentale dell'utilizzo del microscopio elettronico che ne evidenziò la struttura come un semplice filamento di RNA.

La diagnosi è stata formulata in base all'elevazione delle transaminasi epatiche rilevata nei test di laboratorio, che si è verificata in un periodo variabile tra le 2 e le 26 settimane dopo una procedura trasfusionale. Questa elevazione si è manifestata in assenza di positività nei test diagnostici per i noti virus delle epatiti A e B.

Nel 2015, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stimava che 71 milioni di persone vivessero nel mondo con un'infezione cronica da virus dell'epatite C, corrispondente all'1% della popolazione mondiale [1], inclusi 2,3 milioni di persone coinfectate anche con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) [2]. Nello stesso anno, il numero stimato di nuovi casi di infezione da HCV nel mondo è stato di 1,75 milioni, con un'incidenza globale di 23,7 per 100.000 abitanti. Il dato ha superato la somma del numero stimato di persone morte per infezione da HCV (N = 399.000) e di quelle guarite

(N = 843.000), rendendo ragione del continuo incremento dell'epidemia a livello globale [1].

L'infezione da HCV ha una diffusione ubiquitaria, colpendo persone di tutte le fasce di età e di sesso. La caratteristica clinica prevalente è rappresentata dalla presenza di portatori acuti e/o cronici asintomatici che risultano comunque essere contagiosi, anche in assenza di manifestazioni cliniche specifiche della malattia, rappresentando in tal modo un serbatoio di infezione occulta facilmente trasmissibile e difficilmente identificabile. Il decorso asintomatico tipico della malattia determina in genere un ritardo diagnostico con conseguenti danni ad organi (fegato, rene) ed apparati (sistema endocrino, ematopoietico) bersaglio del virus.

Tra le persone che utilizzano sostanze di abuso (PWUD), ed in particolare in quelle per via iniettiva (PWID), l'impatto dell'infezione da HCV è considerevole. Si stima infatti in tale popolazione una prevalenza del 39%, equivalente a circa 6,1 milioni di persone che rappresentano il 9% di tutte le infezioni a livello globale [2]. I PWID e più in generale i PWUD rappresentano quindi un importante reservoir di infezione; di conseguenza diventa una popolazione target nella quale incrementare non solo le attività di prevenzione ma anche quelle di riduzione del danno e limitazione dei rischi e di cura e più in generale tutte le fasi della cascata di intervento: *screening, diagnosi, linkage to care, trattamento e follow-up*.

1.1 Struttura del Virus e risposta dell'ospite

Il virus dell'epatite C fa parte della famiglia dei *Flaviviridae*. Ha le dimensioni di circa 50 milionesimi di millimetro ed è formato da un involucro lipoproteico contenente un singolo filamento di RNA. Il genoma virale possiede una serie di proteine virali strutturali (E1, E2, C, P7) e non strutturali (NS1, NS2, NS3, NS4A e B, NS5A e B9) che rappresentano le proteine bersaglio dei diversi farmaci utilizzati nella cura della infezione da HCV.

Il pericapside virale ha una struttura esterna liscia e la proteina E1 è presente negli *spikes* delle particelle virali. Il rivestimento esterno è un doppio strato lipidico che forma il pericapside e al suo interno contiene il nucleocapside virale formato da numerose molecole della proteina core del virus. Per essere più precisi il nucleocapside è formato dalla proteina core con E1 e E2 che sono i recettori che mediano l'adesione virale e l'endocitosi epatocitaria.

Il potere infettante del virus della epatite C è mediato da uno o più recettori che ne permettono l'endocitosi nell'epatocita. Il nucleocapside virale è formato dalla proteina core con E1 e E2 che rappresentano i recettori in grado di mediare sia l'adesione virale che il successivo processo di endocitosi.

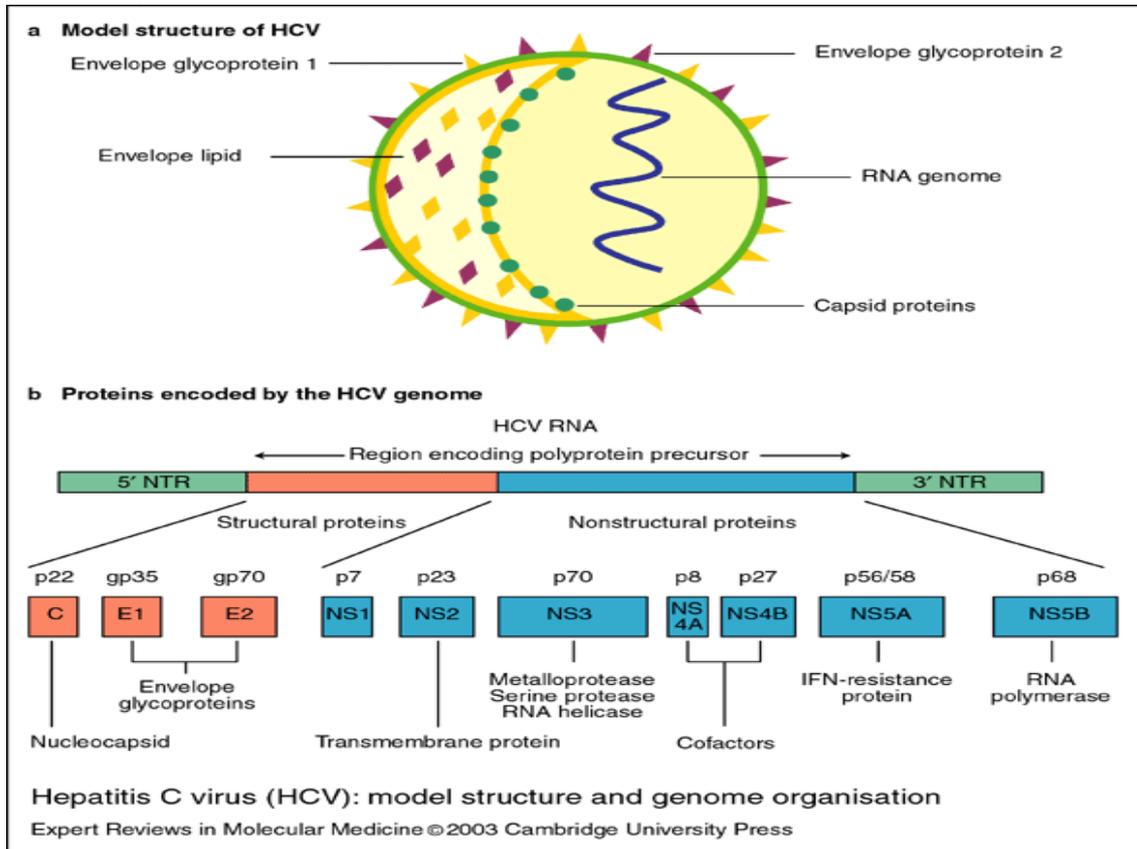


Figura 1 struttura del virus dell'epatite C [3]

Il virus, una volta infettato l'epatocita, rilascia il proprio RNA che, legandosi ai ribosomi cellulari, dà luogo alla produzione delle proteine virali necessarie alla sua replicazione tramite la NS5B, una RNA-polimerasi RNA-dipendente. Caratteristicamente, durante la fase replicativa, il virus HCV è in grado di legarsi ai recettori CD81, presenti sia sulla superficie delle cellule epatiche che sui linfociti di tipo B. La sua capacità di legarsi anche alle LDL e alle VLDL spiega come riesca a eludere la sorveglianza immunitaria, dando così avvio all'attività infettiva. Una volta concluso il suo ciclo riproduttivo, il virus è in grado di infettare gli epatociti adiacenti poiché viene rilasciato per escitosi dalla cellula infettata.

Il virus HCV presenta una vasta gamma di possibilità di ricombinazione genetica, conosciuta in clinica come genotipi virali, suddivisi in diverse famiglie e sottofamiglie. Tale suddivisione non ha solo un'importanza classificatoria, ma è correlata sia ad una differente distribuzione geografica dei diversi sottotipi, sia alla loro differente virulenza (il genotipo 1b risulta essere il più diffuso e il più virulente). Prima dell'introduzione dei farmaci DAAs (*Direct Acting Agents*), questa suddivisione influenzava anche la risposta clinica al trattamento con interferone e ribavirina. La presenza di numerose varianti genotipiche è la ragione principale per cui, a differenza di altri virus epatotropi come HBV e HAV, non si è ancora riusciti a sviluppare un vaccino in grado di proteggere l'individuo dall'infezione e di ridurre la trasmissione.

La risposta anticorpale acquisita a seguito dell'infezione da HCV non risulta essere del tutto protettiva. Sono infatti diverse le evidenze di reinfezione in soggetti precedentemente infettati e guariti dall'HCV. Questo fenomeno è in parte attribuibile alla variabilità genotipica virale, che determina una risposta immunitaria generalmente specifica per un singolo genotipo e non pan-genotipica.

Il virus dell'epatite C evoca una risposta immunitaria che coinvolge sia l'immunità umorale (cellule NK e interferone (IFN)) sia quella cellulare (CD4 e CD8). Più nello specifico, l'RNA virale nel citoplasma della cellula epatica attiva l'azione recettoriale TLR3/RIG-1, che porta al rilascio di IFN alfa e beta. Tuttavia, questo ha un impatto trascurabile sulla capacità di inibire la replicazione virale e, di conseguenza, sull'andamento clinico.

Dal punto di vista dell'immunità umorale, la traduzione del segnale nelle cellule mieloidi dendritiche viene fortemente inibita. Di conseguenza, nonostante una maggiore espressione di TLR e RIG-1 nel corso dell'infezione, i livelli di IFN alfa e beta rimangono ridotti. Le cellule dendritiche, inoltre, presentano un rallentamento nella loro maturazione, che determina una ridotta produzione di citochine. Il risultato finale è rappresentato da un'alterata differenziazione delle cellule *T-helper*, con una conseguente incapacità dell'ospite di controllare la replicazione virale nella fase precoce dell'infezione.

L'immunità cellulo-mediata ha un ruolo fondamentale nel contrastare l'infezione virale. In questo contesto, i linfociti T riconoscono brevi sequenze amminoacidiche derivate da agenti virali all'interno delle cellule infettate. Le principali famiglie di cellule T coinvolte sono i linfociti CD4 e CD8. I linfociti vengono attivati dalla proteina *core* presente nel

nucleocapside, e i CD4 positivi hanno la funzione di eliminare il virus distruggendo la cellula infetta. Inoltre, secernono citochine che modulano l'attività litica dei CD8 positivi, i quali aiutano l'attivazione dei linfociti B e la produzione di anticorpi neutralizzanti rivolti contro la glicoproteina E2 di HCV.

Il virus, tuttavia, è in grado di eludere le difese dell'ospite nella fase di infezione acuta attraverso vari meccanismi:

- cambia rapidamente la sua struttura antigenica di superficie attraverso la regione iper-variabile del gene codificante per E2.
- la serinproteasi NS3/4A di HCV inibisce l'attivazione di IRF3, ostacolando l'ingresso di quest'ultima nel nucleo, dove interagirebbe con co-attivatori come CPB e P300, che attivano la trascrizione di geni bersaglio come IFNbeta, limitando così le difese dell'ospite.
- fallimento primario delle risposte cellulari CD4/CD8 positive.

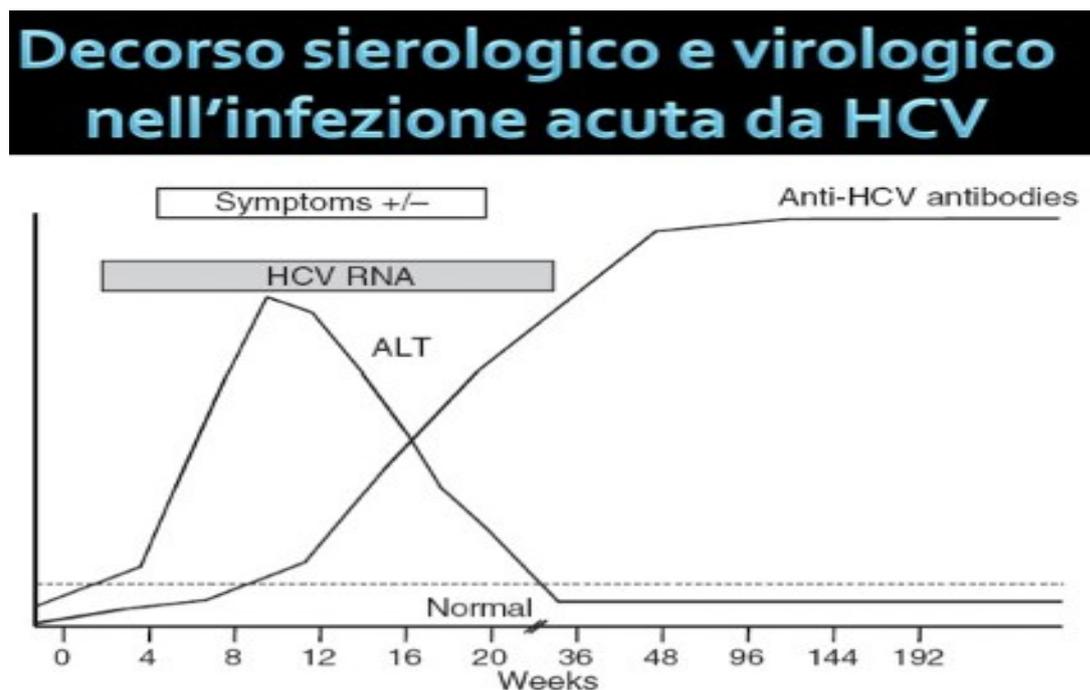


Figura 2 Decorso sierologico e virologico dell'infezione acuta da HCV [4]

1.2 Modalità di trasmissione dell'infezione da HCV

La trasmissione dell'HCV si è modificata nel corso degli anni, riflettendo sia l'evoluzione della medicina sia i cambiamenti sanitari e sociali.

La trasfusione con emoderivati ha rappresentato il principale fattore di rischio per la trasmissione dell'infezione da HCV fino agli anni '80. Da metà degli anni Ottanta, con l'introduzione dei primi test diagnostici per l'epatite non-A e non-B, e a partire dagli anni '90 [5] dalla introduzione nella pratica medica dello *screening* tramite la ricerca degli anticorpi specifici della HCV, la trasmissione tramite tale modalità si è via via ridotta negli anni a seguire. Inoltre, a partire dal 1993, la disponibilità di test di *screening* sempre più sensibili ha ulteriormente ridotto questa modalità di trasmissione del virus tanto da diventare ad oggi la modalità di trasmissione meno frequente, almeno nei paesi sviluppati. Infatti, in questi ultimi, dato che gli anticorpi anti-HCV non sono rilevabili per diverse settimane o mesi nel sangue di donatori recentemente infetti (cosiddetto “periodo finestra” variabile da 1 fino a 3 mesi), gli emoderivati vengono screenati con l'ausilio della PCR, test di amplificazione degli acidi nucleici, per verificare la presenza di una replicazione virale attiva (HCV-RNA). I paesi che hanno adottato lo *screening* sistematico con il test degli acidi nucleici (NAT) per la ricerca di HCV-RNA sulle donazioni di sangue hanno eliminato il rischio di trasmissione attraverso gli emoderivati [6]. Mentre un rischio residuo rimane a tutt'oggi ancora nei paesi a basso reddito. La trasmissione dell'HCV da sangue a sangue avviene anche tramite emodialisi ed è più evidente nelle popolazioni appartenenti a paesi in via di sviluppo [7].

Ad oggi, l'uso di droghe per via parenterale rappresenta la principale via di trasmissione del virus dell'epatite C, contribuendo ad alti tassi di incidenza e di prevalenza dell'HCV nei PWID. A livello globale, si stima che la prevalenza dell'HCV tra i PWID sia del 40% (circa 6 milioni di PWID) e che l'uso di droghe per via iniettiva contribuisca al 23% delle nuove infezioni da HCV [8]. Una revisione sistematica della letteratura volta a verificare la prevalenza di anticorpi anti-HCV tra i PWID, condotta su circa l'82% della popolazione mondiale stimata di PWID, ha evidenziato diversi tassi di prevalenza ed in particolare: maggiore 80% in 12 paesi, tra cui anche l'Italia, tra il 60 e l'80% in 25 paesi, compresi Stati Uniti e Asia, tra il 40 e l'80% in 24 paesi, tra cui Australia e Gran Bretagna e meno del 40% in 16 paesi come la Turchia[9].

Le politiche di riduzione del danno e di limitazione dei rischi e le politiche di implementazione di accesso ai trattamenti farmacologici, quali quelli con farmaci agonisti degli oppioidi, hanno contribuito fortemente alla riduzione della prevalenza di infezioni da HCV tra i PWID nei paesi industrializzati. Ad esempio, in Francia la prevalenza dell'HCV nei giovani di età inferiore ai 30 anni è diminuita dal 44% nel 2004 al 9% nel 2011 [10]. Purtroppo, le politiche di riduzione del danno e l'accesso ai programmi farmacologici di cura non vengono attuati in modo sufficiente nella maggior parte dei paesi a basso reddito, dove il disturbo da uso di sostanze e i pazienti vengono ancora stigmatizzati e il disturbo da uso di sostanze non viene considerata né una malattia né una priorità di sanità pubblica.

Il rischio di trasmissione della HCV da madre a figlio stimato intorno al 6% rischio che diventa due volte superiore in caso di madri con coinfezione con anche il virus HIV [11]. La trasmissione avviene principalmente durante il parto e dipende fortemente dalla carica virale della gestante durante l'ultimo trimestre di gravidanza. Diversamente a quanto osservato e indicato in caso di infezione da HIV, nel caso dell'HCV l'esecuzione del parto cesareo non si è dimostrato utile per ridurre il rischio di infezione neonatale. La riduzione/eliminazione della carica virale con il trattamento antivirale, quando indicato durante la gravidanza, consente di eliminare la trasmissione dell'HCV da madre a figlio [12]. Non ci sono prove di trasmissione del virus al neonato attraverso il latte materno e pertanto l'allattamento al seno non trova alcuna controindicazione clinica [11].

Altre vie di possibile trasmissione del virus includono: contatto accidentale con aghi o altre attrezzature contaminate in setting sanitari; condivisione di oggetti contaminati quali strumentario per manicure, pedicure, rasoi o spazzolini da denti; effettuazione di tatuaggi, body piercing o agopuntura con strumenti non sterilizzati; la scarificazione tradizionale, che rappresenta un fattore di rischio in alcuni Paesi dell'Africa sub-sahariana [13].

Infine, sono considerati ambienti a rischio di trasmissione dell'infezione da HCV anche alcuni ambienti di vita caratterizzati da elevati promiscuità quali ad esempio le carceri, in cui il virus può diffondersi attraverso diverse vie di trasmissione [14].

1.3 Genotipi del virus dell'epatite C

I ceppi del virus dell'epatite C vengono classificati in otto diversi genotipi, numerati da uno a sei, che differiscono tra loro per il 31-33% dei siti nucleotidici [15]. Ogni genotipo ha diversi sottotipi che differiscono per meno del 15% dei siti nucleotidici, per un numero

totale attuale di 86 sottotipi. A livello globale, il genotipo 1 è il più frequente, responsabile del 44-46% di tutti i casi di infezione da HCV nel mondo [16]. Il genotipo 3 e il genotipo 4 sono responsabile rispettivamente del 25-30% e del 8-15% di tutti i casi di HCV [16]. La distribuzione dei diversi genotipi varia notevolmente da una area geografica all'altra. L'Egitto rappresenta il paese a maggiore prevalenza di HCV a livello mondiale. Le ragioni di tale fenomeno sono in parte attribuibili alla campagna governativa di salute pubblica condotta negli anni '70, volta a contrastare il diffondersi della schistosomiasi tramite l'utilizzo parenterale di praziquantel. Tale farmaco veniva somministrato senza l'utilizzo di dispositivi monouso, con il conseguente aumento della trasmissione di malattie veneree, come l'HCV, da pazienti inconsapevoli di essere dei portatori di tali virus.

