

FeDerSerD

informa

n. 31

giugno 2018



LA TERAPIA DELLA INFEZIONE DA HCV NEI PAZIENTI TOSSICODIPENDENTI

A cura di Pietro Fausto D'Egidio e Giorgio Barbarini

indice

1. **INTRODUZIONE**
Pietro Fausto D'Egidio
2. **LE LINEE GUIDA PER LA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA C**
Giorgio Barbarini
3. **EPATITE C: DEFINITI I NUOVI CRITERI DI TRATTAMENTO**
Ufficio Stampa e della Comunicazione - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
4. **FEGATO E DIPENDENZE**
Giorgio Barbarini
5. **REVIEW SUL DISTURBO DA USO DI SOSTANZE**
Rosalba Cicalò
6. **LA STORIA DELLA TERAPIA PER LA INFEZIONE DA HCV NEI PAZIENTI DIPENDENTI DA DROGHE**
Alfio Lucchini, Alberto Chiesa
7. **ATTUALITÀ E LIMITI DELLA EPIDEMIOLOGIA DA HCV IN ITALIA**
Pietro Fausto D'Egidio
8. **LA TERAPIA ATTUALE PER L'INFEZIONE DA HCV CON DAAS: EVOLUZIONE FARMACOLOGICA, ARMAMENTARIO TERAPEUTICO, GUIDA ALLA GESTIONE DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**
Giustino Parruti, Federica Sozio, Ennio Polilli
9. **LA GESTIONE DELLA MOTIVAZIONE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HCV**
Nicoletta D'Aloisio
10. **ATTIVITÀ INTERAZIENDALE OSPEDALE-TERRITORIO: INTERAZIONE ED INTEGRAZIONE OPERATIVA TRA LA S.C. SER.D E LE DIVISIONI DI MEDICINA/EPATOLOGIA/INFETTIVOLOGIA**
Liborio Cammarata, Arabella Fontana, Mario Pirisi
11. **IL MODELLO ASSISTENZIALE DEL PRIMARY NURSING APPLICATO ALLE NUOVE STRATEGIE DI INTERVENTO PER LA CURA DELL'EPATITE C NELLA POPOLAZIONE PWID NEI SERVIZI PER LE DIPENDENZE**
Mirko Santi, Roberta Balestra, Cristina Stanic
12. **IL RUOLO DELLE AGENZIE REGIONALI E AZIENDALI PER LA PROMOZIONE E LA GESTIONE DELLA TERAPIA PER LA INFEZIONE DA HCV NEI PAZIENTI IN CURA PRESSO I SERD**
Teresa Petrangolini
13. **LA NARRAZIONE DI UN MEDICO INFETTIVOLOGO SERT SULL'EPATITE C**
Rossano Vitali
14. **ELIMINARE L'EPATITE C IN ITALIA: TANTO È STATO FATTO MA TANTO RESTA DA FARE**
EpaC onlus

Supplemento a Mission
PERIODICO TRIMESTRALE
DELLA FEDERAZIONE
ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI
SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Supplemento al N. 49
anno XIV - gennaio 2018
Proprietà: FeDerSerD
Sede legale
Via Giotto 3 - 20144 Milano

Editor in Chief
Alfio Lucchini, ASST Melegnano e Martesana - Milano

Scientific Board
Roberta Balestra, ASUI Trieste; Claudio Barbaranelli, Università La Sapienza, Roma; Bruno Bertelli, Università di Trento; Stefano Canali, SISSA Trieste; Vincenzo Caretti, Università LUMSA, Roma; Ivan Cavicchi, Università La Sapienza e Tor Vergata, Roma; Massimo Clerici, Università Milano Bicocca; Massimo Diana, ASL Cagliari; Pietro Fausto D'Egidio - Riccardo C. Gatti, ASST Santi Carlo e Paolo Milano; Gilberto Gerra, UNODC (ONU) Vienna; Mark D. Griffiths, Trent University di Nottingham Regno Unito; Jakob Jonsson, Spelinststitute AB/Sustainable Interaction e Stockholm university Svezia; Enrico Molinari, Università Cattolica del Sacro Cuore Milano; Sabrina Molinaro, CNR Pisa; Felice Nava, ASL Padova; Marco Riglietta, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo; Giorgio Serio, ASP Palermo; Enrico Tempesta, Osservatorio Alcol e Giovani Roma

Editorial Board
Sandra Basti (Pavia); Guido Failace (Trapani); Maurizio Fea (Pavia); Raffaele Lovaste (Trento); Fabio Lucchini (Bergamo); Ezio Manzato (Verona); Vincenzo Marino (Varese); Cristina Stanic (Trieste); Margherita Taddeo (Taranto); Franco Zuin (Milano); Concettina Varango (Lodi)

Editorial Office
Via Mazzini, 54
20060 Gessate (Mi)
tel. 3356612717
missionidirezione@tiscali.it

Direttore responsabile
Stefano Angeli

Copyright by
FrancoAngeli s.r.l. Milano

Poste Italiane Spa
Sped. in Abb. Post.
D.L. 353/2003 (conv. in L.
27/02/2004 n. 46)
art. 1 comma 1 - DCB Milano
Autorizzazione Tribunale di
Milano n. 131 del 6.3.2002

Edizione fuori commercio

INTRODUZIONE

Pietro Fausto D'Egidio

Presidente Nazionale FeDerSerD

Potremmo dire che è da sempre che gli operatori dei Servizi per le Dipendenze combattono per i loro pazienti una battaglia di salute contro le malattie infettive.

I quadri clinici di questa patologia complessa, soprattutto per i setting in cui si esprime, ma anche per l'impatto che hanno le stesse sostanze di abuso sul sistema immunitario, è costellato dalla prevalenza di patologie di natura infettivologica con tassi molto più elevati di quelli riscontrati nella popolazione normale. Spiccano la infezione da HIV, che ha mietuto vittime negli anni '80 e '90 in assenza di interventi terapeutici possibili e validi, e la infezione da virus dell'epatite C che ancora oggi uccide molti più pazienti dipendenti da eroina che non la droga stessa per overdose, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) o incidenti stradali.

La comunità di coloro che sono dediti all'uso di droghe per via parenterale rappresenta il bacino epidemiologico naturale per perpetuare la diffusione della malattia.

Pur con la condivisione di questa consapevolezza gli studi epidemiologici non sono ancora in grado di esprimere numeri certi relativi alla prevalenza della infezione all'interno di questi soggetti, soprattutto se pensiamo a tutti i consumatori di droghe per via endovenosa che non sono attualmente in cura nei SerD.

Questo è stato lo scenario che ha accolto nel 2011 due nuovi farmaci capaci di agire con efficacia direttamente sul virus HCV e chiamati DAA (Direct Antiviral Agents). Due farmaci, telaprevir e boceprevir, che si sono rivelati molto efficaci, da utilizzare però in due soli genotipi in combinazione con ribavirina e interferone e quindi condizionati nella loro compliance dagli effetti collaterali di queste due ultime molecole.

Nel 2014 sono stati disponibili nuovi farmaci DAA, efficaci utilizzati da soli, caratterizzati da una più semplice gestione e accettabilità perché gli effetti collaterali sono minimi o assenti, i cicli terapeutici completi sono di minore durata, con tassi di successo altissimi, intorno al 95%, efficaci in tutti i genotipi.

Una scoperta fondamentale per la terapia della infezio-

ne da HCV a cui il sistema sanitario nazionale ha risposto tempestivamente con lo stanziamento di 500 milioni di euro ogni anno per 3 anni consecutivi e con l'accordo delle ditte farmaceutiche a ridurre in misura importante il costo di un ciclo di terapia.

L'obiettivo è quello di avvicinarsi il più possibile alla eradicazione della infezione da HCV. Per riuscirci appare fondamentale e primario aggredire il serbatoio più importante dal punto di vista epidemiologico in riferimento alla diffusione del virus HCV che è rappresentato dai consumatori di droghe per via parenterale.

Si stima infatti che la maggior parte delle persone infette nel mondo e in Italia abbiano contratto la infezione per l'uso non sicuro di siringhe usate per la assunzione di droghe. Una parte, non quantizzabile, di queste nuove infezioni vengono contratte da persone precedentemente guarite dalla infezione da HCV.

Il consumo di sostanze per via iniettiva è oggi responsabile anche della maggior parte delle nuove infezioni da HCV.

La bonifica di questo "serbatoio" deve avere tre caratteristiche tutte di una importanza cruciale:

1. trattare il maggior numero possibile di persone infette;
2. farlo nel più breve tempo possibile per ridurre i tassi di reinfezione;
3. trattare tutti i pazienti infetti anche se sono in trattamento con farmaci agonisti o ancora assuntori attivi di sostanze.

Dobbiamo essere tutti pienamente consapevoli che i farmaci DAAs permettono di trattare non solo i pazienti dediti all'uso di droghe per via parenterale con cirrosi in classe di Child A o B e con epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate, ma anche i pazienti con epatite cronica con fibrosi non solo METAVIR F2, F3, ma anche F1 e F0.

Appare quindi evidente che il raggiungimento degli obiettivi che si è dato il nostro SSN vede come protagonisti i Servizi per le Dipendenze, i centri di cura infettivologici ed epatologici e, risulta fondamentale un gioco di squadra tra queste strutture, da promuovere in ciascuna ASL.

FeDerSerD intende con questo numero di FeDerSerD Informa dare un contributo ed un aiuto al raggiungimento degli obiettivi mettendo a disposizione di tutti i protagonisti di questa battaglia da combattere e da vincere un bagaglio minimo necessario di conoscenze da condividere.

Troverete in questo numero le più recenti linee guida dell'AIFA con un commento di Giorgio Barbarini il quale fa anche il punto sulle patologie epatiche nei consumatori di droghe per via parenterale.

Rosalba Cicalò propone una review sul disturbo da uso di sostanze con una lettura delle più recenti conoscenze nel campo delle neuroscienze e, fondamentale, del loro impatto sulla clinica.

Alfio Lucchini illustra la storia della terapia della infezione da HCV da quell'osservatorio "drammaticamente privilegiato" che è Milano e la Lombardia.

Vengono poi trattati la attualità e i limiti della epidemiologia da HCV in Italia.

Giustino Parruti e i suoi collaboratori ci offrono una review sulla terapia attuale per l'infezione da HCV con DAAs: evoluzione farmacologica, armamentario terapeutico, guida alla gestione delle interazioni farmacologiche

Un aspetto importante per il raggiungimento degli obiettivi prima indicati è la gestione della motivazione alla terapia della infezione la cui trattazione è stata affidata alla psicologa Nicoletta D'Aloisio.

I colleghi del Piemonte e del Friuli Venezia Giulia coordinati da Liborio Cammarata e da Roberta Balestra trattano due snodi fondamentali che sono la integrazione ospedale - territorio: operatività tra SerD e reparti di epatologia/infettivi/gastroenterologia e il modello assistenziale del primary nursing applicato alle nuove strategie di intervento per la cura dell'epatite C nella popolazione PWID nei servizi per le dipendenze.

Teresa Petrangolini del Lazio illustra il ruolo delle agenzie regionali e aziendali per la promozione e la gestione della terapia per la infezione da HCV nei pazienti in cura presso i SerD. e EpaC onlus illustra il ruolo di questa primaria associazione nel promuovere la attivazione di tutte le agenzie necessarie per il raggiungimento degli obiettivi di cura per tutti i pazienti.

Molto interessante e coinvolgente la narrazione di un medico infettivologo SerT sull'Epatite C, Rossano Vitali, che con il racconto della sua pluridecennale esperienza offre una contestualizzazione delle possibilità, delle risorse disponibili, e soprattutto della maturità e della crescita dei nostri sistemi di cura per le dipendenze per arrivare ad affermarne il ruolo fondamentale.

2

LE LINEE GUIDA PER LA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA C

Giorgio Barbarini

Clinica Malattie Infettive e Tropicali - Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

Le patologie croniche da virus C rappresentano oggi in tutto il mondo una questione prioritaria di salute pubblica; gli ultimi dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel corso dell'Assemblea Generale di Ginevra tenutasi il 28 Maggio 2016 (1) evidenziano oltre 71 milioni di persone cronicamente infette (di cui 2.300.000 coinfette con HIV) con una prevalenza significativamente elevata in Europa (61.8 x 100.000 abitanti).

Nel 2015 (ultimi dati completi disponibili) i decessi dovuti a stato terminale di malattia epatica C correlata sono stati valutati globalmente in 843.000 mentre il numero rilevato di nuove infezioni (1.750.000) è risultato più elevato di quello dei pazienti sottoposti nello stesso periodo temporale a terapia antivirale con DAAs (farmaci antivirali ad azione diretta).

Epidemiologicamente significativa la percentuale di infetti e di nuovi infetti all'interno della popolazione tossicodipendente, accanto alla segnalazione di reinfezione post SVR (sustained viral response), riscontrata altresì in coorti di omosessuali HIV positivi.

L'impegno dell'OMS è quello di ridurre entro il 2030 l'incidenza delle nuove infezioni e del 65% il numero dei decessi relativi, cercando di rendere disponibile la terapia antivirale specifica in tutti i paesi del mondo ad un prezzo sostenibile dai rispettivi sistemi sanitari.

Nel nostro Paese l'assenza di dati epidemiologici rilevati con correttezza non rende possibile una valutazione dell'entità numerica reale degli infetti; se infatti le analisi del Ministero della Salute, basate su una sommaria conta di rilevazione dei pazienti in cura presso gli ambulatori epatologici pubblici, evidenziano un numero di circa 300-350.000 infetti (di cui 114.166 già sottoposti a trattamento con i DAAs alla data del 29/01/2018), si giungerebbe a circa 1.000.000 se corrispondesse al vero la stima del 2% di prevalenza dell'infezione da HCV all'interno della popolazione italiana.

Purtroppo la proposta avanzata dal CLEO (Club Epatologi Ospedalieri) nel marzo 2016 (2) alla Commissione Sanità del Senato nel corso di un'audizione di predisporre un apposito registro su cui raccogliere le segnalazioni provenienti da tutti i centri nazionali di Sanità

Pubblica non ha trovato una risposta operativa e così il dato reale deve ancora essere quantificato.

L'incidenza di nuovi casi annui dovrebbe attestarsi intorno ai 1.000 casi e un'accurata analisi "case finding" va compiuta per cercare di individuare i casi di infezione sommersa.

Solo conoscendo la realtà epidemiologica e intervenendo a bonificare tutti gli infetti si potrà bloccare completamente un'infezione che non presenta reservoirs animali e quindi, in proiezione futura, pervenire alla sua eradicazione.

La personalizzazione del trattamento rappresenta il fulcro del percorso che può condurre all'eliminazione dell'infezione da HCV, obiettivo attualmente perseguibile grazie alla disponibilità di nuovi DAAs, ancora più potenti ed efficaci, che di fatto rappresentano il punto di arrivo della ricerca farmacologica nel settore.

Nel nostro Paese l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ridefinito (30/03/2017) i criteri di rimborsabilità dei farmaci anti HCV, ampliando le possibilità di accesso alle terapie oggi disponibili praticamente per tutti i pazienti con infezione attiva, che possono quindi essere inseriti nelle liste d'attesa presenti presso tutti i Centri Prescrittori (il cui numero invero dovrebbe essere incrementato) per poter iniziare il trattamento in tempi ragionevoli e non essere più tentati dalle "fughe" in terra straniera per approvvigionarsi dei farmaci.

Il Ministero della Salute ha finanziato il costo di queste terapie stanziando 500 milioni di Euro strutturali per tre anni consecutivi (fondi inseriti nella recente Legge di Bilancio) che consentono, mediante la riduzione dei costi dei farmaci concordata con le Industrie Produttrici, di curare in questo periodo temporale (36 mesi) circa 240.000 pazienti.

In data 01/06/2017 (3) è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana la ridefinizione dei regimi di terapia antiHCV IFN-free disponibili in Italia e rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale; unica terapia pangenotipica (utilizzabile cioè nei Genotipi 1,2,3,4,5,6) prevista era la combinazione Sofosbuvir/Velpatasvir (\pm Ribavirina) mentre riservata ai Genotipi 1 e 4 la combinazione Grazoprevir/Elbasvir (\pm Ribavirina), al Genotipo 1 la combinazione Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir (\pm Ribavirina) e al Genotipo 4 la combinazione Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (\pm Ribavirina).

Nel mese di Ottobre 2017 è stata inserita una nuova combinazione pangenotipica, Glecaprevir/Pibrentasvir, autorizzata per una durata di trattamento di 8 settimane nei pazienti naive non in cirrosi, e, anche cirrotici, in genotipi non 3.

Recentemente (G.U. del 19 Aprile 2018) è stata licenziata una nuova combinazione (Sofosbuvir plus Velpatasvir plus Voxilaprevir) denominata Vosevi, pangenotipica, il cui utilizzo è riservato però solo al ritratta-

mento di pazienti con precedente fallimento a una terapia con DAAs.

L'AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) ha redatto e pubblicato on line sul sito della Associazione in data 17/12/2017 un documento di indirizzo (4) per l'utilizzo razionale dei farmaci anti HCV disponibili in Italia, che rappresenta in realtà una summa di linee guida che guidano il clinico ad interpretare in modo corretto i criteri fissati dall'AIFA per massimizzare il beneficio clinico per i pazienti, favorendo altresì una corretta allocazione delle risorse, al fine di garantire l'accesso alla terapia con DAAs di tutti i pazienti affetti da ECA HCV relata. Nel documento vengono suggerite le opzioni terapeutiche ottimali per l'utilizzo dei DAAs nelle categorie di pazienti identificate da AIFA, partendo dalla considerazione che i risultati ottenuti (elevata percentuale di guarigione dei pazienti in assenza pressochè totale di effetti collaterali) controindicano oggi l'utilizzo di interferone pegilato. Gli schemi terapeutici presentati, basati sulle raccomandazioni dell'European Association for the Study of the Liver (EASL), vengono giudicati ottimali, subottimali o sconsigliati, valutando l'efficacia del trattamento, la sua durata e gli effetti indesiderati; si raccomanda inoltre un attento monitoraggio del paziente anche dopo la conclusione dell'iter terapeutico. Si ribadisce che l'utilizzo dei DAAs è subordinato alla corretta definizione del genotipo e del sottotipo virale, sconsigliando l'uso dei test di prima generazione, scarsamente attendibili in particolare sui sottotipi del genotipo 1; i pazienti valutati con questa metodica vanno quindi ritestati utilizzando metodiche di nuova generazione che abbiano come target due regioni genomiche di HCV simultaneamente. Viene poi attentamente valutata la possibilità di riattivazione di HBV in corso di terapia anti HCV, segnalata in realtà in passato in pazienti HbsAg positivi (mai un caso in pazienti solo HbcAb positivi) dalla Federal Drug Administration (FDA) solo dopo terapia antivirale con interferone e attribuita a sbilanciamenti nell'equilibrio tra le capacità replicative dei due virus che si sviluppa in seguito alla soppressione della replica di HCV. Le note esplicative AISF a questo riguardo raccomandano di effettuare il controllo sierologico dei markers HBV in tutti i pazienti in procinto di essere sottoposti a terapia anti HCV. I pazienti risultati HbsAg positivi con indicazione alla terapia anti HBV devono essere trattati seguendo le raccomandazioni AISF; i pazienti HbsAg positivi senza indicazione alla terapia anti HBV devono essere monitorati (valore di AST, ALT e HBVDNA) in concomitanza dei controlli biochimici previsti durante e dopo la somministrazione dei DAAs anti HCV; nei pazienti HbsAg negativi e HbcAb positivi, si deve valutare HbsAg solo in caso di documentato incremento del valore delle transaminasi, soprattutto nei pazienti immunocompromessi o trapiantati di organo solido o di midollo. In

relazione ai dati riportati in recenti pubblicazioni, inerenti l'aumento del tasso di incidenza, o di ricorrenza di Carcinoma Epatocellulare (HCC) in pazienti trattati con DAAs, già in precedenza riconosciuti affetti da tale patologia, e curati, si sottolinea come gli studi di coorte ad oggi disponibili concordano nell'evidenziare l'assenza di un aumentato rischio, dopo terapia con DAAs, di comparsa o di recidiva di HCC. Alla luce pertanto di queste evidenze scientifiche non viene ritenuto opportuno suggerire alcuna limitazione dell'accesso alla terapia con DAAs nei pazienti cirrotici o con HCC già diagnosticato e curato, predisponendo un attento follow up durante e dopo la terapia.

Il Documento di indirizzo AISF è facilmente consultabile, aprendo ampie finestre riccamente documentate su ogni paragrafo dei criteri AIFA in grado di risolvere adeguatamente tutti gli eventuali dubbi insorti nel prescrittore.

Occorre quindi il massimo impegno dei Centri prescrittori, e la creazione di una rete capillare di intervento periferico, per garantire in stretta collaborazione la terapia anti HCV a tutti i soggetti che ne abbisognano. Questa rete potrebbe essere "tessuta" in tempi brevi nell'ambito del mondo della tossicodipendenza all'interno del quale testing, diagnosi e terapia di HCV appaiono globalmente inadeguati; in molti paesi, soprattutto USA, Canada ed Australia, sono stati proposti diversi modelli integrati di cura di HCV nei PWID, che prevedano la somministrazione della terapia antivirale in setting diversi (ambulatori, cliniche per il trattamento dell'addiction, ospedali specializzati), anche mediante l'utilizzo della DOT (directly observed therapy) e di modelli peer-based.

Nel nostro paese la centralità del SerD e delle figure professionali che vi operano (psichiatra, psicologo, tossicologo, assistente sociali) emerge nella prospettiva di un nuovo modello di cura integrato, in grado di garantire un rapporto medico-paziente privilegiato, di scegliere i pazienti candidati ai trattamenti, di somministrare la terapia (anche mediante uso della DOT), di sorvegliare gli eventi avversi e di gestire il coordinamento tra specialisti.

Si tratterebbe in fondo di applicare le linee di indirizzo, approvate già nel 2010 dal Consiglio Superiore della Sanità, per lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti (5). Nel documento, al fine di facilitare l'accesso alle terapie per le patologie infettive e aumentare l'aderenza ai trattamenti e ridurre il drop-out legato all'invio ai reparti di Malattie Infettive, è prevista l'organizzazione all'interno dei SerD di Unità Operative Specifiche (UOS), per la gestione delle malattie infettive correlate (HIV, HBV, HCV, TB, altre MTS), in collaborazione con i reparti di Malattie Infettive.

Un modello multidisciplinare ed integrato, esteso ad

un più ampio ambito territoriale, permetterebbe di affrontare e superare se non tutte, molte delle problematiche strutturali e operative che limitano l'accesso al test, ritardano il referral e impediscono l'accesso alla terapia antivirale, fornendo altresì la risposta alla domanda dianzi esposta, di creazione della rete capillare preconizzata.

Questo potrebbe rappresentare inoltre un tassello di vitale importanza per giungere alla eradicazione dell'infezione da HCV nel nostro Paese, obiettivo primario indicato dal Ministero della Salute nel 2017 a corollario dello stanziamento di specifici fondi prima menzionato.

Referenze Bibliografiche

1. Sixtynine World Health Assembly, Geneve, 23-28 May 2016
2. Eradicazione dell'infezione da HCV: sono ipotizzabili nuove strategie utilizzando un differente modello assistenziale? Audizione Commissione Sanità Senato della Repubblica Italiana 04/03/2015
3. Supplemento Gazzetta Ufficiale Repubblica Italiana del 30/03/2017, 01/06/2017 e 19/04/2018.
4. Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia. Aggiornamento del 24 Ottobre 2017
5. Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento Politiche Antidroga - Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti. Roma, gennaio 2011.
<http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1303/linee-di-indirizzo-per-la-prevenzione.pdf>.

Comunicato n. 536 - 8 marzo 2017 EPATITE C: DEFINITI I NUOVI CRITERI DI TRATTAMENTO

Ufficio Stampa e della Comunicazione
Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) comunica che sono stati ridefiniti i criteri di trattamento per la terapia dell'Epatite C cronica. Elaborati nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia, consentiranno di trattare tutti i pazienti per i quali è indicata e appropriata la terapia.

Gli 11 criteri elencati di seguito, sono scaturiti dal dialogo con le Società scientifiche e sono stati condivisi con la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA. Il Direttore Generale Mario Melazzini, prima dell'adozione formale, ha inoltre illustrato la nuova impostazione alle associazioni dei pazienti.

I criteri saranno implementati nei Registri di Monitoraggio dell'AIFA, che tratteranno la gestione della terapia dei singoli pazienti da parte dei Centri prescrittori individuati dalle Regioni. All'interno dei Registri di Monitoraggio sarà possibile inserire anche i pazienti da ritrattare con un'associazione di almeno 2 farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (Direct Acting Agents-DAAs) in seguito al fallimento di regimi di trattamento senza interferone.

Criterio 1: Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.

Criterio 2: Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

Criterio 3: Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).

Criterio 4: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak).

Criterio 5: In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.

Criterio 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile

clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

Criterio 7: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 8: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 9: Operatori sanitari infetti.

Criterio 10: Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.

Criterio 11: Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.



FEGATO E DIPENDENZE

Giorgio Barbarini

Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

Introduzione

Il fegato riveste un ruolo centrale nel biometabolismo della maggior parte delle molecole tossiche pervenute all'interno di un organismo; la stessa posizione anatomica, le connessioni e il patrimonio enzimatico presente nell'epatocita ne determinano la funzione di principale responsabile della loro clearance mediante processi di captazione (diffusione passiva e trasporto attivo), biotrasformazione (trasformazione biochimica soprattutto legata a processi di ossidazione e coniugazione dei metaboliti) per giungere infine all'escrezione tramite le vie biliare e renale.

È noto come il danno epatico provocato da una sostanza tossica possa essere conseguente a una reazione di ipersensibilità sistemica, coinvolgente anche il parenchima epatico, alla sostanza stessa o a un suo metabolita ma molto più frequentemente dipenda da un'alterazione dell'epatocita e della sua funzionalità direttamente provocata dalla sostanza o da un suo metabolita e in questo caso rivestono grande importanza la quantità assunta e la frequenza di assunzione. Queste due determinanti infatti possono rendere inefficaci i meccanismi protettivi epatocellulari specifici e aspecifici determinando lo stato di danno epatico più o meno severo, la conseguente citolisi, che in alcuni casi giunge a necrosi completa del parenchima, e la eventuale successiva riparazione fibrotica.

La crescita esponenziale del consumo di sostanze tossiche, con relativa dipendenza, è una realtà purtroppo oggi presente in tutte le aree di tutti i Paesi del mondo e analogamente i casi correlati di epatopatie acute e croniche.

Gli aspetti sintomatologico, biochimico e istologico del danno epatico da assunzione di sostanze tossiche non differiscono da quelli rilevati in corso di epatiti acute e croniche, di NASH e di patologie a carico dell'albero biliare.

La prevalenza poi di infezione/malattia da virus epatitici (HBV, HCV, HDV) assai elevata nella popolazione tossicodipendente, che va ad aggravare le condizioni di un parenchima epatico già compromesso, rende questi soggetti a grave rischio di epatopatie severe, con evoluzione in cirrosi e in carcinoma epatocellulare.

La letteratura scientifica inerente il danno epatico da utilizzo di sostanze tossiche è ricca di papers, anche contraddittori, con interpretazione non sempre univoca dei quadri clinici e dei meccanismi patogenetici, dispersi però in un elevato numero di riviste scientifiche per lo più confinate al puro settore delle dipendenze, con eccezione dell'epatopatia alcolica, nota all'intera comunità scientifica medica da tempi memorabili. Cercherò ora, nei sottocapitoli a seguire, di evidenziare sommariamente le caratteristiche dell'insulto epatico susseguente all'utilizzo delle sostanze tossiche più comunemente assunte, tralasciando sia l'aspetto correlato alle infezioni da virus epatitici, lodevolmente esaminato in questo book da altri validi ed esperti colleghi, sia l'epatopatia alcolica che necessita di un singolo e ponderoso capitolo.

A. Cocaina

La cocaina, oggi utilizzata da larghissimi strati della popolazione di tutti i paesi del mondo, è una delle sostanze tossiche più pericolose per le complicazioni che possono derivare dal suo impiego a carico dell'intero organismo umano.

I danni a carico degli apparati cardiovascolare, cerebrovascolare, renale e muscolo-scheletrico sono stati ampiamente documentati sin dall'inizio del secolo passato; il coinvolgimento patologico del parenchima epatico è stato evidenziato soprattutto a partire dalla seconda metà del secolo scorso, con la segnalazione di grave, repentina necrosi epatica massiva ad esito fatale correlata però a quadri clinici severi di infarto miocardico, stroke, rabdomiolisi e grave insufficienza renale. In realtà la causa di morte in questi casi spesso non era imputata ad un singolo organo, ma considerata "multi-organ failure".

Clinicamente il quadro della epatotossicità da cocaina, dipendente da dose assunta e frequenza di assunzione, riveste le caratteristiche di una necrosi epatica acuta, con elevati valori di ipertransaminasemia (AST>ALT), rapido decremento del valore di protrombinemia e possibile evoluzione in DIC; istologicamente si evidenziano necrosi centrolobulare e periportale con diffuse infiltrazioni lipidiche micro e macro-vescicolari.

Nella maggior parte dei casi il danno epatico da cocaina è self-limited, spesso non percepito dall'assuntore e si risolve spontaneamente senza provvedimenti terapeutici.

Biochimicamente il danno epatocitario è correlato alla produzione microsomiale di un metabolita tossico (norcocaina) ad opera del citocromo p 450 in grado di inibire l'attività esterasica.

La contemporanea assunzione di cocaina ed alcool incrementa sinergicamente l'epatotossicità delle due sostanze perché l'esterificazione microsomiale della cocaina favorita dall'alcool etilico induce la trasformazione di almeno 1/6 della molecola in cocaetilene, che

rallenta la produzione di benzilecgonina, metabolita inerte, incrementando quella di norcocaina; si ritiene che il rischio di morte improvvisa per necrosi epatica acuta (liver failure) sia incrementato di 18 volte dalla combinazione alcool-cocaina rispetto a quello rilevato negli assuntori della stessa quantità di cocaina, con la stessa frequenza, in assenza di alcool.

Non esiste un antidoto specifico da somministrare nei casi di epatopatia acuta cocaina relata anche se, soprattutto nel corso del decennio trascorso, erano segnalati discreti risultati susseguenti alla infusione endovenosa di N-acetilcisteina.

Anche il crack, prodotto dalla lavorazione del cloridrato di cocaina, può essere causa di epatotossicità in modo simile alla cocaina; sono stati riportati nella seconda metà degli anni novanta, in USA, casi di riattivazione di HBV ad esito fulminante in consumatori accaniti di crack.

Le epatopatie croniche correlate al monouso di cocaina in assenza di coinfezioni con virus epatitici e consumo di alcool non trovano ancora oggi una validazione scientificamente codificata.

B. Ecstasy (MDMA)

Numerosi casi di epatopatia acuta susseguente a consumo di ecstasy sono state segnalate negli ultimi 25 anni, con uno Zenit raggiunto nella seconda metà degli anni 90; clinicamente sono state descritte tre forme principali, due severe, di cui una correlata a ipertermia e la seconda in assenza di ipertermia, e una forma moderata.

La patogenesi biochimica del danno epatico provocato dall'assunzione di ecstasy non è ancora stata chiarita, come peraltro per tutte le altre anfetamine, gruppo cui appartiene l'MDMA; si presume che l'effetto epatotossico sia da correlarsi a un metabolita attivo prodotto ad opera del citocromo P 450.

Anche il rilievo istologico non è dirimente perché sono stati descritti quadri di infiammazione epatica variabili da moderata a severa, alcune volte necrosi massiva con noduli di rigenerazione e colestasi; la severità del danno istologico non è mai stata correlabile con la frequenza di assunzione né con la quantità assunta di ecstasy, per cui si ritiene sia legata alla sensibilità individuale di ogni organismo.

Nelle forme severe correlate ad ipertermia, ad esito talvolta infausto, è peraltro difficile stabilire se la grave epatotossicità presente sia primitivamente causa dell'ecstasy o risultato prodotto dalla grave, repentina ipertermia instauratasi; spesso è necessario eseguire con urgenza un trapianto epatico.

Anche in numerose forme severe in assenza di ipertermia è stato peraltro necessario ricorrere a un trapianto epatico.

Nelle forme moderate e senza ipertermia un ricovero ospedaliero è generalmente sufficiente ad evitare la

progressione verso la grave insufficienza epatica.

A questo proposito, poiché l'ecstasy non è generalmente rilevabile nei liquidi biologici comunemente testati (sangue e urine) a causa della brevissima emivita plasmatica, è importante che l'atteggiamento di un sanitario di fronte a un'improvvisa insufficienza epatica in paziente giovane senza infezioni virali specifiche, accompagnato d'urgenza presso una struttura di pronta accoglienza, comprenda anche la verifica anamnestica di una pregressa assunzione di MDMA.

C. Eroina

La correlazione fra consumo di eroina e patologie epatiche è in questi ultimi mesi divenuta l'emblema della lotta, patrocinata in primis dall'OMS e quindi da tutte le società nazionali di infettivologia e gastroenterologia, diretta a contrastare ora per eliminare poi in tempi già prefissati (2030) le epatopatie HCV relate; viene individuato infatti nella popolazione dedita all'uso di sostanze tossiche il vero reservoir di un virus oggi curabile in una percentuale superiore al 96% con farmaci privi di effetti collaterali da somministrare per periodi temporali molto brevi.

La tossicità diretta dell'eroina a carico del parenchima epatico è praticamente assente anche perché la sua metabolizzazione è estremamente rapida senza produzione di metaboliti epatotossici.

Rare segnalazioni pubblicate negli anni 60-80 del secolo scorso avevano evidenziato correlazione fra consumo di eroina e steatosi epatica, non confermata in accurati controlli successivi che avevano preso in considerazione anche le abitudini alimentari e "di vita" degli eroinomani screenati.

D. Marijuana

Il consumo della cannabis, universalmente diffuso con percentuali altissime di assuntori nelle giovani generazioni è stato recentemente legalizzato in numerosi paesi o singole regioni; in Italia, dove si sta ancora attendendo la definitiva specifica legge, le stime del Ministero della Salute indicano nel 25% la percentuale di regolari consumatori nella fascia d'età compresa fra i 14 e i 18 anni. La valutazione delle possibili conseguenze sulla salute dei soggetti dediti all'utilizzo di marijuana è stata oggetto nel corso degli ultimi 20 anni, di accesi dibattiti con diffusione di dati spesso non in sintonia, anzi spesso contrastanti. Viene universalmente riconosciuta alla cannabis una validità perlomeno sintomatica nel trattamento di sclerosi multipla, asma e difficoltà respiratorie correlate, cefalea migrante e stati dolorosi severi. In alcuni paesi l'impiego terapeutico è autorizzato anche in numerose forme di artrite, come anticonvulsivante e come antidepressivo.

La potenziale epatotossicità della marijuana ha rappresentato una palestra, o meglio un ring sul quale si

sono combattute aspre tenzoni. A questo proposito devo ricordare le numerose segnalazioni negative provenienti dai massimi dirigenti del NIDA statunitense, con invito a controllare sempre la funzionalità epatica in caso di assunzione continuativa di cannabis e il prospetto dei danni istologici rilevati nel corso di decenni a carico dei parenchimi epatici esaminati. Nel 2008 il gruppo diretto da Norah Terrault pubblicava su *Clinical Gastroenterology and Hepatology* un lavoro nel quale si metteva in risalto la significativa correlazione fra il tasso di fibrosi epatica rilevato in soggetti HCV e HCV/HIV positivi con consumo giornaliero di marijuana significativamente più elevato di quello riscontrato nei controlli rappresentati da individui di pari età, con le stesse infezioni in atto, non consumatori della sostanza. Il Liver Transplant Center dell'Università del Michigan in tempi appena successivi evidenziava, al termine di un'analisi multivariata sui trapiantati di fegato presso il loro centro, come un fattore negativo per la sopravvivenza fosse risultato, accanto al valore del MELD basale anche il consumo di cannabis.

Numerosi paper avevano successivamente evidenziato il ruolo positivo svolto dall'assunzione di marijuana nei pazienti affetti da epatite cronica HCV relata, sottoposti a terapia (l'unica possibile sino al 2015) con PEGIFN plus Ribavirina, per la neutralizzazione di gran parte dei deleteri effetti collaterali con netto miglioramento della compliance.

Di contro nel corso dell'EASL del 2013 un gruppo di ricercatori italiani postulava la matrice biochimica dell'azione epato tossica cannabinoide nelle reazioni a carico di uno specifico recettore individuato nella variante QQ di CB-63.

Di recentissima pubblicazione (Hèzode C et al. 2018) un lavoro che ha visto impegnati un centinaio di gastroenterologi e infettivologi francesi, nel quale l'analisi del follow up ultradecennale di una popolazione di soggetti affetti da ECA HCV relata ha evidenziato una significatività statistica nella riduzione della steatosi presente all'inizio dell'osservazione nel gruppo di pazienti che facevano uso regolare di cannabis, nei confronti dei non consumatori, dovuta all'effetto protettivo della sostanza nei confronti dell'instaurarsi dell'insulino-resistenza.

Se questi dati venissero confermati potrebbe essere proposto l'utilizzo della marijuana quale farmaco anti steatosico proprio quando l'infarcimento grasso del parenchima epatico sembra rappresentare il quadro patologico epatico prevalente nel prossimo futuro.

E. Anfetamine

Numerosi lavori scientifici hanno evidenziato come l'utilizzo di anfetamine (non comprendenti ovviamente l'ecstasy, già singolarmente considerata) non determini generalmente ipertransaminasemia né altre alterazioni a carico dei parametri comunemente intesi come

espressione della funzionalità epatica anche se sono stati segnalati sporadici episodi di severa epatotossicità acuta in corso di overdose da anfetamine somministrate per via endovenosa.

F. Steroidi anabolizzanti

Gli steroidi anabolizzanti, di utilizzo terapeutico medico in caso di mancata produzione da parte di un organismo, sono assunti sempre più comunemente e a dosi sempre crescenti (sono di facile reperibilità sul mercato, spesso sul web) dai cultori di body building con un significativo incremento di danni segnalati a carico del parenchima epatico.

In realtà il testosterone, e così pure i suoi derivati, di per sé non è tossico per il fegato, anzi sino a una ventina di anni or sono veniva largamente utilizzato come adiuvante nella cura della cirrosi epatica. La tossicità attribuita agli steroidi non è correlata alla molecola di base, ma a una alterazione della stessa (l'alchilazione in posizione 17-alfa) presente nella maggior parte dei prodotti in commercio a somministrazione orale e anche in numerose formulazioni iniettabili.

Clinicamente sono segnalati casi di epatotossicità sia acuta sia cronica, tempo e dose dipendenti, caratterizzati da un pressoché costante interessamento biliare. Nella forma acuta si determina una colestasi severa con attiva rigenerazione nodulare con rischio di grave insufficienza epatica; la forma cronica presenta una sintomatologia subdola caratterizzata da sensazioni di nausea, astenia, comparsa di urine ipercromiche e quindi ittero dapprima sclerale e quindi cutaneo franco. Il controllo ematico può, accanto a un incremento del valore della bilirubinemia non rilevare ipertransaminasemia e quindi, in assenza di un'anamnesi correttamente riferita, riuscire di difficile interpretazione per il sanitario esaminante. La sintomatologia diminuisce di intensità sino a sparire in caso di sospensione dell'assunzione degli steroidi, con possibilità di completa restitutio ad integrum del parenchima epatico che, anatomicamente, presenta infiammazione dei canalicoli biliari con necrosi epatica minima.

Se viceversa, anche perché la sintomatologia soggettiva è abbastanza sfumata e non invalidante (ittero lieve), l'assunzione degli steroidi prosegue, il parenchima epatico può presentare in tempi successivi anche abbastanza rapidi una evoluzione in peliosi epatica con rigenerazione nodulare in grado di produrre adenomi e carcinomi epatocellulari.

Il termine di peliosi epatica si riferisce classicamente ad una diagnosi di malattia professionale, possibile complicanza, ad esempio, dell'esposizione protratta ad elevate dosi di vinil cloruro, ma caratterizza altresì il quadro patologico del danno tossico da steroidi anabolizzanti; la diagnosi è istologica, basata sulla evidenza nel fegato di lacune vascolari costituite da sinusoidi dilatati che si trasformano in capillari, forniti di una

membrana fibrosa. Queste lacune vascolari hanno l'aspetto simile a cisti che presentano una ricca proliferazione di cellule di Kupffer, e possono presentare vari gradi di displasia, iperplasia e ipertrofia; la rottura accidentale di queste formazioni può provocare emorragie anche di notevole entità con segnalazione di decessi.

L'approdo all'evoluzione tumorale, segnalata quasi esclusivamente in assuntori almeno decennali di steroidi, generalmente vede come prima tappa la formazione adenomatosa, con formazione successiva di aree carcinomatose e l'approdo quindi in HCC.

Si ritiene che il singolo adenoma, non degenerato, possa recedere spontaneamente interrompendo l'assunzione di steroidi.

G. Sostanze inalanti

L'abuso continuato delle sostanze inalanti oggi più comunemente assunte, sempre tempo e modo dipendente, può danneggiare seriamente il parenchima epatico; il quadro istologicamente rilevato è del tutto simile a quello dell'epatopatia alcolica, tanto che il tetracloruro di carbonio, presente nella maggior parte delle sostanze inalanti, viene da tempo utilizzato nella medicina sperimentale per indurre in animali di laboratorio epatopatie cirrogenera.

Bibliografia di riferimento

Barbaro G, Nava F, Barbarini G, Lucchini A. in: *Management of Medical Disorders associated with drug abuse and addiction*. Nova Science Publishers, New York, 2007

Bugianesi E, Salamone F, Negro F: The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J. Hepatol.* 2012; 56(Suppl 1) S56-S65

Coppola N, Zampino R, Bellini G et al: *Cannabinoid Receptor 2(CB₂) 63 QQ variant is associated with a severe histological activity index in patients with Chronic Hepatitis C*. 2013 Abstract Book of EASL Liver Congress (Poster 447)

Dowling GP, McDonough E, Bost RO: 'Eve' and 'Ecstasy'. *A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA*. *JAMA* 1987; 257: 1615-7.

El-Guabaly N, Carrà G, Galander M in: *Textbook of addiction treatment: international perspectives*. Springer Verlag publishers, Berlin-New York, 2015

Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B and Roger Williams: *Acute liver damage and ecstasy ingestion*. *Gut* 1996; 38: 454-458

Hèzode C, Zafrani E S, Roudot-Thoraval F et al: Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2018 ; 134 : 432-439

Ishida JH, Peters MG... and Terrault NA: *Influence of*

cannabis use on severity of hepatitis disease. *Cin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(1): 69-75

Kunos G, Osei-Hyiaman D, Batkai S et al: Cannabis hurt, heal in cirrhosis. *Nat. Med.* 2006; 12: 608-610

Muniyappa R, Sabie S, Ouwerkerk R et al: *Metabolic effects of Chronic Cannabis Smoking*. *Diabetes Care* 2013 Mar 5

Nelson PK, Mathers BM, Cowie B et al: *Global epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C in people who inject drugs : results of systematic reviews*. *The Lancet* 2011; published online July, 28, 2011

Nordmann S, Vilotich A, Roux P et al: Daily cannabis and reduced risk of steatosis in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus co-infected patients (ANRS CO 13-HEPAVIH). *J. Vir. Hepat.* 2018; 25(2): 171-179

Ranney DN, Acker WB, Al-Holou SN et al: *Marijuana use in potential liver transplant candidates*. *Am J Transplant* 2009; 2: 280-5

Wanless IR; Dore N, Gobinath N et al: *Histopathology of cocaine hepatotoxicity*. *Gastroenterology* 1990; 98: 497-501

Watkins PB: *Role of cytochrome P450 in drug metabolism and hepatotoxicity*. *Semin Liver Diseases* 1990; 10: 235-250

World Health Organization. *Resolution A63/15: Viral Hepatitis*. 63rd World Health Assembly; May 24 2011

Zanini B, Covolo L, Donato F et al: *Effectiveness and tolerability of combination treatment of chronic hepatitis C in illicit drug users: meta-analysis of prospective studies*. *Clin Ther.* 2010;32(13):2139-59

5

REVIEW SUL DISTURBO DA USO DI SOSTANZE

Rosalba Cicalò

Medico Psicoterapeuta, Direttore Ser.D ASSSL Nuoro

La ricerca e l'esperienza clinica ci consentono di individuare come "droghe" tutte quelle sostanze in grado di alterare lo stato psico-fisico delle persone delineando modificazioni della coscienza e dello stato di realtà. Nell'inquadramento diagnostico dei disturbi correlati all'uso di sostanze, si fa oggi riferimento al DSM-5 che rispetto al vecchio DSM-IV non separa la diagnosi di abuso da quella della dipendenza, ma le assembla in un unico "disturbo da uso di sostanze misurato in un continuum da lieve a grave e basato sul numero dei criteri sintomatologici manifestati. Il cambiamento della gravità nel corso del tempo è rilevabile dalle riduzioni o dagli aumenti nella frequenza e/o dalla dose di sostanza utilizzata".

Il mondo delle droghe ha, negli anni, subito un notevole cambiamento sia rispetto al target di interesse che rispetto allo stile e alle modalità di consumo. Negli anni '80-'90 fare uso di sostanze stupefacenti ricalcava un atteggiamento di trasgressione, facilmente le sostanze apparivano in sintonia con una ideologia e l'utilizzo si configurava prevalentemente all'interno di gruppi ben definiti. In quegli anni però il "fenomeno eroina" coinvolse migliaia di giovani tossicodipendenti che pagarono la loro scelta con l'emarginazione e la vita di strada, le infezioni da HIV e HCV e con il diffondersi dell'AIDS. Nel tempo ha cominciato ad abbassarsi l'età di inizio, l'uso di sostanze non ha risparmiato alcun ceto sociale, le droghe sono diventate sempre più facilmente reperibili e sono cambiati anche i luoghi di consumo.

Oltre che in gruppo la "droga" si consuma in solitudine, nel quotidiano e non più in particolari situazioni di gruppo. Aumentata è l'offerta che si estende ad altre sostanze quali cocaina, amfetamine, ecstasy, ipnotici, psicofarmaci spesso associati a mix micidiali insieme all'alcol. I danni legati a tali usi si identificano non solo nel fenomeno della dipendenza/astinenza, ma nei danni psichici e fisici sia in acuto che a medio-lungo termine.

Oggi i forti segnali di cambiamento rispetto ai consumi ed agli stili di ieri si identificano prevalentemente in due aspetti:

- il prevalere, soprattutto tra i giovani, del poliabuso, cioè la tendenza ad assumere contemporaneamente

- più sostanze che hanno diversi meccanismi d'azione e con effetti spesso imprevedibili;
- l'abbassamento dello stato di allerta ed il prevalere di un pericoloso atteggiamento di tolleranza e di "normalizzazione" rispetto all'uso di sostanze.

È sempre più valida l'ipotesi confermata dalle neuroscienze che la dipendenza da sostanze psicoattive e alcuni comportamenti compulsivi (digital addiction, gioco d'azzardo patologico, cyber sex, bulimia nervosa, shopping compulsivo) condividono gli stessi circuiti biologici e psicologici. Tutte le sostanze di abuso agiscono secondo un comune denominatore che è la capacità di provocare effetti gratificanti, andando a stimolare e determinare un aumento della dopamina nelle terminazioni dopaminergiche mesolimbiche (nucleo accumbens), più specificatamente nella shell di quest'ultimo. Tale incremento si traduce soggettivamente in una percezione gratificante che incentiva il riproporre quell'esperienza. Questi meccanismi di gratificazione sono strettamente affini ai comportamenti "gratificanti naturali" che stanno alla base della conservazione della specie: alimentarsi, bere, la sessualità, la relazione madre-neonato.

Ogni sostanza di abuso, nella sua specificità recettoriale (gli oppiacei sui recettori mu, la nicotina sui recettori nicotinici, l'alcol facilitando la trasmissione inibitoria GABA-ergica), induce un'azione neurochimica farmacologicamente diversa, ma è presumibile che tutte portino ad un'unica via finale comune con azione gratificante.

Le droghe esercitano sull'animale così come nell'uomo una potente attrazione per la capacità di sostituirsi ad altri stimoli naturali gratificanti e solo quelle sostanze con queste caratteristiche diventano oggetto di abuso. Sappiamo bene che non esistono casi di abuso di neurolettici, di antidepressivi, di litio in quanto i farmaci non sono in grado di indurre gratificazione. L'azione gratificante indotta da stimoli naturali e stimoli farmacologici si esprime similmente con la liberazione di dopamina, ma ciò accade in modo differente. Gli stimoli naturali gratificanti sono in qualche modo mediati da aspetti sensoriali quali l'appetibilità, la fame, la disponibilità o la deprivazione. Gli stimoli farmacologici indotti dalle sostanze, sembrano avere un'azione più diretta sul nucleo accumbens e quindi nella tossicodipendenza l'incentivo gratificante diventa dominante rispetto agli stimoli gratificanti naturali. Ne consegue che gli stimoli gratificanti correlati alle sostanze d'abuso finiscono per esercitare un controllo pervasivo sul comportamento motivato così da rendere la ricerca, l'uso/abuso della sostanza l'unico scopo esistenziale. L'exasperazione di tale fenomeno è noto come craving, uno stato emozionale/motivazionale caratterizzato da una sensazione oggettiva di bisogno di assumere una sostanza, una sorta di "emergenza appetitiva", in un'unica parola *bramosia* verso la sostanza.

L'instaurarsi della tossicodipendenza è comunque il risultato di un processo che si delinea per fasi:

- fase in cui il soggetto acquisisce attraverso vari meccanismi la capacità di distinguere gli effetti piacevoli da quelli meno piacevoli della sostanza. Prevalde un uso iniziale, ricreativo e voluttuario.
- fase dell'apprendimento incentivo, in cui, inizialmente, il consumo della sostanza è ancora discontinuo e controllato (regulated relapse), ma successivamente il comportamento d'abuso va consolidandosi fino all'incapacità di controllare il craving (compulsive relapse). È la fase in cui la perdita di controllo sulla sostanza è motivata dalle modificazioni neuroplastiche a livello dei circuiti cerebrali. La persona user non distingue più il comportamento adattivo motivazionale degli stimoli naturali da quelli pervasivi delle sostanze.
- Fase dell'estinzione dell'abuso, possibile se il soggetto aderisce ad un efficace intervento terapeutico. Spesso tale fase è contraddistinta o interrotta da una ricaduta. Quest'ultima può essere indotta da un evento di stress, da una situazione di priming, dalla percezione di stimoli ambientali interni od esterni precedentemente associati al consumo di sostanze (persone, luoghi, situazioni).

In sintesi, in tutte le varie forme di dipendenza esiste un processo ciclico che in qualche modo si auto mantiene e che è sostenuto da alcuni meccanismi fondamentali:

- la percezione degli effetti gratificanti acuti
- il craving
- l'ansia anticipatoria (che si sperimenta con l'esaurirsi della sostanza e dunque la preoccupazione per l'astinenza)
- l'astinenza (caratterizzata da un corredo di sintomi spiacevoli di malessere fisico e psichico specifico per ciascuna sostanza e spesso associata a depressione, ansia, disforia).

Sono soprattutto questi ultimi sintomi, percepiti come spiacevoli a riaccendere nuovamente il ciclo attivando la ricerca della sostanza.

L'eventualità che si instauri uno stato di addiction, a seguito del contatto con una o più sostanze additive è condizionata da diversi fattori ambientali (famiglia, disponibilità della sostanza, contesto culturale, gruppo dei pari) e da una vulnerabilità individuale che comprende le caratteristiche personalologiche e psicopatologiche (la presenza di comorbilità psichiatrica), l'età di esordio, il polimorfismo genico (che riguarda i recettori/trasportatori dei neurotrasmettitori) ed ancora, secondo una lettura più moderna, le interferenze epigenetiche.

Relativamente a queste ultime, è ormai noto che il nostro epigenoma (il corredo genetico ereditato) è

modificabile da alcuni fattori in particolare stimoli ambientali come l'esposizione a farmaci e sostanze d'abuso.

Studi su animali di laboratorio hanno evidenziato che la dipendenza da sostanze modifica la morfologia ed il funzionamento di alcuni sistemi neuronali del SNC e determinano modificazioni genetiche del DNA che perdurano nel tempo. Queste modificazioni geniche rappresentano le basi neurobiologiche della dipendenza nei suoi aspetti fisici e psicologici.

Tra gli aspetti clinici che caratterizzano il processo tossicomane osserviamo non solo il discontrollo degli impulsi, ma anche altri quadri di psicopatologia quali ansia, DAP, oscillazioni del tono dell'umore, disturbi di personalità. Questo spiegherebbe come, almeno per una parte dei pazienti, la ricerca della droga possa essere un "tentativo inconscio di autocura" rispetto ai preesistenti disturbi psicopatologici. È molto probabile che l'autosomministrazione di oppiacei avvenga per la loro azione antipanic, antidepressiva o antipsicotica in soggetti affetti da disturbo d'ansia, depressione o DAP. Non solo, ma a volte, l'utilizzo precoce di oppioidi, potrebbe mascherare, coprendolo, l'esordio clinico di una psicosi.

Tutto questo è frequentemente riscontrabile nella casistica clinica dei nostri servizi, laddove possiamo osservare l'effetto stabilizzante della terapia sostitutiva (Metadone o Buprenorfina) in pazienti con precedenti episodi psicotici.

Pertanto qualunque trattamento della tossicodipendenza deve tener conto della presenza di una comorbilità psichiatrica che richiede il ricorso a strategie terapeutiche più complesse e dosaggi farmacologici più elevati.

La maggiore vulnerabilità, insieme agli aspetti di resilienza, fanno sì che il cervello degli adolescenti sia più sensibile alla ricompensa e dunque al piacere più immediato. Con l'approccio alle sostanze, il cervello dell'adolescente, ancora in piena maturazione, va incontro ad alterazione e compromissione dei delicati sistemi neuropsicologici dunque il rischio di sviluppare uno stato di dipendenza è assai più alto. Ed è tanto più alto e determinante quanto maggiore è la carenza di fattori protettivi. Uno sbilanciamento tra fattori di rischio e fattori protettivi crea quel terreno favorevole all'instaurarsi di una maggiore vulnerabilità individuale nel percorso evolutivo dell'adolescente.

Oggi le nuove tecniche di neuroimaging ci consentono di documentare l'assetto strutturale ed il funzionamento cerebrale evidenziando gli effetti acuti e quelli cronici indotti da sostanze. Alle immagini PET è riscontrabile una riduzione dell'attività metabolica cerebrale che corrisponde ad una specifica manifestazione clinica (deficit della memoria o piuttosto un rallentamento dell'attività motoria). Piuttosto si può evidenziare un assottigliamento dello spessore corticale tra i consu-

matori di cannabis, alterazione strutturale che corrisponde clinicamente a ridotta capacità di memorizzazione, della capacità attentiva e di apprendimento. Così come negli abusatori di alcol risulta essere modificata la densità recettoriale per la dopamina a testimoniare una disfunzione dei neuroni cerebrali.

Alla luce di queste riflessioni, appare ancora più chiara la complessità della presa in carico del soggetto tossicodipendente nei nostri Servizi.

Il Ser.D, per le caratteristiche insite dei pazienti, diventa spesso il punto di riferimento per tutti i problemi sanitari. Questo prevede indubbiamente un inquadramento della problematiche non solo tossicologiche, ma una valutazione globale delle condizioni psicologiche e cliniche comprese le problematiche infettivologiche.

Da ciò ne consegue che la complessità trattamentale del paziente tossicodipendente, già di per sé "difficile" dal punto di vista psicosociale, non può prescindere dalla gestione di altri aspetti clinici quali le patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti. Nonostante le azioni di prevenzione infatti, non è in diminuzione tra i nostri utenti l'epidemia di infezione da HCV; i giovani non sono consapevoli di questa epidemia e per di più la contaminazione non è accompagnata da alcun segno clinico. Sebbene tra i tossicodipendenti la via preferenziale di trasmissione dell'HCV sia quella parenterale a causa dello scambio di aghi, siringhe, cotone infetto, piercing e tatuaggi, nell'attualità del mondo delle droghe, si aprono nuovi scenari. Questi ultimi sono strettamente correlati ai cambiamenti degli stili di consumo ed alla tipologia delle sostanze usate.

L'aumento dell'uso di sostanze psicostimolanti (cocaina, amfetamine, Ketamina) non per via venosa, determina una contaminazione per lo più causata da comportamenti ad alto rischio. Tali sostanze inducono infatti un maggior discontrollo degli impulsi con una importante disinibizione comportamentale spesso connotata da attività sessuale promiscua e rapporti sessuali non protetti.

Il fenomeno delle Dipendenze è dunque oggi molto cambiato e diversificato, diversi sono gli stili di consumo e diversa è l'espressione dei disturbi del comportamento in situazioni di addiction. Nuove e vecchie sostanze, vecchi e nuovi stili comportamentali richiedono uno sforzo comune in ambito sanitario ed in ambito sociale al fine di dare risposte adeguate. La formazione continua degli addetti ai lavori, l'investimento in attività di prevenzione, una maggiore informazione e sensibilizzazione degli insegnanti e coinvolgimento dei genitori, veri protagonisti avendo un ruolo chiave nell'educazione e nel processo verso il benessere psicofisico dei nostri adolescenti.