In Europa occidentale è presente una miscela di genotipi diversi, in parte dovuta probabilmente ai flussi migratori degli ultimi anni. Inoltre, è stata dimostrata una forte correlazione tra genotipi e modalità di trasmissione. Ad esempio, in Francia, il genotipo 1b è correlato alla trasmissione del virus attraverso procedure trasfusionali, mentre il genotipo 3 e, più recentemente, il genotipo 1a sono maggiormente presenti nei soggetti con disturbi da uso di sostanze [17]. Anche se l'incidenza del virus è in diminuzione, l'Italia è il paese europeo con più soggetti positivi all'HCV. Questo è dovuto alle coorti di soggetti infettati nei decenni scorsi, quando la modalità di trasmissione e i metodi di prevenzione erano sconosciuti. L'Italia è uno dei pochi paesi ad aver condotto uno studio di tipo *cross-sectional* nel 2012, utilizzando una metodologia di approccio geografico a carattere nazionale. Lo studio ha coinvolto soggetti con età superiore ai 65 anni ed ha permesso di raccogliere campioni di sieri (un totale di 1272 sieri) dimostrando la seguente percentuale di genotipi virali: genotipo 1 (59,3%), genotipo 2 (38,5%), genotipo 3 (0,9%) e genotipo 4 (1,1%). La determinazione dei diversi genotipi assumeva una particolare importanza prima dell'introduzione nella clinica dei DAAs, dal momento che il buon esito del trattamento, ossia la eradicazione, era in funzione del genotipo considerato. Ad oggi, con la disponibilità dei diversi DAAs, che hanno una azione pangenetipica, l'identificazione di genotipo e/o del sottotipo non riveste più alcuna rilevanza clinica, in considerazione del fatto che tali farmaci garantiscono medesimi tassi di risposta SVR indipendenti dal genotipo considerato [18].

1.4 Storia naturale della malattia e azioni di contrasto

L'infezione da HCV si trasmette principalmente per via ematica e come precedentemente accennato anche per via sessuale, anche se quest'ultima modalità rappresenta una via di trasmissione molto limitata. L'HCV nelle sue diverse forme cliniche determina oltre 670.000 decessi l'anno [13] ed è considerata la principale causa di decessi da malattia epatica.

Da un punto di vista clinico le modalità di presentazione della infezione da virus C sono prevalentemente di due forme:

- acuta caratterizzate dall'essere soventi asintomatiche o scarsamente sintomatiche (rari disturbi gastrointestinali quali dispepsia, pirosi gastrica e/o astenia transitoria) con bassi tassi di mortalità, dove in circa 30% (variabile dal 15% al 45%) delle persone infette elimina spontaneamente il virus entro 6 mesi dal contagio senza la necessità di alcun tipo di trattamento o intervento specifico;
- cronica presente nel 55-85% dei soggetti infettati [19], caratterizzata dalla permanenza del virus nell'organismo ospite per oltre sei mesi e dall'insorgenza di un lento processo infiammatorio a livello epatico con possibile evoluzione cirrotica del parenchima epatico e possibile successiva evoluzione in epatocarcinoma (HCC). Tale progressione che avviene normalmente, anche se non in tutti i casi, dopo circa 20 anni dalla prima infezione, è in funzione di diversi fattori come, ad esempio, alla presenza di malattie metaboliche (obesità, steatosi, diabete), disturbi da uso di sostanze (consumo di alcolici; l'alcol è in grado di favorire la replicazione virale), altre malattie infettive (HBV e HIV) e presenza di altre patologie epatiche.

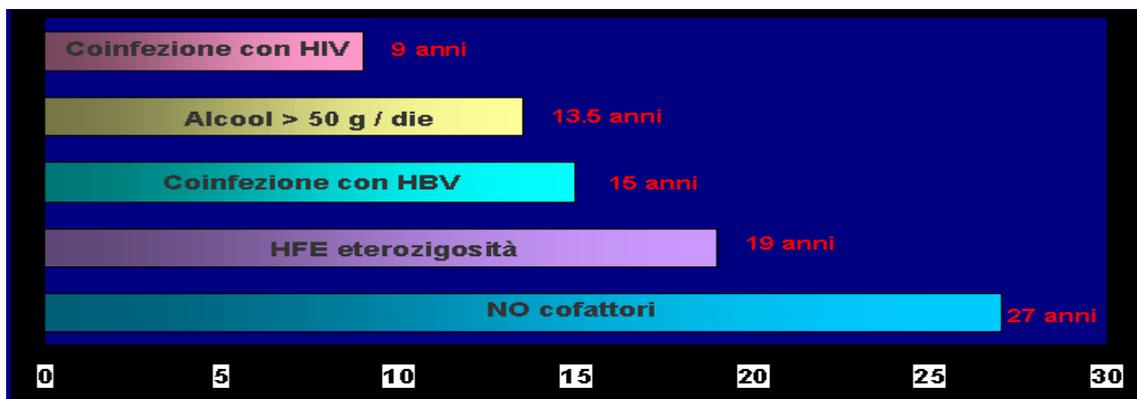


Figura 3 Tempo medio stimato di evoluzione della epatite C in cirrosi in presenza di diversi cofattori. [20]

Per quanto riguarda l'evoluzione nel tempo della malattia, si stima che per 100 persone infettate dall'HCV, una percentuale variabile tra il 70-80% svilupperà una epatite cronica. Di questi, una percentuale tra il 20 e il 30%, avrà negli anni una evoluzione benigna mentre la restante percentuale svilupperà una epatite cronica persistente. Nell'arco di 10-15 anni il 10/15% dei portatori di epatite cronica persistente svilupperà un quadro di cirrosi epatica conclamata con anche conseguenze cliniche quali quadri di emorragia digestiva (rottura varici esofagee, gastrite erosiva), di scompenso ascitico, di encefalopatia portosistemica e/o di sviluppo di epatocarcinoma [21].

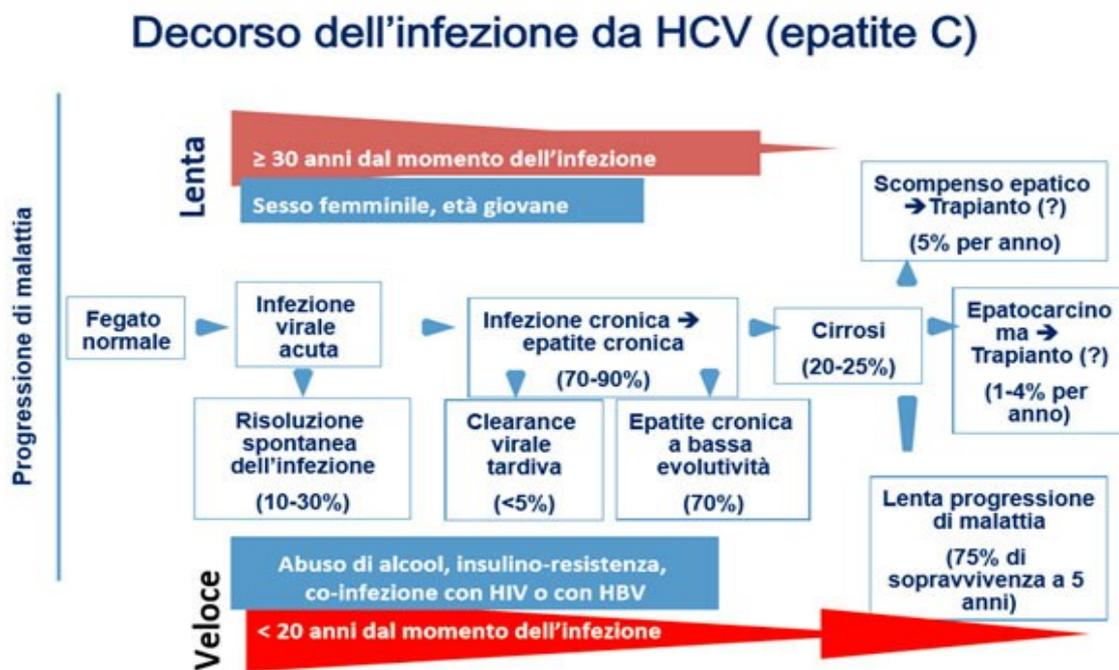


Figura 4 Evoluzione della infezione ad HCV in assenza di trattamento farmacologico. [22]

Oltre alla mortalità epato-correlate, l'HCV viene ormai considerata una malattia sistemica in grado di aumentare il rischio di mortalità anche per cause extra epatiche, in conseguenza del particolare tropismo del virus HCV per diversi apparati ed organi, in particolare:

- per una forma di crioglobulinemia, ossia di vasculite caratterizzata dalla presenza ematica di proteine “crioglobuline” con alterazione e danno a carico del

microcircolo in conseguenza di una risposta immunitaria dell'organismo verso il virus;

- diabete mellito, come conseguenze dell'alterazione virus indotta a livello del parenchima epatico, sintesi del recettore epatico dell'insulina, con un danno a carico del recettore stesso e conseguente incremento di secrezione dell'insulina con induzione di un quadro di insulino resistenza. Tale quadro clinico secondario è quello più frequentemente riscontrato nel nostro Paese e, in genere, il trattamento della malattia di base, ossia dell'HCV con DAA è in grado di portare a remissione anche diabete associato.
- malattie ematologiche e/o ematologiche, quali ad esempio malattie monoclonali e linfomi B, che regrediscono spontaneamente dopo la guarigione dell'HCV;
- neoplasie extra-epatiche e patologie cardio-vascolari.

La riduzione della aspettativa di vita nei portatori di HCV è ormai ben documentata. Uno studio inglese del 2018 ha evidenziato come l'età media del decesso risultasse inferiore di 28 anni nei portatori di HCV, se confrontata con quelle della popolazione generale. Le cause di morte precoce sono rappresentate prevalentemente da malattie epatiche e/o loro complicanze. Considerano l'alta prevalenza di HCV nei PWID, da overdose accidentali e HIV, differenza che è risultata essere statisticamente significativa se confrontata con la popolazione generale ($P < 0,001$). La correlazione diretta dell'aumento della mortalità in coloro che risultano essere affetti da HCV deriva dall'osservazione che nel 2016 è stata registrata una diminuzione dei decessi per malattie epatiche rispetto a quanto rilevato nel 2015 grazie all'effetto dei trattamenti con DAAs [23].

In Italia i DAAs sono stati introdotti a partire dalla fine del 2014 e i primi mesi del 2015. Tali farmaci hanno rivoluzionato l'approccio di cura dal momento che agiscono, a differenza del precedente interferone e ribavirina, con vari meccanismi contro le proteine virali. Interferone e ribavirina, infatti, non possedevano attività diretta contro il virus dell'HCV, dal momento che agivano attraverso un meccanismo di immunodoluzione.

L'introduzione dei diversi DAAs ha avuto un importante impatto clinico, modificando in modo significativo non solo l'epidemiologia della malattia, ma anche la storia naturale della stessa, dal momento che tali farmaci permettono la guarigione clinica nel 98% dei pazienti trattati, bloccando in tal modo la progressione verso la fibrosi e poi la cirrosi epatica nei portatori di HCV cronica, riducendo non solo il rischio di complicanze e

mortalità nei pazienti con epatopatia HCV correlata, ma anche la possibile evoluzione verso HCC.

Tali farmaci hanno quindi permesso di deviare in modo decisivo la traiettoria della malattia epatica, con anche la prevenzione e/o la risoluzione delle manifestazioni extraepatiche dell'HCV, di fatto riducendo mortalità e aumentando la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, grazie anche al loro potere eradicante dell'infezione, hanno permesso e stanno permettendo di ridurre il serbatoio di malattia prevenendo il diffondersi di nuove infezioni, con importanti ricadute sull'incidenza di nuovi casi e quindi di notevole impatto in termini di salute pubblica, da qui concetto di "trattamento come prevenzione". È bene ricordare che un paziente infetto ed ignaro della sua infezione è in grado di contagiare almeno altre dieci persone.

La disponibilità e l'efficacia dei DDAAs ha portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità a pianificare, entro il 2030, la riduzione delle nuove infezioni del 90% e della mortalità del 65%, attraverso una diagnosi di almeno il 90% degli infetti e il trattamento di almeno l'80% dei diagnosticati entro l'anno 2030 [24]. Il target dell'eliminazione dell'HCV è reso possibile grazie alle caratteristiche tipiche del virus, dal momento che presenta solo un serbatoio di infezione nell'uomo, incapacità di replicazione nell'ambiente e può essere facilmente identificato attraverso strumenti diagnostici semplici e accurati [25]. Nonostante queste caratteristiche proprie del virus dell'HCV, tra i paesi ad alto reddito, solo 11 di loro saranno in grado probabilmente di raggiungere gli obiettivi dell'OMS entro il 2030, mentre altri 5 paesi li raggiungeranno entro il 2040; i restanti paesi raggiungeranno gli obiettivi entro il 2050 o oltre. Le ragioni di tale slittamento sono da ricondursi alla ancora carenza di programmi di *screening* e un insufficiente invio al trattamento nella maggioranza dei Paesi [26].

Alla luce delle suddette osservazioni, risulta necessario migliorare tutti i tasselli che compongono la "cascata di cura" del paziente affetto da HCV [27]. In tal senso, gli ambiti maggiormente deficitari della cascata di cura riguardano in particolare gli aspetti diagnostici, dove meno del 20% dei portatori di HCV cronica ha consapevolezza del suo stato di malattia e una percentuale inferiore all'8% dei potenziali pazienti da trattare aveva ricevuto un trattamento specifico [28]. In Italia, a seguito del decreto Milleproroghe, è stata introdotta per la popolazione la possibilità di accedere in modo gratuito alle campagne di *screening* per l'infezione da HCV proprio con l'obiettivo di andare a "scovare" le infezioni occulte tipiche di tale malattia.

Complessivamente, tra il 2014 e il 2017, la disponibilità di DDAs pangenotipici a basso costo ed altamente efficienti per il trattamento dell'HCV ha portato al trattamento di 5 milioni di persone infette in tutto il mondo [29] ma, nello stesso periodo, 1,75 milioni di persone ha sviluppato un'infezione cronica da HCV [30]. Mentre nell'ultimo decennio il mondo ha concentrato la propria attenzione sulle fasi finali della cascata di cura per sviluppare e aumentare l'accesso ai DAAs [31], si è investito molto meno per garantire la disponibilità di strumenti diagnostici [32] accurati ed economici per rendere il trattamento globale su larga scala una realtà. In molti contesti, i costi proibitivi della diagnostica dell'HCV superano il costo della terapia [33]. Di conseguenza, migliorare l'accesso a una diagnostica dell'HCV rapida, semplice ed economica è fondamentale per raggiungere l'eliminazione globale dell'HCV [34].

1.5 Cenni di diagnosi

La diagnosi iniziale del contatto tra il virus dell'epatite C e l'ospite si basa sulla rilevazione nel siero e/o nel plasma di anticorpi anti HCV (HCV-ab) mediante l'utilizzo di metodologie immunoenzimatiche. In commercio esistono numerosi test diagnostici che permettono un iter diagnostico rapido della durata di qualche minuto. Tali test possono identificare gli HCV-ab sia su sangue intero che su matrici diverse, quali ad esempio quella salivare. Tuttavia, in caso di infezione recente, come ad esempio durante il "periodo finestra" tali metodologie diagnostiche possono generare dei falsi negativi. Generalmente, dopo il contatto con il virus sono necessari alcuni mesi prima di sviluppare un'adeguata e rilevabile risposta immunitaria ai test rapidi. Ad ogni modo, anche il rilevamento di HCV-ab con i test immunoenzimatici non ci aiuta da un punto di vista clinico a porre la diagnosi di un'epatite virale attiva, dal momento che la memoria anticorpale conseguente all'esposizione al virus, permane per tutta la vita sia dopo un'eventuale guarigione spontanea che a seguito di un trattamento farmacologico eradicante.

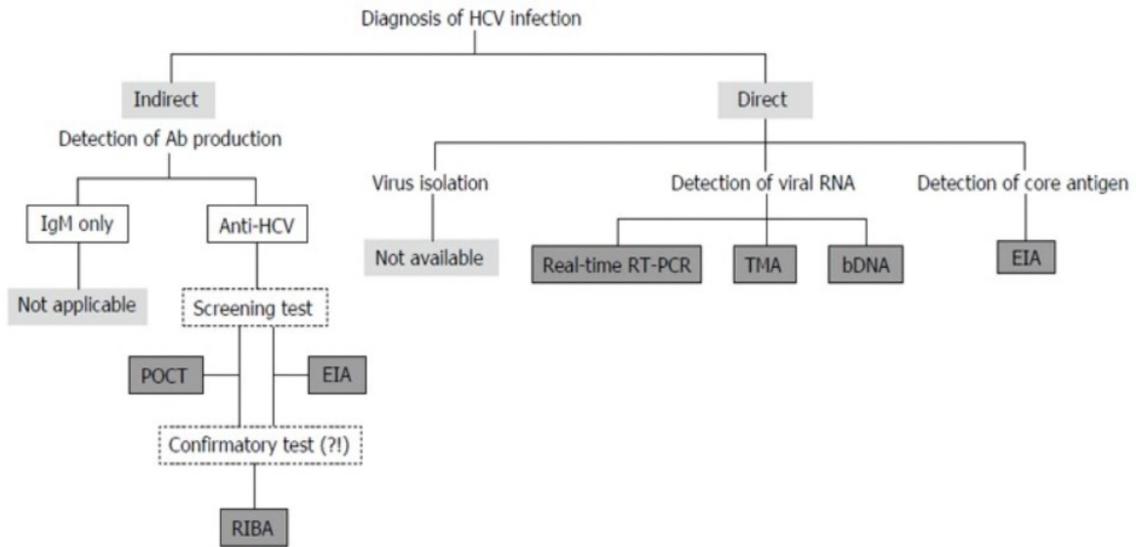


Figura 5 Algoritmo per la diagnosi della HCV [35]

I test indiretti di screening utilizzati si basano sull'identificazione della risposta anticorpale da parte dell'organismo ospite.

I test immunoenzimatici (EIA) hanno subito continui miglioramenti negli ultimi anni, garantendo una sempre maggiore accuratezza diagnostica. Ad esempio, gli EIA di terza generazione con tecnologia CMIA, che prevedono l'utilizzo di alcuni antigeni provenienti solo da alcune regioni del core, NS3, NS4 e NS5 del virus HCV, presentavano un'elevata sensibilità e specificità (98,9%). Tuttavia, i risultati venivano valutati considerando il rapporto tra la densità ottica del campione (S) e il *cut off* (CO) relativo. Il test veniva considerato positivo e attendibile, quindi con un elevato grado di accuratezza, solo in caso di un rapporto tra S/C maggiore di cinque, mentre per rapporti inferiori necessitava di un ulteriore test di conferma eseguito con differente metodologia analitica

Fortunatamente, a partire dal 2008 sono disponibili sul mercato i test EIA di quarta generazione, che diversamente dai precedenti, utilizzano quale antigeni derivanti dal core (due diversi tipi di epitopi), NS3, NS4A, NS4B e NS5A, migliorando notevolmente l'accuratezza diagnostica. Tali test sono facilmente utilizzabili al di fuori del laboratorio di analisi; si tratta infatti di test rapidi eseguibili su campioni di sangue e/o saliva in modalità point of care. In genere rappresentano il primo livello di screening che viene messo in atto data la semplicità di esecuzione e la non necessità di utilizzare personale particolarmente formato. Inoltre, i test EIA di quarta generazione hanno il vantaggio di

essere poco costosi ed altamente sensibili, sebbene non permettano di ottenere informazioni su una eventuale presenza di replicazione virale attiva.