Bibliografia

- DSM-5 Quinta edizione
- Lopez-Sandoz-Larson et al. 2019
- Ashtari M. et al. 2009
- G.Di Chiara, 2005
- G.Di Chiara, 1996
- G.F.Koob, N.D.Volkow,2010
- B.J. Everit et al., 2008
- Volkow et al.,2002
- Otman et al, 2004

LA STORIA DELLA TERAPIA PER LA INFEZIONE DA HCV NEI PAZIENTI DIPENDENTI DA DROGHE

Alfio Lucchini* e Alberto Chiesa**

**psichiatra, direttore Dipartimento gestionale di Salute Mentale e delle Dipendenze*

***epatologo, dirigente medico SerD Vizzolo Predabissi ASST Melegnano e Martesana*

Lo sviluppo dei Servizi per le Tossicodipendenze, ora SerD, data da quasi 40 anni nel nostro paese.

Nate sull'onda della emergenza eroina le equipe multidisciplinari (medici, psicologi, assistenti sociali, educatori professionali, infermieri) si trovarono di fronte allo sviluppo della epidemia da HIV con pochi strumenti a disposizione e molto impegno professionale, umano e sociale.

Il clamore suscitato dalla drammatica esplosione di una nuova devastante patologia, l'AIDS, con elevata mortalità e manifestazioni croniche invalidanti per i malati, condusse non solo al dramma di decine di migliaia di giovani, ma anche all'interesse dei Servizi di cura territoriali a sviluppare attività e pratiche di prevenzione e di riduzione del danno.

Il tema delle malattie sessualmente trasmesse e delle epatiti virali trovava spazio in questo contesto, con importanti esperienze di intervento territoriale.

Se le azioni di screening e di counselling, nonché di riduzione del danno, sono rimaste attive nelle pratiche dei servizi, diversa è stata la sorte delle terapie per AIDS ed Epatite C nei SerT.

Con il consolidarsi di una rete ospedaliera di riferimento per entrambe le patologie l'intervento terapeutico relativo ai soggetti HCV + (più di quello sull'infezione da HIV) ha subito una certa difficoltà ad essere considerato tra le priorità in molti servizi.

Possiamo dire che le incombenze cliniche legate ai nuovi fenomeni di dipendenza, l'emergere della doppia diagnosi psichiatrica in molti pazienti, lo sviluppo numerico massivo delle persone che si presentavano ai SerT (fino ai 300.000 di oggi), abbiano favorito questo iato tra gli specialisti.

I farmaci a disposizione, lontani dall'essere risolutivi, non incoraggiavano una omogenea e valutabile attività nel Paese.

Inoltre, e se ne parlerà in seguito, permanevano remore poco scientifiche al trattamento di, oppure in, molte

fasi proprie della tossicodipendenza.

In alcune zone territoriali la visione del SerT è stata per molto tempo misconosciuta dal punto di vista medico infettivologico.

Ciò non toglie che in alcune realtà, come quella della nostra Azienda Sanitaria, si sia intervenuti con efficacia da sempre, come di seguito accennato.

Diversa nel tempo la evidenza terapeutica dei farmaci per l'AIDS, e quindi l'impegno alla motivazione dei pazienti ad aderire alle terapie.

Non solo, in alcune realtà i SerT si sono attrezzati, anche con vere "battaglie culturali ed istituzionali" per curare nel SerT i pazienti, senza dispersioni delle persone e susseguenti rischi per la salute.

Centinaia di giovani sono stati curati ad esempio in questa Azienda socio sanitaria a cura dei medici dei SerT, con la dovuta supervisione di un centro ospedaliero universitario.

Tornando all'HCV, gli studi disponibili sui SerD indicano, da alcuni anni, fino ad un 60% di HCV+ tra i tossicodipendenti iniettori.

La relazione al Parlamento 2016 sulle politiche antidroga indica un numero di soggetti HCV+ pari a 12.380 su 28.197 testati, quindi il 43,9%.

Nello stesso periodo nei SerD circa 120.000 pazienti presentavano problemi da uso di eroina e 25.000 pazienti avevano uso di cocaina come sostanza primaria.

La stessa relazione al Parlamento 2016 valuta un sommerso pari a 218.000 soggetti eroinomani e 1.100.000 soggetti cocainomani.

La percentuale di comportamenti iniettivi sul totale della popolazione tossicodipendente indica una cifra fino al 70% per uso di eroina o cocaina, considerando la storia dei pazienti e i comportamenti anche saltuari.

Nello stesso periodo avvengono decisioni di sanità pubblica centrali.

Nel 2016 l'Organizzazione mondiale della sanità, ha sancito l'obiettivo di eradicare l'infezione da HCV entro il 2030.

Le problematiche insite in questo ambizioso progetto sono però numerose: da un lato si dovrebbe implementare la capacità diagnostica dall'attuale 5% al 90% ed il conseguente trattamento dall'attuale 1% all'80% e soprattutto superare tali barriere nelle categorie di popolazione a maggiore rischio come i tossicodipendenti per via endovenosa (IVDU) ed i carcerati.

Considerato che generalmente un tossicodipendente acquisisce l'infezione entro i primi 2 anni di attività iniettiva con un tasso di incidenza mille volte superiore a quello della popolazione generale e che il potenziale "super spreading" di ogni soggetto è stimato in circa ulteriori venti infezioni, metà delle quali entro due anni (periodo di massima viremia e stile di vita a

rischio), che gli IVDU si contagiano da giovani e spesso sono affetti da comorbidità (abuso contemporaneo di farmaci ed alcool, coinfezioni) risulta evidente che per ridurre l'impatto in termini di precoce mortalità sia indispensabile agire sulla riduzione della prevalenza dell'infezione (cura della malattia) ma anche sulla riduzione della trasmissione.

Purtroppo è altrettanto noto come storicamente l'approccio terapeutico nei confronti dei soggetti tossicodipendenti sia stato condizionato da ogni tipo di stigma e pregiudizio.

Nel 1997 il Consensus Statement on HCV (NIH) stabiliva che il trattamento di tossicodipendenti attivi fosse da procrastinare fino ad almeno sei mesi dalla sospensione dell'uso di sostanze.

Nel 2002 lo stesso organo decretava che una analisi "caso per caso" dovesse definire la candidatura al trattamento e che una terapia concomitante con farmaco sostitutivo per la dipendenza da oppiacei potesse rappresentare un utile presidio al fine di contenere il rischio di recidiva non rappresentando una controindicazione alla cura.

Nel 2006 una revisione tecnica dell'American Gastroenterological Association preconizzava il bisogno di studi che valutassero i trattamenti anti HCV più sicuri ed efficaci nonché i fattori favorevoli al successo terapeutico compreso l'impatto della terapia con metadone a mantenimento (mancando però sempre la considerazione che anche i cocainomani ed i poliabusatori sono soggetti ad altissimo rischio di infezione).

Nel giugno del 2009 durante la Conferenza di FeDerSerD a Bologna un gruppo di esperti (tossicologi, infettivologi, epatologi, psichiatri, infermieri) presentò un modello di trattamento della epatite - HCV relata nei soggetti tossicodipendenti basato su un approccio multidisciplinare di stretta cooperatività fra le varie figure professionali che venne immediatamente tradotto operativamente in uno studio osservazionale multicentrico su scala nazionale gestito da una CRF elettronica i cui risultati (pubblicati in seguito come poster al Convegno americano dell'American Association for the Study of Liver Disease) mostrarono inequivocabilmente che compliance e risposta virologica sostenuta in oltre il 70% dei soggetti trattati potevano essere garantite grazie ad un approccio multidisciplinare integrato.

Tale modello, unico in Italia e nel mondo perché sostenuto dalla presenza su tutto il territorio nazionale di servizi dedicati alla diagnosi e cura delle tossicodipendenze e delle patologie ad esse correlate (SerD), continua a rappresentare la strategia vincente per le ambiziose finalità prima citate.

Nel frattempo altri ricercatori a livello internazionale stavano muovendo nella stessa direzione come citato

da una metanalisi del 2010 tanto che anche all'interno delle linee guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) del 2011 viene raccomandato un approccio individualizzato supportato da un team di esperti multidisciplinare.

Seguiva nel 2013 un'altra metanalisi dove il numero di pazienti seguiti era quasi triplicato rispetto alla precedente cui hanno fatto eco nel 2014 e successivamente nel 2017 due importanti studi in cui il concetto di linkage to care, peer communication ed integrated model venivano stressati come risorse indispensabili per il successo terapeutico.

Gli sforzi così universalmente profusi nel corso di quasi un ventennio miravano a rendere applicabile un protocollo terapeutico che prevedeva come ossatura fondamentale l'interferone pur se declinato nel tempo in formulazioni differenti ed associato con uno o più compagni di viaggio.

Tale presidio, gravato da importanti effetti collaterali dal punto di vista fisico ma soprattutto psichico, ha rappresentato un ostacolo alla diffusione della cura soprattutto in particolari categorie di pazienti quali i soggetti tossicodipendenti e detenuti come già detto stigmatizzati e negletti agli ambulatori di gastroenterologia e malattie infettive.

Pur avendo partecipato attivamente nei nostri SerT a utilizzare questa opzione terapeutica, con il nostro modello integrato che ha risposto a questa ed a altre esigenze, è solo la rivoluzione terapeutica avvenuta in anni recentissimi con l'introduzione di nuovi regimi Interferon free ad altissima efficacia e bassissimo impatto in termini di effetti collaterali di ogni genere con drastica riduzione dei tempi di cura, che potrà rappresentare la vera svolta nella gestione dell'infezione da HCV.

I DAA (Direct Antiviral Agents) garantiscono percentuali di guarigione di oltre il 95% in mono e coinfezioni (HBV e HIV), sono ottimamente tollerati e la durata media di trattamento si attesta tra le 8 e le 12 settimane.

Inizialmente gravati da costi importanti e per questo soggetti a restrittivi criteri di applicabilità, oggi sono divenuti più accessibili grazie ad illuminate politiche economiche e di sanità pubblica.

Dati recenti inoltre evidenziano come l'incidenza di reinfezione da HCV nei tossicodipendenti guariti dall'infezione sia bassa (da 0,0 a 5,3/100 anni-paziente).

Oggi esistono quindi le condizioni ottimali per poter trattare veramente tutte le categorie di popolazione infetta: lo sforzo sarà solo aumentare la capacità di screening per intercettare la maggior quota di soggetti infetti mirando all'eradicazione del virus con obiettivi

curativi nell'immediato e preventivi nel lungo termine. Altro elemento centrale è la capacità di costruire solidi rapporti ospedale - territorio che permettano un innalzamento in numeri e qualità dell'intervento sia ospedaliero che dei SerD.

Bibliografia

Barriers and facilitators for assessment and treatment of hepatitis C virus infection in the opioid substitution treatment setting: insights from the Ethos study. C.Treolar et al. *Journal of viral hepatitis*, 2014, 21, 560-567

Determinants of hepatitis C virus treatment completion and efficacy in drug users assessed by meta-analysis. R.B.Dimova et al., *CID* 2013;56(6):806-16

Droghe, Comportamenti, Dipendenze. A. Lucchini, FrancoAngeli, Milano, 2014

Effectiveness and tolerability of combination treatment of chronic hepatitis C in illicit drug users: meta analysis of prospective study. B.Zanini et al. *Clinical Therapeutics*; vol.32, n.13,2010

Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: a systematic review. *Int.J Drug Policy*, 2017;47:34-36

Relazione al Parlamento stato tossicodipendenza in Italia - anno 2016 - DPA. Roma, 2017

Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta analysis. *Clin.Infect. Dis.*2016;62 86 9:683-94

Società, Consumi, Dipendenze. A. Lucchini, FrancoAngeli, Milano, 2014.

WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021

7

ATTUALITÀ E LIMITI DELLA EPIDEMIOLOGIA DA HCV IN ITALIA

Pietro Fausto D'Egidio

*Medico Chirurgo Specializzazione in Medicina Interna
Ematologia Generale Immunologia clinica e allergologia
Presidente Nazionale FeDerSerD*

Nel mondo ci sono circa 71 milioni di persone che hanno contratto la infezione con HCV e vivono con una epatite cronica conseguente (2).

La regione del Mediterraneo orientale (ove il tasso di incidenza è di 62,5 per 100.000) e la regione europea (con un tasso di incidenza di 61,8 per 100.000) hanno la più alta prevalenza¹ segnalata di HCV (2), con importanti variazioni nella prevalenza tra e all'interno dei paesi.

Si stima che solo il 20% delle persone infette da HCV, 14 milioni, hanno una diagnosi (2) e che ogni anno 400.000 persone muoiono per complicazioni correlate alla infezione da HCV (2).

Ogni anno, nel mondo, altre 1,75 milioni di persone si ammalano (il tasso di incidenza globale è di 23,7 per 100.000) e la maggior parte di questi hanno contratto la infezione per l'uso non sicuro di siringhe per la assunzione di droghe (2). Una parte, non quantizzabile, di queste nuove infezioni vengono contratte da persone precedentemente guarite dalla infezione da HCV. In Italia si stima che la prevalenza di persone infette da HCV oscilla tra l'1% e il 2%.

Il consumo di sostanze per via iniettiva è oggi responsabile della maggior parte delle nuove infezioni da HCV. Le indagini epidemiologiche sulla infezione da HCV nei soggetti dediti all'uso di droghe per via iniettiva sono, in Italia, poche e quasi sempre riferite e limitate a pochi centri di cura non rappresentativi.

Nel 2012 è stato pubblicato un lavoro dal titolo Hepatitis C Virus Infection Among Drug Addicts in Italy su Journal of Medical Virology 84:1608-1612 (2012) che, ad oggi, rappresenta ancora un punto di riferimento sulla prevalenza della infezione da HCV nei pazienti eroinomani in trattamento nei SerD in Italia. Trattasi infatti di uno studio campionario, osservazionale, multicentrico dove sono stati studiati 543 pazienti con disturbo da uso di eroina in trattamento in 25 SerD selezionati e rappresentativi dei 580 SerD presenti sul territorio nazionale.

I risultati hanno mostrato che il 63,9% dei soggetti era positivo per la presenza di anticorpi anti-HCV con una

pressoché simile prevalenza tra le regioni del nord (61,1%), del centro (65,1%) e del sud (66,3%)

La positività per l'HCV-RNA (≥ 12 UI/ml) è stata rilevata nel 68% dei soggetti anti-HCV positivi, pari al 43,45% della popolazione in studio.

Non sono state rilevate differenze significative rispetto al genere: maschio=64,1%, femmina=63%.

Sono molto significativi invece i tassi di positività rispetto alla età, al livello culturale e alla contemporanea presenza di una patologia psichiatrica.

Età	% Positivi
18-29 aa	40,4
30-39 aa	65,4
40-49 aa	84,0
50+	71,4

Classe di studio	% Positivi
elementare	73,7
media inferiore	67,2
media superiore	55,3
laurea	47,4

Diagnosi psichiatrica	Positivo per presenza HCV
no	61,4
si	75,9

Molto interessante il tempo trascorso dalla prima esposizione all'uso di droga per via endovenosa

Tempo trascorso dal primo uso di droga per via endovenosa	Anti-HCV positivi (n=347)
≤ 5 anni	11 (3,2%)
6 - 10 anni	50 (14,4%)
11 - 20 anni	133 (38,3%)
> 20 anni	153 (44,1%)

Quanti sono i consumatori di droghe per via iniettiva in cura nei SerD in Italia?

Nei SerD non vengono curati solo pazienti dediti all'uso di droghe per via iniettiva; nella maggior parte dei servizi risultano in carico anche utenti per patologia da alcol, tabacco e gioco d'azzardo patologico, nonché utenza per accertamenti e consulenze.

Nel 2016 i SerD rispondenti alla rilevazione annuale (5) sono stati 581, dislocati in 638 sedi ambulatoriali.

Il personale presente nei SerD e dedicato al trattamento dei soggetti tossicodipendenti, ammonta a 7.186 figure professionali, il 75,6% delle quali a tempo pieno.

Il 51,9% delle figure professionali operanti sono medici e infermieri, il 38,5% psicologi, assistenti sociali ed educatori, il resto sono amministrativi e altre figure professionali, con un tasso di personale disponibile ogni

¹ La prevalenza è la proporzione di una popolazione infetta in un dato momento

100.000 residenti compreso tra 8 e 24 unità, dato questo che evidenzia una forte variabilità interregionale. Anche l'offerta dei Servizi pubblici delle Dipendenze presenta una forte variabilità regionale.

Nel corso del 2016 i SerD hanno assistito 143.271 soggetti tossicodipendenti (5), di cui 21.458 nuovi utenti (15%) e i restanti 121.813 già in carico dagli anni precedenti (85%). L'86,3% è di genere maschile, senza differenza tra nuovi e già in carico e il rapporto M/F è pari a 6,3. Gli utenti trattati hanno mediamente 39 anni.

Nel tempo si è assistito a un progressivo e costante invecchiamento della popolazione in cura nei SerD in tutta Italia; vi è un rilevante aumento della percentuale di assistiti con età superiore ai 39 anni, passati dal 7,6% del 1996 al 27,5% del 2006 e al 54,3% del 2016. Parallelamente si è osservata una diminuzione nelle classi di età più giovane.

Gli utenti in cura nei SerD che usano o hanno usato eroina sono 100.448 mentre 49.704 pazienti usano o hanno usato cocaina.

Il 54% dei pazienti trattati per oppiacei associa due o più sostanze secondarie.

Il tempo di "latenza" medio tra il primo consumo e il primo trattamento è di 6 anni.

Nel 2016, 9.086 assistiti presentavano almeno una patologia psichiatrica, pari al 6,3% degli assistiti in trattamento presso i SerD. Il 62,7% è affetto da disturbi della personalità e del comportamento, il 19,9% da sindromi nevrotiche e somatoformi, l'11,2% da schizofrenia e altre psicosi funzionali, il 2,5% da depressione, l'1,5% da mania e disturbi affettivi bipolari, lo 0,7% da demenze e disturbi mentali organici, lo 0,9% da ritardo mentale e i restanti da altri disturbi psichici.

Un quarto della popolazione carceraria (25,9%) è rappresentato da detenuti tossicodipendenti. In totale al 31/12/2016 si contano 14.157 detenuti tossicodipendenti, la quasi totalità di genere maschile (96,2%). Quasi un terzo di essi (32%) è di nazionalità straniera e tra questi il 97% sono di genere maschile.

È importante premettere che la considerevole disomogeneità interregionale nella quota di utenti testati e positivi ai marker per le patologie infettive non permette un'interpretazione univoca dei dati e delle differenze rilevate. Per consentire un confronto è essenziale ottenere una raccolta di dati omogenei. L'estrema variabilità interregionale, inoltre, risente della mancata rilevazione di questo tipo di informazione dovuta a criticità

nella fase di registrazione sui sistemi informatici.

Considerazioni

In cura nei SerD

I pazienti testati per il virus HCV sono una percentuale di tutti i pazienti per i quali i SerD forniscono una prestazione, pur se con percentuali variabili da tipologia a tipologia.

Stimiamo che i SerD abbiano fornito prestazioni a circa 300.000 pazienti nell'anno 2016, comprensivi di pazienti con patologia da alcol, da tabacco da altre sostanze, da dipendenze senza sostanze, oltre a consulenze delle varie amministrazioni e a soggetti segnalati dalle prefetture. Molte di queste patologie non hanno lo stesso tasso di prevalenza della infezione da HCV, comunque minore rispetto ai consumatori di droghe per via endovenosa.

Inoltre molti pazienti positivi già conosciuti per HCV, e magari in cura nei servizi di epatologia, non ripetono annualmente il test nei SerD.

Per questi motivi il dato fornito nella Relazione Parlamento tossicodipendenze 2017 non è indicativo della prevalenza della infezione da HCV nella popolazione italiana dedita all'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa.

Attualmente non in cura nei SerD

Negli anni i SerD hanno curato molti pazienti con uso di droghe per via ev.

Calcoliamo che i 100.000 pazienti che usano o hanno usato eroina nel 2016 e sono stati in cura nei SerD rappresentano tra il 10% e il 15% dei pazienti curati nel tempo. Stimando in via prudenziale che una percentuale pari al 50% di questi ex pazienti si sono trasferiti o sono deceduti possiamo ritenere che un numero compreso tra 300.000 e 500.000 soggetti sono ancora presenti in Italia e presentano un tasso di infezione da HCV e condotte a rischio di trasmissione della infezione stessa che si avvicina alle misure rilevate nella popolazione attiva e attualmente in cura nei SerD.

Mai stati in cura nei SerD

Considerando l'età media dei pazienti in carico ai SerD, la grande rispondenza ai bisogni inespressi di un territorio lì ove si sono aperti ambulatori principalmente dedicati ai giovani, la quantità di sostanze sequestrate dalle forze dell'ordine, viene valutato dagli stakeholders e dalle principali società scientifiche del settore che un numero variabile tra 150.000 e 300.000 pazienti usano sostanze stupefacenti per via iniettiva e non sono mai stati conosciuti dai SerD.

Stima della prevalenza della infezione da HCV con la presenza di antigeni nella popolazione dedita all'uso di sostanze per via endovenosa

	N. soggetti con uso e.v. di droghe	Stima prevalenza HCV	N. soggetti positivi per antigene HCV
In cura nei SerD	100.000	43,45%	43.450
Conosciuti nei SerD ma attualmente non in cura	150.000	25%	37,500
Non conosciuti nei SerD	100.000	25%	25.000
TOTALE			105.950

Possiamo quindi stimare in misura prudentiale, alla luce delle considerazioni appena espresse, che in Italia nella popolazione di consumatori di droghe per via endovenosa ci siano da 95.000 a 115.000 persone che sono infette con la presenza di antigene per HCV.

Questa è la misura del numero di pazienti da curare, nel più breve tempo possibile, per bonificare il serbatoio più pericoloso dal punto di vista epidemiologico per tentare di eradicare la infezione da HCV.

È evidente che i tre gruppi considerati sono soggetti alle possibilità di diagnosi e di terapia in misura molto diversa.

Appare certo che il ruolo degli operatori dei SerD e delle società scientifiche di settore è cruciale e insostituibile per costruire percorsi utili a tal fine.

Bibliografia

1. GLOBAL REPORT ON ACCESS TO HEPATITIS C TREATMENT FOCUS ON OVERCOMING BARRIERS - OCTOBER 2016
2. GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017
3. Hepatitis C Virus Infection Among Drug Addicts in Italy Journal of Medical Virology 84:1608-1612 (2012)
T. Stroffolini,¹ P.F. D'Egidio,² et al.
4. European Drug Report 2017, EMCDDA
5. Relazione Parlamento tossicodipendenze 2017

LA TERAPIA ATTUALE PER L'INFEZIONE DA HCV CON DAAS: EVOLUZIONE FARMACOLOGICA, ARMAMENTARIO TERAPEUTICO, GUIDA ALLA GESTIONE DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Giustino Parruti, Federica Sozio, Ennio Polilli

UOC Malattie Infettive AUSL Pescara

UOC Patologia Clinica AUSL Pescara

Riassunto

Nel presente articolo abbiamo ripercorso in premessa la storia della meravigliosa rivoluzione farmacologica che ha condotto alla praticabilità di un trattamento eradicante per tutti gli infetti, in qualunque condizione clinica e sociale si trovino. Abbiamo poi affrontato l'evoluzione recente dei farmaci ad azione diretta (DAAs) di seconda generazione, e descritto le quattro co-formulazioni che rappresentano le armi "finali" per lo sviluppo della missione impegnativa della lotta finale all'infezione da HCV. Nelle sezioni successive abbiamo affrontato le evidenze che possono supportare al meglio l'affronto delle possibili interazioni farmacologiche limitanti o condizionanti la prescrizione dei DAAs, ed abbiamo infine introdotto una flow-chart che sintetizza al meglio le azioni che attualmente sono opportune e necessarie per la preparazione e la valutazione di ogni singolo infetto al trattamento eradicante.

Una premessa "storica"

La terapia con interferone e ribavirina per l'epatite C è ormai una pagina compiuta della storia della Medicina. Sembra incredibile scriverlo, dopo tanto impegno di medici e farmacisti a migliorarne accettabilità, sicurezza ed efficacia. Due sono stati gli eventi imprescindibili che nei primi anni del nuovo millennio hanno deciso la rivoluzione terapeutica per il virus dell'Epatite C: la caratterizzazione cristallografica dell'intero virus e la disponibilità di linee cellulari su cui testare in modo diretto ex vivo la capacità inibitoria dei nuovi farmaci via via candidati. Per effetto della prima, è stato possibile avviare una metodologia di ricerca farmacologica del tutto innovativa, basata sulla individuazione dei punti cruciali di interazione spaziale tra le porzioni molecolari più conservate del virus, quelle regioni la cui perfetta interazione è essenziale perché il virus

possa continuare a replicare agganciandosi alle strutture cellulari, costituendo il complesso di replicazione, tradurre la sua poliproteina e poi tagliarla esattamente, così riproducendo i suoi costituenti con puntualità. Conoscendo le porzioni strutturali cruciali per tutte queste funzioni sulla scorta dei dati cristallografici, è divenuto possibile individuare molecole sempre più selettivamente capaci di ostruire le "tasche steriche" cruciali, cioè le regioni spaziali più importanti per la coesione molecolare e funzionale delle strutture virali, con molecole sempre meno tossiche per le strutture dell'ospite, cioè molecole scelte tra composti chimici incapaci di interagire con i costituenti cellulari dell'ospite. Queste molecole hanno potuto essere testate molto rapidamente in fase preclinica per effetto della seconda rivoluzione, cioè la tanto attesa disponibilità di linee cellulari capaci di supportare la replicazione di HCV al di fuori di un ospite umano. La combinazione di questi due capisaldi della "reverse pharmacology" – cioè della nuova farmacologia molecolare che può partire dalla esatta conoscenza del bersaglio molecolare da raggiungere e non dalla funzione cellulare da inibire – ha permesso, col supporto del genio di una generazione appassionata di farmacologi, di realizzare la prodigiosa rivoluzione che ha caratterizzato gli anni dal 2010 al 2018. Una rivoluzione talmente straordinaria da essere giunta ad un traguardo insolito in Medicina: la sospensione della ricerca di base in questo settore farmaceutico. Le principali aziende farmaceutiche impegnate nello sviluppo farmacologico in HCV hanno sospeso più o meno contemporaneamente nel 2017 la ricerca di ulteriori molecole, essendo ormai quelle ottenute più che sufficienti per coprire tutti i bisogni di cura per tutti i genotipi di HCV, con tassi di successo che sono incredibilmente prossimi al 100% in prima linea di terapia di trattamento ed al 100% comunque entro la terza linea di terapia. Il tutto ad un prezzo di tossicità trascurabile anche nei sottogruppi di pazienti più complessi, come quelli con trapianto d'organo, insufficienza renale terminale, malattia psichiatrica, multiple comorbidità ed insufficienza epatica con scompenso. Resta ancora qualche difficoltà nel trattamento dei pazienti cirrotici in fase di scompenso epatico, ma la sfida della eradicazione di popolazione del virus che adesso si apre potrà rendere in molti contesti sempre più rara l'evenienza che un'infezione da HCV possa evolvere sino ad uno scompenso epatico tale da non poter essere trattato. O almeno, per tutti quegli Stati che vogliono vantarsi di essere promotori e tutori di una società con più tutele, la sfida oggi è quella di favorire l'accesso dei pazienti, prioritariamente i più fragili, alla disponibilità di nuovi farmaci antivirali per le cure, identificando, caratterizzando ed avviando i pazienti infetti al trattamento. Questa premessa introduce allo spirito di queste note: ripercorrere brevemente la storia recente della terapia con DAAs, giungendo

a profilare gli strumenti, per così dire definitivi, con cui affrontare la scommessa formidabile della prossimità di cura a tutte le popolazioni target, quelle facili e quelle più difficili, ma non per questo meno importanti, da trattare. Tra queste, forse prima tra tutti per l'interesse medico, epidemiologico, culturale e sociale che suscita, quella delle persone che fanno uso di sostanze stupefacenti.

Le caratteristiche dei DAAs

I DAAs possono essere distinti in base alla loro affinità per le proteine virali HCV. Gli Inibitori della Proteasi hanno come target la proteina NS3 della proteasi mentre gli inibitori della polimerasi hanno come target le proteine NS5A o NS5B della polimerasi. Inoltre, possono essere classificati in analoghi nucleotidici (NUC) o non nucleotidici (NNUC) in base alla loro struttura chimica. Dal 2011 i regimi orali di DAAs hanno rapidamente sostituito le terapie basate sull'interferone.

Le molecole di prima generazione, Boceprevir, Telaprevir e Simeprevir, tutti inibitori della proteina NS3 della proteasi, sono stati utilizzati soprattutto insieme al regime basato su interferone e ribavirina, per potenziarne l'efficacia. Pertanto, la loro somministrazione era legata alle restrizioni della scelta dei pazienti da trattare determinate da interferone ± ribavirina, al genotipo di HCV e al loro alto grado di tossicità. I nostri centri hanno dovuto implementare strategie sofisticate per monitorare l'efficacia e la tossicità di questi regimi, che richiedevano un'elevata competenza, una scelta accurata dei pazienti ed una loro adeguata preparazione.

Boceprevir, Telaprevir e Simeprevir sono stati utilizzati per trattare una significativa quota di pazienti con bisogno urgente di cure, ma non avrebbero mai potuto sostenere una strategia di eradicazione, così come invece si può realisticamente ipotizzare con l'utilizzo dei farmaci di ultima generazione. Boceprevir, Telaprevir e Simeprevir non sono più prescrivibili, sia a causa del loro profilo di tossicità, sia per la disponibilità dei presidi antivirali molto più innovativi che oggi possiamo offrire ai nostri pazienti.

Le attuali combinazioni DAAs di seconda generazione disponibili sono arrivate all'inizio del 2015 e per la prima volta è stato possibile prescrivere una combinazione di 2 - 3 DAAs con o senza ribavirina (RBV), senza dover ricorrere alla somministrazione di Interferone (terapie interferon - free). Queste combinazioni possono essere in generale suddivise in 2 gruppi, i regimi includenti o meno un farmaco anti NS5B. Infatti il Sofosbuvir, primo potente farmaco di nuova generazione con attività nanomolare sulla polimerasi dell'HCV ed efficace su tutti i genotipi, è stato il cardine in quell'anno della maggior parte dei regimi senza interferone. La potenza e la sicurezza di Sofosbuvir, unico NUC

rivolto ad NS5B disponibile in commercio, lo rendono un'arma perfetta, utilizzabile anche nell'attuale arsenale terapeutico contro HCV, associato ad un inibitore PI o NS5A. I regimi senza Sofosbuvir includono invece la combinazione di due DAAs di seconda generazione, un PI + inibitore di NS5A.

Subito dopo Sofosbuvir, la scena terapeutica è stata sostenuta da una combinazione di 3 DAAs (PI, Inibitore di NS5A e NS5B NNUC), la cosiddetta combinazione "3D", che comprendeva Paritepravir e Dasabuvir, potenziati da Ritonavir - che aumenta le concentrazioni degli altri farmaci inibendone il metabolismo. Il suo meccanismo di azione, che aumenta le concentrazioni di molti farmaci oltre a quelli somministrati per HCV, rappresenta una limitazione che complica il trattamento dell'HCV, inducendo interazioni tra altri farmaci comunemente usati. Sebbene questa combinazione di tre farmaci offrisse tassi elevati di cura virologica (SVR), i pazienti richiedevano comunque una gestione esperta e programmi personalizzati in base alle caratteristiche cliniche. Tale trattamento è stato efficace, inoltre, solo per pazienti con genotipo 1 e 4. Anche la combinazione "3D" ci ha lasciato alla fine del 2017, sostituita da una più efficiente e potente di farmaci dello stesso produttore, Glecaprevir e Pibrentasvir, una duplice associazione pangenetipica che non ha necessita del potenziatore Ritonavir, essendo attiva a concentrazioni picomolari intracellulari sulle molecole bersaglio in HCV, con tossicità intrinseca limitatissima.

Il successivo passo verso la plausibilità di strategie volte addirittura all'eradicazione di HCV, arriva dalla diffusione delle coformulazioni, cioè singole pillole che contengono un intero regime, più facili da assumere, in grado di superare la maggior parte degli ostacoli legati all'aderenza, prese una volta al giorno, senza restrizioni alimentari, ben tollerate ed, ovviamente, con un rischio minimo di interazioni farmacologiche.

Anche la prima coformulazione di Harvoni®, la prima di Gilead, è stata superata dalla più potente combinazione denominata Eplclusa®, in cui - accanto al "longevo" Sofosbuvir - il Ledipasvir è stato sostituito dal Velpatasvir, Inibitore NS5A pangenetipico come il Sofosbuvir, che mostra attività antivirale anche su virus mutati all'avvio o selezionati dopo fallimento.

Attuale scenario ed armamentario terapeutico

Attualmente pertanto sono disponibili 4 combinazioni a dose fissa che coprono sostanzialmente tutte le possibili esigenze di trattamento:

1. Zepatier® (Grazoprevir-Elbasvir), combinazione di un inibitore NS3 di nuova generazione con un inibitore NS5A, molto sicuro, potente e con interazioni farmaco-farmaco molto limitate. Tale trattamento è intrinsecamente limitato a pazienti con genotipo 1, 1a o 1b di

HCV, con trattamenti da 12 a 16 settimane con o senza l'aggiunta di ribavirina, con percentuali di successo molto vicine al 100%. Grazoprevir/Elbasvir è stato il primo regime autorizzato per il trattamento dei genotipi HCV 1 e 4 in individui con severa riduzione della funzione renale, compresi quelli in emodialisi.

2. Epclusa® (Sofosbuvir-Velpatasvir), la prima combinazione in singola pillola e singola somministrazione rilasciata, senza significative restrizioni alimentari, pangenotipica e utilizzabile anche in presenza di cariche virali di HCV elevate senza ribavirina, per tre mesi in pazienti non cirrotici. Le percentuali di successo si avvicinano al 100% per tutti i genotipi. La maggior parte dei pazienti cirrotici compensati può essere trattata allo stesso modo e per la stessa durata, ad eccezione dei pazienti con genotipo 3, in cui è raccomandata l'aggiunta di ribavirina. Restrizioni e cautela sono necessarie solo per i pazienti con grave insufficienza renale. Sofosbuvir inibisce in modo competitivo la polimerasi NS5B, impedendo così la replicazione virale. Velpatasvir è un inibitore della proteasi NS5A HCV con basso rischio di interazioni farmacologiche. L'inibizione della proteina NS5A interrompe la replicazione dell'HCV, l'assemblaggio e probabilmente il rilascio virale.

3. Maviret® (Glecaprevir e Pibrentasvir), combinazione pangenotipica contenente una proteasi NS3 e un inibitore NS5A, estremamente potente e ben tollerato in tutti i pazienti senza malattia epatica avanzata, da assumere per sole 8 settimane senza ribavirina, con o senza cibo; è una combinazione priva di interazione rilevanti. L'effetto inibitorio di entrambe le molecole sul complesso di replicazione dell'HCV è talmente elevato che probabilmente questa combinazione presenta la più alta forgivness in caso di dosi mancate nei pazienti con aderenza subottimale. Le percentuali di successo sono davvero vicine al 100% per tutti i genotipi. È necessaria una durata del trattamento più lunga in pazienti con malattia epatica avanzata, con percentuali di successo comunque sovrapponibili. Una limitazione modesta è la necessità di assumere 3 pillole insieme una volta al giorno per assumere la dose giornaliera della combinazione.

4. Vosevi® (sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir), regime compatto, costituito da Sofosbuvir 400 mg, Velpatasvir 100 mg e da un inibitore della proteasi HCV di seconda generazione, Voxilaprevir 100 mg, che ha dimostrato anche su pazienti falliti a DAAs percentuali di successo >95% con un trattamento di 12 settimane. Vosevi è stato autorizzato per il ri-trattamento di paziente con precedenti fallimenti a DAAs, indipendentemente dal livello di malattia epatica. La tossicità dimostrata è estremamente bassa anche in pazienti

con cirrosi compensata. Voxilaprevir è un nuovo inibitore della proteasi NS3 / 4°, macrociclico, che presenta un'eccellente attività in tutti i genotipi dell'HCV e contro la maggior parte dei ceppi virali con mutazioni selezionate in precedenti trattamenti. Sebbene sia efficace in sole 8 settimane in pazienti naïve senza malattia epatica avanzata, al momento sarà rimborsato solo per il ri-trattamento dei pazienti falliti ad un precedente trattamento con una delle combinazioni a due farmaci.

Le variabili pre-trattamento che devono essere determinate preventivamente includono la genotipizzazione dell'HCV, la stadiazione della malattia epatica, la valutazione della funzionalità epatica e renale, l'eventuale precedente storia di trattamenti per HCV e le potenziali interazioni tra farmaci i farmaci antivirali prescritti ed altri eventualmente assunti dal candidato al trattamento. Nessuno dei regimi correntemente approvati può essere somministrato di routine senza tali valutazioni preliminari, poiché l'effetto di Zepatier è limitato dal genotipo, mentre altri principi farmacologici sono meno sicuri ed efficaci nei pazienti con cirrosi scompensata; inoltre qualsiasi regime contenente Sofosbuvir deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione importante della funzionalità renale, per il rischio di accumulo del metabolita. Sofosbuvir, infine, richiede cautela nei pazienti che assumono amiodarone, per il rischio di bradichardia grave, talora fatale. L'assorbimento di Velpatasvir diminuisce con l'aumentare del pH gastrico, pertanto è raccomandato evitare uso di inibitori della pompa protonica e l'uso di altri antiacidi durante il trattamento. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Sofosbuvir-Velpatasvir in caso di insufficienza renale o epatica moderata, ma Sofosbuvir è controindicato nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml / min. La valutazione delle interazioni farmacologiche mediate dal trasportatore e del citocromo P450 e, in misura minore, di P-gp e CYP3A, ha rivelato che l'OATP epatico svolge un ruolo importante nella farmacocinetica di Voxilaprevir. Voxilaprevir può essere co-somministrato con inibitori di CYP3A o 2C8 senza modifica della dose, mentre è necessaria cautela quando co-somministrato con potenti inibitori della P-gp. Infine, Voxilaprevir non deve essere somministrato con potenti inibitori di OATP epatici o induttori potenti o moderati di CYP e P-gp.

La fase attuativa del trattamento

Nel nuovo scenario inaugurato nel 2018, gli specialisti organizzano percorsi semplificati di valutazione e trattamento. Gli anni a venire vedranno se siamo davvero in grado di offrire una possibilità concreta per il test ed il trattamento per tutti coloro che ne hanno bisogno, con una forte implicazione in questo sforzo di centri e professionisti non specializzati, creando una

rete tra gli specialisti infettivologi e gastroenterologi e tutti coloro che sono più coinvolti nella cura integrale delle popolazioni fragili, come nel caso delle persone che fanno uso di droghe.

L'associazione Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) semplificherà molto la valutazione pre-trattamento, eliminando eventualmente la necessità di una valutazione della funzionalità renale e dei test genotipici. D'altra parte, una valutazione precisa dello stadio della fibrosi e della funzionalità epatica rimarrà essenziale prima della somministrazione di G/P, per la diversa durata del trattamento prevista per i pazienti cirrotici. Glecaprevir/Pibrentasvir non sarà impiegato in pazienti con cirrosi scompensata, per gli effetti collaterali significativi potenziali da PI in questo tipo di pazienti, con una significativa riduzione della capacità epatica

di metabolismo dei due costituenti. Inoltre, dal momento che la via del Citocromo CYP3A4, un sistema molto centrale nel metabolismo di numerosi farmaci, metabolizza ampiamente i PI, alcune interazioni farmaco-farmaco sono prevedibili in pazienti con concomitanti comorbidità. Quindi G / P è fornirà un regime pangenetipico sicuro ed efficace, senza effetti collaterali, anche in pazienti con insufficienza renale cronica severa, compresi quelli sottoposti ad emodialisi. La principale via di escrezione, infatti, per entrambi gli agenti è bilio-fecale, con lo 0,7% e lo 0% delle dosi rispettive escrete per via renale. Glecaprevir è parzialmente metabolizzato dal citocromo P450 (CYP) 3A4; il Pibrentasvir non ne subisce il metabolismo. Il metabolismo e la conseguente esposizione tissutale ai due principi aumenta molto in corso di cirrosi avanzata, pertanto la stadiazione del danno epatico risulta diri-

Tabella 1 – Farmaci FDB (Fixed drug combinations)

Indicazioni	Glecaprevir/Pibrentasvir (Mavyret)	Sofosbuvir/Valpatasir (Eplclusa)	Sofosbuvir/Valpatasir/Voxilaprevir (Vosevi)
Infezione da HCV cronica genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 in assenza di cirrosi o con cirrosi compensata	X ^a	X	
Infezione da HCV cronica genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con cirrosi scompensata in combinazione con ribavirin		X	
Infezione da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 in assenza di cirrosi o con cirrosi compensata in pazienti precedentemente trattati con interferone, peginterferone, ribavirin, e/o sofosbuvir, ma non con un inibitore della proteasi NS3/4A o un inibitore NSSA	b		
Infezione da HCV genotipo 1 senza cirrosi o con cirrosi compensata in pazienti precedentemente trattati con un inibitore HCV NSSA o con un inibitore della proteasi NS3/4A ma non con entrambi	X		
Infezione da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 in assenza di cirrosi o con cirrosi compensata in pazienti precedentemente trattati con peginterferone alfa-ribavirin con o senza un inibitore della proteasi NS3/4A		b	
Infezione da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con cirrosi decompensata in combinazione con ribavirin in pazienti precedentemente trattati con peginterferone alfa-ribavirin con o senza un inibitore della proteasi NS3/4A		b	
Infezione da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 senza cirrosi o con cirrosi compensata in pazienti precedentemente trattati con un inibitore HCV NSSA			X
Infezione da HCV genotipo 1a o 3 in assenza di cirrosi o con cirrosi compensata e precedentemente trattata con sofosbuvir senza un inibitore NSSA			X

mente. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di G / P negli anziani (65 - 88 anni di età) inclusi negli studi clinici. Le 8 settimane di trattamento con Maviret® sono state validate ed autorizzate in tutti i genotipi noti di HCV, dall' 1 al 6 senza cirrosi, naïve o precedentemente trat-

tati senza Sofosbuvir, con un tasso di SVR del 99%. Nei soggetti con genotipi HCV 1 - 6 senza cirrosi o con cirrosi compensata, naïve a terapia antivirale e con stadi severi di IRC, 12 settimane di trattamento hanno permesso una SVR del 98%.

Tabella 2 – Opzioni di trattamento per i pazienti con coinfezione HIV/HCV

Tabella 2 Opzioni di trattamento del virus dell'Epatite C in persone coinfezate HCV/HIV				
Opzioni di trattamento con IFN-free				
HCV GT	Regime di trattamento	Durata trattamento e utilizzo di RBV		
		No cirrosi	Cirrosi compensata	
			Cirrosi decompensata CT classe B/C	
1 e 4	SOF + SMP ± RBV	Solo GT 4: 12 settimane con RBV o 24 settimane senza RBV		
	SOF/LDV ± RBV	8 settimane senza RBV* o 12 settimane ± RBV [‡]	12 settimane con RBV [§]	
	SOF + DCV ± RBV	12 settimane ± RBV	12 settimane con RBV [§]	
	SOF/VEL	12 settimane	12 settimane con RBV	
	SOF/VEL/VOX	8 settimane	12 settimane	Non raccomandata
	OBV/PTV/ r + DSV	8- 12 settimane in GT 1b	12 settimane in GT 1b	Non raccomandata
	OBV/PTV/ r + DSV + RBV	12 settimane in GT 1a	24 settimane in GT 1a	Non raccomandata
	OBV/PTV/r + RBV	12 settimane in GT 4		Non raccomandata
	EBR/GZR	12 settimane		Non raccomandata
	GLE/PIB	8 settimane	12 settimane	Non raccomandata
2	SOF + DCV	12 settimane	12 settimane con RBV	
	SOF/VEL	12 settimane	12 settimane con RBV	
	SOF/VEL/VOX	8 settimane	12 settimane	Non raccomandata
	GLE/PIB	8 settimane	12 settimane	Non raccomandata
3	SOF + DCV ± RBV	12 settimane ± RBV o 24 settimane senza RBV	24 settimane con RBV	
	SOF/VEL ± RBV	12 settimane ± RBV o 24 settimane senza RBV	24 settimane con RBV	
	SOF/VEL/VOX	8 settimane	Non raccomandata	
	GLE/PIB	8 settimane	12 settimane ^{§§}	Non raccomandata
5 e 6	SOF/LDV ± RBV	12 settimane ± RBV o 24 settimane senza RBV	12 settimane con RBV [§]	
	SOF + DCV ± RBV	12 settimane ± RBV o 24 settimane senza RBV	12 settimane con RBV [§]	
	SOF/VEL	12 settimane	12 settimane con RBV	
	SOF/VEL/VOX	8 settimane	12 settimane	Non raccomandata
	GLE/PIB	8 settimane	12 settimane	Non raccomandata

Tutti i DAA di seconda generazione hanno tassi SVR molto elevati e buoni profili di sicurezza, barriere di resistenza più elevate e sono più convenienti in questa fase anche sotto il profilo economico. I dati del mondo reale, cioè quelli relativi alla efficacia ed alla tollerabilità raccolti sul campo, dopo la conclusione degli studi registrativi per tutti i genotipi supportano alti tassi di risposta virologica sostenuta in linea con quelli degli studi registrativi.

Trattamento del Genotipo 3

I pazienti con genotipo 3 rimangono una popolazione più difficile da curare rispetto ad altri genotipi. Le opzioni terapeutiche più efficaci in questi pazienti sono Sofosbuvir/Velpatasvir e Glecaprevir/Pibrentasvir. L'efficacia delle combinazioni disponibili comunque ormai è tale che mancano ancora dati per valutare le esigue differenze di efficacia tra i regimi disponibili per il genotipo 3. La principale caratteristica dei

pazienti con Genotipo 3 è che in generale hanno un tasso di progressione verso la fibrosi epatica più rapido e pertanto più spesso vengono diagnosticati in uno stadio avanzato di progressione della malattia epatica. Ne consegue che in questi pazienti, discretamente rappresentati presso i nostri SerD, sarà più spesso necessario, rispetto ai pazienti con altri genotipi, continuare ad utilizzare la ribavirina. Alcuni studi suggerirebbero che nella vita reale, a fronte della tossicità e perdita di maneggevolezza comportata, l'aggiunta della ribavirina in realtà finisce per determinare un beneficio aggiuntivo solo modesto. Circa due anni fa, in un programma francese di accesso precoce comprendente 333 pazienti con infezione da genotipo 3, l'aggiunta di ribavirina al trattamento con Sofosbuvir e Daclatasvir per 24 settimane non ha fornito alcun beneficio aggiuntivo. Molti altri dati del mondo reale suggeriscono questa tendenza; nei pazienti assistiti presso i SerD potrà pertanto essere valutata l'ipotesi di escludere comunque la ribavirina in tutti i casi in cui la complicazione del trattamento possa avere un potenziale impatto negativo superiore all'incerto beneficio offerto. Infatti, un'ampia meta-analisi Le stesse linee guida EASL raccomandano cautela nell'uso della ribavirina, ma questo è ancora un oggetto di ampio dibattito.

Le combinazioni DAA sono ben tollerate in ambito clinico. I risultati preliminari del registro nazionale del trattamento dell'epatite C con DAA hanno mostrato un'incidenza globale di eventi avversi che hanno portato alla modifica e / o alla sospensione del trattamento nel in meno del 5% dei pazienti più complessi. Nel registro tedesco dell'epatite C, eventi avversi gravi sono stati riportati solo nel 2% dei pazienti e sospensioni del trattamento solo nell'1,5%. I risultati di uno studio di coorte spagnolo hanno riportato risultati sovrapponibili. Sarà un importante compito dei professionisti impegnati nel campo del trattamento dei pazienti con Dipendenze valutare in uno specifico registro se per questa popolazione, al di là dei dati raccolti sui pazienti con uso di sostanze inclusi negli studi clinici registrativi, quali siano i tassi reali di tossicità ed interruzione, e se le strategie di intensificazione con ribavirina debbano essere riviste in corso d'opera alla luce di dati di impiego su larga scala.

Interazioni farmacologiche

La maggior parte dei DAA sono metabolizzati dagli enzimi epatici e hanno la capacità di influenzare gli enzimi del citocromo P450 (CYP). Inoltre, i DAA sono sia substrati che inibitori dei trasportatori di farmaci, il che rende i DAA possibili vittime o autori di interazioni tra farmaci (DDI). Vi è un'alta prevalenza di malattie mentali come depressione o psicosi in pazienti con infezione da HCV; pertanto, i farmaci psicoattivi sono frequentemente co-somministrati con DAA. La

maggior parte di questi farmaci psicoattivi sono anche metabolizzati dagli enzimi CYP, ma sono disponibili solo poche informazioni sulle DDI tra farmaci psicoattivi e DAA. In uno studio recentemente pubblicato, il 16% dei pazienti con infezione da HCV era in trattamento con antidepressivi e il 10% con antipsicotici. Ciò corrisponde ai dati di un sondaggio nazionale olandese in cui le benzodiazepine, i farmaci usati per il trattamento della dipendenza da oppiacei e gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) erano tra i farmaci più frequentemente utilizzati da pazienti cronici con infezione da HCV. L'uso di antipsicotici e antidepressivi durante la terapia DAA aumenta il rischio di interazioni farmaco-farmaco (DDI). Sia i DAA che gli agenti psicoattivi sono metabolizzati nel fegato e hanno la capacità di influenzare le attività di vari enzimi (Citocromo P450 e trasportatori di farmaci come la glicoproteina P [P-gp]). Ciò rende i DAA e gli agenti psicoattivi possibili vittime, cioè oggetto di DDI, ed anche perpetratori, cioè causa di DDI che potrebbero influenzare negativamente gli esiti del trattamento come conseguenza di effetti avversi (aumento delle concentrazioni plasmatiche) o fallimento del trattamento (diminuzione concentrazioni plasmatiche). Per interpretare le DDI tra DAA e agenti psicoattivi è importante avere una conoscenza sufficiente dei loro indici terapeutici. Le benzodiazepine, gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli antipsicotici hanno uno stretto indice terapeutico, mentre gli SSRI hanno un ampio indice terapeutico. Generalmente, i farmaci con range terapeutico limitato hanno maggiori probabilità di avere DDI clinicamente rilevanti rispetto ai farmaci con ampi intervalli terapeutici. I DAA hanno per fortuna dalla loro parte un ampio range terapeutico, ricercato nella selezione delle molecole di ultima generazione, perché fossero meno suscettibili agli effetti di un aumento o diminuzione delle loro concentrazioni plasmatiche derivanti dalle DDI. In casi estremi, soprattutto nel caso di un abuso farmacologico non controllato e non dichiarato dal paziente, le DDI potrebbero divenire tali da avere un impatto rilevante sulle concentrazioni farmacologiche dei DAA, fino a vanificarne l'efficacia terapeutica. Una ridotta concentrazione plasmatica di DAA può peraltro creare un potenziale rischio di selezione di ceppi virali resistenti. La maggior parte degli agenti psicoattivi non inibisce o induce fortemente il CYP3A4 e, quindi, non ci aspettiamo che i DAA possano divenire vittime degli agenti psicoattivi, per lo meno nella stragrande maggioranza dei pazienti trattati. Una particolare eccezione va fatta per l'erba di San Giovanni, meglio nota come Ipericum, assunta molto spesso dai pazienti nella percezione di far uso di un semplice decotto come la camomilla. Essa invece è un agente psicoattivo potente induttore del citocromo CYP3A4. I DAA inibiscono vari trasportatori di droghe in fase di efflusso cellulare, come la P-gp e

la proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP, come meglio illustrato nelle tabelle. Poche davvero sono le informazioni disponibili sulle DDI tra agenti psicoattivi e trasportatori di farmaci. Tuttavia, è noto che Amitriptilina e Risperidone sono substrati di P-gp, e pertanto l'inibizione di questi trasportatori da parte dei DAAs può aumentare le concentrazioni di farmaco attivo, anche nel comparto cerebrospinale.

In generale, però, gli agenti psicoattivi sono più spesso vittime di DDI. Ad esempio, le benzodiazepine hanno un'influenza limitata sugli enzimi e sui trasportatori che metabolizzano farmaci.

Diversi antipsicotici hanno il potenziale di inibire il citocromo CYP2D6. Tuttavia, i DAA attualmente disponibili non sono metabolizzati dal CYP2D6 e pertanto non sono previste DDI attraverso questa via. È un dato di fatto, comunque, che i meccanismi coinvolti nel

metabolismo e nel trasporto di queste classi farmacologiche sono molteplici. La previsione del loro effetto finale, specie in pazienti che assumano combinazioni personalizzate di multipli farmaci psicoattivi, è pertanto pressochè impossibile. Per questa ragione, una sfida particolarmente importante e complessa nel trattamento antivirale per HCV delle persone che fanno uso di sostanze sarà quella di un setting assistenziale molto "inclusivo", cioè attento ad avere una particolare attenzione a leggere le evoluzioni cliniche ed ascoltare le lagnanze dei pazienti avviati proattivamente al trattamento. Solo in questa maniera, nel tempo e sul campo, potrà essere disegnata una più dettagliata mappa delle possibili anche se rare DDI, riportandole accuratamente mediante gli strumenti messi a disposizione dall'AIFA per la loro centralizzazione e la loro collegiale valutazione.

Tabella 3 – Raccomandazioni per la cosomministrazione

Atazanavir	Aumentati livelli di GLE/PIB, la cosomministrazione è controindicata
Ciclosporina	Aumentati livelli di GLE/PIB, la cosomministrazione non è raccomandata con dosi di ciclosporina > 100 mg/die
Carbamazepina	
Efavirenz	Diminuiti livelli di GLE/PIB, la cosomministrazione è controindicata
Erba di San Giovanni	..
Dabigatran	Aumentati livelli di dabigatran etesilato
Digossina	Aumentati livelli di digoxin level, monitorarne i livelli
Etinilestradiolo	La Cosomministrazione può aumentare il rischio di incrementi di ALTe pertanto non è raccomandato
Darunavir	
Lopinavir	Aumentati livelli di GLE/PIB, la cosomministrazione non è raccomandata
Ritonavir	.
	Aumentati livelli di statine, la cosomministrazione può aumentare il rischio di miopatia.
Statine	Raccomandazioni sono specifiche per ogni statina: atorvastatina, lovastatina e simvastatina non sono raccomandate. La dose di pravastatin deve essere ridotta del 50% quando cosomministrata.
	La rosuvastatina può essere somministrata alla dose massima di 10 mg/die

Tabella 4 – Interazioni farmaco – farmaco per Glecaprevir/Pibrentasvir

Associazione farmaci	Effetto sulla concentrazione	Commenti clinici
Antiarritmici Digossina	↑ Digossina	Misurare la concentrazione di digossina sierica prima di iniziare glecaprevir/pibrentasvir. Ridurre le concentrazioni di digossina diminuendo la dose approssimativamente del 50% o modificando la frequenza di dosaggio e continuare a monitorare
Anticoagulanti Degibatran etexilate	↑ Degibatran	Se glecaprevir/pibrentasvir e degibatran etexilate sono co-somministrati, far riferimento all'informazione di prescrizione per le modifiche del dosaggio di dabigatran etexilate in combinazione con inibitori P-gp in caso di insufficienza renale
Anticonvulsivi Carbamazepina	↓Glecaprevir ↓Pibrentasvir	La co-somministrazione può portare a riduzione dell' effetto terapeutico di glecaprevir/pibrentasvir e non è raccomandata
Antimicrobatterici Rifampicina	↓Glecaprevir ↓Pibrentasvir	La co-somministrazione è controindicata a causa di potenziale perdita dell'effetto terapeutico
Prodotti contenenti etinilestradiolo Medicinali contenenti estradiolo come contraccettivi orali combinati	↔Glecaprevir ↔Pibrentasvir	La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir può accrescere il rischio di aumento di ALT e non è raccomandata
Prodotti erboristici Ipérico	↓Glecaprevir ↓Pibrentasvir	La co-somministrazione può portare a riduzione dell' effetto terapeutico di glecaprevir/pibrentasvir e non è raccomandata
Agenti antivirali HIV Atazanavir	↑Glecaprevir ↑Pibrentasvir	La co-somministrazione è controindicata a causa dell'elevato rischio di aumento di ALT
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑Glecaprevir ↑Pibrentasvir	La co-somministrazione non è raccomandata
Efavirenz	↓Glecaprevir ↓Pibrentasvir	La co-somministrazione può causare la riduzione dell' effetto terapeutico di glecaprevir/pibrentasvir e non è raccomandata
Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	↑ Atorvastatin ↑Lovastatin ↑Simvastatin	La co-somministrazione può aumentare la concentrazione di atorvastatin, lovastatin e simvastatin. Concentrazioni aumentate di statine può accrescere il rischio di miopatia, incluso rhabdomiolisi. La co-somministrazione con queste statine non è raccomandata.
Pravastatin	↑Pravastatin	La co-somministrazione può aumentare la concentrazione di pravastatin. Concentrazione aumentate di statine può accrescere il rischio di miopatia, incluso rhabdomiolisi. Ridurre la dose di pravastatin del 50% quando co-somministrato con glecaprevir/pibrentasvir.
Rosuvastatin	↑Rosuvastatin	La co-somministrazione può significativamente aumentare la concentrazione di rosuvastatin. Concentrazioni aumentate di statine può accrescere il rischio di miopatia, incluso rhabdomiolisi. Rosuvastatin può essere somministrato con glecaprevir/pibrentasvir ad un dosaggio che non superi i 10 mg.
Fluvastatin Pitavastatin	↑Fluvastatin ↑Pitavastatin	La co-somministrazione può aumentare la concentrazione di fluvastatin e pitavastatin. Concentrazioni aumentate di statine può accrescere il rischio di miopatia, incluso rhabdomiolisi. Usare il dosaggio approvato più basso di fluvastatin o pitavastatin. Se sono necessarie dosi più alte, usare il dosaggio di statine necessario più basso basato su una valutazione rischio/beneficio.
Immunosoppressori Ciclosporina	↑Glecaprevir ↑Pibrentasvir	La somministrazione di Glecaprevir/pibrentasvir non è raccomandato per uso in pazienti che richiedono dosaggi costanti di ciclosporina maggiori di 100 mg al giorno

Fondamentale sarà che tutti i farmaci usati siano accuratamente e ripetutamente valutati e discussi con i nostri pazienti non solo all'inizio ma anche nel corso del trattamento. Solo un counselling particolarmente vigile potrà metterci in sicurezza nella fase della implementazione di una campagna per il trattamento universale delle persone che fanno uso di sostanze. Essenziale comunque sarà che non solo i medici prescrittori ma anche tutti gli altri professionali coinvolti nei programmi di assistenza attiva siano pienamente consapevoli delle possibili interazioni farmacologiche in questa classe pazienti e delle loro potenziali conseguenze. Lo scenario ideale di una assistenza proattiva richiede che tanto i medici quanto gli altri professionisti coinvolti contattino tempestivamente i farmacisti od i farmacologi disponibili on line od in Azienda per un tempestivo supporto nella gestione di qualsiasi interazione possa appalesarsi o essere anche solo sospettata nel corso del trattamento antivirale di HCV.