La ricerca della replicazione virale nel siero o nel plasma tramite la ricerca dell'HCV RNA rappresenta la metodologia più efficace e sicura per la conferma di un'epatite virale in fase attiva sia essa in forma acuta o in forma cronica. Tale test permette il rilevamento del RNA virale quantitativo attraverso l'utilizzo di una tecnica molecolare PCR *real-time* che consente sia di determinare la presenza sia di quantificare l'HCV RNA. I risultati ottenuti vengono espressi in numero di copie di RNA per ml o UI/ml. Negli anni il limite di sensibilità si è via via innalzato ed a oggi tale metodologia permette il rilevamento di HCV RNA con un limite minimo di 12 UI/ml.

Un'importante considerazione relativamente a tale metodica è stata la standardizzazione universale per il titolo dell'RNA dell'HCV operata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità. L'OMS ha infatti stabilito un'unità internazionale (UI) dell'RNA dell'HCV che viene usata per tutti i test quantitativi in commercio e che rappresenta quindi l'unità di misura universale per la valutazione sia della carica virale che della SVR.

In presenza di attività di replicazione virale, con quindi un HCV RNA positivo, risulta essere necessario completare l'inquadramento diagnostico tramite l'esclusione di eventuali altre coinfezioni quali ad es quella da HIV o HBV, e la genotipizzazione virale. La presenza di HCV-Ab non costituisce, diversamente da altre malattie virali, un fattore protettivo nei confronti di eventuali altre reinfezioni la cui diagnosi si basa sulla ricomparsa dell'HCV RNA dopo una SVR.

Come già detto in precedenza il virus dell'epatite C ha sei genotipi virali a loro volta suddivisi in sottotipi e isolati virali la cui differenza viene determinata dalla divergenza della sequenza nucleotidica. La ricerca del genotipo viene effettuata poiché il ceppo infettante non cambia nel tempo e quindi è utile per determinare una probabilità di risposta alla terapia e definire una eventuale reinfezione virale post trattamento.

La genotipizzazione del virus avviene determinando la sequenza della regione NS5b o E1. I test molecolari per la genotipizzazione si basano su:

- principio di ibridazione inversa su striscia di un DNA amplificato della regione 5'UTR;
- determinazione della sequenza bidirezionale di un amplificato della regione 5'UTR.

Il sistema LiPA estrae in maniera manuale o automatizzata RNA. Esso è la base di partenza di tre reazioni multiple che utilizzano sonde *TangMan* che permettono di riconoscere la regione NS5 e la regione 5'UTR. La prima estrae i sottotipi 1a e 1b mentre la seconda i rimanenti. Quest'ultimo è il sistema più diffuso poiché permette di identificare sia i genotipi che sottotipi di HCV.

1.6 Cenni trattamento dell'infezione da HCV

Prima della disponibilità di farmaci ad azione diretta contro il virus l'unica possibilità terapeutica era rappresentata dall'utilizzo di modulatori del sistema immunitario in grado di attivare una risposta verso le particelle virali e di conseguenza portare all'eliminazione del virus. Infatti, le terapie in auge erano rappresentate dapprima dai diversi interferoni peghilati e poi successivamente dall'associazione di questi ultimi con Ribavirina. Tali terapie erano caratterizzate da diversi effetti collaterali importanti (astenia, depressione, alopecia, iperpiressia, dimagrimento ecc.). Il successo terapeutico di tali farmaci era limitato, non superando in genere il 50% dei pazienti trattati con successi terapeutici molto variabili in funzione del genotipo considerato. Inoltre, gli schemi di trattamento prevedevano sia l'utilizzo di terapie iniettive settimanali sia terapie per os per periodi molto prolungati nel tempo, e variabili da un minimo di 12 mesi ad un massimo di 24 mesi.

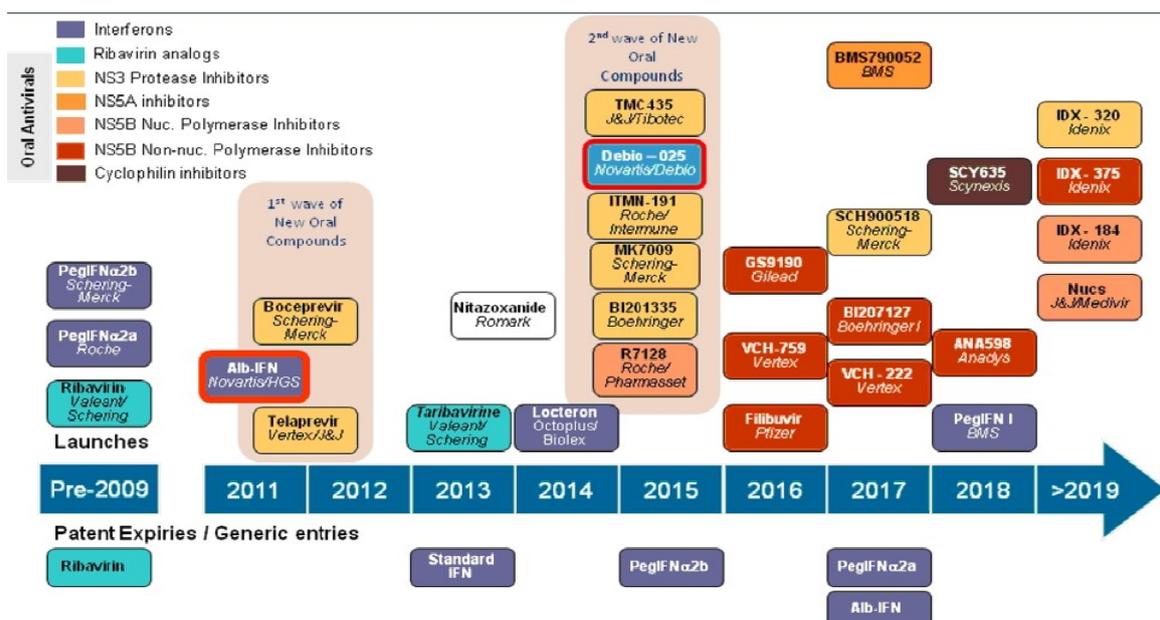


Figura 6 Evoluzione nel tempo dei diversi trattamenti per HCV

A partire dal 2011, con l'immissione in commercio dei primi DAAs (*boceprevir e telaprevir*) lo schema di cura iniziale venne ulteriormente modificato con l'aggiunta dei due nuovi DAAs. Tale nuovo schema posologico trovò indicazione nei casi di HCV caratterizzati dal genotipo 1, che erano i meno sensibile ai trattamenti con solo interferone e ribavirina.

Negli anni, lo sviluppo e la ricerca di nuove molecole con attività antivirale ha completamente modifica l'approccio alla malattia ed ha consentito, in virtù dell'ottima tollerabilità dei nuovi farmaci, di raggiungere elevati tassi di guarigione con una SVR superiore al 95% nei trattati. Gli schemi posologici nel tempo si sono via via semplificati e accorciati passando dai due anni fino a quelli odierni che sono compresi tra le 8 e le 12 settimane di trattamento. Tali farmaci hanno anche semplificato le necessità diagnostiche pretrattamento dal momento che avendo un profilo di efficacia pangenetipico non risulta più essere necessaria, ai fini della cura, la caratterizzazione del paziente in funzione del genotipo virale. Inoltre, il loro effetto diretto sulla particella virale e la loro capacità di penetrazione intracellulare, a differenza dei trattamenti "indiretti", cioè quelli basati sul meccanismo di azione di immunomodulazione come interferone e ribavirina, permettono l'eradicazione dell'infezione e trovano indicazione clinica indipendentemente dalla severità della malattia epatica.

Obiettivo terapeutico primario è rappresentato dalla eradicazione infettivologica della malattia che in genere viene valutata tramite l'esecuzione di una ricerca virale quantitativa a 12 settimane dall'inizio del trattamento farmacologico. L'obiettivo secondario, ma per questo non meno importante, è rappresentato dalla riduzione nel tempo della malattia epatica e delle manifestazioni extraepatiche associate.

Quasi tutti i DAAs attualmente in commercio, agiscono sulle diverse fasi del ciclo virale. Possono essere grossolanamente distinti in due grosse categorie:

- farmaci inibitori delle proteasi virali (anti NS3-4)
- farmaci inibitori delle polimerasi virali (inibitori della proteina virale NS5A)

I farmaci attualmente in commercio sono costituiti da un'associazione di due, o in alcuni casi, di tre molecole diverse appartenenti alle due categorie sopra elencate. La fondamentale differenza tra le diverse classi di farmaci risiede nella minore probabilità quelli costituiti dalla sola combinazione di inibitori delle polimerasi di indurre interazione farmacologiche indesiderate in pazienti politrattamento anche con altri farmaci. I regimi

posologici all'interno dei diversi DAAs differiscono in termini di durata di trattamento e/o di numero di unità di compresse/die.

Zepatier	Elbasvir/Grazoprevir	elbasvir: inibitore di NS5A	grazoprevir: inibitore della proteasi NS3/4A	/	trattamento nei soggetti adulti	1 e 4
Epclusa	Sofosbuvir/Velpatasvir (associazione preconstituita)	sofosbuvir: inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B (polimerasi virale)	velpatasvir: inibitore NS5A	/	trattamento nei soggetti con età superiore ai 6 anni	pan-genotipico
Maviret	Glecaprevir/Pibrentasvir (associazione preconstituita)	glecaprevir: inibitore delle proteasi NS3/4A	pibrentasvir: inibitore di NS5A	/	trattamento nei soggetti con età superiore ai 12 anni	pan-genotipico
Vosevi	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (associazione preconstituita)	sofosbuvir: inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B (polimerasi virale)	velpatasvir: inibitore NS5A	evir: inibitore della proteasi	trattamento nei soggetti con età superiore ai 12 anni	pan-genotipico

Tabella 1 farmaci antivirali ad azione diretta (nome, associazione, meccanismo d'azione 1, meccanismo d'azione 2, meccanismo d'azione 3, età d'assunzione, genotipo)

1.7 Infezione da HCV in Italia

La diffusione dell'HCV in Italia ha seguito in modo lineare l'esposizione della popolazione a fattori di rischio che sono correlati con i meccanismi di trasmissione del virus ed in particolare quello delle pratiche di trasfusione di sangue ed emoderivati, senza l'utilizzo di materiale sterile (fino agli anni 1991) e la trasmissione a partire dagli anni '70 come conseguenza dell'aumento del fenomeno della tossicodipendenza [36].

In Italia, i dati di prevalenza della diffusione della HCV nella popolazione generale derivano da studi condotti in poche Regioni che rilevavano una prevalenza variabile tra lo 0,9% e il 2,3%. Nonostante tali studi abbiano esaminato un campione limitato di popolazione, hanno tuttavia potuto mettere in risalto la presenza di alcune caratteristiche epidemiologiche della diffusione della HCV in Italia, ed in particolare una maggiore prevalenza al sud rispetto al nord del Paese e una correlazione con le classi di età, dove si assisteva ad un aumento della prevalenza con l'aumento della età anagrafica. In Italia i PWID corrispondono allo 0,5-1% della popolazione e la percentuale di positivi agli anticorpi per HCV all'interno di tale popolazione oscilla tra il 40-60%. L'elevata prevalenza può essere spiegata sia in parte dall'elevata resistenza del virus che può

sopravvivere a lungo nel sangue secco [37], sia dal fatto che l'*insight* di malattia per HCV non sembra diminuire il comportamento a rischio associato all'uso iniettivo di droghe [38].

Ad oggi, la prevalenza stimata nel 2020 della HCV in Italia è circa 1% con una forbice che oscilla tra 0,4% e 1,4% che in numeri assoluti corrisponde a circa 577.000 persone infette con un massimo di 843000 ed un minimo di 252000 cittadini.

La sottoclusterizzazione dei soggetti infetti, utilizzando i criteri di fibrosi epatica (F0 a F3) porta ad una stima di circa 282.000 soggetti portatori di cronici di HCV in cui l'infezione risulta ancora essere occulta ed asintomatica, quindi ancora da diagnosticare. In oltre il 50% di questi (circa 146.000) la causa dell'infezione sarebbe riconducibile alla presenza di un disturbo da uso di sostanze che come fattore di rischio che risulta essere il più rilevante nella fascia di età compresa tra i 30 e i 65 anni di età [39]. Altri fattori di rischio, seppur di minore impatto, sono rappresentati dalle pratiche di tatuaggi/piercing e, per una minore, dai rapporti sessuali non protetti, rispettivamente pari a 81.000 e 30.000 soggetti.

I dati che emergono dalla Relazione Annuale al Parlamento relativamente fenomeno delle tossicodipendenze in Italia evidenziano una limitata attività di *screening* per HCV dei pazienti che sono regolarmente in carico ai Servizi per le Dipendenze (Ser.D). Infatti, mediamente solo il 21,5 % degli assistiti è stato sottoposto a *screening* per HCV (corrispondenti a 26.679 utenti) di cui 8,5% è risultato essere positivo allo *screening* (corrispondenti a 10.505 utenti). La bassa percentuale media di screening nei Ser.D trova differenti spiegazioni ed in parte attribuibili a problematiche organizzative dei Ser.D ed in parte alla differente modalità di raccolta dei dati regionali dal momento che nelle diverse regioni italiane sono in uso differenti piattaforme per la raccolta dei dati.

In Italia negli anni, al fine di procedere con gli obiettivi previsti dall'OMS circa la eradicazione del virus della HCV, si è osservato un passaggio graduale di politiche di accesso ai DAAs, passando da criteri di accesso prioritario a quelli universali. I primi erano caratterizzati dalla possibilità di accesso ai trattamenti solo in caso di presenza di un significativo danno HCV indotto a carico del parenchima epatico.

Tale modifica nelle politiche di accesso ai trattamenti ha portato l'Italia ad essere stata, prima della pandemia COVID-19, il paese Europeo con il più alto numero di soggetti trattati (oltre 245.000) [40]. Tali progressi sono stati in parte vanificati a seguito del rallentamento indotto dalla pandemia da COVID-19 e pertanto secondo il *Boston*

Consulting Group (BCG) l'Italia oggi è annoverata tra i Paesi *follower* per quanto riguarda gli obiettivi OMS sulla eradicazione della infezione da HCV. [41]

Al fine di poter raggiungere l'eradicazione della infezione entro il 2030 sarà necessario implementare diverse strategie di intervento tra cui:

- l'ampliamento delle campagne di *screening* con l'obiettivo di individuare le infezioni occulte asintomatiche;
- il miglioramento dei percorsi di cura, con riduzione dei tempi di latenza tra la diagnosi e l'inizio del trattamento;
- migliorare l'accesso ai trattamenti anti HCV ma anche l'accesso per il trattamento del disturbo da uso di sostanze al fine di ridurre il serbatoio dei soggetti infetti e di prevenire la diffusione del virus;
- incrementare le politiche di riduzione del danno e di limitazione dei rischi sia per prevenire le reinfezioni che per ridurre i fattori di rischio.

Per motivi legati ai costi sia degli strumenti di screening che del personale sanitario lo *screening* per la HCV non può essere condotto sull'intera popolazione. Al fine di focalizzare meglio la/le popolazione target sono stati analizzati i dati dei pazienti già affetti da HCV individuando strategie di intervento che da metodologie di screening nazionale universale (macroeliminazione) verso uno *screening* su popolazioni in cui si suppone sia maggiore la prevalenza della infezione da HCV (microeliminazione) [42].

Il concetto di microeliminazione prevede l'utilizzo di una metodologia pragmatica di intervento attraverso il raggiungimento di obiettivi nazionali di eliminazione passando dal raggiungimento di obiettivi più piccoli, identificati all'interno di obiettivi macro [36]. Tale metodologia di intervento permette di raggiungere in modo più efficace ed in minor tempo alcune fette di popolazione maggiormente colpite da tale virus quali ad esempio i portatori di cirrosi scompensate o i candidati a trapianto d'organo, quelle trattate con emodialisi, i detenuti, nonché i gruppi ad alto rischio come a esempio i consumatori di sostanze di abuso. In Europa oltre il 50% della incidenza di nuove infezioni da HCV sono infatti correlabili ai PWID, e pertanto, al fine di ridurre la trasmissione della HCV oltre alla attivazione di strategie di intervento come quelle appena descritte risulta indispensabile anche incrementare l'accesso ai trattamenti con agonisti oppioidi e le politiche di riduzione del danno e di limitazione dei rischi [43]. Tuttavia, nonostante le numerose evidenze cliniche di efficacia solo 93 e 86 Paesi sui 179 considerati hanno

dichiarato di avere attivato programmi di riduzione del danno e di terapia agonista degli oppioidi rispettivamente [43].

In tale contesto appunto deve quindi essere inserita la recente e importante strategia mirata di screening nazionale che prevede lo screening di due distinti gruppi di popolazione sul territorio nazionale:

- popolazione generale identificata per coorte di età ovvero i nati tra il 1969-1989;
- popolazioni speciali ovvero i pazienti afferenti ai Ser.D e i detenuti, entrambi indipendentemente dalla coorte di età.

Tali campagne mirate di *screening* sono state messe a punto dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con altri Istituti Nazionali e Internazionali, proprio allo scopo di far emergere le infezioni occulte asintomatiche, al fine da un lato di ridurre la trasmissibilità della malattia e dall'altro eradicare del virus attraverso i trattamenti specifici, al fine di ridurre le sequele organiche che l'infezione provoca negli anni con anche la riduzione del serbatoio dei portatori sani. Il concetto chiave di tale campagna di intervento è racchiuso nelle parole “*meet and treat*” [44].

Per quanto riguarda la popolazione generale, la metodologia di *screening* basata sulla coorte di età identificata dal gruppo PITER (Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali) risulta essere, almeno dalla analisi costi/efficacia e dell'efficacia clinica, particolarmente utile [45] laddove applicata ad una coorte di età compresa tra il 1948 e il 1998 con una identificazione prima della corte più giovane (1969-1989) e successivamente di o quella più anziana (1949-1968). Le valutazioni epidemiologiche e di economia sanitaria suggeriscano come l'eliminazione in un gruppo o in un contesto ben definito garantiscono maggiori probabilità di successo rispetto ad un piano basato su strategie di macro-eliminazione [46].

Pertanto, il decreto Milleproroghe nell'Art. 25 *sexies* che recita: “Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV” ha previsto stanziamento di risorse economiche alle diverse regioni italiane per progettare e mettere in atto lo *screening*, gratuiti per il cittadino, sul territorio nazionale attraverso l'utilizzo di test rapidi con successiva conferma della replicazione virale nei soggetti con positività anticorpale. I successivi decreti attuativi, per quanto riguarda lo *screening* nelle popolazioni speciali (pazienti Ser.D e detenuti) ha suggerito la metodologia di intervento “*point of care*” quale la più efficace dal momento che il point of care che garantisce un percorso rapido in tutti gli step di intervento. In tal modo è possibile avviare in pochi passaggi sia il processo di

screening che l'accesso alla valutazione e al trattamento nonché agli interventi di riduzione del danno e/o di limitazione dei rischi [47].