La somministrazione dei farmaci sostitutivi degli oppiacei

La combinazione di Glecaprevir e Pibrentasvir è stata sviluppata come trattamento per tutti i genotipi di HCV. La farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza e la tollerabilità del metadone, della buprenorfina e del naloxone co-somministrati con questa combinazione in soggetti HCV-negativi in terapia di mantenimento con oppioidi stabile sono state studiate sin dalla fase 1 di sviluppo di queste molecole. I soggetti che hanno ricevuto metadone o buprenorfina-naloxone una volta al giorno (QD) in combinazione con glecaprevir e pibrentasvir hanno mostrato esposizioni normalizzate simili con e senza glecaprevir e pibrentasvir sia per metadone (differenza <5%) che per buprenorfina e naloxone (differenza del 24%); l'area della norbuprenorfina era superiore del 30% con glecaprevir e pibrentasvir. Non sono stati osservati cambiamenti nella risposta pupillari, o segni astinenziali valutati con le abituali scale. Non si è reso necessario alcun aggiustamento della dose né per metadone che per buprenorfina-naloxone.

Sofosbuvir e Velpatasvir non sono metabolizzati dagli enzimi epatici del CYP 450 e hanno mostrato di non modificare il fabbisogno dei farmaci sostitutivi degli oppiacei in modo clinicamente rilevante in tutti i report sin qui disponibili. La durata breve del trattamento dell'epatite C (da 8 a 24 settimane massimo) rende peraltro improbabile che affetti imprevisi nelle fasi di valutazione preliminare possano emergere durante la fase di distribuzione della cura per HCV su larga scala in ambito clinico. Essenziale rimane ad ogni modo, come richiamato nel paragrafo precedente, il ruolo di un counselling attento e ripetuto, che possa comunque intervenire tempestivamente in ogni contesto clinico che suggerisca il ricorso alla valutazione dell'efficacia

della terapia sostitutiva con strumenti aggiuntivi, come il dosaggio più frequente dei metaboliti.

Eventi avversi rari e tossicità da considerare

Alcuni autori hanno riportato alcuni casi di tossicità durante terapia DAAs:

Episodi di bradicardia nei pazienti trattati con amiodarone/Sofosbuvir/daclatasvir.

Episodi di bradicardia sinusale 2 ore dopo la somministrazione di Sofosbuvir/ daclatasvir.

Episodi di aggravamento dell'ipertensione arteriosa polmonare in pazienti trattati con combinazioni contenenti Sofosbuvir.

Episodi di acidosi metabolica. In uno studio di coorte l'acidosi lattica è stata osservata in 5/35 (14%) pazienti con cirrosi avanzata durante il trattamento con Sofosbuvir /ribavirina.

Va inoltre tenuto presente il potenziale rischio di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) in pazienti con coinfezione HCV / HBV. In uno studio di pratica clinica venivano raccolte alcuni casi di riattivazione di HBV riscontrate durante il trattamento con differenti DAA (4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento). Si ritiene che l'HCV sopprima la replicazione di HBV, pertanto l'eradicazione terapeutica dell'HCV può riattivare la replicazione di HBV e favorire il rischio di progressione ad epatite severa o fulminante. Attualmente è pertanto raccomandato di eseguire il test per HBV in tutti i candidati al trattamento anti HCV, poiché la rilevazione di HBsAg pretrattamento aumenta di 15 volte il rischio di riattivare l'epatite B durante il trattamento antivirale anti HCV.

Popolazioni fragili e aderenza

La terapia dell'epatite C è spesso non è indicata negli anziani o nei pazienti con gravi comorbidità, presumendo che possano avere aspettative di vita relativamente più brevi. In queste popolazioni, le preoccupazioni sulla coformulazione e le interazioni potenzialmente gravi con il farmaco possono spesso favorire il differimento del trattamento da parte del medico.

Le persone che fanno uso di droghe rappresentano una fonte di trasmissione importante di HCV e in molti paesi la prevalenza dell'infezione continua ad aumentare a causa di questa via di trasmissione. Dati di letteratura hanno evidenziato come con le nuove terapie il successo di eradicazione sia possibile anche in questo ambito. Al contrario dell'interferone questi nuovi farmaci possono senz'altro essere utilizzati anche in condizioni più "difficili", aumentando così il tasso di eradicazione del virus e conseguentemente diminuendo gli eventi di trasmissione.

Ad oggi le terapie antivirali possono essere prescritte anche per ottenere la clearance dell'HCV nei cosiddetti portatori asintomatici, cioè in persone senza evidenti segni di manifestazione epatica o extraepatica di HCV,

per prevenire la progressione dell'infezione. I farmaci ora funzionano: l'unica necessità che clinicamente resta è permettergli di lavorare con costanza (aderenza) e sicurezza. I nuovi regimi sono senza dubbio più efficaci, ed ormai molto semplici da assumere. Contestualmente ad una massima cura nell'assicurarsi livelli adeguati di aderenza, per le popolazioni fragili lo screening pre trattamento prevede la valutazione del grado della fibrosi epatica con strumenti non invasivi (elastometria o biomarcatori sierici) mentre rispetto al passato la genotipizzazione di HCV potrebbe non essere più necessaria. In definitiva con i più recenti DDA per l'epatite C siamo già entrati in sistema in cui la praticità ed efficacia hanno raggiunto un livello ottimale. Pertanto, in un contesto in cui l'efficacia permette l'eradicazione virale, l'aderenza al farmaco è possibile in tutti i contesti, (breve trattamenti, pochi effetti collaterali, dosaggio conveniente), il costo della terapia è davvero compatibile con le scelte strategiche del nostro Paese, molto avanzato in tal senso. paesi ad alto reddito.

References

- Yau AH, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: a concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep;28(8):445-51. Review. PubMed PMID: 25229466; PubMed Central PMCID: PMC4210236.
- Keating GM. Sofosbuvir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C. *Drugs.* 2014 Jul;74(10):1127-46. doi: 10.1007/s40265-014-0247-z. Review. PubMed PMID: 24958336.
- Deeks ED. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 Infection. *Drugs.* 2015 Jun;75(9):1027-38. doi: 10.1007/s40265-015-0412-z. Review. PubMed PMID: 26059288.
- Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Pharmacother.* 2015 May;49(5):566-81. doi: 10.1177/1060028015570729. Epub 2015 Feb 13. Review. PubMed PMID: 25680759.
- Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, Hassanein T, Hinrichsen H, Rincon D, Morillas R, Zeuzem S, Horsmans Y, Nelson DR, Yu Y, Krishnan P, Lin CW, Kort JJ, Mensa FJ. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITON-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017 Oct;17(10):1062-1068. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30496-6. Epub 2017 Aug 14. PubMed PMID: 28818546.
- Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni): For the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) G1 Infection in Adults [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Jul. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362643/> PubMed PMID: 27227210.
- Sofosbuvir/velpatasvir (Eplclusa) for hepatitis C. *Med Lett Drugs Ther.* 2016 Aug 15;58(1501):107-8. PubMed PMID: 27508349.
- Suraweera D, Weeratunga AN, Saab S. Spotlight on grazoprevir-elbasvir once-daily combination and its potential in the treatment of hepatitis C. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jun 29;10:2119-27. doi: 10.2147/DDDT.S90537. eCollection 2016. Review. PubMed PMID: 27418810; PubMed Central PMCID: PMC4933565.
- Mavyret and Vosevi-two new combinations for chronic HCV infection. *Med Lett Drugs Ther.* 2017 Oct 9;59(1531):166-170. PubMed PMID: 28977807.
- Kosloski MP, Zhao W, Asatryan A, Kort J, Geoffroy P, Liu W. No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions between Methadone or Buprenorphine-Naloxone and Antiviral Combination Glecaprevir and Pibrentasvir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Sep 22;61(10). pii: e00958-17. doi: 10.1128/AAC.00958-17. Print 2017 Oct. PubMed PMID: 28807904; PubMed Central PMCID: PMC5610490.
- Dore GJ, Feld JJ. Hepatitis C virus therapeutic development: in pursuit of "perfectovir". *Clin Infect Dis.* 2015 Jun 15;60(12):1829-36. doi: 10.1093/cid/civ197. Epub 2015 Mar 11. Review. PubMed PMID: 25761867.
- Lamb YN. Glecaprevir/Pibrentasvir: First Global Approval. *Drugs.* 2017 Oct;77(16):1797-1804. doi: 10.1007/s40265-017-0817-y. PubMed PMID: 28929412.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Apr 10. pii: S0168-8278(18)31966-4. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29653741.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018 Apr 5. pii: S0168-8278(18)30214-9. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29628280.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Apr 5. pii: S0168-8278(18)30215-0. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29628281.
- Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real

- life. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:21-27. doi: 10.1111/liv.13638. Review. PubMed PMID: 29427481.
- Yau AH, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: a concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep;28(8):445-51. Review. PubMed PMID: 25229466; PubMed Central PMCID: PMC4210236.
- Boettler T, Moradpour D, Thimme R, Zoulim F. Bridging basic science and clinical research: the EASL Monothematic Conference on Translational Research in Viral Hepatitis. *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):696-705. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.016. Epub 2014 May 15. PubMed PMID: 24845610.
- Sadler MD, Lee SS. Revolution in hepatitis C antiviral therapy. *Br Med Bull.* 2015 Mar;113(1):31-44. doi: 10.1093/bmb/ldv004. Epub 2015 Feb 13. Review. PubMed PMID: 25680808.
- De Clercq E. Development of antiviral drugs for the treatment of hepatitis C at an accelerating pace. *Rev Med Virol.* 2015 Jul;25(4):254-67. doi: 10.1002/rmv.1842. Epub 2015 Jun 4. Review. PubMed PMID: 26043288.
- Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013 Sep;22(9):1107-21. doi: 10.1517/13543784.2013.806482. Epub 2013 Jun 4. Review. PubMed PMID: 23735127.
- Chae HB, Park SM, Youn SJ. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: open issues and future perspectives. *ScientificWorldJournal.* 2013 Jun 5;2013:704912. doi: 10.1155/2013/704912. Print 2013. Review. PubMed PMID: 23844410; PubMed Central PMCID: PMC3687480.
- Kiser JJ, Flexner C. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:427-49. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140254. Epub 2012 Nov 5. Review. PubMed PMID: 23140245; PubMed Central PMCID: PMC4193385.
- de Graaff B, Yee KC, Clarke P, Palmer A. Uptake of and Expenditure on Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Treatment in Australia. *Appl Health Econ Health Policy.* 2018 Apr 19. doi: 10.1007/s40258-018-0392-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29675692.
- Aghemo A, Piroth L, Bhagani S. What do clinicians need to watch for with direct-acting antiviral therapy? *J Int AIDS Soc.* 2018 Apr;21 Suppl 2: e25076. doi: 10.1002/jia2.25076. Review. PubMed PMID: 29633552.
- Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther.* 2018 Mar;183:118-126. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.009. Epub 2017 Oct 10. Review. PubMed PMID: 29024739.
- Florian J, Mishra P, Arya V, Harrington P, Connelly S, Reynolds KS, Sinha V. Direct-acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: Interferon free is now. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Oct;98(4):394-402. doi: 10.1002/cpt.185. Epub 2015 Aug 31. Review. PubMed PMID: 26179495.
- Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslid-suk A, Thakkestian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Dec 31;10(12):e0145953. doi: 10.1371/journal.pone.0145953. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26720298; PubMed Central PMCID: PMC4701000.
- Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *BMC Infect Dis.* 2017 Nov 16;17(1):722. doi: 10.1186/s12879-017-2820-z. Review. PubMed PMID: 29145802; PubMed Central PMCID: PMC5691805.
- Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, Stedman CA. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1454-1461.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.063. Epub 2015 Aug 7. PubMed PMID: 26261007.
- Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA.* 2014 Aug 13;312(6):631-40. doi: 10.1001/jama.2014.7085. Review. PubMed PMID: 25117132.
- Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology.* 2014 Jun;59(6):2403-12. doi: 10.1002/hep.26905. Epub 2014 Apr 14. Review. PubMed PMID: 24155107. : Carrion AF, Martin P. Glecaprevir + pibrentasvir for treatment of hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Mar;19(4):413-419. doi: 10.1080/14656566.2018.1444030. Epub 2018 Mar 7. PubMed PMID: 29465262.
- Kosloski MP, Zhao W, Marbury TC, Preston RA, Collins MG, Pugatch D, Mensa F, Kort J, Liu W. Effects of Renal Impairment and Hemodialysis on the Pharmacokinetics and Safety of the Glecaprevir and Pibrentasvir Combination in Hepatitis C Virus-Negative Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Feb;62(3). pii: e01990-17. doi: 10.1128/AAC.01990-17. Print 2018 Mar. PubMed PMID: 29263061; PubMed Central PMCID: PMC5826128.
- Lin CW, Dutta S, Ding B, Wang T, Zadeikis N, Asatryan A, Kort J, Campbell A, Podsadecki T, Liu W. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Glecaprevir and Pibrentasvir in Healthy White, Chinese, and Japanese Adult Subjects. *J Clin Pharmacol.* 2017 Dec;57(12):1616-1624. doi: 10.1002/jcph.959. Epub 2017 Aug 11. PubMed PMID: 28800195.
- Soriano V, Benítez-Gutiérrez L, Arias A, Carrasco I, Barreiro P, Peña JM, de Mendoza C. Evaluation of sofosbuvir, velpatasvir plus voxilaprevir as fixed-dose co-formulation for treating hepatitis C. *Expert Opin Drug*

- Metab Toxicol. 2017 Sep;13(9):1015-1022. doi: 10.1080/17425255.2017.1359254. Epub 2017 Jul 28. Review. PubMed PMID: 28753040.
- Lin CW, Dutta S, Zhao W, Asatryan A, Campbell A, Liu W. Pharmacokinetic Interactions and Safety of Coadministration of Glecaprevir and Pibrentasvir in Healthy Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018 Feb;43(1):81-90. doi: 10.1007/s13318-017-0428-8. PubMed PMID: 28688001.
 - Carrion AF, Martin P. Safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir for treatment of hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jun;15(6):883-90. doi: 10.1080/14740338.2016.1179278. Epub 2016 May 3. Review. PubMed PMID: 27091555.
 - Alric L, Bonnet D. Grazoprevir + elbasvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(5):735-42. doi: 10.1517/14656566.2016.1161028. Epub 2016 Mar 21. Review. PubMed PMID: 26933896.
 - Sulejmani N, Jafri SM, Gordon SC. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of elbasvir and grazoprevir in the treatment of hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(3):353-61. doi: 10.1517/17425255.2016.1148685. Review. PubMed PMID: 26849059.
 - Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs.* 2015 Apr;75(6):675-85. doi: 10.1007/s40265-015-0381-2. Review. PubMed PMID: 25837989.
 - Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jul;54(7):677-90. doi: 10.1007/s40262-015-0261-7. Review. PubMed PMID: 25822283.
 - German P, Moorehead L, Pang P, Vimal M, Mathias A. Lack of a clinically important pharmacokinetic interaction between sofosbuvir or ledipasvir and hormonal oral contraceptives norgestimate/ethinyl estradiol in HCV-uninfected female subjects. *J Clin Pharmacol.* 2014 Nov;54(11):1290-8. doi: 10.1002/jcph.346. Epub 2014 Jun 24. PubMed PMID: 24925712.
 - Vispo E, Barreiro P, Soriano V. Pharmacokinetics of new oral hepatitis C antiviral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 Jan;9(1):5-16. doi: 10.1517/17425255.2013.729577. Epub 2012 Oct 25. Review. PubMed PMID: 23094639.
 - Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, Brainard DM, Shen G, Ling KHJ, Mathias A. Drug-Drug Interactions Studies between HCV Antivirals Sofosbuvir/Velpatasvir and Boosted and Unboosted HIV Antiretroviral Regimens in Healthy Volunteers. *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 7. doi: 10.1093/cid/ciy201. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29522076.
 - Kosloski MP, Zhao W, Asatryan A, Kort J, Geoffroy P, Liu W. No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions between Methadone or Buprenorphine-Naloxone and Antiviral Combination Glecaprevir and Pibrentasvir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Sep 22;61(10). pii: e00958-17. doi: 10.1128/AAC.00958-17. Print 2017 Oct. PubMed PMID: 28807904; PubMed Central PMCID: PMC5610490.
 - Poizot-Martin I, Naqvi A, Obry-Roguet V, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Cheret A, Rey D, Jacomet C, Duvivier C, Pugliese P, Pradat P, Cotte L; HepatitAIDS Study Group. Potential for Drug-Drug Interactions between Antiretrovirals and HCV Direct Acting Antivirals in a Large Cohort of HIV/HCV Coinfected Patients. *PLoS One.* 2015 Oct 21;10(10):e0141164. doi: 10.1371/journal.pone.0141164. eCollection 2015. PubMed PMID: 26488159; PubMed Central PMCID: PMC4619009.
 - El-Sherif O, Khoo S, Solas C. Key drug-drug interactions with direct-acting antiviral in HIV-HCV coinfection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015 Sep;10(5):348-54. doi: 10.1097/COH.000000000000185. Review. PubMed PMID: 26248122.
 - Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, Christensen S, Gillissen A. Drug-Drug Interactions With Antiviral Agents in People Who Inject Drugs Requiring Substitution Therapy. *Ann Pharmacother.* 2015 Jul;49(7):796-807. doi: 10.1177/1060028015581848. Epub 2015 Apr 22. Review. PubMed PMID: 25902733.
 - Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, Hussaini T. Drug Interactions With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Implications for HIV and Transplant Patients. *Ann Pharmacother.* 2015 Jun;49(6):674-87. doi: 10.1177/1060028015576180. Epub 2015 Mar 13. Review. PubMed PMID: 25770114.
 - Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Oct;52(10):815-31. doi: 10.1007/s40262-013-0075-4. Review. PubMed PMID: 23703578.
 - Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxí A, Foster G, Klinker H, Larrey D, Nikitin I, Pol S, Puoti M, Romero-Gómez M, Wedemeyer H, Zeuzem S. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol.* 2013 Apr;58(4):792-800. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.027. Epub 2012 Nov 5. Review. PubMed PMID: 23137766.

LA GESTIONE DELLA MOTIVAZIONE NEI PAZIENTI AFFETTI DA HCV

Nicoletta D'Aloisio

Psicologa, Presidente Ce.R.Co Centro Studi Ricerche Consumi e Dipendenze

“La nostra più grande gioia e il nostro più grande dolore nascono dalle nostre relazioni con gli altri”
S. Covey

Le riflessioni contenute in questo articolo sono frutto dell'esperienza professionale in un SerD e pertanto riferibili esclusivamente alla popolazione affetta dalla complessa malattia da dipendenza ed in particolare alla struttura della personalità dipendente.

Una percentuale significativamente elevata di pazienti che usano sostanze d'abuso per via endovenosa sono stati infettati dal virus dell'HCV.

È facilmente intuibile come le due patologie viaggino su un unico binario.

Nel percorso di cura l'obiettivo che ci si pone, pazienti e operatori, è il raggiungimento dello stato di “recovery” cioè un concetto a più dimensioni che si dispiega in elementi riguardanti la soggettività, l'autostima, la riappropriazione di una identità individuale e sociale, la capacità di autogestione. Vengono affrontati problemi primari della dipendenza e problemi secondari.

La dipendenza

L'OMS definisce la tossicodipendenza come malattia ad andamento cronico recidivante.

L'ISS:

- Dipendenza è una malattia cronica del cervello e dei meccanismi di ricompensa, motivazione, memoria e interconnessione la cui disfunzione conduce a caratteristiche manifestazioni biologiche, psicologiche, sociali e spirituali. Tale condizione si manifesta attraverso una spinta individuale patologica alla gratificazione (piacere) per l'uso di sostanze o altri comportamenti.
- L'ADDICTION è caratterizzata dall'incapacità di astenersi, dalla perdita delle capacità individuali di controllo, dal craving o compulsività, diminuita capacità di riconoscere problemi importanti collegati a comportamenti o relazioni personali e da una risposta emotiva disfunzionale. Come tutte le patologie croniche si caratterizza per riacutizzazioni e remissioni intercorrenti. (ISS 2016)

Le condotte additive rappresentano la punta di un iceberg costituito da una serie di fattori patogenetici e da un assetto di personalità disfunzionale che, all'interno dei servizi precipi deputati alla cura, costituiranno il punto di partenza per un circostanziato assessment diagnostico e conseguente formulazione di un progetto terapeutico centrato sulla persona. Avere la capacità di poter comprendere e inquadrare una organizzazione di personalità secondo criteri funzionali fornisce al terapeuta la possibilità di mettere in atto strategie tese a sviluppare e incrementare la compliance del paziente, a formulare ipotesi prognostiche comportamentali e ad accrescere le abilità interattive nella relazione al fine di favorire il processo di individuazione.

Un utile strumento di decodificazione e lettura degli elementi forniti dal paziente in un colloquio clinico è costituito dal PDM (Manuale Diagnostico Psico-dinamico).

Nel PDM gli elementi presi in considerazione sono diversi:

Asse P: prende in considerazione la struttura di personalità con i suoi sintomi e sindromi;

Asse S: insieme dei sintomi a cui i soggetti legano i vissuti;

Asse M: elementi del funzionamento mentale.

Fornisce inoltre la possibilità di una interpretazione delle dimensioni categoriale e dimensionale della diagnosi.

Gabbard in una lettura psicodinamica della dipendenza sottolinea come essa sia costitutiva della vita di ogni essere umano che può assumere connotazioni patologiche secondo l'organizzazione di personalità. Il comportamento dipendente può inoltre essere innescato dalla necessità di proteggersi da vissuti traumatici.

Nancy Mc Williams attua una analisi dei comportamenti dipendenti prendendo in considerazione pulsioni, affettività e temperamento nonché i processi difensivi e adattativi.

Porre l'attenzione sugli aspetti di cura dei comportamenti d'abuso è d'obbligo in considerazione che le “ricadute” sono inevitabili in un percorso che conduce a nuove consapevolezza e riorganizzazioni della struttura di personalità.

Le modalità comportamentali del paziente che agisce il “tutto e subito” all'interno dei servizi (Ser.D. e malattie infettive) condizionano gli outcome delle terapie farmacologiche. I tempi brevi richiesti per la cura della patologia HCV, proprio nel tentativo di risolvere subito il problema, rischiano di essere assimilati nella struttura di un “Io ipertrofico” e all'interno di un concetto di vita che priva dei “processi di simbolizzazione” e del “desiderio” aderisce soltanto alla spinta che conduce al “godimento” immediato.

Grande sarà l'attenzione degli operatori di fronte alla

necessità di uniformare conoscenze trattamentali e dinamiche che sostengono le interazioni comportamentali (processi transferali e contro-trasferali) creando efficaci ambienti curanti e spazi transizionali secondo i concetti di Winnicott.

Il Ser.D. è "come se" [nella sua totalità, rappresentata da spazi ed operatori] costituisca per i pazienti il contenitore in cui si intrecciano *realità soggettive ed oggettive*.

L'area *transizionale* è "come se" realizzasse quello spazio potenziale tra individuo e ambiente che permette al paziente di avviarsi tramite nuove acquisizioni di sé verso un processo evolutivo e quindi di individuazione.

Stili di attaccamento

La teoria dell'attaccamento ci fornisce la possibilità di comprendere come gli individui abbiano strutturato la propria personalità e nel contempo come successivamente regolano le relazioni a seconda degli stili di attaccamento esperiti e inglobati.

Le relazioni pazienti-terapeuti (all'interno dei servizi) si connotano spesso come veri e propri legami di attaccamento (tutte le dimensioni dello spettro dell'affettività si declinano infatti sia nei terapeuti che nei pazienti). Weiss, 1982

Il clinico, a seconda del suo stile di attaccamento, favorisce la creazione per il paziente di una base sicura, con caratteristiche di elasticità, di adattamento, di riflessione, di dispiegamento congruo e adeguato delle emozioni e, in ultima analisi, tesa a sostenere il processo di soggettivazione.

È molto facile riscontrare in alcuni servizi la presenza di professionisti che, dando per scontato, in modo acritico ed inconscio, formazione ed esperienze acquisite, troppo spesso proiettano le proprie esperienze traumatiche nelle relazioni terapeutiche che inevitabilmente attivano comportamenti difensivi evitanti.

Nella relazione terapeutica che risponde a criteri di efficacia e di incisività si escludono elementi di confusione, gli sforzi sono tesi allo sviluppo delle fondamentali funzioni psicologiche e la chiave di lettura della realtà e della visione del mondo sono condivisi e assimilabili ai sistemi rappresentazionali del paziente.

Alleanza terapeutica

Soltanto l'alleanza terapeutica declinata nei termini di rispetto, collaborazione, assunzione di responsabilità e competenza produrrà i cambiamenti e il raggiungimento degli obiettivi di cura fissati (terapeuta-paziente).

M. Ammanniti e V. Gallese (2014) individuano il primo processo intersoggettivo nella reciprocità degli scambi relazionali già dai primi giorni di vita.

S. Montefoschi (1977) *"Il modello di rapporto che si prospetta è un modello di rapporto intersoggettivo che su null'altro si fonda che non sulla reciproca esistenza."*

All'interno del Ser.D. si dispiega tale modalità di rapporto.

Il Ser.D. è un sistema complesso dove storie di vita e destini, di operatori e utenti, si intrecciano e danno vita a una miscela di emozioni e relazioni di difficile lettura e gestione. L'apporto di tutte le figure professionali intesse una rete intorno al paziente che contribuisce a condurlo all'acquisizione delle capacità di mentalizzazione.

All'interno del servizio tutto acquista significatività e capacità di innescare processi di cambiamento.

Tale processo di trasformazione si riscontra soltanto in questo sistema istituzionale o all'interno del sistema comunità e non è riproducibile con tanta ampiezza in altri ambiti se non con una attenta e articolata organizzazione dei servizi e una modalità di comunicazione e interazione scevra da conflittualità e prevaricazioni.

Integrazione tra servizi e saperi

Le considerazioni teoriche descritte sul concetto di dipendenza, sugli stili di attaccamento, sulle modalità di costruire un setting terapeutico significativo, offrono la possibilità di fare in modo che gli ambienti di cura favoriscano nel loro insieme il raggiungimento di cambiamenti adeguati alle risorse del singolo paziente, nella sua complessità e unicità, e quindi costituiscano la base su cui uniformare saperi e competenze professionali, tra operatori del Ser.D e operatori del reparto di malattie infettive, al fine di ridurre al minimo le defezioni dai percorsi di cura.

I servizi rappresentano il contenitore dei vissuti frammentati presentati dal paziente ai quali viene messa a disposizione la possibilità di reindirizzare le proprie fragilità e disfunzionalità verso l'integrazione degli stati emozionali grazie ad interventi multidimensionali e multiprofessionali.