1.8 Barriere e buone pratiche per l'eliminazione dell'infezione da HCV

Il *Boston Consulting Group* (BCG), nel suo report "*Winning the race to eliminate Hepatitis C*", indica le azioni necessarie a livello nazionale e globale per raggiungere l'obiettivo di eliminare l'infezione da HCV [48].

Il *report* suggerisce di focalizzarsi sui gruppi più a rischio di prevalenza di HCV, in particolare sui PWID (persone che consumano droghe per via parenterale), dato che la prevalenza e la velocità di trasmissione in questa popolazione sono più elevate rispetto ad altri gruppi [49]. È essenziale sviluppare modelli di intervento specifici per i PWID, semplificando la cascata di cure e decentralizzando o integrando le modalità di assistenza per l'HCV.

La popolazione dei PWID include individui che assumono droghe per via parenterale come oppioidi o stimolanti, con elevati tassi di trasmissione dell'HCV. Si è osservato che il 20-30% dei PWID contrae l'HCV entro i primi due anni dall'inizio dell'uso iniettivo di sostanze, e il 50% entro cinque anni [49].

Le principali sfide che ostacolano lo sviluppo della cascata di cure sono legate alla lunghezza eccessiva dei percorsi assistenziali, alla mancanza di protocolli standardizzati e a una cascata di cure frammentata e centralizzata negli ospedali. Altre barriere includono la scarsa consapevolezza dei pazienti sull'importanza del trattamento anche in assenza di sintomi, la limitata conoscenza sulla gravità dell'HCV, la carenza di personale sanitario nelle carceri per lo *screening* regolare, la mancanza di centri per la riduzione del danno e risorse limitate per le campagne di *screening*, oltre a lunghi tempi di attesa tra *screening* e trattamento.

I fattori chiave per il successo includono la semplificazione della cascata di cure e la decentralizzazione delle attività, avvicinando l'assistenza ai pazienti [51]. Inoltre, l'assenza di effetti collaterali e l'alta efficacia clinica dei farmaci hanno contribuito ad aumentare l'aderenza ai trattamenti [52].

Un approccio particolarmente efficace è l'adozione del modello *point of care*, che facilita non solo la diagnosi ma anche l'accesso al trattamento per i pazienti con disturbo da uso

di sostanze, agendo preventivamente sulle reinfezioni attraverso azioni di riduzione del danno e di limitazione dei rischi.

Questo modello si basa su:

- *reflex testing* per la ricerca di HCV-Ab e, se necessario, conferma tramite HCV-RNA in un singolo test o esecuzione on-site del test rapido per la ricerca di HCV-RNA su sangue capillare;
- valutazione della fibrosi epatica tramite elastografia/FibroScan® o score non invasivi quali APRI e FIB-4 per definire le modalità di attivazione della cascata di cure;
- *follow-up* durante e post-trattamento gestito dall'équipe SerD.

2 OBIETTIVI

La popolazione PWUD, soprattutto i PWID, presenta un'incidenza elevata e diffusa dell'HCV, aumentando il rischio di contrarre e trasmettere la malattia rispetto alla popolazione generale. Eliminare il virus in questa popolazione richiede interventi mirati di micro-eliminazione.

Le azioni essenziali per bonificare questo "serbatoio di infezione" sono:

- Identificare e diagnosticare le infezioni occulte tramite test on-site.
- Trattare il maggior numero di individui con replicazione virale attiva.
- Effettuare il trattamento nel minor tempo possibile.

Dal 2014, i farmaci DAA (*Direct Antiviral Agents*) agiscono efficacemente sull'HCV, con gestione semplificata e pochi o nulli effetti collaterali, completando cicli terapeutici brevi e altamente efficaci in tutti i genotipi, con un tasso di successo intorno al 95%.

Obiettivi del presente lavoro:

- Descrivere una cascata di cure innovativa (screening, diagnosi, trattamento).
- Valutare l'accettabilità di uno screening rapido per l'HCV-RNA con fingerstick.
- Esaminare la percentuale di individui sottoposti al trattamento per l'infezione virale e valutare i risultati.
- Illustrare l'interazione tra clinici e farmacisti per accelerare il percorso di cura.
- Valutare la percezione della qualità ed efficacia del percorso di cura attraverso questionari.

L'obiettivo finale è stabilire una procedura operativa standard coinvolgendo ambulatori, farmacie ospedaliere e Ser.D, per migliorare ogni fase della cascata di cura e raggiungere l'eradicazione dell'HCV nei PWUD del Ser.D ASL Biella.

3 MATERIALI E METODI

3.1 Raccolta dei dati

Sono stati analizzati 294 pazienti a cui è stata diagnosticata l'infezione da virus dell'HCV e sottoposti a una terapia farmacologica DAA. Tutti i soggetti sono stati seguiti dall'ambulatorio di epatologia dell'ospedale di Ponderano, con valutazione epatologica "virtuale" a distanza, e dal Ser.D di Biella e Cossato nel periodo che comprende le annate 2021 e 2022.

I pazienti selezionati fanno parte della categoria a rischio PWUD in carico alla SC Ser.D ASL Biella nelle due sedi di Biella e di Cossato. Per l'analisi dei dati all'interno delle due sedi Ser.D è stato creato un file ad hoc, contenente informazioni riguardanti: le caratteristiche demografiche di ciascun paziente, la durata in anni della presa in carico presso un Ser.D, la sostanza primaria di utilizzo, l'assunzione di terapia agonista, la presenza di fattori di rischio per contagio con HCV (uso iniettivo di sostanze, presenza di tatuaggi), la presenza di comorbidità psichiatriche, l'esecuzione pregressa di *screening* per HCV e di eventuale trattamento, il risultato dello *screening*, l'invio al trattamento dei pazienti HCV-RNA positivi, l'effettiva prescrizione e assunzione della terapia con DAAs. Il file è stato condiviso con i referenti di ogni centro partecipante ed è stato chiesto loro di inserire i dati richiesti, resi anonimi, per ogni paziente consecutivo sottoposto a test di *screening*.

In questa ricerca sono stati selezionati solo pazienti risultati HIV negativi, dal momento che in caso di comorbidità i percorsi di cura per la HCV non possono essere semplificati e richiedono un monitoraggio più intensivo del paziente.

In aggiunta ai dati ricavati dalle schede ospedaliere dei pazienti, si è creato un questionario elettronico con il programma *Google Form* e recapitato ai soggetti presi in esame attraverso la posta elettronica. I dati ricavati da esso sono stati utilizzati per la valutazione della qualità ed efficacia del percorso di diagnosi e cura a cui sono sottoposti i pazienti.

3.2 Metodologia di intervento point of care testing:

Il "fingerstick" (o micro-campionamento) è una procedura minimamente invasiva che utilizza una lancetta per prelevare una o due gocce di sangue capillare da un dito. Con questo metodo si possono raccogliere 5-30 µl di sangue da un polpastrello per le analisi di laboratorio. Il campione viene raccolto utilizzando carta da filtro, una piccola provetta di vetro o la punta assorbente di un dispositivo di micro-campionamento, riducendo al minimo lo stress e il dolore associati ai prelievi di sangue venoso.

Xpert HCV VL Fingerstick è un saggio quantitativo che permette test molecolari on-demand per la diagnosi e il monitoraggio terapeutico dell'infezione da HCV. Si basa sulla tecnologia *GeneXpert*® e automatizza la reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (*RT-PCR*), utilizzando la fluorescenza per rilevare e quantificare l'RNA. Il test quantifica i genotipi HCV 1-6 nell'intervallo da 10 a 100.000.000 UI/ml.

Un campione di sangue intero capillare è stato prelevato da un paziente attraverso una puntura del dito tramite una lancetta (*Securlancets Pro*; A. Menarini diagnostics) e raccolto in una provetta minivette da 100 µl (*Minivette*® POCT 100 µl; Sarstedt). Subito dopo il prelievo, 100 µl di sangue intero capillare sono stati inseriti direttamente nella cartuccia *Xpert HCV Viral Load* (GXHCV-FS-CE-10; Cepheid). La cartuccia è stata quindi caricata e registrata nello strumento *GeneXpert Dx System*. L'analisi è stata eseguita su una macchina a quattro moduli (*GeneXpert*®, Cepheid), gestita da un operatore del Ser.D (medico o infermiere) dopo opportuna formazione e secondo le istruzioni del produttore. I dati sono stati analizzati con il software GX Dx (versione 5.3). Il tempo necessario per ottenere il risultato di un test è stato di 60 minuti [53].

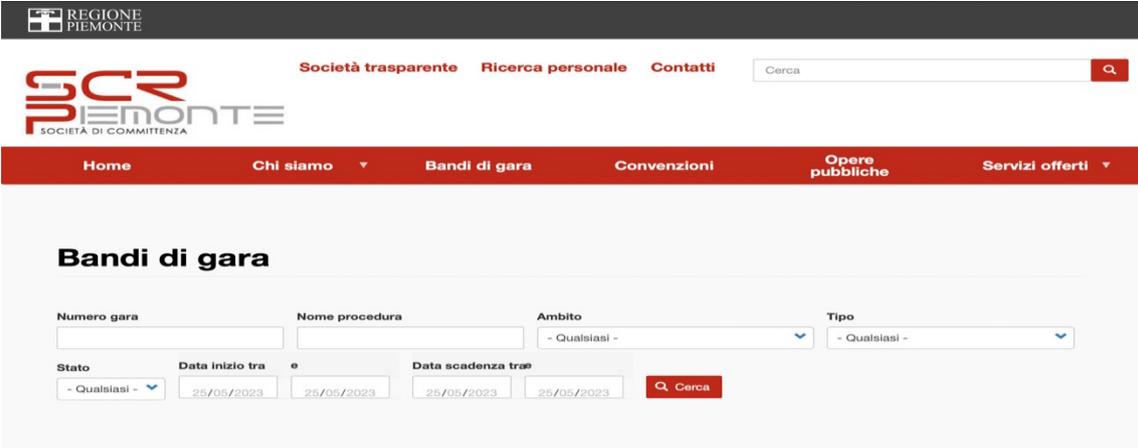
Il test è stato condotto on-site, direttamente presso ciascun Ser.D, su pazienti affetti da Disturbo da Uso di Sostanze (secondo classificazione DSM 5) afferenti ai rispettivi centri di cura. Ai pazienti oggetto del presente studio è stato proposto il test di screening associato ad un counselling pre-test. In caso di approvazione da parte del paziente, è stata raccolta la firma del consenso informato ed è stato eseguito il test. Ai pazienti risultati positivi per HCV-RNA è stato fornito un counselling post-test, prescritti gli accertamenti ematochimici funzionali alla prescrizione della terapia con DAAs e successivamente è stato predisposto l'invio alla visita epatologica, con le modalità operative in essere presso ciascun Ser.D, per la valutazione del caso e la prescrizione del trattamento.

Sono stati esclusi i pazienti affetti da Disturbo da uso di tabacco (DSM 5 305.1) e Disturbo da gioco d'azzardo (DSM 5 312.31). Ai pazienti risultati negativi per HCV-RNA è stato fornito un counselling post-test mirato alla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmissibili e all'adozione di misure di riduzione del danno, e sono stati rientrati nel normale protocollo di *screening* che prevede di testare la presenza di anticorpi HCV (per i pazienti mai risultati positivi allo *screening*) o la presenza di HCV-RNA (per i pazienti già diagnosticati e guariti) ogni 12 mesi o prima in caso di comportamenti a rischio.

Successivamente, il file è stato interrogato per l'analisi delle caratteristiche dei pazienti (anagrafica, anamnesi tossicomane, comportamenti a rischio per infezione da HCV, eventuali pregressi trattamenti) e dei dati relativi alla cascata di cura (numero di pazienti diagnosticati, inviati al trattamento e curati) derivante dall'applicazione del test rapido *on-site* per la ricerca di HCV-RNA nei SerD partecipanti allo studio.

3.3 Ruolo del farmacista nella cascata di cura del trattamento della HCV

Il farmacista ospedaliero ha un ruolo fondamentale nella cascata di cura del trattamento dell'epatite C. Il suo compito inizia con la presa in carico della prescrizione redatta dal medico specialista, in cui andrà a esaminare il tipo di trattamento e la sua durata. Successivamente controllerà se il farmaco richiesto sia registrato nella società di committenza della regione Piemonte (SCR Piemonte) con annesso codice AIC.



The screenshot shows the website of SCR Piemonte (Società di Committenza Regione Piemonte). The header includes the logo and navigation links: Società trasparente, Ricerca personale, and Contatti. A search bar is present. The main navigation bar contains: Home, Chi siamo, Bandi di gara, Convenzioni, Opere pubbliche, and Servizi offerti. The main content area is titled 'Bandi di gara' and features a search form with the following fields: Numero gara, Nome procedura, Ambito (dropdown menu), and Tipo (dropdown menu). Below these are fields for Stato (dropdown menu), Data inizio tra (with a date input of 25/05/2023), and Data scadenza tra (with a date input of 25/05/2023). A 'Cerca' button is located at the bottom right of the search form.

Figura 7 Schermata relativa al sito SCR Piemonte

Confermata la disponibilità del farmaco procederà con l'emissione dell'ordine.

A questo punto il percorso di ritiro del farmaco diventa diverso in base alla struttura che segue il paziente:

- ospedale di Ponderano: il paziente si reca presso la farmacia ospedaliera ove ritirerà il farmaco. Il farmacista prende il codice identificativo della prescrizione e lo inserisce nel sito AIFA. Si aprirà una scheda AIFA preparata dallo specialista dove dovrà inserire la data di dispensazione che risulterà la data di inizio terapia. In questo caso il farmaco viene dispensato mensilmente ed il medico potrà fare la nuova prescrizione quattro settimane dopo la data d'inizio della terapia;
- ser.D Biella e Cossato: il farmacista in questo caso spedisce l'intero trattamento che può durare dai due ai tre mesi presso la sede del Ser.D dove è in carico il paziente. Il Ser.D una volta ricevuto il farmaco dalla farmacia ospedaliera provvederà a distribuirlo direttamente al paziente.

Una volta terminata la terapia il farmacista provvederà alla compilazione della “scheda di chiusura trattamento” all'interno del sito AIFA. Il medico prescrittore inserirà la data di fine terapia ed il valore della carica virale e la metodologia utilizzata per la rilevazione della stessa.

La chiusura del trattamento permetterà al farmacista ospedaliero di richiedere il rimborso economico del farmaco utilizzato.

Infine, il farmacista si interfaccia costantemente con il medico prescrittore durante l'intero percorso di cura, spiegando inoltre ai pazienti, laddove necessario, le corrette metodologie di assunzione del farmaco.

4 RISULTATI

Presso le due sedi di Biella e Cossato della S.C. Ser.D ASL BI, è attivo un protocollo operativo per lo *screening*, la diagnosi e il trattamento dei pazienti con infezione da HCV. Tale protocollo è stato adottato nel 2020 per fare fronte alle restrizioni dovute alla pandemia Covid-19 con l'obiettivo di semplificare le fasi della cascata di cura dei pazienti in carico presso il Ser.D e di contrastare l'eventuale rallentamento o interruzione delle attività a causa della situazione emergenziale. Ciò è stato reso possibile grazie alla collaborazione con la S.C. Farmacia Ospedaliera dell'ASL BI e l'Ambulatorio di Epatologia della S.C. Medicina Interna dell'ASL BI.

Il protocollo si articola nelle seguenti fasi:

- a tutti i pazienti in carico presso il SerD viene offerto lo screening per HCV mediante l'utilizzo del test rapido *Xpert HCV VL* Fingerstick con sistema *GeneXpert*[®], associato al counselling pre-test. Ai pazienti HCV-RNA negativi viene offerto un counselling post-test sulla prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili e sulle misure di riduzione del danno. Tali pazienti rientrano poi nel protocollo di screening di routine, con controlli annuali o in base alle tempistiche relative all'adozione di eventuali comportamenti a rischio da parte del paziente. Ai pazienti HCV-RNA positivi viene offerto un counselling sulla malattia e i rischi di trasmissione e vengono prescritti gli esami ematochimici necessari alla valutazione da parte dello specialista epatologo;
- i pazienti HCV-RNA positivi eseguono il prelievo di sangue venoso, per completamento valutazioni pretrattamento e valutazione score APRI e FIB 4, presso i punti prelievo ospedalieri o territoriali. In particolare, vengono prescritti: emocromo, INR, creatinina, bilirubina, aspartato amino transferasi, alanina amino transferasi, elettroforesi proteine plasmatiche, HBV-Ag, HCV genotipo, HIV.

In caso di scarsa *compliance* del paziente a recarsi presso un punto prelievo, la procedura viene effettuata direttamente presso il SerD. In caso di prelievo difficoltoso (come conseguenza delle pratiche iniettive delle sostanze d'abuso), viene attivato un operatore esperto del punto prelievi;

i dati anagrafici del paziente e il risultato degli accertamenti ematochimici vengono imputati in un database elettronico (foglio *Excel*) condiviso con il medico epatologo che,

sulla base del calcolo degli score APRI e FIB-4 per la valutazione del rischio di fibrosi epatica (“visita virtuale”), procede alla prescrizione della terapia con DAAs in caso di basso rischio fibrotico, o alla calendarizzazione, sullo stesso file, di visita per l’esecuzione di ecografia epatica ed elastografia/*FibroScan*[®] in caso di rischio elevato. In quest’ultimo caso il medico del SerD comunica la data della visita epatologica al paziente e lo invia con impegnativa e relazione clinica dove vengono indicate le terapie assunte dal paziente al fine di permettere la valutazione di eventuali interazioni farmacologiche con i DAAs; dopo visita “virtuale” o in presenza, l’epatologo identifica la terapia più indicata per il paziente, ne informa via mail lo specialista del SerD e invia direttamente la prescrizione alla farmacia ospedaliera;

la farmacia ospedaliera, una volta ricevuta la prescrizione del farmaco DAAs controlla il tipo di terapia e la durata del trattamento, annota il codice identificativo della richiesta e lo inserisce all’interno del registro di monitoraggio AIFA dedicato ai farmaci DAAs. Successivamente verifica la correttezza della posologia e la congruità con quelli indicati dal medico prescrittore. Eseguite tutte queste operazioni preliminari come ultimo passo inserisce la data di dispensazione nel portale di AIFA. Il farmacista, quindi, provvede alla preparazione della fornitura del farmaco prescritto ed al suo invio, tramite un corriere interno, alle due sedi della SC Ser.D;

il Ser.D, dopo aver informato la farmacia ospedaliera della data di inizio del trattamento, dispensa direttamente il farmaco al paziente per tutta la durata della terapia, insieme ai trattamenti farmacologici in atto per il Disturbo da Uso di Sostanze e con gli stessi tempi di affido al domicilio;

alla prima e alla dodicesima settimana dal termine del trattamento con DAAs, il medico del Ser.D si occupa della prescrizione degli esami ematochimici a conferma del raggiungimento della SVR;

i pazienti con grado di fibrosi F3-F4 al *FibroScan*[®] rientrano nel monitoraggio semestrale per la diagnosi precoce di epatocarcinoma presso l’ambulatorio dedicato della S.C. Medicina Interna dell’ASL BI.