Bibliografia

- Ammaniti M., Gallese V.: "La nascita della intersoggettività" – R. Cortina 2014
 Sava V., La Rosa E.: "Lo spazio dei limiti"- Franco Angeli 2006
 Nancy Mc Williams: "La diagnosi psicoanalitica" – Astrolabio 2012
 Cassidy J., Shaver P.R.: "Manuale dell'attaccamento" – G. Fioriti 2010
 Crittenden P.: "Il modello dinamico maturativo dell'attaccamento" – Libreria Cortina 2008
 Main M.: "L'attaccamento" – Raffaello Cortina 2008
 Recalcati M.: "Ritratti del desiderio" – R. Cortina 2012
 Lingiardi V., Del Corno F. "Manuale diagnostico psicodinamico" – R. Cortina 2008
 Bowlby J.: "Una base sicura" – R. Cortina 1989

ATTIVITÀ INTERAZIENDALE OSPEDALE-TERRITORIO: INTERAZIONE ED INTEGRAZIONE OPERATIVA TRA LA S.C. SER.D. E LE DIVISIONI DI MEDICINA/EPATOLOGIA/INFETTIVOLOGIA

Dr. Liborio Martino Cammarata*,
Dr.ssa Arabella Fontana**, **Prof. Mario Pirisi*****

**Direttore Dipartimento Interaziendale "Patologia delle Dipendenze" AA.SS.LL. NO, BI, VC, VCO*

***Direttore Sanitario ASL NO - Novara*

****Direttore s.c.d.u. Medicina Generale 1 - A.O.U. "Maggiore della Carità" di Novara*

Premessa

In tema di sanità pubblica appare sempre più cogente scegliere un approccio "ecosistemico" alla complessità delle organizzazioni ed alle loro relazioni dinamiche, nell'ottica del raggiungimento di una logica unitaria di azione costruita sul contributo dei singoli saperi. In tal senso, la proattività gestionale, che appare essere uno strumento chiave per l'ottenimento di buoni risultati su larga scala, dev'essere rivolta non solamente alla malattia organica ma anche al "vissuto" di tale malattia da parte del paziente per il raggiungimento del miglior stato di salute possibile (inteso secondo i canoni dell'OMS, cioè un benessere psico-fisico-sociale). L'offerta sanitaria va quindi declinata secondo modalità di approccio sistemico e integrato (il "disease management"), attraverso la pianificazione di un'azione coordinata tra tutte le componenti del sistema assistenziale che, con responsabilità diverse, devono essere chiamati a sviluppare interventi mirati ad un obiettivo finale comune: l'eccellenza dell'outcome inteso come migliore efficienza ed efficacia erogate possibili. Uno strumento di programmazione del processo di cura e di integrazione tra diversi professionisti e diverse strutture che vi partecipano è rappresentato dai PDTA (Percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali), base dei programmi di gestione di malattia ("disease management program"). I PDTA devono essere progettati in modo da assicurare la presa in carico, l'appropriatezza delle cure (la procedura corretta sul paziente giusto al momento opportuno e nel setting più adatto), la continuità assistenziale (intesa come integrazione di cure, di professionisti e di strutture), e la "standardizzazio-

ne" dei costi, oltre alla "personalizzazione" in relazione ai bisogni di cura e assistenziali dei pazienti in una logica di "salute globale".

Il Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C (PNEV) 2015 tra i suoi principali obiettivi pone quello di garantire percorsi diagnostici, terapeutici ed assistenziali standard per i pazienti affetti da epatite e, quindi, equità di accesso qualificato alle cure, tenuto conto che i pazienti trovano risposta, nelle strutture ospedaliere, in Unità operative a volte di Medicina interna, oppure di Gastroenterologia o di Malattie infettive.

Tale esigenza diventa ancora maggiore se si amplia lo sguardo al di fuori dell'Ospedale, sui Servizi Territoriali e sulla Medicina di famiglia: il "Percorso Assistenziale" diventa quindi lo strumento di traduzione della storia naturale della malattia e dei suoi snodi critici in prassi assistenziale, permettendo di evidenziare le fasi dell'assistenza e, all'interno di queste, i principali "prodotti assistenziali" che i diversi attori del sistema salute dovranno garantire attraverso le loro attività. Il Percorso Assistenziale è costituito da diversi processi assistenziali nei quali vengono erogate un numero variabile di procedure, ciascuna delle quali definisce la sequenza di azioni tecnico-operative eseguite dal professionista e rappresenta l'unità elementare del processo assistenziale.

Il paradigma maggiormente efficace, per sviluppare l'accesso alle cure dei pazienti con Epatite cronica HCV-correlata e contribuire significativamente all'eradicazione di tale malattia dal nostro Paese, è rappresentato da un modello condiviso di integrazione Ospedale-Territorio che faciliti prospetticamente l'unitarietà d'azione delle singole interfacce per assicurare una presa in carico completa alle persone con problemi di dipendenza patologica - soprattutto ai soggetti che fanno uso di droghe per via iniettiva (PWID) - affinché abbiano un accesso elettivo e rapido alle nuove terapie.

La sfida che dovremo sostenere come attori del S.S.N., per attualizzare il primo fondamentale passo verso la condivisione degli obiettivi di cura dell'Epatite C-correlata, dovrà pertanto essere imperniata sull'adozione di specifici PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutico Assistenziali) che consentano di strutturare interventi in cui diverse specialità ed aree d'azione (Territorio, Ospedale, Prevenzione) siano coinvolte nella presa in carico del cittadino affetto da tale problema sanitario e, attraverso il potenziamento del coordinamento e della continuità della cura all'interno e tra le diverse istituzioni variamente coinvolte nell'assistenza dei pazienti con problemi complessi, possano ridurre la frammentazione nell'erogazione dell'assistenza per garantire "integrazione" e "continuità".

Inoltre la disponibilità di nuovi farmaci anti-HCV ad elevata efficacia impone l'attivazione di una strategia

di "case-finding" per ricercare l'infezione da HCV in tutti i soggetti a rischio di averla contratta, senza mai dimenticare coloro che non mostrano segni clinici e/o biochimici di possibile malattia epatica. L'attenzione dei medici, pertanto, dovrà anche concentrarsi su quei fattori modificabili che influenzano in senso peggiorativo l'espressività clinica e l'evoluzione della malattia da infezione del virus C, quali ad esempio: l'accurata anamnesi per l'uso di alcol e farmaci, la tossicodipendenza (anche pregressa), la sieropositività per HIV, la detenzione, l'effettuazione di tattoo in ambienti non controllati, il rilievo di sovrappeso e il dismetabolismo glucidico e/o lipidico.

A tale proposito, nella realtà del Piemonte Nord-Orientale è stata condotta un'esperienza di integrazione tra ASL NO e AOU "Maggiore della Carità" di Novara che ha condotto alla definizione di una procedura per la "Gestione integrata del paziente affetto da HCV seguito dal Dipartimento Patologia delle Dipendenze", unità elementare del più ampio Percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale per la gestione del paziente con epatite cronica C: si illustrano di seguito i passaggi salienti di tale documento operativo, frutto di un aperto ed equilibrato dialogo interaziendale Ospedale-Territorio su nuovi bisogni di salute e costruito con la fattiva collaborazione delle rispettive Direzioni Sanitarie (ASL NO e AOU "Maggiore della Carità" di Novara) e con l'indispensabile contributo del Prof. Mario Pirisi - Direttore della s.c. Medicina Generale 1 dell'A.O.U. e referente della procedura medesima, a garanzia dei principi di equità e universalità del S.S.N.

Gestione integrata del paziente affetto da HCV

La procedura si pone l'obiettivo di disciplinare l'assistenza ai pazienti con dipendenza patologica seguiti dalle Strutture del Dipartimento "Patologia delle Dipendenze" (D.P.D.) dell'ASL NO affetti da epatite C candidabili a terapia con i farmaci ad azione antivirale diretta, nelle varie fasi del loro iter diagnostico/terapeutico, promuovendo la stretta collaborazione dei medici specialisti dell'Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità di Novara e dei medici specialisti del suddetto Dipartimento dell'ASL di Novara. Ci si aspetta che da questa integrazione operativa consegua una ottimizzazione degli aspetti organizzativi con favorevoli ricadute sia in ambito clinico, a vantaggio dei pazienti, sia in ambito gestionale a vantaggio del lavoro dei sanitari coinvolti.

La procedura si applica alle SS.CC. dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara deputate alla cura dei pazienti affetti da Epatite C eligibili alla terapia antivirale e alle strutture del D.P.D. dell'ASL Novara per l'assistenza territoriale alla popolazione di riferimento.

Per la definizione del documento sono stati affrontati i seguenti steps: 1) un inquadramento generale (dati

epidemiologici, caratteristiche generali dell'assistenza); 2) un elenco delle principali criticità del processo assistenziale; 3) la definizione di obiettivi specifici, la proposta di linee di intervento, di risultati attesi e di alcuni indicatori per il monitoraggio; 4) l'esplicitazione delle modalità operative per il governo del percorso.

1. Background

Il gruppo di lavoro multidisciplinare interaziendale è partito da una analisi delle stime di frequenza della patologia a livello nazionale per delineare il background: l'Epatite C è stata efficacemente descritta come la pandemia silenziosa, in funzione del lungo tempo richiesto perché l'infezione dia segno di sé in coloro che sono stati infettati. L'agente responsabile, il virus dell'Epatite C (HCV) viene trasmesso principalmente attraverso il sangue infetto; solo in una minoranza dei casi (15-30%) le difese dell'organismo riescono ad eliminarlo rapidamente. Nella grande maggioranza dei casi, l'infezione cronicizza, evocando una risposta infiammatoria che tuttavia è incapace di portare alla risoluzione dell'infezione. Diversamente da quanto accade per altre infezioni virali persistenti, come ad esempio l'infezione da virus B dell'Epatite, nel caso dell'HCV il blocco del meccanismo di replicazione virale può condurre all'eliminazione definitiva del virus dall'organismo, vale a dire alla cura dell'infezione. Oggi esistono infatti farmaci designati a bloccare meccanismi fondamentali nel ciclo vitale di HCV: quando utilizzati in opportuna combinazione, consentono la guarigione dall'infezione in tempi relativamente rapidi (tra 8 a 24 settimane) e con un eccellente profilo di tollerabilità. Purtroppo il costo della terapie ha precluso la possibilità di proporre l'uso alla generalità dei soggetti infetti, nonostante chiara evidenza che il trattamento precoce dell'Epatite C salva vite e genera risparmi sui costi sanitari nel medio termine.

Il contesto Italiano è in questo senso particolarmente difficile. Infatti, il nostro Paese ha il non invidiabile primato di pazienti infettati nel continente europeo e una contingenza economica caratterizzata da una necessità di contenere la spesa pubblica, che è in larga parte spesa sanitaria. Le scelte delle competenti Autorità sono state volte fino al recente passato a individuare categorie di pazienti HCV-positivi con massima urgenza del trattamento: essi soli hanno avuto diritto a ricevere il trattamento con costi a carico del Sistema Sanitario. Inoltre, in una Sanità regionalizzata come quella Italiana, solo un numero relativamente limitato di Centri autorizzati dalla propria Regione possono prescrivere queste terapie. Non sorprende che questo sistema abbia suscitato voci critiche, in particolare tra le organizzazioni dei pazienti. La determina n. 500/2017 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pubblicata nella G.U. n. 75 del 30/03/2017 ha cambiato questo scenario, consentendo di trattare tutti i

pazienti per i quali è indicata e appropriata la terapia.

2. Criticità

La riflessione è proseguita sulle complicità dell'infezione da HCV in particolari categorie di pazienti e sugli elementi critici del sistema nella realtà del Piemonte Orientale. Dal confronto sono emerse le seguenti criticità attuali:

- **Le complicità da infezione da HCV.** I dati epidemiologici indicano che l'HCV è responsabile del 40-50% dei casi di cirrosi epatica e che l'evoluzione dell'Epatite a cirrosi interessa il 20-30% dei soggetti con HCV. Mediamente la cirrosi epatica si sviluppa in 25-30 anni ma in particolari gruppi di pazienti, per esempio i dipendenti da sostanze tossiche per via endovenosa o alcool, le persone con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o con altre patologie come l'obesità con presenza di NASH (Steatoepatite non alcolica) o steatosi, la cirrosi può presentarsi molto più precocemente.
- **Mancata conoscenza dello status HCV da parte dei soggetti infettati.** È noto che solo una parte dei pazienti infettati è a conoscenza del proprio status HCV. In Italia non esiste una politica di screening sistematico dei pazienti, del tipo di quella proposta sui cosiddetti "baby-boomers" dal National Institute of Health negli Stati Uniti d'America. Secondo i dati nazionali più aggiornati (2011), comunicati dal Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), l'83,4% dei pazienti in carico ai Ser.D. (che devono essere sottoposti a screening infettivologico) non sono testati. Dai dati del Progetto Regionale Screening Patologie infettive - Report Infettivologia del 29 gennaio 2016, riferiti all'anno 2016 - a cura dell'OED Piemonte, seppur con una notevole variabilità tra le diverse sedi, il 44,3% dei pazienti dei Ser.D. piemontesi da sottoporre a screening infettivologico sono stati testati per HCV.
- **Tempistica della valutazione specialistica.** La presa in carico da parte di un Centro prescrittore risente di limitazioni e ritardi che sono funzione del numero limitato di Centri autorizzati, del numero limitato di specialisti operanti in ciascun Centro, della mole di lavoro non squisitamente medico (amministrativo, infermieristico) gravante su ciascun specialista, e della necessità di ottemperare ad altri compiti (ad es., lavoro in reparto e turni di guardia divisionale).
- **Supporto alla gestione del paziente soddisfacente agli attuali criteri AIFA.** È esperienza comune dei Centri prescrittori che, benché i trattamenti con i nuovi agenti antivirali siano di gestione più semplice rispetto ai regimi basati sull'interferone, l'elevato volume di pazienti che sono in ogni momento in trattamento comporta un notevole carico di lavoro. Inoltre, proprio le specifiche di tollerabilità dei trat-

tamenti ha reso eligibili categorie di malati per i quali in passato la terapia era preclusa: persone anziane, con molteplici comorbidità, e con malattia epatica anche molto avanzata.

3. Obiettivi specifici

Per ciascuna criticità rilevata il gruppo di lavoro ha individuato azioni correttive da adottare nel contesto locale, azioni che sono state sistematizzate e declinate negli "obiettivi specifici" della procedura (di seguito riportati), espressione dell'avvenuta intesa di collaborazione interaziendale, corredati da strumenti operativi nonché da indicatori per la valutazione.

Obiettivo n° 1

Criticità	Obiettivo
Mancata conoscenza dello status HCV da parte dei soggetti infettati.	Individuare i soggetti con infezione HCV misconosciuta e/o pazienti con Epatite C non considerati per stadiazione, monitoraggio e trattamento.
Mancanza di un canale di invio facilitato del paziente con Epatite C allo specialista epatologo.	Definire congiuntamente al Centro Prescrittore dell'AOU Novara un percorso di diagnosi e cura per i pazienti in carico alle strutture del DPD ASL NO

Strumenti. Si concorda con i dirigenti medici delle Strutture del D.P.D. dell'ASL NO un "percorso" di diagnosi e cura facilitato per indirizzare al Centro prescrittore i soggetti affetti da HCV da loro seguiti per problematiche di competenza. Nello stesso tempo, si procede a mettere in stampa manifesti basati sul materiale (liberamente disponibile) dell'Hepatitis Awareness Month, da affiggere nelle sale d'attesa delle strutture del D.P.D. dell'ASL NO.

Indicatori di risultato:

- Numero di soggetti a rischio che vengono presi in carico dalla S.C. Medicina Interna 1 dell'AOU "Maggiore della Carità" inviati dalle Strutture del DPD dell'ASL NO per intraprendere un percorso di diagnosi e cura facilitato/N° tot di soggetti inviati dalle Strutture del DPD dell'ASL NO (standard=95%)

Obiettivo n° 2

Criticità	Obiettivo
Tempistica della valutazione specialistica	1. Contenere il tempo richiesto per una prima valutazione del paziente con Epatite C entro i 30 giorni 2. Garantire l'effettuazione di una prima valutazione del paziente HCV positivo inviato dal Ser.T. della ASL NO entro 30 giorni

Strumenti. Strutturazione di una fast track per l'esecuzione entro 30 giorni dalla richiesta di prima valutazione del paziente HCV-positivo (con positività alla ricerca di HCV RNA circolante) delle seguenti indagini:

- anamnesi ed esame obiettivo focalizzati

- genotipizzazione
- elastometria epatica (FibroScan®)

Indicatori di risultato:

- Tempo di attesa per una prima valutazione del paziente con Epatite C < 30 giorni
- Numero di nuovi pazienti HCV positivi inviati dalle Strutture del D.P.D. dell'ASL NO che hanno completato nei tempi previsti (30 giorni) l'iter diagnostico sopra descritto/N° tot di soggetti inviati dalle Strutture del DPD dell'ASL NO (standard=95%)

Obiettivo n° 3

Criticità	Obiettivo
Gestione del paziente con Epatite C, rispondente o meno ai criteri di rimborsabilità AIFA	Assicurare supporto infermieristico durante il trattamento per favorire la presa in carico e inserimento in un data base

Strumenti. Formazione di un infermiere della SC Medicina Generale 1 dell'A.O.U. che dovrà essere dedicato alla gestione di questi malati, in modo da consentire da un lato un più rapido tempo di visita ambulatoriale (sgravando lo specialista di molti aspetti non squisitamente medici della gestione di questi malati) e dall'altro offrire al malato la possibilità di colloquiare con una figura non medica, esprimendogli più liberamente i propri dubbi e le proprie paure.

Indicatori di risultato:

- N. ore di personale infermieristico formato presso ambulatorio per HCV / N. ore apertura ambulatorio per HCV = 100%
- Livello di soddisfazione dell'utenza (valutato tramite questionario anonimo).

4. Modalità operative

La definizione di responsabilità e compiti è stata tradotta nelle "modalità operative" con rappresentazione grafica in un algoritmo per il governo del percorso (Fig. 1).

A completamento sono precisate le condizioni a fronte delle quali potrà trovarsi lo specialista ospedaliero al termine della visita o del trattamento e le conseguenti indicazioni operative per il Servizio territoriale:

- Il paziente che non viene considerato proponibile per trattamento (ad es. per scarsa motivazione) viene rimandato al D.P.D. che ne curerà il monitoraggio, in accordo con lo specialista epatologo.
- Il paziente per il quale sussistono le condizioni per un trattamento ha schedato dallo specialista epatologo il relativo trattamento (la cui durata varia tra le 8 e le 24 settimane, e varia secondo il genotipo virale). Tutte le indagini e le visite relative a tale terapia sono

prescritte dallo specialista epatologo, senza intervento del D.P.D. (che sarà, tuttavia, informato dello stato del trattamento dal referto delle visite mediche eseguite in tale intervallo di tempo, soprattutto ai fini di supporto e di segnalazione di eventuali eventi avversi del trattamento).

- Dodici settimane dopo la fine del trattamento, l'esecuzione del test HCV RNA su sangue circolante certificherà il paziente come a) guarito dall'infezione (>90% dei casi) oppure b) non guarito dall'infezione. Nel caso a), il paziente viene rimandato al D.P.D. per il monitoraggio a lungo termine, che, in presenza di cirrosi/precirrosi, richiederà sorveglianza ecografica periodica, con intervallo semestrale. Ogni due anni sarà rivalutato dallo specialista epatologo, se così richiesto dal D.P.D.. Nel caso b), il malato resterà invece in carico allo specialista epatologo per eventuali opzioni di secondo livello.

Risultati

La procedura è stata condivisa dalle due Aziende Sanitarie e ne è stata avviata la sperimentazione nel corso del 2017: i primi dati disponibili ci permettono di sostenere che gli obiettivi indicati appaiono in gran parte soddisfatti; che le criticità riscontrate sono state affrontate e, previe intese interstrutturali, sono in via di risoluzione, soprattutto per quanto concerne i tempi di attesa per la prima valutazione del paziente con Epatite C (attualmente superiore ai tempi indicati: < 30 gg); la fast track appare ben strutturata ma necessita di correttivi organizzativi dovuti ad avvicendamenti del personale ospedaliero individuato. In ambito Ser.T. non si sono registrate annotazioni di insoddisfazione da parte dei pazienti durante il percorso ospedaliero.

Il poster NOhep (vedi Fig. 2) è stato affisso nelle sale d'attesa delle sedi operative della s.c. Ser.T., nella convinzione che il messaggio riprodotto possa rimanere impresso nella memoria dei pazienti. Altresì, si spera che la sua funzione "motivante" possa - sia attraverso la stimolazione visiva dell'immagine, che cattura lo sguardo degli spettatori indecisi, sia attraverso la rielaborazione subcosciente del messaggio - sensibilizzarli a richiedere informazioni più dettagliate al personale medico. Riteniamo che il poster possa far sviluppare forme di ragionamento che non seguono esclusivamente la strada maestra del pensiero logico lineare, a cui il nostro cervello è abituato, slatentizzando invece forme di ragionamento innescate dal pensiero laterale - che tiene conto della molteplicità dei punti di vista da cui si può considerare un problema - contribuendo così a far affrontare il problema stesso.

In questa fase di applicazione della procedura, in

Fig. 1 – Algoritmo decisionale per la valutazione e destinazione del paziente con dipendenza patologica, in carico al Dipartimento “Patologia delle Dipendenze” (D.P.D.) dell’ASL NO, affetto da Epatite C

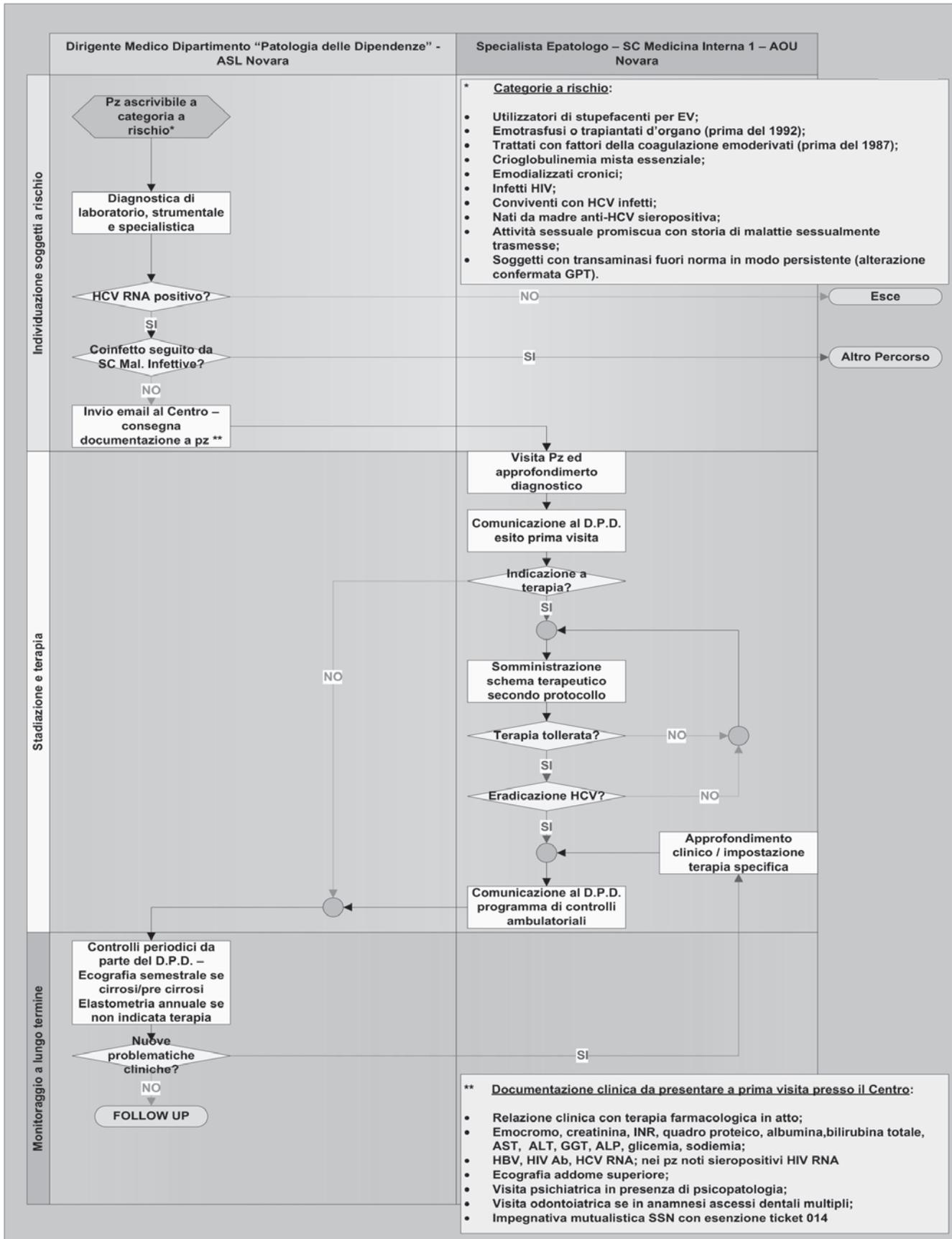




Fig. 2

pazienti avevano tentato trattamento antivirale in precedenza, utilizzando regimi a base di interferon. Due pazienti non in trattamento oppioide sostitutivo erano trattati con disulfiram per dipendenza da alcol. I regimi antivirali utilizzati sono stati sofosbuvir/ledipasvir ? ribavirina (N.=9, 31%), sofosbuvir + daclatasvir ? ribavirina (N.=8, 28%), sofosbuvir/velpatasvir ? ribavirina (N.=8, 28%), e glecaprevir/pibrentasvir (N.=4, 14%). Le schedule di trattamento prevedevano una durata tra 8 e 24 settimane, e in 11/29 casi (38%) è stata utilizzata ribavirina.

La tabella 1 mostra le specifiche epatologiche di questa popolazione. Se ne evince, oltre una distribuzione per genotipo virale che possiamo considerare tipica per questo tipo di pazienti, che si trattava di una popolazione con malattia epatica piuttosto avanza, essendo i 2/3 affetti da pre-cirrosi o cirrosi (in un caso scompensata).

La terapia è stata complessivamente ben tollerata, pur

progress, si ritiene utile evidenziare qui di seguito i primi risultati, a riscontro della bontà dell'esperienza fin qui attuata.

Secondo le modalità previste dal PDTA sono stati trattati N.=29 pazienti monoinfetti da HCV, 25 maschi e 4 femmine, di età mediana 44 anni (range interquartile 38-54) inviati a valutazione dal Ser.T dei quali 20 (69%) in terapia oppioide sostitativa con metadone (N.=11) o buprenorfina (N.=9).

Soltanto 8 di questi 29

essendo stati rilevati maggiori problemi che nella generalità dei pazienti trattati quanto a mancata presentazione agli appuntamenti programmati (elemento sospetto per minore aderenza), difficoltà negli accessi venosi per esecuzione dei test di laboratorio, comorbidità di ambito psichiatrico. All'epoca di questo scritto, 23 pazienti avevano raggiunto almeno la 12^a settimana dopo la conclusione della terapia, epoca nella quale può essere sancito il risultato del trattamento: 21 di essi (91%) avevano ottenuto una clearance virale, equivalente a guarigione dall'infezione. Questo dato, seppur nella sua piccolezza, testimonia la fattibilità di puntare a una sostanziale riduzione della prevalenza di infezione HCV nel gruppo che ne mantiene oggi l'incidenza nel nostro Paese. Riteniamo che ciò potrà avvenire utilizzando, insieme agli strumenti di riduzione del danno (programmi di scambio siringhe e accesso a siringhe pulite), una politica attiva di proposta e attuazione del trattamento antivirale, che è attesa dare benefici non solo all'individuo ma alla società nel suo complesso.

Conclusioni

Questa modalità operativa, pur tra difficoltà contingenti che appaiono comunque fisiologiche e migliorabili, si rivela assai fruttuosa e permette agli Operatori di attuare la migliore sequenza interconnessa di attività per fornire ad ogni singolo cittadino la prestazione complessiva più appropriata ed efficiente (output), aumentando la possibilità di un esito favorevole dal punto di vista prognostico (outcome) sull'applicazione di procedure condivise, sulla responsabilità di programma con pianificazione degli interventi e sulla responsabilità di priorità basata sulla rilevanza delle scelte.

L'esperienza appena descritta, ancorché non esaustiva, costituisce un promettente punto di partenza di un sistema avanzato per il superamento di quelle criticità limitanti l'efficienza dei livelli di integrazione delle

Tabella 1 – Principali caratteristiche virologiche e cliniche della popolazione con riferimento da Ser.T. - Le variabili continue sono presentate come mediane (range interquartile), quelle categoriche come frequenze (%).

Genotipo HCV	
HCV-1a	11 (38%)
HCV-3	16 (55%)
HCV-4	2 (7%)
Carica virale (UI/ml ×10 ³)	2,458 (1,248-5,464)
Liver stiffness (kPa)*	
<10 kPa	10 (36%)
10-12.9 kPa	4 (14%)
>13 kPa	14 (50%)
Cirrosi, n.	15 (52%)

*un paziente con cirrosi scompensata non aveva un valore di stiffness valido pre-trattamento.

diverse competenze, derivati negativi di un agire talvolta inconsapevole nelle prassi operative.

Auspichiamo che tale esperienza possa offrire l'opportunità di sviluppare percorsi formativi che collochino al centro la gestione delle relazioni, l'ascolto ed il reciproco coinvolgimento degli attori interessati su obiettivi e risultati, al fine di migliorare il dialogo ed i collegamenti funzionali tra i nodi della rete, contribuendo così ad ottimizzare l'efficienza e l'efficacia del Sistema Salute a favore del cittadino con infezione da HCV e concorrendo al perseguibile obiettivo della sua eradicazione.