Le uniche fasi del protocollo che vengono espletate all’esterno del Ser.D sono quindi l’esecuzione del prelievo per gli esami ematochimici e la visita epatologica in caso di rischio elevato di fibrosi derivante dal calcolo degli score APRI e FIB-4.

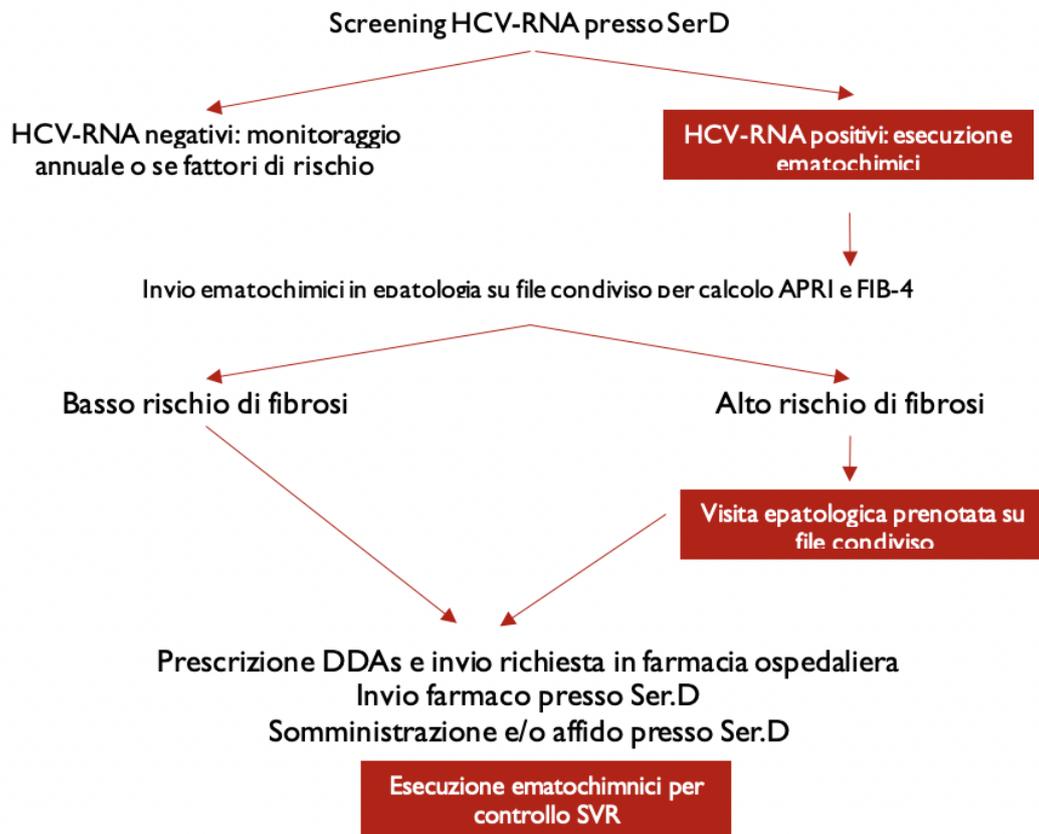


Figura 8 Diagramma di flusso operativo.

Il test rapido *Xpert* HCV VL Fingerstick con sistema *GeneXpert*® è stato proposto a 294 pazienti consecutivi caratterizzati da un basso grado di fibrosi epatica, in carico alla SC SER.D ASL Biella nelle due sedi operative di Biella e di Cossato. Di questi, 284 pari al 96,6 % del campione si è sottoposto alle procedure di *screening*. La Figura 8 mostra la postazione di *screening* presso la sede di Cossato della S.C. SerD ASL BI e il particolare delle cartucce e delle minivette utilizzate per la raccolta e l'analisi del campione.



Figura 9 A) Postazione di screening HCV con lo strumento GeneXpert Dx System - Cepheid; B) Particolare della cartuccia Xpert HCV Viral Load e della Minivette® POCT 100 µL.

Il campione di studio era composto prevalentemente dal sesso maschile, 205 soggetti su 284 corrispondente al 72,18% del campione, mentre il restante 79/284 pari 27,82 % da quello femminile con una età media di 44,7 anni ed una durata media di presa in carico presso la SC Ser.D di $10,9 \pm 7.5$ anni. Le caratteristiche demografiche, i dati relativi all’anamnesi tossicomana, alla presenza di fattori di rischio, all’anamnesi relativa ad infezione HCV pregressa e i dati relativi alle fasi della cascata di cura dei pazienti arruolati sono riassunti in Tabella 2.

	Totale	%
Pazienti reclutati	294/294	100
Pazienti sottoposti a screening	284	96,5
Femmine	79/284	27,81
Maschi	205/284	72,18
Durata media presa in carico (anni)	$10,9 \pm 7,05$	

Tabella 2 Caratteristiche demografiche dei soggetti arruolati

La sostanza primaria di abuso, ossia la sostanza prevalente di abuso e per i quali i pazienti avevano richiesto un progetto di cura, utilizzata dai pazienti arruolati è risultata essere l’eroina nella maggior parte dei casi (78,8%, 224/284), seguita da alcol nel 13,73% dei casi (39/284), cocaina nell’4,57% dei casi (13/284) e cannabis nel 2,4% dei casi (7/284).

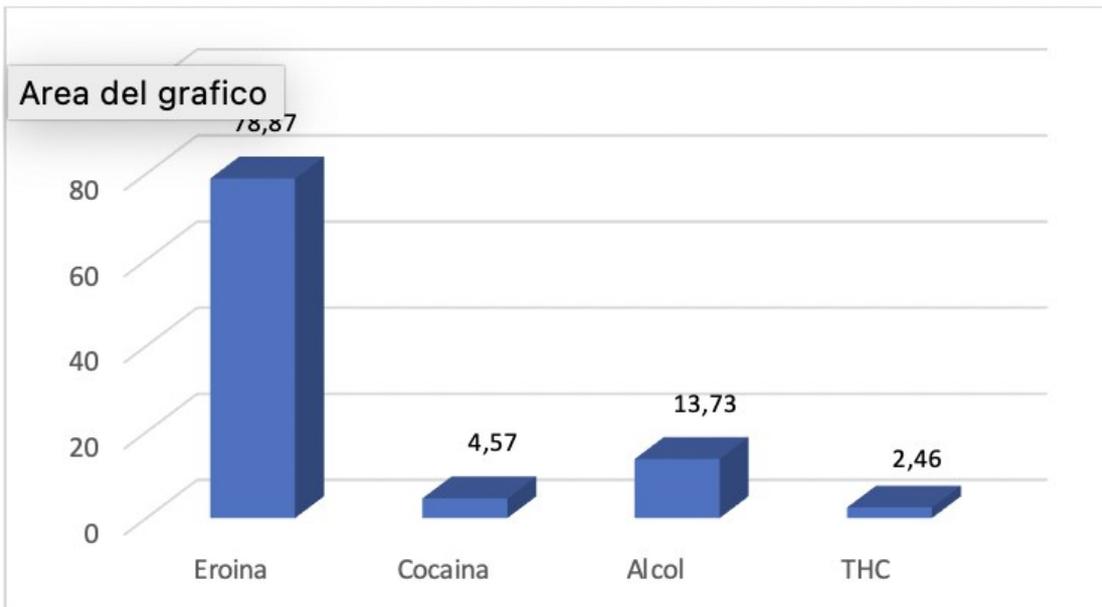


Figura 10 Distribuzione percentuale della sostanza di abuso primaria nella popolazione considerata

L'80,6% dei pazienti arruolati (229/284) risultava in terapia con farmaci agonisti degli oppiacei (metadone o buprenorfina) al momento dello screening. Il 69,3% pari a 197/284 pazienti arruolati aveva in anamnesi un utilizzo di sostanze per via iniettiva e come ulteriore fattore di rischio il 68,3% pari a 194/284 dei pazienti si era sottoposti a pratiche di tatuaggio.

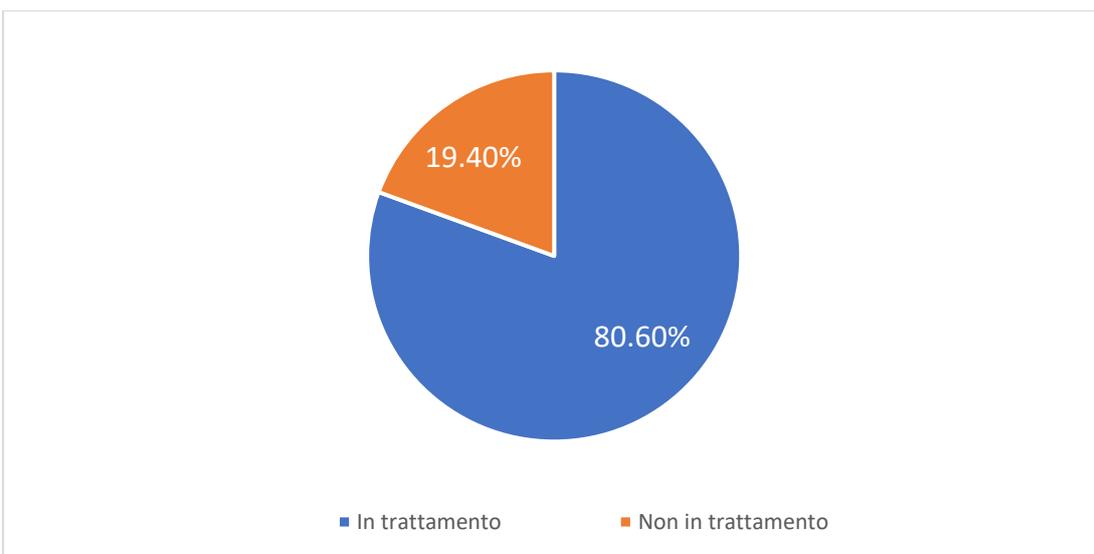


Figura 11 Distribuzione percentuale dei trattamenti con farmaci oppioidi nella popolazione considerata

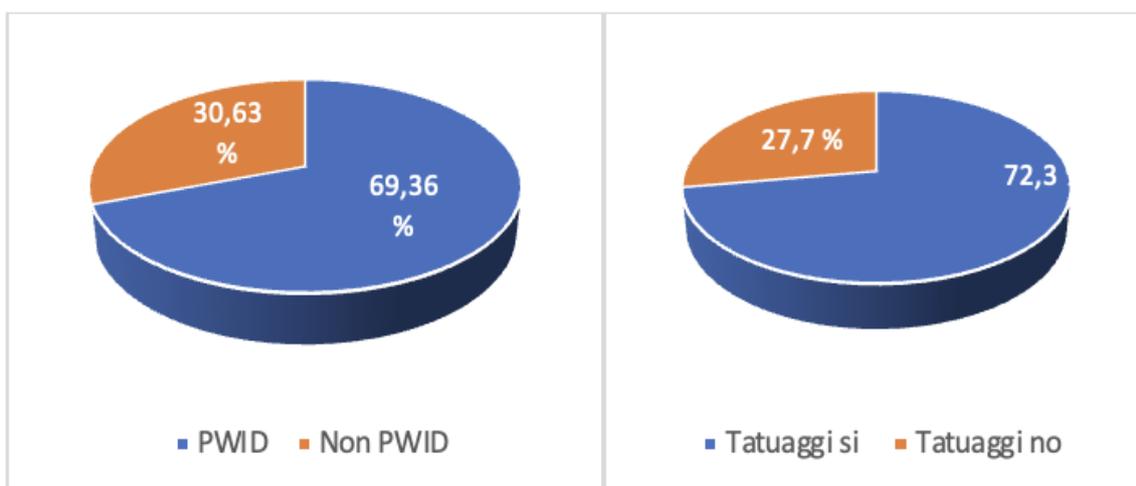


Figura 12 Distribuzione percentuale dei principali fattori di rischio considerati nella popolazione oggetto dello studio

Per quanto concerne la situazione infettivologica, il 17,95 % (pari a 51/284) dei pazienti non aveva mai eseguito in passato un test di screening per la ricerca di anticorpi HCV mentre l'82,04% (pari a 233/284) dei pazienti si era già stato sottoposto in passato ad uno screening per HCV.

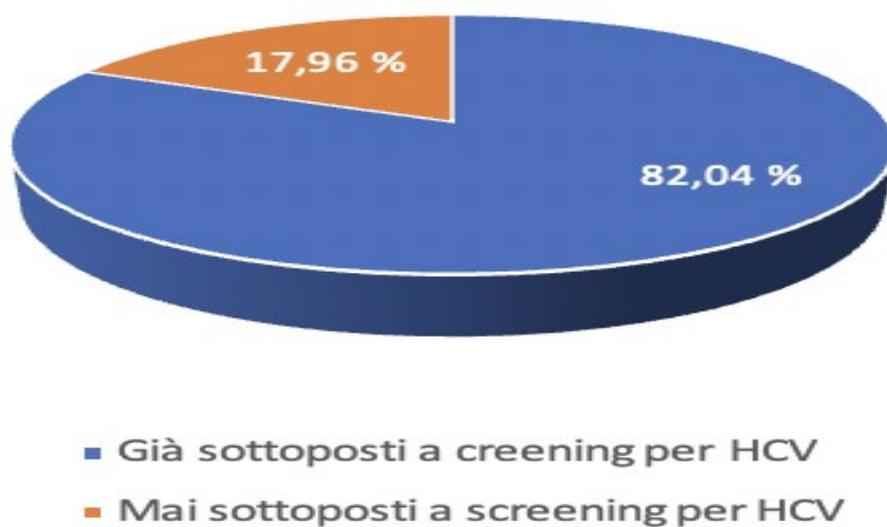


Figura 13 Distribuzione percentuale dei pazienti rispetto a precedenti screening per HCV.

L'analisi dei dati relativamente a pregressi trattamenti effettuati dai pazienti arruolati nel presente progetto ha evidenziato come 43 pazienti sui 284 arruolati pari al 15% avesse in anamnesi un precedente trattamento per l'infezione da HCV. Di questi la maggior parte dei pazienti, corrispondente al 79,06% (34/43) fossero già stati sottoposti a trattamento con DAAs e il restante 20,93% (9/43) con interferone.

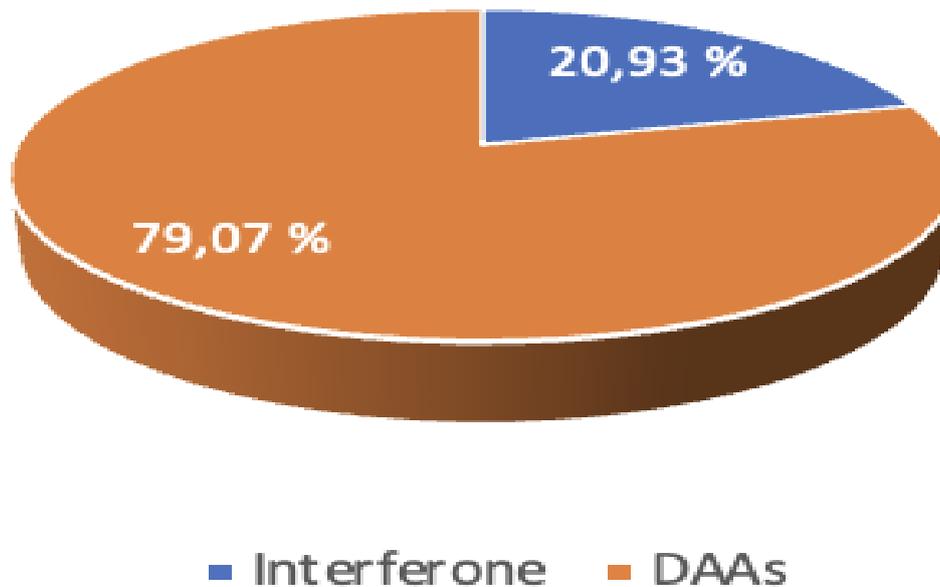


Figura 14 Distribuzione percentuale dei pazienti rispetto a precedenti trattamenti per HCV.

Il test di screening su sangue capillare per la determinazione di HCV-RNA è risultato positivo in 37/284 pazienti pari al 13,2%. Fortunatamente nel campione di studio non sono stati rilevati casi di reinfezione, vale a dire positività per HCV-RNA in pazienti già precedentemente trattati per infezione da HCV e guariti.

La prevalenza dei genotipi virali identificati, su un totale di ha evidenziato una netta prevalenza dei genotipi 1 e 1a (13/37) pari al 35% dei campioni analizzati seguito dal genotipo 3 (12/37) pari al 32% dei campioni analizzati. Infine, i genotipi 4 e 2 erano presenti nel 8% dei capini analizzati (3/37).

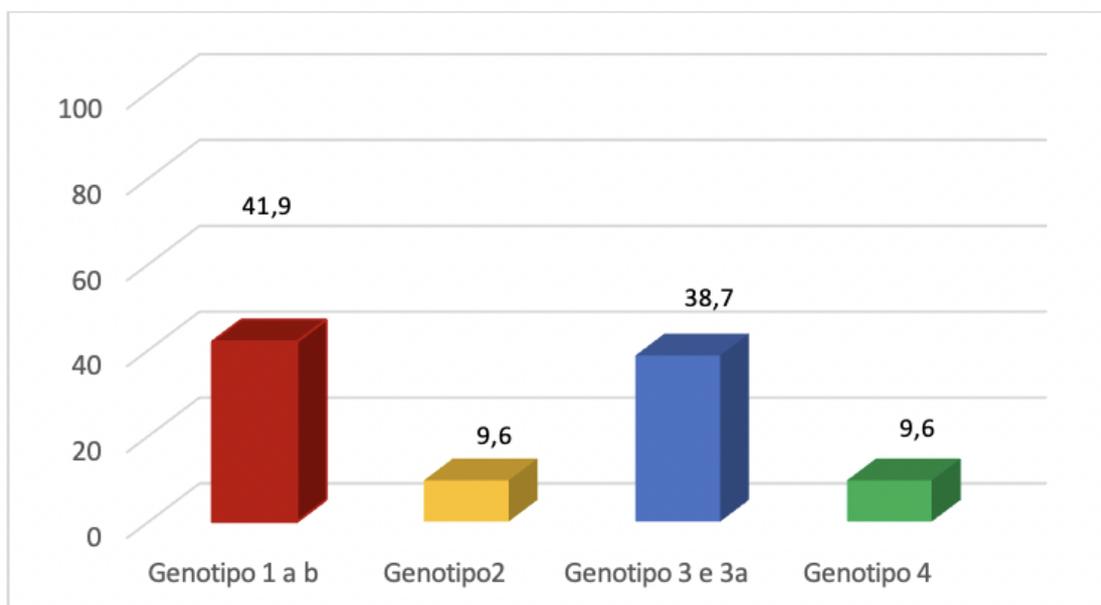


Figura 15 Distribuzione percentuale dei genotipi rilevati.

Al momento dell'analisi dei dati, i pazienti sottoposti a visita epatologica "virtuale" per gli accertamenti necessari alla prescrizione della terapia con antivirali sono stati 32/37 pazienti pari al 86,4% e di questi il 100% ha completato il trattamento raggiungendo la SVR.