Bibliografia essenziale di riferimento

1. Cammarata L. M., Pistone G. L'esperienza del Centro per il Trattamento del Tabagismo di Novara (CTT): dalla Clinical Governance alle azioni di contrasto al tabagismo. *Tabaccologia* 2010; 2: 27-30.
2. Cammarata L.M., Pistone G., Rossi M.: Clinical Governance e Carcere. *Dal Fare al Dire* 2012; 3: 15-18.
3. Cartabellotta A.: Linee guida, percorsi, processi, procedure, protocolli. Il caos regna sovrano: è tempo di mettere ordine! *GIMBEnews* 2008;1:4-5.
4. Crosson FJ. 21st century health care – The case for integrated delivery systems. *NEJM* 2009; 361:1324-1325.
5. Department of Health. A first class service. Quality NHS. London: 1998 on *Igiene e Sanità pubblica* 1999; 55: 189-267.
6. Di Stanislao F., Visca M., Caracci G., Moirano F.: Sistemi integrati e continuità nella cura Salute e Territorio 2010; XXXI – 179:80-89.
7. Fatti e cifre sulle dipendenze da sostanze e comportamenti in Piemonte. *Bollettino* 2011. Assessorato tutela della salute e sanità. Osservatorio Epidemio-logico delle Dipendenze ASL T03. 27-29.
8. Knight K, Badamgarav E., Henning JM, Hasselblad V, Gano Jr AD, Ofman JJ, Weingarten SR. A systematic review of diabetes disease management programs. *Am J Manag Care* 2005; 11:242-250.
9. Mele A, Mariano A, Sampaolo L, et al. Expert Consensus Conference. Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 Maggio 2005.
10. Ministero della Salute della Repubblica Italiana Linee generali del PSN 2006-2008 Roma 12/9/2005.
11. Westbrook R.H., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2014; 61(1): S58-68.
12. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. *Am J Prev Med* 2002; 22 (4S): 15:38.
13. Ovreteit, J. (1998) *Evaluating Health Interventions*. Open University Press, Buckingham.
14. Panà A., Muzzi A. *Governo clinico e sanità pubblica Igiene e Sanità Pubblica* 2004; 60 (3): 115-120.
15. Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C (PNEV) – 27 ottobre 2015
16. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: Recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting – 2009.
17. Scally G., Donaldson L. J. The NHS s 50 anniversary: clinical governance and the drive for quality improvement in the new NHS in England. *BMJ* 1998; 317 (7150): 61-65.
18. Screening e diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti. Dipartimento Politiche Antidroga. Gennaio 2011: 2-71.
19. Relazione annuale al Parlamento sull'uso delle sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia, 2012. Dipartimento Politiche Antidroga. Luglio 2012. "Implicazioni e conseguenze per la salute": 14-18.
20. Uso di sostanze stupefacenti e patologie infettive correlate. Dipartimento Politiche Antidroga. Ottobre 2012. "Epidemiologia dell'infezione da HIV, HBV e HCV": 13-28.
21. Vettori A. Clinical Governance, significato originale e stato attuale, nel sistema sanitario. *Rivista S.I.M.M.G.* 2005; 1:19-21.
22. WHO – Hepatitis C - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>

IL MODELLO ASSISTENZIALE DEL PRIMARY NURSING APPLICATO ALLE NUOVE STRATEGIE DI INTERVENTO PER LA CURA DELL'EPATITE C NELLA POPOLAZIONE PWID NEI SERVIZI PER LE DIPENDENZE

Mirko Santi*, Roberta Balestra**, Cristina Stanic***

*Infermiere servizio screening

**Direttore Dipartimento Dipendenze

***Dirigente infermieristico

Dipartimento delle Dipendenze Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

Il *Primary Nursing* nasce e si sviluppa con successo negli USA negli anni '60 grazie a Marie Manthey, infermiera americana, la quale definisce il *nursing* come il potere del prendersi cura; non è lo svolgimento di singoli compiti ma "il modo in cui noi stessi vorremmo esser curati, se fossimo malati".

Il *Primary Nursing* è l'approccio assistenziale che fonda la sua ragion d'essere sulla concezione di qualità dell'assistenza e sulla personalizzazione della relazione col paziente, che è posto al centro del processo di cura.

La proposta di Marie Manthey ha avuto un rilevante successo in quanto ha saputo innovare l'organizzazione del lavoro valorizzando il ruolo centrale dell'infermiere, quale professionista con specifiche competenze e responsabilità nel percorso di cura. Il concetto di responsabilità è inscindibile da quello di competenza ed autonomia professionale per il raggiungimento dei risultati assistenziali attesi. Maggiore è la complessità del paziente, maggiore dovranno essere le competenze e le capacità dell'infermiere primary.

Si crea una relazione privilegiata fra infermiere ed assistito e la comunicazione si approfondisce e permette un rapporto più stretto, di fiducia, con un continuo scambio di informazioni. L'infermiere diventa il portavoce delle necessità del paziente verso il gruppo multidisciplinare ed è anche colui che raccoglie e decodifica i bisogni della persona, predisponendo ed attuando gli interventi necessari.

Alcuni elementi costitutivi del *Primary Nursing* definiti da Manthey nel 2008 sono:

- l'infermiere ha una autonomia professionale e prende responsabilmente le decisioni durante la realizzazione del processo assistenziale, in base alla conoscenza dei bisogni del paziente ed alla relazione con esso e con i suoi familiari;
- la comunicazione viene gestita in modo diretto con la persona;
- presenza di un operatore di riferimento per la qualità dell'assistenza erogata ai pazienti.

Gli obiettivi gestionali sono:

- aumentare la soddisfazione dei pazienti che saranno meglio informati e confortati da una relazione individualizzata e competente;
- aumentare la soddisfazione della famiglia, meglio informata ed integrata nelle cure;
- aumentare la soddisfazione professionale degli operatori, attraverso il riconoscimento di responsabilità ed autonomia;
- individuare e valorizzare le competenze del singolo professionista;
- sviluppare la collaborazione tra i membri del team curante;
- migliorare la governance clinica con un modello organizzativo più efficiente e lineare;
- sviluppare una presa in carico realistica centrata sui bisogni e sulle potenzialità della persona.

Nei servizi per le dipendenze l'applicazione del modello organizzativo del *Primary Nursing* potrebbe essere una scelta pertinente in quanto:

- all'interno di un lavoro d'équipe multiprofessionale sostiene l'autonomia di ogni singolo professionista quale elemento strategico per lo sviluppo della qualità dell'assistenza, riducendo il potenziale vissuto di appiattimento professionale;
- l'infermiere ha un ruolo di primo piano nella presa in carico e la sua relazione col paziente si caratterizza per essere continuativa e confidenziale;
- la forte e continuativa relazione fiduciaria con l'infermiere di riferimento può favorire la motivazione alla cura, la tenuta in trattamento e la capacità di auto-gestione/recovery della persona, con ricadute positive sull'esito del trattamento.

Il Dipartimento delle Dipendenze di Trieste ha sperimentato questo modello assistenziale all'interno del proprio servizio di screening per favorire la cura dell'epatite C nella popolazione PWID con le nuove terapie DDAs.

Importanza dell'aderenza nel controllo delle patologie infettive

L'aderenza ad un trattamento sanitario viene definita come il grado con cui i comportamenti di una persona (per es. in termini di assunzione della terapia, osservanza del regime dietetico e degli orari previsti o delle modificazioni dello stile di vita) coincidono con le prescrizioni dell'équipe curante. Nello specifico, si può

descrivere l'aderenza come un rapporto collaborativo tra il paziente protagonista e l'équipe curante per gestire correttamente il programma terapeutico con i farmaci antivirali e prevenire le reinfezioni.

Per tutte le patologie croniche che richiedono terapie a lungo termine, l'aderenza rappresenta il principale fattore determinante dell'efficacia clinica. L'epatite C è una patologia virale ad elevato tasso di cronicizzazione, le cui conseguenze a lungo termine (cirrosi, carcinoma epatico) possono risultare fatali. Negli ultimi anni il numero delle opzioni terapeutiche efficaci è aumentato grazie all'immissione in commercio dei cosiddetti antivirali ad azione diretta (DAAs), nella cui gestione l'aderenza del paziente riveste un ruolo cruciale, sia in termini di esito terapeutico che di prevenzione delle re-infezioni. La non-aderenza (*drop out*) rappresenta infatti una delle principali cause di fallimento o di interruzione delle terapie antivirali. Nei pazienti con disturbo da dipendenza risulta ancora più importante adottare strategie cliniche ed organizzative capaci di garantire la continuità di cura e la collaborazione responsabile del soggetto, considerati i dati di prevalenza dell'infezione, che impongono un approccio di sanità pubblica.

Potenziali ragioni della non aderenza

Esistono dei motivi che concorrono a far sì che una persona possa risultare non aderente rispetto alle prescrizioni ricevute. I principali sono:

1. atteggiamento del paziente negativo e fatalista verso la malattia e la terapia
2. incapacità di fissare obiettivi a medio-lungo termine
3. insufficiente livello informativo sulla malattia, l'efficacia dei farmaci e dello stile di vita adeguato
4. bassa autostima e scarsa fiducia sulla propria capacità di assumere regolarmente i farmaci, sulla propria capacità di rispettare gli appuntamenti per le visite e gli esami di controllo
5. vulnerabilità sociale e rete supportiva assente o inadeguata
6. comorbilità psichiatrica
7. presenza di barriere linguistiche o culturali che interferiscono con la comunicazione
8. difficoltà legate alla possibile complessità e frammentarietà del percorso clinico ospedale-territorio
9. atteggiamenti pregiudiziali o di sfiducia verso il paziente e sulla sua capacità di assumere la terapia da parte degli specialisti.

Rispetto ai fattori critici sopra descritti è stato fondamentale il lavoro di rete e di mediazione degli operatori del DDD, che hanno svolto un ruolo di facilitazione per abbattere le barriere e le resistenze del target di utenza.

Il servizio di screening del Dipartimento delle dipendenze di Trieste

Il Dipartimento delle dipendenze (di seguito DDD) di Trieste nel 1985 ha avviato presso la propria sede l'attività di screening, in risposta all'emergenza AIDS ed alla necessità di sviluppare interventi sanitari di "harm reduction all'interno di un approccio globale della dipendenza.

La collaborazione con gli infettivologi ha caratterizzato da subito questa attività.

Nel 2015 la collaborazione si è strutturata attraverso il protocollo "Gestione dei percorsi di continuità assistenziale fra la SC Malattie Infettive e la SC Dipendenze da sostanze illegali", stimolato anche dalla disponibilità dei nuovi farmaci antivirali diretti (DAAs). L'obiettivo strategico è stato quello di giungere alla standardizzazione dell'attività e di garantire a tutta l'utenza un accesso facilitato al percorso specialistico ed alla terapia dell'epatite cronica da HCV.

Attualmente presso la sede centrale del Dipartimento delle dipendenze è attivo un ambulatorio polivalente dedicato alle patologie correlate, che opera in stretta integrazione con gli specialisti dell'Azienda (infettivologi, epatologi, cardiologi, dermatologi). L'orario di apertura è ampio per rispondere alle diverse esigenze dell'utenza. L'ambulatorio è gestito da un gruppo di infermieri in possesso di specifiche competenze, secondo il modello assistenziale del primary nursing, per assicurare una presa in carico capace di affrontare, oltre ai quadri infettivologici specifici, problematiche di salute rilevanti, che complicano il management clinico e la tenuta in trattamento (comorbilità psichiatrica, vulnerabilità sociale, resistenze alla cura, accessi venosi periferici difficoltosi, gravi lesioni cutanee da "self injection", senso di vergogna/paura...).

Obiettivi del servizio di screening

Sono:

- valutare lo stato di salute generale;
- incentivare e incrementare l'offerta dei test sierologici per HIV, HBV, HCV, LUE;
- favorire l'accesso alle terapie specifiche e la tenuta in trattamento;
- garantire al paziente la consulenza infettivologica presso il Servizio per le dipendenze;
- mantenere il monitoraggio del decorso clinico della patologia infettiva e dell'aderenza alla terapia;
- assicurare attività preventive specifiche per l'utenza femminile, prevenire la trasmissione verticale del virus e assicurare il percorso specialistico per la gravidanza a rischio;
- programmare il controllo di follow up post-trattamento adeguato al singolo caso;
- assicurare la corretta informazione sui comportamenti a rischio e sulle misure di sicurezza personale, anche ai partner;
- promuovere un aggiornamento specialistico congiunto

to tra i diversi professionisti.

Popolazione target

- tutti gli utenti nella fase di accoglienza;
- soggetti già in carico con contatti a rischio recenti (entro i 3 mesi) con persone sieropositive o a sierologia non nota;
- soggetti in carico con sierologia negativa in monitoraggio a cadenza almeno biennale;
- utenti in carico che presentano sintomatologia correlabile a malattia retrovirale acuta o compatibile con immunosoppressione, anche secondaria a terapia (corticosteroidi o farmaci biologici di ultima generazione);
- utenti con sierologia positiva candidabili alla terapia antivirale;
- pazienti trattati con antivirali e in follow up per monitoraggio reinfezioni.

Metodologia

Il team è composto da 6 infermieri con formazione specifica, che operano in integrazione funzionale con le équipes multiprofessionali di riferimento del DDD, con gli specialisti ospedalieri, con i laboratori di analisi, con la direzione del Dipartimento. Vi è un infermiere coordinatore dell'attività, che si relaziona sistematicamente con il coordinatore infermieristico e la dirigente infermieristica del Dipartimento.

Le **prestazioni erogate** sono:

- counseling pre e post test;
- prelievo ematico (controllo di primo livello, approfondimento di secondo livello, follow-up);
- consegna e commento dei risultati dei test sierologici;
- visite specialistiche congiunte con infettivologo effettuate in sede, per definizione diagnostica, prescrizione terapia, monitoraggio e controllo in itinere;
- programmazione e prenotazione esami di approfondimento diagnostico necessari alla valutazione specialistica e all'inserimento nei protocolli farmacologici (ecografia addominale, elastografia epatica, TAC valutazioni ematologiche, biopsia epatica,...);
- medicazioni avanzate di lesioni cutanee causate da pratiche di self injection di sostanze psicotrope;
- somministrazione diretta e/o supervisione delle terapie farmacologiche antivirali in base ad una valutazione individualizzata;
- raccolta ed elaborazione dei dati di attività.

L'attività così organizzata ha portato ad agganciare e prendere in carico precocemente il paziente in un ambiente a lui familiare, affrontando in modo coerente e razionale l'infezione da epatite C e le altre eventuali patologie correlate alla dipendenza con ricadute positive in termini di salute e qualità di vita.

Il servizio di screening è ubicato presso la sede centrale del DDD, accanto agli ambulatori dedicati alla somministrazione delle terapie farmacologiche, per render-

lo più visibile ed accessibile al flusso di utenza quotidiano. Il locale è ampio, confortevole, attrezzato per essere polifunzionale (prelievi, visite, medicazioni, counseling).

L'accesso al servizio di screening è gratuito, diretto, senza liste di attesa, senza impegnativa del medico. L'orario di apertura dal lunedì al venerdì è ampio, con due fasce mattutine di attività:

- dalle 9.00 alle 10.00 prelievo

- dalle 10.00 alle 12.00 consegna dei risultati con counseling post test.

Le viste specialistiche vengono effettuate mensilmente, in orario pomeridiano, per assicurare maggiore tranquillità alla persona; quando è possibile viene garantita durante la visita la compresenza dell'operatore di riferimento del paziente. In linea con il protocollo operativo concordato tra DDD e SC di Malattie Infettive, vengono avviate alla visita tutte le persone con viremia, che potrebbero essere eleggibili al trattamento. Una puntuale organizzazione dell'iter accertativo consente di ottimizzare i tempi e di accelerare la valutazione finale specialistica.

Percorso diagnostico-terapeutico

Il protocollo operativo prevede tre diversi livelli specialistici, che vengono attivati in base alla valutazione clinica. Stante la complessità della patologia da dipendenza e le sue frequenti interferenze sulla capacità del soggetto di gestire in modo autonomo il lungo percorso diagnostico e terapeutico, sono state previste precise azioni di supporto personalizzato per contrastare inapproprietezze e drop out, favorire la motivazione e l'aderenza alle prescrizioni, assicurare l'accesso alle terapie.

a) Primo livello (screening)

Prevede le seguenti attività:

DESCRIZIONE ATTIVITA'
Counseling pre-test, valutazione del rischio e acquisizione del consenso in forma scritta
Esecuzione del test sierologico di screening (HIV, HCV, HBV e LUE)
Consegna delle risposte e counseling informativo
Eventuale supporto in caso di positività

b) Secondo livello (approfondimento diagnostico)

Si attiva quando il soggetto risulta positivo al primo livello ed è necessaria una valutazione diagnostica più approfondita, sia clinica che di laboratorio (esami ematochimici, di biologia molecolare e strumentali su richiesta degli specialisti di riferimento).

Per migliorare l'aderenza alle procedure e supportare la persona, il Servizio mantiene un ruolo pro-attivo facilitante anche in questa fase:

- eseguendo direttamente il prelievo per le prestazioni diagnostiche di secondo livello (HCV RNA quali-quantitative)

titativo) e programmando la visita dello specialista infettivologo presso l'ambulatorio del DDD;

- assicurando attività di accompagnamento della persona in reparto, nel caso non sia possibile eseguire nell'ambulatorio di screening del DDD gli approfondimenti necessari.

La compresenza dell'infermiere di riferimento durante le visite degli specialisti ospedalieri risulta estremamente utile per delineare con maggiore dettaglio il bisogno della persona, che si sente accolta e rassicurata.

c) Terzo livello (percorso di cura)

Anche in questi casi il personale di riferimento del DDD supporta ed affianca la persona per migliorare l'aderenza al percorso di cura e prevenire i drop-out (accompagnamenti alle visite, consulenze in caso di ricovero, assistenza domiciliare, supervisione nell'assunzione della terapia farmacologica, mediazione delle relazioni con i familiari ed attivazione di eventuale care giver, supporto sociale, interventi di rete con i servizi del territorio, ecc.).

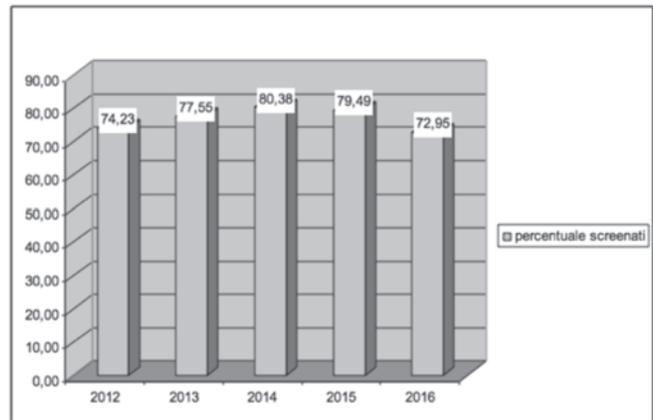
Dati e caratteristiche dell'utenza in carico al servizio per le dipendenze di Trieste

Il Dipartimento delle Dipendenze di Trieste dal 2012 ha in uso un software gestionale che garantisce una base dati certificata per tutte le attività correlate all'utenza. La tabella sottostante riassume l'attività di screening per HCV nell'ultimo quinquennio.

Il grafico n. 1 riporta la percentuale degli utenti in carico per dipendenza da sostanze illegali sottoposti a test sierologico per la ricerca degli anticorpi anti HCV presso il DDD nel periodo 2012-2016.

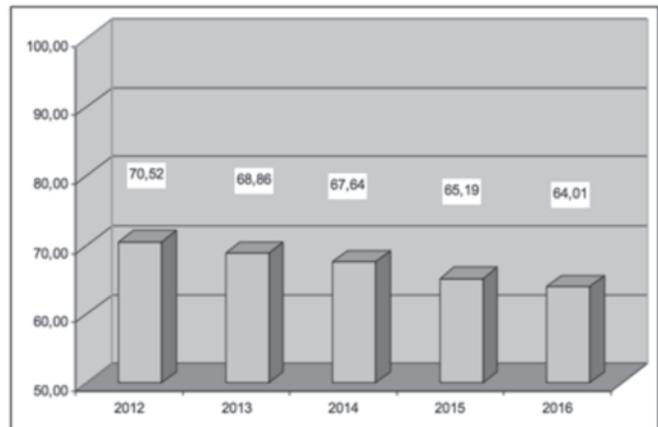
	2012	2013	2014	2015	2016
N° Utenti tossicodipendenti in carico	873	882	892	907	998
N° Utenti screenati per HCV	648	684	717	721	728
% utenti screenati	74,23	77,55	80,38	79,49	72,95
N° Utenti HCV positivi	457	471	485	470	466
% utenti positivi al test HCV	70,52	68,86	67,64	65,19	64,01
N° Utenti HCV positivi con test HCV RNA	423	432	436	427	416
% utenti positivi con test HCV RNA	92,56	91,72	89,90	90,85	89,27
N° Utenti con viremia	301	311	313	305	298
% HCV positivi con viremia	65,86	66,03	64,54	64,89	63,95
N° Utenti viremici visitati dall'infettivologo	106	137	225	263	222
% Utenti viremici visitati dall'infettivologo	35,22	34,08	33,87	34,75	35,57

Grafico 1



Il grafico n. 2 riporta la percentuale degli utenti risultati positivi al test per la ricerca degli anticorpi anti HCV nel periodo 2012-2016.

Grafico 2



Il grafico evidenzia un andamento decrementale del tasso di prevalenza dell'infezione da HCV; si può ipotizzare che l'attività continuativa ed intensa di prevenzione e testing stia progressivamente contrastando la diffusione del virus.

Il nostro ambulatorio sanitario garantisce a tutti gli utenti il counseling pre e post test.

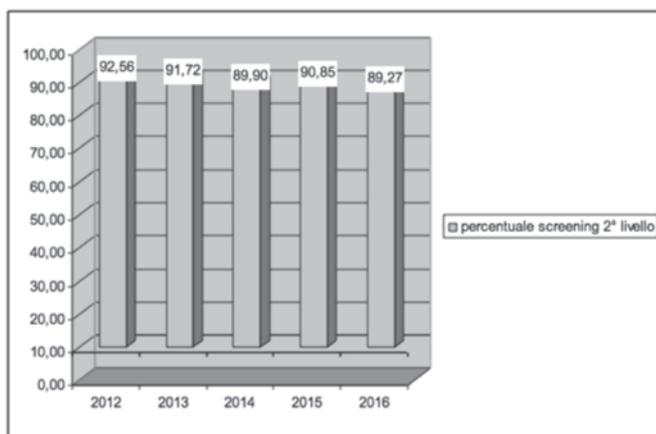
Il counseling post test ha obiettivi diversi a seconda dell'esito del test:

- in caso di negatività mira a rafforzare i comportamenti protettivi e sensibilizza la persona rispetto al monitoraggio dello stato sierologico nel tempo;
- in caso di positività promuove l'inizio di un percorso specialistico integrato di cura.

Lo screening di secondo livello per gli utenti HCV Ab + viene garantito on-site con la ricerca del HCV RNA quali-quantitativo; grazie agli interventi di linkage to care l'adesione alla proposta di approfondimento è superiore al 90%.

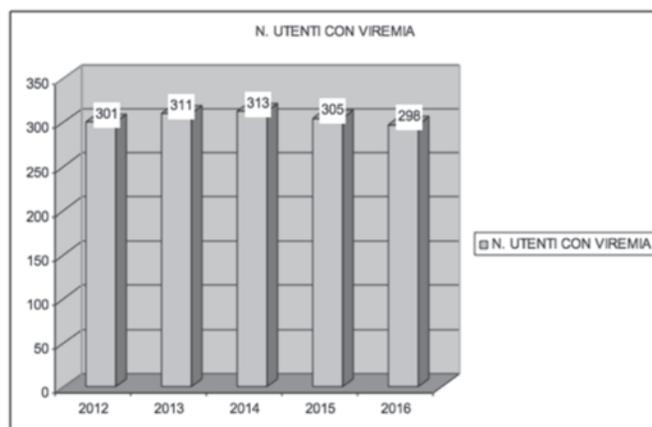
Il grafico n. 3 riporta la percentuale di soggetti sottoposti a ricerca di HCV RNA quali-quantitativo.

Grafico 3



Il grafico n. 4 il numero di soggetti con HCV RNA positivo

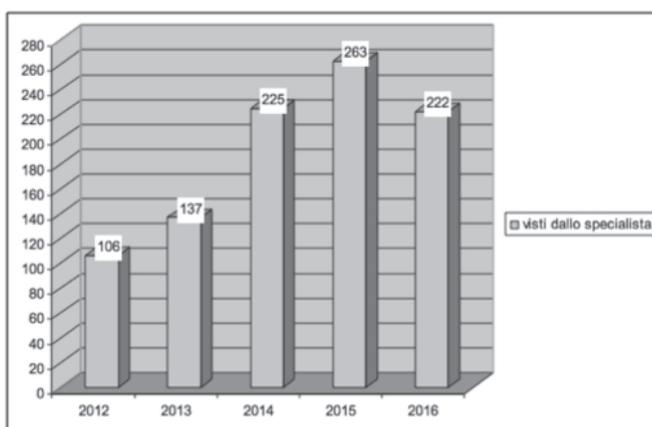
Grafico 4



I soggetti HCV RNA positivi sono stati valutati anche attraverso la tipizzazione virale: il genotipo 3 è prevalente nel target di popolazione preso in esame, seguito dal genotipo 1.

Il grafico n. 5 riporta il numero degli utenti con determinazione quali-quantitativa di HCV RNA positiva valutati dallo specialista infettivologo on-site nel periodo 2012-2016.

Grafico 5

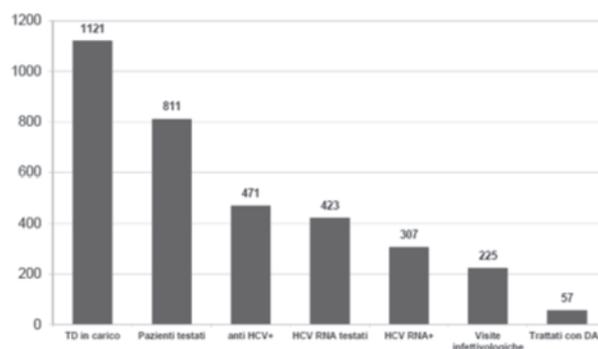


Nel corso degli anni la valutazione da parte dell'infettivologo ha raggiunto buoni livelli di copertura; l'utenza non presenta resistenza e paura ed accetta volentieri tale consulto.

Fino al 2015, la terapia antivirale era gestita direttamente dalla S.C. di Malattie Infettive, che prendeva in carico il soggetto a conclusione dell'iter diagnostico effettuato presso lo screening del DDD. Le ricadute di tale prassi non sono state soddisfacenti (molti drop-out), a causa della frammentarietà e complessità del percorso e della difficile gestione della relazione terapeutica con il paziente con comorbilità psichiatrica. Nel 2016 il DDD ha iniziato una piccola sperimentazione con gli specialisti, per verificare la sostenibilità e l'esito di un percorso di cura con i nuovi farmaci DAAs. Da segnalare che ad oggi nessuna persona è stata esclusa dal trattamento per motivazioni legate al consumo di sostanze o alla scarsa compliance; sono stati curati anche soggetti con comorbilità psichiatrica e/o poliabusatori.

Tale risultato è stato ritenuto estremamente significativo ed ha incoraggiato il team a proseguire nella sperimentazione. Rilevante anche il dato soggettivo riportato dai pazienti trattati, riguardante il miglioramento della qualità di vita e delle capacità psicofisiche. Facendo un focus sull'anno 2017, si vede nel sottostante grafico n. 6 come il "percorso a cascata" della presa in carico della sotto-popolazione target sia soddisfacente fino alla fase della visita infettivologica.

Grafico 6



Dei 57 pazienti trattati farmacologicamente, 27 pazienti hanno assunto la terapia con somministrazione diretta a cura del SerD, 20 pazienti con modalità integrata DDD - S.C. Malattie Infettive e 10 pazienti autonomamente presso il Centro Clinico Studi Fegato, dopo essere stati supportati nella fase di approfondimento diagnostico.

Stante i criteri stringenti di reclutamento, i costi del trattamento e la necessità di garantire il massimo di aderenza alle prescrizioni, sono state assicurate le attività riportate nella tabella successiva:

Gestione dei protocolli terapeutici con antivirali DAAs	
Fase terapeutica	Attività presso ambulatorio di screening del DDD
Pre-trattamento	valutazione congiunta multiprofessionale DDD/SC Malattie infettive prima dell'inserimento del paziente nel protocollo terapeutico farmacologico; viene approfondito con la persona lo schema farmacologico, l'impegno richiesto, le ricadute attese, gli eventuali effetti collaterali, l'importanza del monitoraggio in itinere
	counseling mirato a rafforzare la motivazione al trattamento, l'aderenza e la regolarità alle cure nel lungo termine, l'astinenza da sostanze stupefacenti e alcol
	individuazione e coinvolgimento dell'eventuale caregiver del paziente.
In corso di terapia	supervisione delle terapie farmacologiche da parte del team del servizio di screening. Durante il primo mese si verifica in modo quotidiano la capacità della persona di autogestire la terapia e di seguire con correttezza lo schema terapeutico; in particolare si può prevedere di: <ul style="list-style-type: none"> • assicurare telefonate e/o messaggi di remind per l'assunzione della terapia affidata dal reparto di Malattie Infettive; • ritirare il farmaco in reparto e somministrarlo direttamente ogni giorno presso l'ambulatorio del DDD, per evitare l'affido della terapia nei casi di pazienti non autonomi (DOT - Daily Observed Therapy).
	programmazione ed esecuzione dei controlli ematochimici presso l'ambulatorio di screening del DDD; in casi particolari viene garantita la prestazione a domicilio. Detti controlli vengono eseguiti secondo lo schema previsto dalle linee guida nazionali. Gli esiti di tali controlli vengono poi approfonditi con l'infettivologo.
	prescrizione del piano terapeutico DAAs da parte dell'infettivologo con valutazione clinica del paziente presso l'ambulatorio di screening DDD.
	counseling motivazionale e monitoraggio tossicologico ed alcolologico
Post-trattamento	follow up sierologico (HCV RNA quantitativo) e clinico per monitorare eventuale reinfezioni. La durata di tale fase è di 1 anno.
	counseling mirato a rafforzare i comportamenti protettivi e prevenire eventuali comportamenti a rischio e reinfezione.