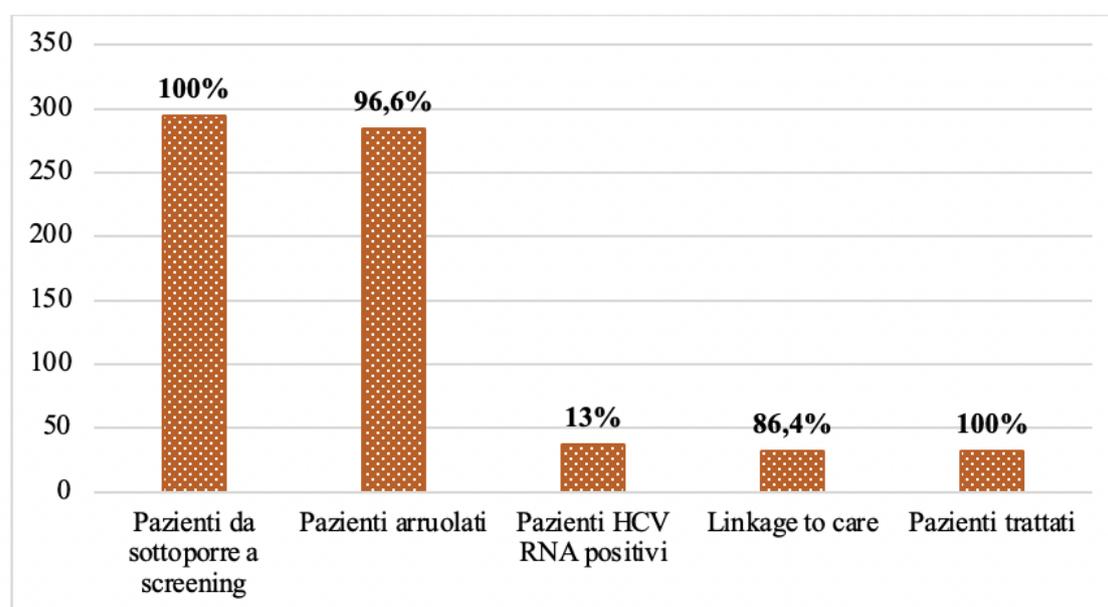


Figura 16 Fasi della cascata di cura relativa ai pazienti del SerD ASL BI (Biella e Cossato)

Al fine di valutare la qualità e l'efficacia dell'intero percorso di cura (dallo screening al completamento del trattamento farmacologico) sono stati somministrati questionari di autovalutazione ai pazienti coinvolti nel presente studio. Dei 36 pazienti arruolati 28 di essi, corrispondenti circa al 78% del campione, ha completato il questionario evidenziando un buon interesse al progetto stesso.

Nell'allegato 1 è riportato il questionario che è stato compilato in forma informatizzata da parte dei pazienti coinvolti nello studio.

Dai risultati dei questionari somministrati è emerso come nella maggior parte dei casi, ed in particolare nel 73%, come il riscontro dell'infezione da HCV abbia un decorso asintomatico e che il suo riscontro sia del tutto occasionale.

Ha mai avuto sintomi che le hanno fatto pensare di avere l'epatite C?

26 risposte

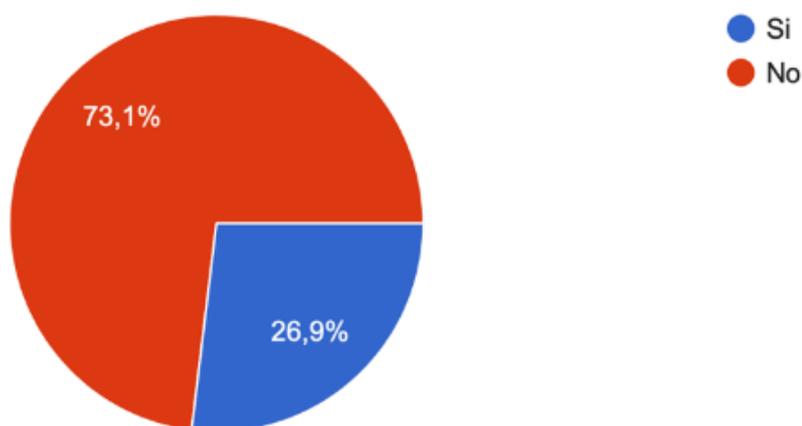


Figura 17 Presenza di sintomatologia correlabile alla infezione da HCV.

La maggior parte dei pazienti coinvolti nello studio ha valutato come semplice il percorso diagnostico attraverso l'utilizzo del test rapido Xpert HCV VL Fingerstick con sistema GeneXpert®. In particolare, il 65,4 % degli intervistati ha definito il percorso di screening molto semplice e il rimanente 34,6 % lo ha definito abbastanza semplice.

Come valuta la semplicità del percorso di diagnosi dell'epatite C presso il SERD?

26 risposte

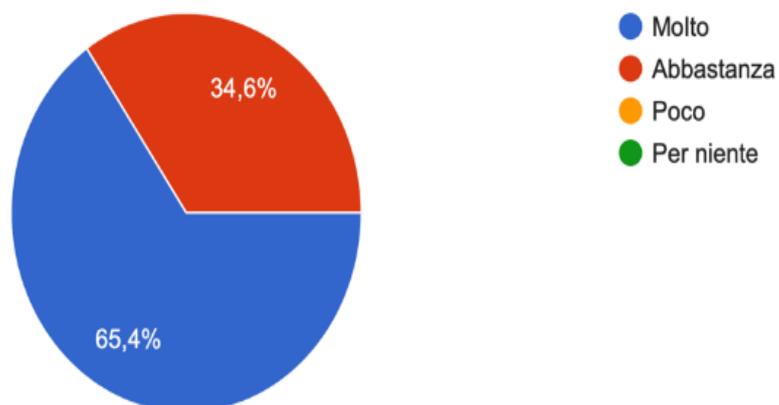


Figura 18 Valutazione del percorso di diagnosi da parte dei partecipanti allo studio

Risultati molto simili sono stati ottenuti anche rispetto alla percezione sull'intero percorso di cura (dallo screening al completamento della terapia). Infatti, il 69,2 % degli intervistati hanno infatti definito l'intero percorso di molto semplice da seguire.

Come valuta la semplicità dell'intero percorso di cura?

26 risposte

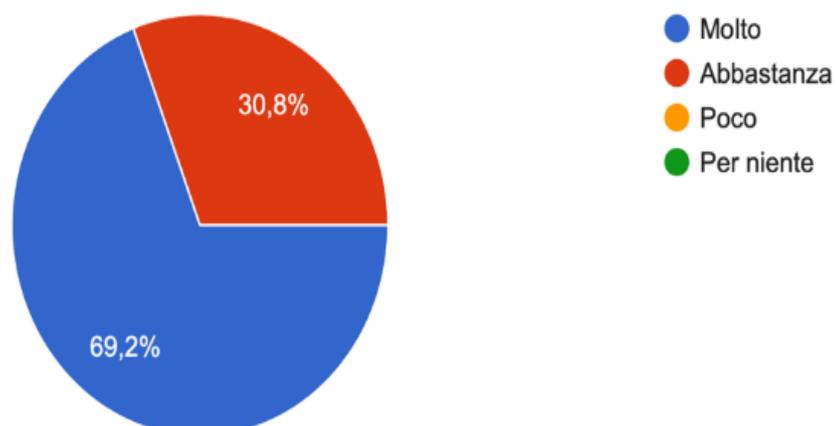


Figura 19 Valutazione della semplicità dell'intero percorso di cura da parte dei partecipanti allo studio

Ha trovato difficoltà nel seguire il percorso di cura proposto?

26 risposte

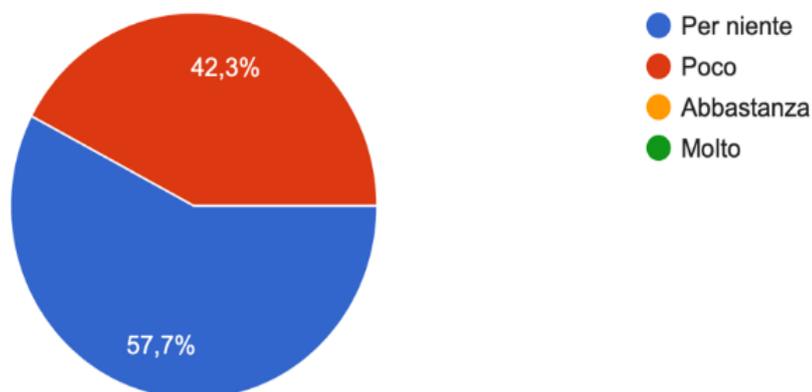


Figura 20 Valutazione delle difficoltà incontrate durante il percorso di cura da parte dei partecipanti allo studio.

Al fine di valutare l'efficacia organizzativa e quindi il livello di collaborazione tra l'ambulatorio di epatologia, la SC SERD e la farmacia ospedaliera sono stati rilevati i tempi medi dalla diagnosi all'effettivo inizio della terapia da parte dei pazienti. In questo caso il risultato dei questionari è stato correlato con i dati presenti nel database informatizzato della SC SERD. L'analisi di tali dati ha premesso di rilevare un ottimo livello di efficacia organizzativa da parte delle tre strutture suddette evidenziabile nel grafico sottostante dove in circa il 70% dei pazienti l'inizio del trattamento farmacologico avveniva in un arco temporale tra i 7 giorni ed i 14 giorni dalla prescrizione.

Rispetto a quando ha saputo che avrebbe dovuto iniziare un farmaco per la cura dell'epatite C, dopo quanto tempo ha iniziato ad assumerli?

26 risposte

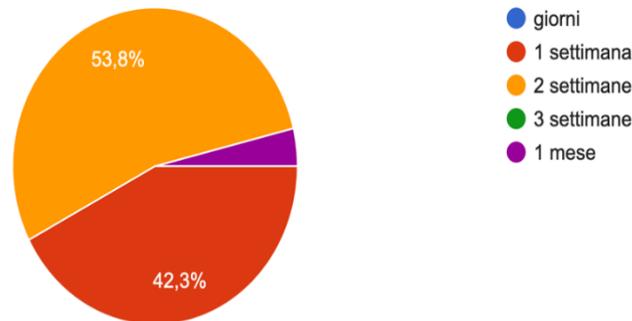


Figura 21 Valutazione della efficacia organizzativa dell'accesso alla terapia con DAAs

Anche la compliance al trattamento farmacologico è risultata essere molto elevata nel presente studio evidenziando come la distribuzione diretta dei DAA da parte della SC SERD resa possibile dalla collaborazione con la farmacia ospedaliera.

Nel periodo di trattamento, ha assunto il farmaco regolarmente?

26 risposte

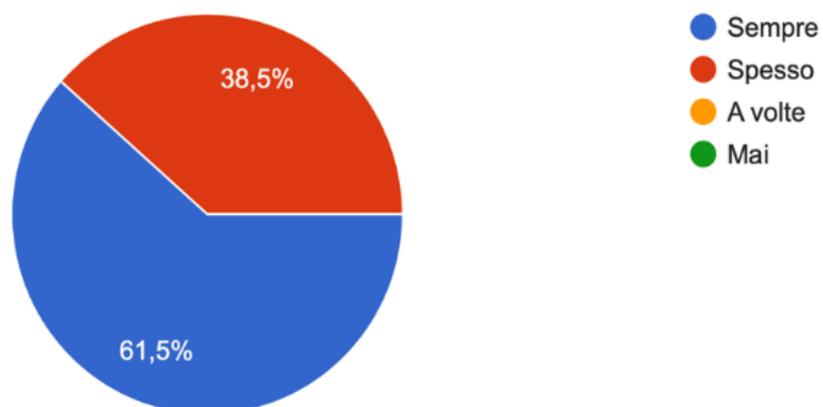


Figura 22 Valutazione della compliance al trattamento con DAAs

5 DISCUSSIONE

Il presente lavoro ha valutato la cascata di cura dei pazienti arruolati presso le due sedi Ser.D, Biella e Cossato. A tal fine, i pazienti arruolati sono stati sottoposti a *screening* per infezione da HCV mediante determinazione rapida di HCV-RNA su sangue capillare ottenuto con *fingerstick*. I pazienti risultati positivi hanno effettuato una valutazione epatologica “virtuale” propedeutica per l’inizio del trattamento farmacologico anti-HCV. Su un totale di 294 pazienti arruolati, 284 pazienti hanno accettato di sottoporsi al test, con un tasso di adesione del 96,5%. Di questi il 13,2%, pari a 37/284 pazienti, sono risultati HCV-RNA positivi, indicando una replicazione attiva del virus. Dei pazienti risultati positivi, l’86,4%, pari a 32/37 pazienti, sono stati inviati al trattamento. Tali risultati dimostrano quindi, l’elevata accettabilità ed efficacia della modalità di screening da parte dei pazienti e l’impatto dell’esecuzione di un unico test per la diagnosi rapida di infezione attiva da HCV nell’invio effettivo dei pazienti al sistema di cura.

Il monitoraggio dei programmi di trattamento, attraverso l’analisi della cascata di cura rappresenta uno strumento di notevole importanza per la valutazione delle varie fasi del percorso diagnostico e terapeutico di una determinata malattia come indicato anche in ambito di altre malattie infettive, quali ad esempio l’HIV [54]. Tale metodologia permette infatti di identificare i passaggi critici e/o i facilitatori di processo verso i quali è necessario focalizzare l’attenzione al fine di migliorare l’*outcome* dei pazienti.

I PWID rappresentano attualmente il serbatoio di infezione più importante a livello globale, ma il percorso di cura per l’infezione da HCV di questa “popolazione speciale” continua ad essere caratterizzato da bassi tassi di *screening* e di trattamento a causa di barriere presenti all’interno del sistema di cura come ad esempio la mancanza di finanziamenti per uno *screening* efficace, i lunghi tempi di attesa tra *screening* e presa in carico e tra la prescrizione della terapia ed il suo effettivo inizio e la molteplicità di appuntamenti per arrivare alla prescrizione della terapia. Alcune barriere sono altresì presenti all’interno dei singoli servizi come, ad esempio, la necessità di centralizzare i pazienti per la diagnosi di infezione attiva e la valutazione del grado di fibrosi, la scarsa formazione da parte degli operatori sanitari. Da ultimo, alcune barriere sono altresì presenti sul lato del paziente, come ad esempio la mancanza di consapevolezza in merito alle conseguenze dell’infezione da HCV, il timore degli effetti avversi o collaterali del

trattamento, e la stigmatizzazione della condizione di tossicodipendenza e della infezione stessa [55].

L'algoritmo di *screening* dell'HCV prevede l'identificazione nel sangue circolante di specifici anticorpi anti HCV (HCVAb), a conferma di un precedente contatto tra il virus e l'ospite, seguito dalla ricerca dell'RNA virale che permette di poter diagnosticare l'HCV-RNA, l'infezione attiva da trattare farmacologicamente. Questo percorso diagnostico costituito fondamentalmente da due fasi richiede più accessi ambulatoriali e una serie di prelievi ematici da eseguire all'esterno del servizio di cura. I prelievi ematici all'interno della popolazione PWID spesso risultano essere difficoltosi a causa della pratica iniettiva delle sostanze stupefacenti, che produce esiti sclerotici a carico del distretto vascolare, con conseguente minore numero di soggetti HCVAb positivi che arrivano ad una conferma diagnostica di infezione da HCV attraverso la dimostrazione di una replicazione virale attiva tramite HCV-RNA. [56-61]. Si stima infatti che il 30% di coloro portatori di anticorpi anti HCV non ricevano mai un test di conferma per la determinazione di HCV-RNA e quindi per diagnosticare l'infezione attiva, con quindi una conseguente impossibilità di accedere al trattamento farmacologico anti HCV [62]. A tale scopo già nel 2013, il *Center for Disease Control and Prevention* di Atalanta (CDC) aveva pubblicato le linee guida aggiornate dove raccomandava per diagnosticare in modo corretto l'infezione in corso, l'esecuzione di due test: l'HCVAb seguito dall'HCV-RNA mediante reazione a catena della polimerasi, [63]. Numerosi studi hanno infatti dimostrato come la somministrazione di entrambi i test (anticorpale e la determinazione della carica virale) in occasione di un unico appuntamento, rimuovendo quindi le barriere relative agli spostamenti multipli dei pazienti, incrementasse sia il numero di persone HCVAb positive che ricevono un test di conferma, sia il numero di persone con diagnosi di infezione attiva [64,65].

In linea con tali osservazioni, al fine di incrementare il tasso di *screening* di persone affette da epatite virale C, di diagnosi di epatite virale attiva e di invio al trattamento, il CDC ha promosso l'iniziativa "*Hepatitis Testing and Linkage to Care*" (HepTLC), con l'obiettivo di sostenere programmi in grado di rivolgersi efficacemente alle popolazioni più colpite dall'infezione da virus dell'epatite B e C come nel caso dei PWID e inserirle in un efficace percorso di cura [66]. Nell'ambito di tale iniziativa, nell'intervallo di tempo tra il 2012 e il 2014, sono stati eseguiti un totale 15.274 test anticorpali. Nonostante il successo nel reclutamento dei pazienti e nel numero di test HCVAb somministrati,

tuttavia, meno della metà dei soggetti reclutati risultati HCVAbs positivi e pari a 3.495 persone, ha ricevuto un test di conferma con HCV-RNA (N=1.630), e di questi ultimi meno del 10% dei soggetti positivi, pari a 198 soggetti, hanno concluso la prima visita specialistica programmata. Nel complesso, questi dati evidenziano la persistenza del problema relativo al non completamento dell'iter diagnostico da parte di coloro che sono risultati essere positivi al test anticorpale. Questo, in termini pratici, si traduce in un numero sostanziale di persone che rimangono non diagnosticate e non informate del proprio stato di portatore infezione da HCV, con anche una non accessibilità a ricevere cure specifiche [66]. Tuttavia, l'esperienza del CDC ha comunque dimostrato come l'esecuzione di un esame su sangue venoso per il test dell'HCV-RNA lo stesso giorno e durante lo stesso appuntamento in cui viene somministrato il test anticorpale porta a migliorare i risultati diagnostici. Infatti, solo il 24,4% dei 2.465 soggetti HCVAbs positivi che non hanno eseguito il test di conferma in quella occasione hanno effettivamente effettuato il test per HCV-RNA. Mentre, il test di conferma è stato effettuato sul 100% dei soggetti HCVAbs positivi che hanno effettuato il test di conferma HCV-RNA nello stesso giorno del test anticorpale.

Per quanto concerne il *linkage to care*, tra gli 1.030 soggetti HCVAbs positivi che hanno eseguito il test di conferma HCV-RNA in giornata, 808 (78,4%) sono risultati HCV-RNA positivi e di questi il 12,1% si è recato alla prima visita medica. Diversamente, tra i 2.465 soggetti HCVAbs positivi che non hanno ricevuto i due test nella stessa giornata, solo il 24,4% ha effettuato in un secondo momento il test di conferma, di questi ultimi, 436 pari al 17,7% sono risultati positivi all'HCV-RNA e solo 3% pari a 73 soggetti, si è recato alla prima visita specialistica con quindi una netta caduta dei tassi della cascata di cura [67].

I vantaggi associati all'esecuzione dei due test, ovvero quello anticorpale e quello diagnostico, nella stessa giornata supportano anche l'esecuzione del *reflex test* come strategia per incrementare il numero di diagnosi di infezione attiva e per ridurre l'alto tasso di pazienti persi al follow-up. Il *reflex test*, prevede la somministrazione di un test per HCVAbs in concomitanza con un prelievo di sangue venoso per testare l'HCV-RNA in caso di HCVAbs positività, quindi sfruttando un unico prelievo si arriva alla conferma diagnostica. Tuttavia, soprattutto per i servizi territoriali che non dispongono di specifiche competenze mediche come ad esempio nei servizi di bassa soglia o in servizi ambulatoriali dove non sia disponibile un centro prelievi attrezzato, il *reflex test* pone una serie di problemi logistici dal momento che risulta necessaria la presenza di un operatore

esperto *in loco* al fine di effettuare i prelievi di ematici per il test dell'HCV-RNA, prelievi che devono poi essere inviati presso un laboratorio di riferimento [68].

In un recente studio italiano del 2021 [69], condotto tra il marzo 2018 e il gennaio 2020 sono stati arruolati 720 soggetti appartenenti ad una coorte di pazienti afferenti a due SerD. Il protocollo di tale studio comprendeva tre distinte fasi: lo *screening* per l'HCVAb; la ricerca di HCV-RNA e il *linkage to care*; la valutazione clinica per il trattamento. Dei 505 soggetti idonei allo screening, ovvero coloro non HCVAb recentemente testati come negativi o positivi già noti, 364 sono stati arruolati. Complessivamente hanno accettato di sottoporsi a ricerca dell'HCV-RNA il solo 79% dei pazienti risultati HCVAb positivi, con una rimanenza 21% di soggetti potenzialmente infetti e non inviati al trattamento.

Rispetto alla metodica di screening, un altro studio condotto in Australia, ha visto il coinvolgimento di 565 PWID. Lo studio prevedeva la possibilità di scegliere tra il sottoporsi, al fine della determinazione della carica virale per HCV, a *fingerstick* o alla classica veni puntura. I risultati dello studio hanno evidenziato come il 65% dei partecipanti abbia riferito di preferire il prelievo di sangue capillare con *fingerstick* rispetto alla veni puntura, e il 61% di loro ha preferito ricevere i risultati in 60 minuti piuttosto che attendere diversi giorni. Le motivazioni alla base di tali risultati sono legate alla rapidità di esecuzione del *fingerstick* vs la veni puntura (62% delle risposte), seguita dalle difficoltà di accesso venoso (21% delle risposte) [70].

Per quanto sopra descritto, è ipotizzabile che l'esecuzione di test rapido eseguito con *fingerstick* per la ricerca di HCVAb, seguito dalla ricerca su sangue capillare di HCV-RNA mediante strumenti quali il test rapido Xpert HCV VL Fingerstick con sistema GeneXpert® in caso HCVAb positività, possa rappresentare la strategia migliore dal punto di vista dell'accettabilità da parte del paziente, della percentuale di soggetti che possono essere inviati al *linkage to care* a al trattamento e dei costi complessivi della cascata di cura.

Fortunatamente, la percentuale di reinfezione (HCV-RNA positività in pazienti con anamnesi di pregresso trattamento con interferone o DAAs) nella nostra casistica è risultata del nulla sul totale dei pazienti anche se il possibile rischio di reinfezione da HCV dopo raggiungimento della SVR è stato riportato in diversi studi con anche un tasso variabile [71]. Ad esempio, i tassi di reinfezione da HCV nella *British Columbia Hepatitis Testers Cohort*, che comprendeva tutti gli individui testati per HCV o HIV presso il laboratorio di sanità pubblica del *British Columbia Center for Disease Control* dal 1990

al 2013, e recentemente pubblicati da Islam e colleghi [72] è stata di 1,27/100 anni-persona di *follow-up* con un totale di 452 reinfezioni. Questa coorte comprendeva sia persone che avevano ottenuto una clearance spontanea dal virus (N=3690) persone che coloro che avevano raggiunto la SVR dopo uno specifico trattamento per HCV (N=2225). Ovviamente tassi di reinfezione da HCV più elevati sono stati evidenziati nei soggetti PWID (1,14/100 PY) e tra coloro con infezione da HIV (2,56/100PY).

Poiché l'infezione da HCV non determina un'immunità protettiva, infatti sono noti diversi genotipi virali che possono essere causa di reinfezione nello stesso soggetto, gli individui nei quali permangono anche dopo la guarigione fattori di rischio per nuove infezioni (uso iniettivo di sostanze, comportamenti sessuali a rischio, ecc...) mantengono un elevato profilo di vulnerabili alla reinfezione.

La reinfezione dopo trattamento di successo dell'HCV rappresenta quindi un importante problema di salute pubblica anche se nel presente lavoro non sono state rilevate. Essa comunque può avere un impatto sugli sforzi per controllare la trasmissione dell'HCV. Le preoccupazioni sul rischio di reinfezione incidono anche sul processo decisionale clinico del trattamento dei PWID, che vengono considerati come una popolazione a rischio di trasmissione continua. In tal senso, nella popolazione PWID ed in generale in quella PWUD, sarebbe sempre opportuno attivare specifici programmi di riduzione del danno o di limitazione dei rischi con continui interventi anche in ambito della educazione sanitaria al fine di ridurre sempre più le possibili reinfezioni.

Il modello *point of care* applicato presso le due sedi della S.C. SerD ASL BI ha confermato l'elevata accettabilità della modalità di *screening* da parte dei pazienti (test eseguito nel 96,6% dei soggetti a cui è stato proposto) e soprattutto ha dimostrato l'efficacia delle modalità adottate per valutazione del rischio di fibrosi epatica, prescrizione e dispensazione della terapia, permettendo il trattamento del 100% dei soggetti HCV-RNA positivi. In caso di HCV-RNA positività allo *screening* rapido presso il SerD e di rischio basso o assente di fibrosi calcolata agli score APRI e FIB-4 infatti, il paziente ha effettuato visita o ricevuto appuntamenti all'esterno della struttura di cura unicamente in occasione del prelievo ematico pretrattamento e di *follow up* post-terapia. Diversi studi sulla micro-eliminazione dell'infezione da HCV nei PWID hanno dimostrato l'importanza di una stretta interazione tra il livello territoriale dei SerD e quello centralizzato dei centri epatologici. Messina, Persico e i loro collaboratori hanno dimostrato che il modello di cooperazione e decentralizzazione del trattamento dell'HCV

è efficace in termini di diagnosi, *linkage to care* e aderenza al trattamento, grazie alla creazione di un modello di rete [73,74]. Anche nello studio CLEO il modello basato sul territorio è emerso come l'approccio migliore per il trattamento di questa popolazione. In questo studio Rinaldi e i coautori hanno creato un modello di SerD su base locale in cui la gestione dei PWID è stata realizzata attraverso la collaborazione interdisciplinare tra lo specialista epatologo ospedaliero e i centri stessi. Lo studio CLEO ha inoltre dimostrato che il modello basato sui SerD è l'approccio migliore per questa popolazione [75].

Il modello *point of care* attuato presso la S.C. SerD ASL BI sfrutta la collaborazione interdisciplinare (SER.D, epatologo, farmacia ospedaliera) per avvicinarsi il più possibile all'obiettivo del *test and treat*. Il modello *test and treat* è stato proposto per la prima volta da Granich come strategia di intervento in cui la popolazione a rischio viene sottoposta a screening per l'infezione da HIV e gli individui diagnosticati come infetti ricevono un trattamento precoce, con l'obiettivo di ridurre il tasso di diffusione del virus ad altre persone [76]. Questo approccio ha portato a concettualizzare una pietra miliare della politica sanitaria globale estesa al di là dell'infezione da HIV e proposta per l'infezione da HCV [77]. Inoltre, il modello può essere integrato con l'approccio di screening *point of care*, facilitando il trattamento nell'ambiente di cura abituale, nel caso del nostro lavoro presso le sedi Ser.D di Biella e Cossato, superando in tal modo gli ostacoli per un programma di successo quali ad esempio la perdita dei pazienti nella cascata di cura nel follow-up e la scarsa aderenza al trattamento [78].

Considerando il totale dei pazienti arruolati nel progetto, in carico ai Servizi da una media di circa 10,9 anni, solo il 17,95 % ha riferito di non avere mai eseguito in passato un test di screening per HCV. Questo dato conferma la buona capacità diagnostica per infezione da HCV all'interno della SC SERD ASL Biella se paragonata ai dati di altri dei servizi per le dipendenze [79] in assenza di progetti di screening mirati, e giustifica la necessità di investimenti in termini economici (strumenti e formazione) e di sensibilizzazione nei confronti del sistema di cura.

Il 15,14 % dei soggetti aveva già eseguito in passato un trattamento con regimi a base di interferone (20,93%) o con DAAs (79,06%). È verosimile che, come ampiamente dimostrato dalle esperienze maturate a livello globale [80], lo sviluppo di trattamenti antivirali ad azione diretta semplici, sicuri ed efficaci per il trattamento dell'infezione da HCV abbia incrementato in modo drastico l'accettabilità di tali trattamenti da parte dei pazienti così come le proposte di cura da parte degli operatori sanitari coinvolti.

Nella casistica analizzata la sostanza primaria di utilizzo più rappresentata è l'eroina (78.87%), dato in linea con la casistica nazionale: il 69,36 % dei pazienti ha un'anamnesi positiva per l'utilizzo di questa sostanza per via iniettiva e più del 80% dei soggetti è in terapia con farmaci agonisti oppioidi (metadone o buprenorfina). È stato ipotizzato che il trattamento con agonisti oppioidi (*Opioid Agonist Treatment* - OAT) possa incrementare il coinvolgimento dei PWID nel percorso di cura dell'HCV. In un recente lavoro di Grebely [85], è stata dimostrata un'associazione tra la recente esposizione all'OAT e il coinvolgimento dei pazienti nello *screening* e nel trattamento dell'HCV, coerentemente con la letteratura che dimostra che l'OAT riduce i danni su molteplici esiti di salute nelle persone dipendenti da oppioidi [81]. Questi dati hanno importanti implicazioni per la gestione clinica e la politica sanitaria, a sostegno dell'integrazione dei Servizi per il trattamento delle dipendenze e la cura dell'HCV tra i PWID.

Il presente lavoro è stato caratterizzato da una importante collaborazione tra i vari attori che a diverso livello hanno preso parte in modo coordinato alla cascata di cura. Gli aspetti che rendono il presente lavoro particolarmente interessante e che lo contraddistinguono dagli altri eseguiti a livello nazionale sono stati la possibilità di effettuare una valutazione "virtuale" del profilo clinico del paziente, al fine di accelerare l'iter di prescrizione del DAA e la possibilità, grazie alla importante collaborazione tra la Sc SERD e la SC farmacia ospedaliera, di poter distribuire i farmaci DAA all'interno delle due sedi della Sc SERD.

Per quanto riguarda il primo aspetto, ovvero la valutazione virtuale, è stato reso possibile grazie all'applicazione del criterio 12 introdotto da AIFA che recita "*Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti che non possono accedere alla biopsia epatica e/o al fibroscan per motivi socio-assistenziali*". Solo per questo criterio sarà possibile utilizzare dei punteggi clinico-laboratoristici quali l'APRI (AST to Platelet Ratio Index) o il Fib-4 (Fibrosis 4 Score) per la valutazione preliminare della compromissione epatica (cirrosi/non cirrosi). Tale innovativa metodologia di valutazione a distanza del paziente ha permesso di facilitare una parte fondamentale della cascata di cura ovvero la valutazione clinica specialistica. Infatti, una volta effettuato il prelievo ematico a completamento della valutazione diagnostica, è stato possibile senza ulteriori valutazioni cliniche in presenza arrivare alla prescrizione del farmaco. Questo aspetto ha permesso quindi di facilitare l'intero percorso di valutazione ed è stato percepito come estremamente utile da parte dei pazienti arruolati nello studio. E' da sottolineare come i pazienti trattati

partendo dalla valutazione secondo gli *score* sopra descritti hanno terminato con successo e senza eventi avversi significativi il trattamento specifico anti-HCV dimostrando l'efficacia e sicurezza di tale percorso innovativo. Inoltre, ha altresì dimostrato di essere in grado di ulteriormente aumentare il tasso di *linkage to care* se paragonato ad altri studi precedentemente descritti. Come effetto secondario, ma altrettanto importante, ha anche semplificato l'operatività del personale medico della SC SERD ed ha ridotto il tempo necessario dalla diagnosi alla prescrizione del farmaco.

Il secondo fattore, ma non per ordine di importanza, di facilitazione di processo e di implementazione del successo terapeutico finale, è stata l'importante collaborazione tra l'epatologia, la farmacia ospedaliera e la SC SERD. Infatti, tale collaborazione ha permesso da un lato di semplificare la fase di approvvigionamento dei DAA. Di fatto, la collaborazione sinergica tra epatologia e farmacia ospedaliera ha permesso l'invio diretto della prescrizione al farmacista evitando il passaggio tramite l'utente che nella precedente procedura in essere presso la SC SERD Biella aveva dimostrato essere un punto critico nel rallentamento dell'intero percorso di cura. L'attuale procedura ha portato ad una accelerazione importante dei passaggi necessari per la fornitura del farmaco, non solo necessitano della compilazione di adeguate schede AIFA al fine di poter essere acquistati ma che considerati i costi non sempre sono disponibili all'interno delle farmacie ospedaliere.

Il secondo aspetto di successo da sottolineare è la importante collaborazione tra la farmacia ospedaliera e la SC SERD. Una volta approvvigionato il farmaco, la collaborazione sopra citata ha permesso l'invio dell'intero ciclo di terapia relativo al paziente direttamente presso le due sedi SERD, a seconda della appartenenza del paziente, con quindi la successiva possibilità di dispensazione diretta del farmaco DAA. La dispensazione diretta insieme alle altre terapie già in corso (ad es. metadone, buprenorfina ecc), ha facilitato e implementato non solo la compliance al trattamento anti HCV ma ha permesso di raggiungere una straordinaria efficacia in termini complemento del trattamento che nel presente studio è stato del 100%. Le ragioni di tale successo sono diverse e legate da un lato sia alla semplificazione del percorso di cura (il paziente ha un unico ambulatorio farmacologico di riferimento per l'approvvigionamento delle varie terapie compreso i DAA, diversamente prima del presente protocollo i pazienti dovevano recarsi presso la farmacia ospedaliera 2/3 volte durante il ciclo di terapia in funzione del farmaco utilizzato) ma dall'altro, anche alla continua stimolazione nella motivazione alla

adesione al trattamento che viene effettuata dai professionisti del SERD durante gli accessi del paziente per il ritiro della terapia in corso.

L'analisi dei risultati dei questionari di autovalutazione somministrati ha dimostrato complessivamente ha ottenuto, nei diversi ambiti analizzati, un buon riscontro da parte dei pazienti. L'assenza di sintomatologia specifica relativamente alla infezione di HCV evidenziata riportata dal 73% dei pazienti che hanno risposto al questionario evidenzia l'estrema utilità di potersi dotare di sistemi di screening on site che siano di facile applicazione sia per il paziente che per il clinico. Tali sistemi, come nel caso del test rapido Xpert HCV VL Fingerstick con sistema GeneXpert®, è stato valutato dai pazienti, in termini di facilità di accesso ed esecuzione, da molto facile a facile in quasi la totalità del campione sottoposto a questionario. A conferma di tale dato è anche il risultato complessivo di aderenza dello studio che ha visto una adesione alla proposta di *screening on-site* pari a 96,5%. Analoghi risultati sono anche emersi, in termini di giudizi, sulla facilità dell'intero percorso di cura, (dalla diagnosi all'accesso al trattamento) dove la quasi totalità dei pazienti intervistati ha riportato come sia stato semplice da seguire e con limitate se non assenti difficoltà. Anche questo dato trova conferma dalla analisi della cascata di cura dove il *linkage to care* si attestava ad oltre 86 % con un tasso di pazienti trattati pari al 100%. Sul territorio nazionale esistono altre esperienze cliniche che hanno messo in atto dei percorsi dedicati per il linkage to care e trattamento della infezione da HCV nei PWUD, come nel caso degli studi di Taibi C e colleghi e di Mangia A e colleghi [82], ma hanno dimostrato, rispetto al nostro modello dei tassi di efficacia più bassi.

Per ultimo l'analisi percepita dell'efficacia organizzativa tra i diversi servizi coinvolti nel progetto (SERD, epatologia, Farmacia ospedaliera) da parte dei pazienti attraverso la rilevazione dei tempi medi di attesa dalla diagnosi all'effettivo inizio della terapia da parte dei pazienti ha evidenziato come il presente modello sia risultato essere particolarmente efficace con dei tempi di latenza contenuti dalla diagnosi all'effettivo inizio del trattamento farmacologico compreso nella nostro caso tra una a due settimane. Tale aspetto risulta essere particolarmente cruciale all'interno della cascata di cura, come precedentemente accennato, e rappresenta uno degli elementi fondamentali al fine di evitare i drop-out lungo l'intero percorso di cura.

L'aumentata *compliance* al trattamento, resa possibile anche grazie alla possibilità della distribuzione diretta dei farmaci DAAs presso la SC SERD in virtù della collaborazione con la farmacia ospedaliera, ha avuto un impatto positivo non solo sul completamento

dell'intero ciclo di trattamento, nel nostro caso il 100% dei pazienti che hanno iniziato la terapia sono arrivati a concluderla, e da un punto di svista qualitativo l'adesione al regime di trattamento è stato pressoché totale come evidenziato nella Figura 22.

6 CONCLUSIONI

L'obiettivo posto dall'OMS dell'eliminazione dell'infezione da HCV entro il 2030 prevede il potenziamento di tutte le fasi necessarie al raggiungimento della SVR: lo screening delle popolazioni speciali con un approccio di micro-eliminazione, l'individuazione dei pazienti HCV-RNA positivi, il *linkage to care* alla cura e il trattamento. Nonostante gli sforzi organizzativi compiuti globalmente, attualmente le diagnosi e i trattamenti di infezione da HCV rimangono ancora largamente subottimali. Nel 2017 solo meno del 20% delle persone con infezione cronica da HCV conosceva il proprio stato di infezione e meno dell'8% delle persone già diagnosticate con infezione da HCV aveva ricevuto un trattamento. La cascata di cura dell'infezione da HCV dei pazienti che utilizzano sostanze per via iniettiva è in particolare ostacolata da numerose barriere riconducibili al sistema di cura, ai singoli Servizi e al paziente stesso. L'utilizzo di una metodologia di screening effettuata *on-site* all'interno del luogo di cura abituale del paziente, che permetta la diagnosi rapida di infezione attiva da HCV. Inoltre, l'inserimento di questa tipologia di screening all'interno di un modello di cura *point of care* permette anche il netto incremento della percentuale dei pazienti con infezione attiva che vengono effettivamente trattati. Inoltre, la semplificazione dei percorsi di cura (dalla prescrizione, all'approvvigionamento, fino alla dispensazione del farmaco), la costante e coordinata collaborazione tra tutti i vari attori coinvolti nel percorso diagnostico e di cura rappresentano gli elementi indispensabili per raggiungere tassi di efficacia e di efficienza necessari per la eradicazione della infezione da HCV nei PWUD.

7 RINGRAZIAMENTI

Vorrei esprimere la mia sincera gratitudine a tutte quelle persone che hanno contribuito, direttamente o indirettamente, alla realizzazione di questa tesi.

In primo luogo, vorrei ringraziare il mio relatore, Fabrizio Condorelli, per la sua pazienza e disponibilità durante una delle fasi più importanti del mio percorso accademico.

Un sentito grazie va alla dott.ssa Laura Lanzone e il Dott. Lorenzo Somaini per il loro supporto costante e nelle dritte indispensabili nella realizzazione di ogni capitolo della mia tesi.

Ringrazio di cuore i miei genitori Antonio e Tiziana e mia sorella Valentina perché anche nelle difficoltà mi sono stati sempre vicini credendo in me.

Un grande ringraziamento ai miei amici e colleghi di corso, in particolare Emanuele, per aver condiviso con me gioie e difficoltà in questo percorso universitario.

Ringrazio i miei due coinquilini Alberto e Gregorio per il sostegno e i momenti di svago che ci ha permesso di affrontare con più leggerezza questo percorso.

Desidero ringraziare anche tutti i professori del dipartimento di scienze del farmaco dell'uniupo, che hanno contribuito alla mia crescita accademica e professionale.

Infine, un ringraziamento particolare va a mia nonna che mi ha sempre difeso qualunque cosa accadesse.

Grazie a tutti.

8 ALLEGATI

Allegato 1

Modulo questionario di qualità ed efficacia

Questionario relativo all'indagine della qualità ed efficacia di un percorso di cura dell'epatite C all'interno del S.C. Ser.D ASL Biella.

Il questionario è anonimo e la compilazione richiede circa 5 minuti.

Grazie per la collaborazione.

- Anno di nascita:
.....
- Ha mai avuto sintomi che le hanno fatto pensare di avere l'epatite C?
SI NO
- Ha scoperto per caso di avere l'epatite C?
SI NO
- Come valuta la semplicità del percorso di diagnosi dell'epatite C presso il SERD?
MOLTO ABBASTANZA POCO PER NIENTE
- Rispetto a quando ha saputo che avrebbe dovuto iniziare un farmaco per la cura dell'epatite C, dopo quanto tempo ha iniziato ad assumerli?
GIORNI 1 SETTIMANA 2 SETTIMANE 3 SETTIMANE 1 MESE
- Come valuta la semplicità dell'intero percorso di cura?
MOLTO ABBASTANZA POCO PER NIENTE
- Nel periodo di trattamento, ha assunto il farmaco regolarmente?
SEMPRE SPESSO A VOLTE MAI
- Ha ricevuto informazioni chiare e complete relative alle caratteristiche del farmaco per l'epatite C che le è stato prescritto?
SI NO
- Ha ricevuto informazioni chiare relative alle modalità di assunzione del farmaco prescritto?
SI NO
- Ha trovato difficoltà nel seguire il percorso di cura proposto?
MOLTO ABBASTANZA POCO PER NIENTE

9 BIBLIOGRAFIA

1. Chen Feng, F.-z., *Ten years in public health, 2007-2017*. 2017, Geneva, Switzerland: World Health Organization. v, 142 pages.
2. Collaborators, P.O.H., *Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017. **2**(3): p. 161-176.
3. (Cisneros, Laura. (2006). *Hepatitis C Virus: Worldwide Epidemic*. Proceedings of the Western Pharmacology Society. 49)
4. Laure Izquierdo. *Étude de la résistance du virus de l'hépatite C à des molécules ciblant les N-glycanes*. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01380621
5. Ramadori, G. and V. Meier, *Hepatitis C virus infection: 10 years after the discovery of the virus*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001. **13**(5): p. 465-71.
6. Laperche, S., *Blood safety and nucleic acid testing in Europe*. *Euro Surveill*, 2005. **10**(2): p. 3-4.
7. Fabrizi, F., P. Martin, and P. Messa, [Control of HCV, HBV and HIV Infections in Hemodialysis]. *G Ital Nefrol*, 2013. **30**(4).
8. Degenhardt, L., et al., *Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet Infect Dis*, 2016. **16**(12): p. 1385-1398.
9. Shiffman, M.L., *The next wave of hepatitis C virus: The epidemic of intravenous drug use*. *Liver Int*, 2018. **38 Suppl 1**: p. 34-39.
10. Leon, L., et al., *Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys*. *Epidemiol Infect*, 2017. **145**(5): p. 895-907.
11. Benova, L., et al., *Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis*. *Clin Infect Dis*, 2014. **59**(6): p. 765-73.
12. Jhaveri, R., et al., *Universal Screening of Pregnant Women for Hepatitis C: The Time Is Now*. *Clin Infect Dis*, 2018. **67**(10): p. 1493-1497.
13. Roudot-Thoraval, F., *Epidemiology of hepatitis C virus infection*. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021. **45**(3): p. 101596.

14. Lafferty, L., et al., *Understanding facilitators and barriers of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in prison. J Viral Hepat*, 2018. **25**(12): p. 1526-1532.
15. Borgia, S.M., et al., *Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. J Infect Dis*, 2018. **218**(11): p. 1722-1729.
16. 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; Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, PybusOG, et al. *Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology* 2015;61:77-87.
17. Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, Bled N, Duverlie G, Fouchard-Hubert I, et al. *Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: the GEMHEP GenoCII Study. J Viral Hepat* 2005;12(4):405-13.
18. European Association for the Study of the Liver. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol*2018;69:461-511.
19. World Health Organization. *Hepatitis C*. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accessed 27 July 2020.
20. Benvegnù 2001
21. Centers for Disease Control and Prevention. *Hepatitis C questions and answers for health professionals*. 2020. Available at : <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>. Accessed 7 Aug 2020.
22. <https://www.epatitec.info/patologia/epatite-c-hcv>
23. Simmons R, Ireland G, Ijaz S, Ramsay M, Mandal S; National Institute for Health Research Health Protection Research Unit (NIHR HPRU) in Blood Borne, Sexually Transmitted Infections. *Causes of death among persons diagnosed with hepatitis C infection in the pre- and post-DAA era in England: A record linkage study. J Viral Hepat*. 2019 Jul;26(7):873-880.
24. *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis*. Geneva: World Health Organization, 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=6C89B9238AF4BAFB790FD8254DD4BC71?sequence=1>. Accessed December 14, 2020.

25. Edlin BR, Winkelstein ER. Can hepatitis C be eradicated in the United States? *Antivir Res* 2014;110:79e93.
26. Razavi H, Sanchez Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int* 2020; 40: 522-529.
27. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73: 1170-1218.
28. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin North Am.* 2018 Jun;32(2):425-445.
29. Mangia A, Cotugno R, Cocomazzi G, Squillante MM, Piazzolla V. Hepatitis C virus micro-elimination: Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2021 Apr 28;27(16):1728-1737.
30. World Health Organization. WHO urges countries to invest in eliminating hepatitis. 2019. Available at: <https://www.who.int/newsroom/detail/26-07-2019-who-urges-countries-to-invest-in-eliminating-hepatitis>. Accessed 26 July 2019.
31. Dore GJ, Feld JJ. Hepatitis C virus therapeutic development: in pursuit of "perfectovir". *Clin Infect Dis* 2015;60(12):1829–36; Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(9):CD012143.
32. UNITAID. Technology and market landscape: hepatitis C medicines August 2017. Available at: https://unitaid.eu/assets/HCV-Medicines-Landscape_Aug_2017.pdf. Accessed September 16, 2017.
33. MSF. MSF Access campaign. Putting HIV and HCV to the test: a product guide for point-of-care CD4 and laboratory-based and point-of-care virological HIV and HCV tests. 2017. Available at: <https://www.msfastcess.org/PHHT2017>. Accessed August 25, 2017.
34. Grebely J, Applegate TL, Cunningham P, et al. Hepatitis C point-of-care diagnostics: in search of a single visit diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17(12):1109–15; Cohn J, Roberts T, Amorosa V, et al. Simplified diagnostic monitoring for hepatitis C, in the new era of direct-acting antiviral treatment. *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10(5):369–73.

35. Li HC, Lo SY. *Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. World J Hepatol* 2015; 7(10): 1377-1389.
36. Loreta A, Kondili. *Stime sulla popolazione con infezione cronica da virus dell'epatite C non diagnosticata in Italia. Prevalenze su base Regionale e indicazioni sullo screening in popolazione generale e nelle popolazioni "chiave". Le Infezioni in Medicina, Speciale* 5, 2020.
37. Painsil E, et al. *Hepatitis C Virus Maintains Infectivity for Weeks After Drying on Inanimate Surfaces at Room Temperature: Implications for Risks of Transmission. J Infect Dis.* 2014; 20, 1205.
38. Cox J, et al. *Access to Sterile Injecting Equipment is More Important Than Awareness of HCV Status for Injection Risk Behaviors Among Drug Users. Subst Use Misuse.* 2009; 44, 548.
39. Kondili LA, Andreoni M, Alberti A. *Estimated prevalence of undiagnosed hepatitis C virus infected individuals in Italy: a mathematic model to accurately measure HCV prevalence with a route of transmission granularity. Hepatology.* 2019; 70 (S1) AASLD abstract (poster) N.0520 Friday 8 November 2020: p328A.
40. AIFA *Registro di Monitoraggio dei farmaci DAA.*
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>
41. Kondili LA, Blach S, Razavi H, Craxì A. *Tailored screening and dedicated funding for direct acting antiviral drugs: how to keep Italy on the road to hepatitis C virus elimination? Ann Ist Super Sanita.* 2020; 56(3):325-29.
42. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, Dillon JF, El-Sayed MH, Elsharkawy AM, et al. *The micro-elimination approach to eliminating hepatitis C: strategic and operational considerations. Semin Liver Dis* 2018;38:181e92.
43. Trickey A, Fraser H, Lim AG, Walker J, Peacock A, Colledge S, et al. *The contribution of injecting drug use to Hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. J Hepatol* 2018;68:S179; *European monitoring centre for drugs and drug. Eur Drug Rep* 2019.
<https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31802b4fda>.
44. Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, et al. *Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. Liver Int.* 2020; 40, 7: 1545-55.

45. Williams J, Miners A, Harris R, Mandal S, Simmons R, Ireland G, et al. Costeffectiveness of one-time birth cohort screening for hepatitis C as part of the national health service health check program in England. *Value Heal* 2019;22:1248e56.
46. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M; EASL International Liver Foundation. Microelimination - A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67: 665-666; Lens S, Miralpeix A, Galvez M, Martro E, Gonzalez N, Rodriguez-Trajes S, Mariño Z, Saludes V, Reyes-Ureña J, Major X, Colom J, Fornis X. Impact of the lockdown in an externalized HCV linkage-to-care model focusing on PWID patients with ongoing high risk practices. *The Liver Meeting Digital Experience AASLD*. 13-16 November 2020; Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clin Infect Dis* 2013; 57 Suppl 2: S56-S61.
47. Kondili LA, Andreoni A, Babudier S Galli M, Gardini I, Leonardi C, Mennini FS, Nava F, Rossi A, Russo FP. Dal decreto attuativo sullo screening, all'obiettivo finale "to cure": percorso condiviso e condivisibile come supporto a livello Centrale e Regionale Documento di Consenso tra l'Istituto Superiore di Sanità, il Ministero della Salute, le Società Scientifiche e l'Associazione dei pazienti. Numero Speciale 4, *Infezioni in Medicina* 2020.
48. *Winning the race to eliminate Hepatitis C. Accelerating efforts together to reach the World Health Organization's 2030 elimination targets.* Retrieved from <https://www.bcg.com/it-it/winning-the-race-to-eliminate-hepatitis-c> Accessed 08 January 2023.
49. Hagan H, et al. Meta-regression of HCV virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol.* 2008; 168, 1099.
50. Zeremski M, et al. Hepatitis C virus control among persons who inject drugs requires overcoming barriers to care. *World J Gastroenterol.* 2013; 19, 7846.
51. Lazarus JV, et al. We know DAAs work, so now what? Simplifying models of care to enhance the hepatitis C cascade. *J Intern Med.* 2019; 286, 503; Day E, et al. Hepatitis C elimination among people who inject drugs: Challenges and recommendations for action within a health systems framework. *Liver Int.* 2019; 39, 20.
52. Mehta SH, et al. Limited Uptake of Hepatitis C Treatment among Injection Drug Users. *J Community Health.* 2008; 33, 126; Hagan H, et al. Meta-regression of HCV

virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. Am J Epidemiol. 2008; 168, 1099.

53. Bielen R, Koc ÖM, Busschots D, Verrando R, Nevens F, Robaey G. Validation of hepatitis C virus RNA detection using capillary blood by finger prick (GenXpert system)-Hepatitis C fingerprick study. *J Viral Hepat.* 2020 Jul;27(7):709-714.
54. Miller WC, Lesko CR, Powers KA. The HIV care cascade: simple concept, complex realization. *Sex Transm Dis* 2014; 41(1):41-42.
55. Litwin AH, Drolet M, Nwankwo C, Torrens M, Kastelic A, Walcher S, Somaini L, Mulvihill E, Ertl J, Grebely J. Perceived barriers related to testing, management and treatment of HCV infection among physicians prescribing opioid agonist therapy: The C-SCOPE Study. *J Viral Hepat.* 2019 Sep;26(9):1094-1104.
56. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e101554.
57. Patel RC, Vellozzi C, Smith BD. Results of hepatitis C birth-cohort testing and linkage to care in selected U.S. sites, 2012–2014. *Public Health Rep* 2016; 131(Suppl 2):12–9.
58. Mera J, Vellozzi C, Hariri S, et al. Identification and clinical management of persons with chronic hepatitis C virus infection - Cherokee Nation, 2012–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:461–6.
59. Snow K, Scott N, Clothier HJ, MacLachlan JH, Cowie B. Limited provision of diagnostic services to Victorians living with hepatitis C antibodies, 2001–2012: a multilevel modelling analysis. *Aust N Z J Public Health* 2016; 41:193–8.
60. Janjua NZ, Kuo M, Yu A, et al. The population level cascade of care for hepatitis C in BRITISH Columbia, Canada: the BC hepatitis testers cohort (BC-HTC). *EBioMedicine* 2016; 12:189–95.
61. Iversen J, Grebely J, Catlett B, Cunningham P, Dore GJ, Maher L. Estimating the cascade of hepatitis C testing, care and treatment among people who inject drugs in Australia. *Int J Drug Policy* 2017; 47:77–85
62. Smith BD, Jewett A, Burt RD, Zibbell JE, Yartel AK, DiNenno E. “To share or not to share?” Serosorting by hepatitis C status in the sharing of drug injection equipment among NHBS-IDU2 participants. *J Infect Dis* 2013;208:1934-42

63. Getchell JP, Wroblewski KE, DeMaria A Jr, Bean CL, Parker MM, Pandori M, et al. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(18):362-5
64. Barocas JA, Brennan MB, Hull SJ, Stokes S, Fangman JJ, Westergaard RP. Barriers and facilitators of hepatitis C screening among people who inject drugs: a multi-city, mixed-methods study. *Harm Reduct J* 2014;11:1
65. Holmberg SD, Spradling PR, Moorman AC, Denniston MM. Hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:1859-61
66. Department of Health and Human Services (US). Prevention and Public Health Fund. 2014 [cited 2016 Mar 25]. Available from: <https://www.hhs.gov/open/prevention/index.html>. Accessed 19 January 2023
67. Blackburn NA, Patel RC, Zibbell JE. Improving Screening Methods for Hepatitis C Among People Who Inject Drugs: Findings from the HepTLC Initiative, 2012-2014. *Public Health Rep.* 2016 May-Jun;131 Suppl 2(Suppl 2):91-7
68. Spradling PR, Tong X, Rupp LB, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, et al. Trends in HCV RNA testing among HCV antibody–positive persons in care, 2003–2010. *Clin Infect Dis* 2014;59:976-81
69. Taibi C, Luzzitelli I, Visco Comandini U, Girardi E, Monacelli G, Rapisarda LM, Garbuglia AR, Minosse C, Guarrasi V, Vincenzi L, Iacomi F, D'Offizi G. Hepatitis C diagnosis and treatment in people who use drugs: mind the gap in the linkage to care. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Oct;25(19):5913-5921
70. Bajis S, Maher L, Treloar C, Hajarizadeh B, Lamoury FMJ, Mowat Y, Schulz M, Marshall AD, Cunningham EB, Cock V, Ezard N, Gorton C, Hayllar J, Smith J, Whelan M, Martinello M, Applegate TL, Dore GJ, Grebely J; LiveRLife Study Group. Acceptability and preferences of point-of-care finger-stick whole-blood and venepuncture hepatitis C virus testing among people who inject drugs in Australia. *Int J Drug Policy.* 2018 Nov;61:23-30
71. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS, Merkow A, Latkin C, Mehta SH. Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *J Viral Hepat.* 2018 Mar;25(3):220-227
72. Islam N, Kraijden M, Shoveller J, Gustafson P, Gilbert M, Buxton JA, et al. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(3):200–10

73. Persico M, Masarone M, Aglitti A, Armenante C, Giordano A, Guardiola A, Raimondi G, Contaldi C, Nigro C, Marena G, De Luna A. HCV point-of-care screening programme and treatment options for people who use drugs in a metropolitan area of Southern Italy. *Liver Int.* 2019 Oct;39(10):1845-1851
74. Messina V, Onorato L, Di Caprio G, Claar E, Iovinella V, Russo A, Rosato V, Salzillo A, Nevola R, Simeone F, Curcio F, Pisaturo M, Coppola N. Directly Acting Antiviral-Based Treatment for HCV-Infected Persons Who Inject Drugs: A Multicenter Real-Life Study. *Life (Basel)* 2020; 11: 17
75. Rinaldi L, Messina V, Di Marco V, Iovinella V, Claar E, Cariti G, Sacco R, De Luca M, Scifo G, Gatti P, Barbarini G, Pace Palitti V, Quartini M, Tundo P, D'Offizi G, Parruti G, di Rosolini MA, Garrucciu G, Cosco L, Benanti F, Gimignani G, Vespasiani Gentilucci U, Di Lorenzo F, D'Antò M, Nevola R, Lupia T, Rosato V, Morbiducci V, Luzzitelli I, Sozio F, Di Stefano M, Ciraci E, Bulla F, Guarisco R, Cangiano C, Imperato M, Maggi P, Ascione A, Craxì A, Izzi A. Factors Enhancing Treatment of Hepatitis C Virus-Infected Italian People Who Use Drugs: The CLEO-GRECAS Experience. *Am J Gastroenterol.* 2021 Jun 1;116(6):1248-1255
76. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet.* 2009;373:48–57
77. Castry M, Cousien A, Supervie V, Velter A, Ghosn J, Paltiel AD, Yazdanpanah Y, Deufe-Burban S. Impact of test-and-treat and risk reduction strategies on HCV transmission among MSM living with HIV in France: a modelling approach. *Gut.* 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321744>. Accessed 19 January 2023
78. Sayed S, Chung M, Temmermans M. Point-of-care HPV molecular diagnostics for a test-and-treat model in high-risk HIV populations. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e171–2
79. Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2022 - dati 2021
80. Grebely J, Tran L, Degenhardt L, Dowell-Day A, Santo T, Larney S, Hickman M, Vickerman P, French C, Butler K, Gibbs D, Valerio H, Read P, Dore GJ, Hajarizadeh B. Association Between Opioid Agonist Therapy and Testing, Treatment Uptake, and Treatment Outcomes for Hepatitis C Infection Among People Who Inject Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 1;73(1):e107-e118

81. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet* 2019; 394:1560–79

82. Taibi C, Luzzitelli I, Visco Comandini U, et al. Hepatitis C diagnosis and treatment in people who use drugs: mind the gap in the linkage to care. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Oct;25(19):5913-5921; Mangia A, Rina MF, Canosa A, et al. Increased Hepatitis C virus screening, diagnosis and linkage to care rates among people who use drugs through a patient-centered program from Italy. *United European Gastroenterol J*. 2021 Dec;9(10):1109-1118