Conclusioni

L'adozione del modello di primary nursing nella gestione di un servizio di prevenzione, monitoraggio e cura dell'infezione da HCV, si è rivelata strategica per aumentare l'accessibilità e l'aderenza al percorso specialistico anche di una popolazione PWID ad alto rischio e scarsa compliance. I dati di attività riportano una soddisfacente percentuale di utenti testati, un elevato numero di soggetti con viremia che sono stati valutati dallo specialista infettivologo/epatologo ed avviati a terapia.

Inoltre l'adozione del modello ha avuto importanti ricadute sull'organizzazione del lavoro, in quanto ha consentito di valorizzare il ruolo centrale dell'infermiere, quale professionista con specifiche competenze e responsabilità nel percorso di cura.

I farmaci DAAs, di agevole assunzione per via orale, specie in mono-somministrazione, consentono di curare anche pazienti meno autonomi e con minore aderenza ai trattamenti farmacologici, secondo un approccio di sanità pubblica razionale ed efficace.

La definizione del protocollo operativo con la SC di Malattie infettive, la supervisione delle terapie farmacologiche, il monitoraggio dell'andamento clinico e delle reinfezioni nei soggetti post-trattamento, il counseling assiduo ed il supporto personalizzato ha consentito di agevolare il percorso diagnostico-terapeutico del paziente, con ricadute positive sulla qualità di vita della persona in una visione olistica di salute.

Bibliografia

1. Risoluzione WHA 63.18 della 63° Assemblea Mondiale dell'OMS.
2. Risoluzione WHA A67.13 della 67° Assemblea Mondiale dell'OMS.
3. Piano nazionale per la prevenzione delle epatiti virali da virus B e C, PNEV, Ministero della Salute, 27 ottobre 2015.
4. Piano regionale della prevenzione 2014-2018, Allegato alla DGR n. 2365 del 27/11/2015.
5. Piano d'azione regionale sulle dipendenze 2013-2015, Allegato A alla DGR n. 44 del 16/01/2013
6. "Protocollo operativo per la gestione delle principali infezioni virali correlate all'uso di sostanze nei servizi per le dipendenze del Friuli Venezia Giulia", AAVV, 17 dicembre 2014.
7. Osservatorio sulle dipendenze della Regione Friuli Venezia Giulia, Rapporto 2015 Consumo, dipendenza da sostanze e comportamenti di addiction in Friuli Venezia Giulia.
8. Calvo V, "Il colloquio di counseling. Tecniche di intervento nella relazione di aiuto", Edizioni Il Mulino, 2007.
9. Consiglio Superiore di Sanità Sez. III, Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti nei Dipartimenti delle Dipendenze, Sessione XLVII - sedute del 30 Giugno e del 13 Luglio 2010.
10. Linee di indirizzo per la gestione della triplice terapia nel trattamento dell'epatite cronica HCV relata in Friuli Venezia Giulia, Centro Studi Fegato (CSF), - Clinica Patologie del Fegato, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Trieste e Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, 2013.
11. <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/229-epatite-c-cronica>
12. Istruzione operativa per la gestione dei percorsi di continuità assistenziale fra la S.C. Malattie Infettive e le S.C. Dipendenze da sostanze illegali, ASUITS, anno 2015.
13. "Screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti nei Dipartimenti delle Dipendenze", AAVV, Dipartimento Politiche Antidroga, 2011.
14. E. Franco, A. Mariano, N. Petrosillo Conferenza di Consenso "Lo screening per infezione da HCV negli adulti in Italia", Roma 2005.
15. SEIEVA, ISS. <http://www.iss.it/seieva>.
16. Camoni L, Federico B, Capelli G, Salfa MC, Regine V, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, Suligoj B, Gruppo di Studio sui SERT "Proportion of drug users in treatment who have never undergone serological testing for HIV, HBV and HCV and correlates of failure to undergo testing: Italy, 2005-2007", Ann Ig. 2009

Jul-Aug;21(4):315-27.

17. OMS Global Report on Access to Hepatitis C Treatment: Focus on Overcoming Barriers", ottobre 2016.

18. CDC, "Raccomandations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease", MMWR Vol 74, n°4RR-19, october 1998.

19. OMS "Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection, april 2014.

20. OMS "Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Update version, april 2016.

21. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016>.

22. <http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2016.aspx>.

23. <http://www.webaisf.org/media/13891/libro-bianco-aisf-2011.pdf>.

24. <http://www.easloffice.eu/office/paris2016/mobile/index.html#p=37> (da pag 37).

25. G. Magon, T. Suardi "Primary nursing. Conoscere ed utilizzare il modello", Maggioli Editore 2013.

26. Y. Cavalli, S. Brilli "Primary nursing. Un modello applicato", Zanichelli 2016.

27. M. Manthey, "Pratica del primary nursing", Il Pensiero Scientifico 2009.

IL RUOLO DELLE AGENZIE REGIONALI E AZIENDALI PER LA PROMOZIONE E LA GESTIONE DELLA TERAPIA PER LA INFEZIONE DA HCV NEI PAZIENTI IN CURA PRESSO I SERD

Teresa Petrangolini
Cittadinanzattiva

L'uscita dei nuovi farmaci per combattere e sconfiggere l'HCV ha rappresentato una svolta epocale nella storia della sanità pubblica. Mi sembra ancora ieri quando le associazioni dei pazienti si batterono assieme a Cittadinanzattiva/Tribunale per i diritti del malato per avere una legge, la 210/1992, che garantisse un indennizzo per chi era stato trasfuso con sangue infetto. Era un tempo in cui spavaldamente, grazie alla compiacenza del famoso Danilo Poggolini, quello dei puff con i lingotti d'oro, si omettevano le norme di sicurezza che la UE imponeva per la somministrazione di sangue ed emoderivati. È una storia diversa da quella di tanti cittadini tossicodipendenti che hanno contratto il virus per altre vie, ma è comunque il segno che grazie ad una sanità pubblica che si preoccupa dei suoi cittadini è stato possibile fare passi da gigante nella protezione da questo terribile virus, che ha toccato e tocca tante persone, dagli emodializzati agli emofilici, dai tossicodipendenti ai cittadini con comportamenti sessuali a rischio.

Oggi possiamo curare tutte le persone infettate ad un prezzo accessibile, grazie sia al fondo sui farmaci innovativi, 500 milioni di euro stanziati nella Legge finanziaria di due anni fa, sia alle trattative condotte dall'AIFA con le aziende farmaceutiche, che hanno portato ad una progressiva riduzione dei prezzi. A ciò si è aggiunta una ottimizzazione delle modalità di somministrazione delle terapie, che rendere molto più semplice e veloce il trattamento e la cura dell'epatite C.

Se è vero che sono tante le categorie di cittadini a rischio è però accertato che i soggetti con maggiore probabilità di contrarre il virus sono i tossicodipendenti, le cui pratiche di assunzione delle sostanze sono un veicolo per la diffusione della malattia. È quindi necessario un grande impegno delle Regioni, che hanno il compito di garantire una progressiva eradicazione dell'HCV, per la diffusione della cura presso tutte le

popolazioni che ne possono avere bisogno.

La Regione Lazio già nel 2015 ha deciso di stanziare tutte le risorse necessarie per la cura con i primi 70 milioni di euro messi a disposizione. Ad oggi sono stati arruolati circa 9000 persone, con una percentuale di più del 90% di guarigioni. È stata creata una rete di centri ospedalieri di riferimento su tutto il territorio che hanno il compito di garantire la presa in carico dei pazienti durante tutto il trattamento.

Questo impegno però non è sufficiente perché l'universo delle persone contagiate è sicuramente molto superiore. Infatti dai dati dell'associazione EpaC che è stata la pioniera nella tutela dei pazienti affetti da HCV risulta che nel Lazio dovrebbero essere circa 23.000 le persone da reclutare. Quindi quanto fatto, che è molto perché il Lazio è la quarta regione in Italia per somministrazione dei farmaci, non è però sufficiente a coprire tutto l'universo delle persone infettate. È quindi importante correre ai ripari per garantire che la cura diventi un diritto di tutti i cittadini.

Per questi motivi è nato nel 2016 l'Osservatorio "Una Regione senza la C" della Regione Lazio da me coordinato. L'Osservatorio raccoglie e fa propria una campagna promossa al livello nazionale da sei associazioni di pazienti (EpaC, Aned, Isola di Aran, Adimo, Plus, Nadir, in rappresentanza di tutte le categorie a rischio) e ne allarga il raggio di azione. Innanzitutto è stato costituito un tavolo di lavoro composto dalle associazioni assieme ai diversi interlocutori professionali ed istituzionali con una modalità flessibile a seconda dei programmi che si portano avanti. Sono presenti alcuni centri ospedalieri (Tor Vergata, Policlinico Umberto 1), l'area comunicazione della Presidenza della Regione, il coordinamento delle malattie infettive delle carceri, i dirigenti dell'area farmaceutica, i rappresentanti dei SerD delle due più grandi ASL del Lazio (Roma 1 e Roma 2), il Dipartimento Epidemiologico, le cooperative delle unità di strada del CNCA, i medici di famiglia, la Fondazione Croce Rossa Villa Maraini. Tutti insieme, con entrate progressive dei diversi attori a seconda delle necessità, si è cominciato a lavorare per promuovere la diffusione della cura, con grande concordia ed armonia e soprattutto con il desiderio di dare un contributo fattivo alla vittoria su questa patologia.

Ad ottobre 2017 è partita una grande campagna di comunicazione, realizzata con il contributo non condizionato di Abbvie. 3000 locandine e 250.000 brochure nelle ASL, in 100 studi associati dei medici di famiglia, nelle farmacie del Lazio. Una campagna a tappeto che prosegue ancora oggi. A questo si sono accompagnati alcuni Progetti di screening & referral di HCV con test salivari, donati dalle associazioni dei pazienti, per rilevare la probabile presenza del virus presso i cittadini. La prima esperienza è stata quella nata dall'accordo tra il reparto di Malattie infettive del Policlinico Tor Vergata e il CNCA. Si sono fatti corsi di addestramento

all'uso dei test a 50 operatori di strada, i quali poi hanno operato sul territorio nei luoghi di ritrovo dei tossicodipendenti. Il risultato è stato significativo: 700 test con una percentuale non ancora precisa ma significativa del 10/15 % di probabili infetti, inviati a Tor Vergata. La stessa iniziativa si sta realizzando con Croce Rossa Villa Maraini sempre il collegamento con il Policlinico romano.

A seguito di questi esperimenti positivi l'Osservatorio ha avviato una collaborazione con i SerD, a partire da quelli della Roma 1 e della Roma 2. Anche in questo caso si partirà da una pianificazione precisa con l'assegnazione di circa 1000 test in totale e accordi specifici con i centri ospedalieri di riferimento.

Nel frattempo sono proseguite le attività di divulgazione dell'informazione sul territorio con banchetti in piazza e nei centri commerciali della Regione. In quelle occasioni gli operatori del CNCA e dei reparti malattie infettive dei differenti ospedali hanno organizzato mini-ambulatori su strada nei quali effettuare i test. Una esperienza molto positiva che ha permesso di far conoscere la cura e anche di intercettare persone con epatite c che non sapevano nulla di questa importante opportunità per la propria vita.

Sono consapevole che si tratta di un lavoro che deve proseguire, sia perché solo recentemente si sta realizzando un collegamento forte tra centri di cura e SerD, indispensabile per intercettare le popolazioni a rischio, sia perché non siamo ancora entrati nelle carceri, pesante focolaio della diffusione del virus, sia perché è ancora all'inizio un lavoro di sensibilizzazione con i ragazzi delle scuole superiori soprattutto delle zone con maggiori problematiche, che dai primi incontri effettuati risultano essere molto sensibili al tema.

Che cosa se ne ricava da questa esperienza?

Innanzitutto che non basta avere a disposizione un farmaco per combattere una malattia. Serve una politica e un programma integrato di governance per far sì che effettivamente le persone possano accedere alla cura. Ci vuole informazione, coinvolgimento delle strutture, azioni combinate. Collegato a questo è importante la collaborazione di tutti gli attori: associazioni dei pazienti, industria, operatori, ASL, ospedali, privato sociale. Compito del tavolo è proprio quello di creare armonia, superare gli ostacoli e le possibili frizioni, avere sempre chiaro l'obiettivo. Spesso le idee sono venute fuori dalla discussione comune e dall'offerta di disponibilità delle diverse strutture. Il lavoro condotto da associazioni e privato sociale ha fatto da apripista per poter poi inserire questa metodica di collaborazione al livello dei servizi e delle strutture, vale a dire tra i responsabili dei SerD e i primari e i capi dipartimento degli ospedali, i quali si sono confrontati direttamente per avviare una stretta collaborazione.

Sappiamo benissimo che una battaglia come quella contro il virus dell'HCV si vince operando a 360 gradi:

informazione, collaborazione, presa in carico, prevenzione delle ricadute, diffusione di buone pratiche. Senza l'azione dei SerD questa battaglia non si vince perché è in questi luoghi che ogni giorno vengono assistite le persone che hanno più bisogno della terapia. L'Osservatorio "Una Regione senza la C" avrà ancora molto da lavorare e soprattutto dovrebbe esistere in ogni Regione italiana, per avere uno strumento in più e far sì che una delle più grandi innovazioni della medicina arrivi a cambiare la vita di chi ne ha più bisogno. Un mio amico, ex tossicodipendente e utente di un SerD, è guarito e pochi giorni fa mi ha detto di avere una energia e una voglia di vivere e di vincere che non percepiva da anni. Basta una notizia così per capire che stiamo sulla strada giusta.

LA NARRAZIONE DI UN MEDICO INFETTIVOLOGO SERT SULL'EPATITE C

Rossano Vitali

Infettivologo, dirigente medico Sert, Gorgonzola ASST Melegnano e Martesana, DSMD, Città Metropolitana Milanese

Correva l'anno 1984, ed ero alle prese all'ospedale San Raffaele di Milano con il corso di patologia medica. Studiai per la prima volta le epatiti, e venni a sapere allora dell'esistenza dell'epatite virale A, di quella B (con la possibilità di una sovrainfezione causata da un virus difettivo denominato delta, scoperto da poco da un ricercatore epatologo italiano, Marco Rizzetto) e dell'epatite non A non B.

Rimasi ancora una volta stupito di come noi medici siamo formidabili quando ci impegniamo a scovare termini che mascherano la nostra più totale ignoranza: ipertensione arteriosa *essenziale*, ipertensione polmonare *primitiva*, cirrosi epatica *criptogenetica*, epilessia *idiopatica*, disturbo psichiatrico *NAS*... dove i termini elencati per ultimi e in corsivo cosa significano al di là di tutto in realtà? Che non sappiamo esattamente queste malattie che cosa siano o da dove arrivino...

E il termine "non A non B" era proprio fantastico!... Non è A, non è B, ma potrebbe essere una, dieci, cento epatiti. E in effetti si cominciava a capire che esistevano diversi sottotipi del "non A non B"; in particolare una di loro, la lupoide, me la ricordo bene, perchè poi proprio su di essa mi interrogarono all'esame di clinica medica. Sarebbe poi diventata l'epatite autoimmune.

Proprio in quell'anno, il 1984, furono istituiti i primi Sert, ma allora io non lo sapevo. Se l'avessi saputo e qualcuno mi avesse allora detto che un giorno mi sarei trovato a lavorare proprio lì...gli avrei risposto di smetterla di raccontare facezie, che io in posti simili non ci sarei andato mai.

Nel 1986 in reparto quando feci tirocinio in clinica medica vidi due pazienti che avevano sviluppato una cancrirosi (che poi sarebbe stato chiamato epatocarcinoma) in seguito ad un'epatite "non A non B" contratta dopo una trasfusione. Questi due pazienti particolarmente sfortunati erano convinti che questo termine "non A non B" indicasse una identità nosografica ben precisa e nota, e non un modo di esprimere

una sostanziale incertezza, una lacuna conoscitiva. Quanto abbiamo bisogno noi umani, pensai allora, di aggrapparci a sicurezze quando la vita ci espone in pieno all'esperienza della nostra fragilità...

Nel 1990 cominciai a lavorare al Sert di Gorgonzola; pensai di lavorarci pochi mesi...ci lavoro tutt'oggi. Arrivai lì e proprio quell'anno arrivò anche l'epatite C, fu cioè scoperto il virus, e fu chiaro che molte vecchie epatiti "non A non B" erano in realtà casi di epatite C. E fu chiaro fin da subito che molti pazienti del Sert ne erano affetti. I motivi per cui questo è accaduto e continua ad accadere sono così noti che non è il caso che qui li ripeta.

Eravamo arrivati a Sert insieme io e l'epatite C. Ma non ci furono presentazioni tra me e lei. Non fu organizzato cioè un incontro ufficiale nel quale poter esclamare "Piacere, sono il dott. Vitali! Il piacere è tutto mio, sono l'epatite C! Ma da allora non ci siamo più lasciati.

A dire il vero io e l'epatite C all'inizio non ci siamo filati molto. I motivi per cui questa nuova entità nosografica all'inizio appunto mi ispirò una cordiale indifferenza sono presto detti: eravamo in piena emergenza Aids, era una vera tragedia. Un numero impressionante di utenti Sert era sieropositiva per HIV, e ogni mese ne moriva qualcuno. Questa vera e propria epidemia oscurava tutto il resto. Che senso aveva poi, mi chiedevo, occuparsi di una patologia (l'epatite C appunto) che forse, ma dico forse, ti portava alla cirrosi in dieci anni (e poi se ti andava bene potevi campare ancora per un po') quando dovevi gestire pazienti che sarebbero quasi tutti sicuramente morti in cinque? Perchè chi aveva l'HCV aveva quasi sempre anche l'HIV.

E poi questa epatite C non riusciva ad impaurirmi troppo, almeno nell'immediato. Innanzitutto nessun paziente si era mai accorto di averla contratta, era mancata cioè una fase itterica, e questo poteva significare meno danno da iperattivazione del sistema immunitario e quindi una potenziale componente patogenetica in meno; in seguito poi le transaminasi (a meno che non un paziente non bevesse alcolici in quantità smodate) raramente superavano il valore di 80 U.I... per cui non pareva un'epatite a rapida evoluzione come poteva essere a volte la B, la sovrainfezione delta della B e quasi sempre la autoimmune. E devo dire che questa iniziale impressione, pur con tutte le dovute eccezioni, non si è poi rivelata del tutto infondata.

Ricordo che fin dall'inizio si provò ad utilizzare l'interferone, tre fiale alla settimana. Questo schema a me pareva fosse stato proposto innanzitutto su di una base del tutto empirica. Di fatto questo schema era quello impiegato con alcuni tumori. Ma occorre dire

che si rivelò adatto anche per questa nuova patologia. Qualche mio paziente, che aveva contratto l'epatite C ma non per sua fortuna l'infezione da Hiv, spinto magari da fatto di avere un epatologo amico di un amico di famiglia, l'aveva provato. Ricordo tre casi, uno andò bene, due no. In linea con i risultati attesi.

Cominciammo piano piano nel corso degli anni a trovarne diversi di pazienti HCV pos e HIV neg, ed eravamo ben motivati ad inviarli in Centri Epatologici, ma era chiaro che molti epatologi, senza dirtelo chiaramente, ti davano ad intendere che pazienti dei Sert non li volevano. I nostri pazienti erano considerati gente strana, complicata, inaffidabile a prescindere; davano fastidio.

Il nostro desiderio di inviarli presso specialisti epatologi non era dovuto però solo ad entusiasmo velleitario. Tra il '93 e il '97 erano emerse importanti novità.

Innanzitutto alcuni dati virologici erano confortanti. Appariva evidente che il virus HCV andava considerato una quasi specie. Questo significa che le singole individualità virali, chiamiamole così, sono molto diverse le une dalle altre nei diversi soggetti che hanno contratto il virus. Hanno una componente uguale in tutti gli individui infettati (se non ricordo male il 50% del genoma, ma potrei sbagliare) e una variabile, diversa da soggetto a soggetto infettato. Questa variabilità però per fortuna ha un limite. Di modo che, pur in un quadro appunto di estrema variabilità individuale, è possibile suddividere la specie HCV in sei genotipi. E il più diffuso tra i tossicodipendenti, quello tre, appariva, insieme al due, quello che rispondeva meglio alle terapie.

In secondo luogo accanto all'interferone si era affiancata la ribavirina. Farmaco curioso questo. Era utilizzato in via di aerosol per curare le bronchioliti da virus respiratorio sinciziale nei lattanti, ma si era scoperto efficace anche nella cura dell'epatite C. Da solo era totalmente inefficace. Ma potenziava l'efficacia dell'interferone. Come esattamente funzioni non si è mai saputo, ma è poi così importante saperlo? l'importante è che funzioni.

In terzo luogo l'anno 1996 è l'anno di svolta nel campo della cura dell'infezione da Hiv. Si avevano a disposizione ormai almeno una decina di principi attivi efficaci, e soprattutto si era capito come utilizzarli. Nel giro di due anni, dal '96 al '98, era cambiato tutto.

Diventava probabile quello che solo tre anni prima appariva del tutto impossibile: che molti pazienti sarebbero arrivati prima alla cirrosi HCV che all'Aids. E andavano aumentando i casi di pazienti HCV pos e HIV neg. Molti pazienti intanto eravamo riusciti a stabiliz-

zarli con le terapie sostitutive (soprattutto metadone) e di sostanze stupefacenti non facevano più uso, ma rimaneva sempre difficile inviarli presso Centri epatologici. Molti nostri pazienti occorre dire che comunque non ci volevano andare, ma anche i Centri specialistici facevano sempre fatica ad accettarli.

Per cui, grossomodo dal 1998 ho cominciato piano piano a trattarli io, con la supervisione di uno specialista infettivologo consulente che lavorava presso le malattie infettive di Pavia. Interferone standard 3 volte alla settimana + ribavirina. All'inizio HCV pos HIV neg, e poi anche coinfecti.

Arriviamo così al nuovo millennio.

Arrivano gli interferoni pegilati. E questo aumenta ancora di più le possibilità di successo, la possibilità cioè di ottenere la SVR e quindi la piena guarigione. E nello stesso momento altre cose si stanno chiarendo. Una di queste mi sembrò molto importante, ed era la sempre più precisa conoscenza dei fattori predittivi di successo terapeutico. Non solo il genotipo 2 o 3, come già si sapeva, ma anche la giovane età del paziente, il fatto di avere magari meno di dieci anni di infezione attiva, un basso BMI, l'assenza di patologie metaboliche... tutto questo aumentava le possibilità di risposta. Bene, a me pareva evidente che i nostri pazienti questi indicatori favorevoli quasi sempre li avevano tutti! Avrebbero potuto rispondere molto meglio di quanto ci si potesse aspettare... perchè non provarci in maniera più convinta?

Certo, c'era l'altra faccia della medaglia. Occorreva astenersi dall'uso di sostanze. Non solo eroina: ma anche alcool e cocaina, che possono essere molto più pericolosi se vengono assunti in concomitanza con una terapia interferonica. E poi i nostri pazienti erano molto fragili dal punto di vista psichico, e per soggetti così la terapia interferonica può essere di sicuro molto penalizzante.

E poi occorre una ristrutturazione cognitiva importante da effettuare nei nostri pazienti. Provo a spiegarvi meglio. I nostri pazienti hanno un rapporto molto ambivalente con il mondo delle "Drugs". Uso il termine inglese proprio per la sua bivalenza di significato: farmaco e droga. I nostri pazienti in parole povere sono disposti ad assumere le "drugs" ma solo quelle che dicono loro. Sostanze stupefacenti certamente... stai male (fisicamente e psichicamente), le assumi e in un attimo... stai da Dio... Stupefacente!! (appunto...) Dolori. Diclofenac? No! Mi buca lo stomaco. Viminolo? Oh yes! Problemi di insonnia. Zolpidem. E che è? Flunitrazepam? Eccezionale! Insomma, in un simile contesto fare accettare ai nostri pazienti l'interferone

non è sempre stato facile. Anche per il seguente motivo. Che sintomi dà l'epatite? Nessuna. Il paziente sta bene. Se invece assume l'interferone...sta male! Ecco, far capire che quando stavi bene in realtà stavi male (perché l'infezione avanza comunque insidiosa) e quando stai male in realtà è perché stai bene (il tuo malessere è anche un segno che il tuo sistema immunitario si sta organizzando per debellare il virus) non è stato sempre facile.

Ci sono pazienti per i quali è stato necessario un lavoro di persuasione di cinque anni e anche più prima di convincerli. E anche quando li avevi convinti a cominciare, dovevi poi convincerli a continuare. occorreva continuare a parlare, discutere, sostenere, motivare, spesso ogni giorno...se no l'abbandono precoce della terapia era assicurato.

Piano piano a partire da dopo il duemila ho iniziato...e i risultati ci sono stati; i pazienti, come si poteva prevedere, hanno risposto meglio del 50% totale atteso tra i trattati, con pochissimi abbandoni, perché gli stavamo dietro, io e l'equipe infermieristica.

Nel 2003 sono poi entrato io in specialità di malattie infettive, e da qui ho sempre preso più coraggio, confidenza e maneggevolezza con le terapie. Fino al 2010 posso dire di avere trattato chiunque potesse essere in condizione di essere trattato.

Dopo il 2010... la svolta epocale! I farmaci mirati sul virus. Finalmente, dopo tanti anni! Noi del Sert questi farmaci non abbiamo potuto averli per diversi e noti motivi, ma tutti i pazienti che ho potuto inviare presso Centri specialistici epatologici e/o infettivologici li ho inviati. Batteria biochimica e virologica + ecografia + Fibroscan. E dopo...invio dall'infettivologo o dall'epatologo. Da più di sette anni ormai sto facendo questo.

Certo, era un peccato per me non poter più trattare i pazienti, anche perché ora tutto sarebbe stato molto più facile...tuttavia non ho mai considerato un disonore lavorare per altri colleghi.

E la cosa più bella è che comunque questi pazienti mi hanno sempre mantenuto puntualmente informato. Ne ricordo in particolare uno, in terapia con telaprevir, che comunque mi chiamava spesso per avere conforto e sostegno.

All'inizio le nuove terapie occorreva farle per un periodo anche di un anno. Poi i tempi si sono sempre più ridotti e ora in un periodo che ormai è inferiore ai tre mesi i pazienti guariscono praticamente tutti... e senza effetti collaterali... se penso solo a quello che significava curare l'epatite C solo dieci anni fa... mi pare un

miracolo, e anche ai pazienti i quali non riuscivano quasi a credere alle loro orecchie quando spiegavo loro che ormai l'interferone non si sarebbe usato più.

All'inizio come si sa solo i pazienti più compromessi potevano essere trattati, ma ora il trattamento è disponibile per tutti.

Tutto risolto allora? Ahimè credo proprio di no.

Esiste un numero di pazienti per nulla irrilevante che in tanti anni non sono proprio riuscito a smuovere. Nel senso che dal Sert proprio non si spostano. Nei grossi Centri di cura non ci vanno, neppure oggi che molto dello stigma che c'era in passato nei confronti di pazienti utilizzatori di sostanze è venuto per fortuna meno. E poi le terapie sono veramente altamente maneggevoli. E questo aiuta. Sia il medico a fidarsi a trattarli ma anche per loro sarebbe sicuramente più semplice aderire alle terapie. Ma nonostante gli abbia spiegato diverse volte tutto questo, e che sarebbe davvero un peccato sprecare questa opportunità, tuttavia questi pazienti non ci vanno. Non si fidano.

Questi pazienti sono quelli che la letteratura americana chiama i pazienti "hard to reach" difficili da raggiungere, da contattare. Sono soggetti fragili, multiproblematici, marginali...

Sto riflettendo da diverso tempo su questa area di pazienti che rimangono nonostante tutto irraggiungibili.

Credo che se non li tratteremo noi del Sert non li tratterà mai nessuno.

14

ELIMINARE L'EPATITE C IN ITALIA: TANTO E' STATO FATTO MA TANTO RESTA DA FARE

Il punto di vista e le proposte di EpaC Onlus

Farmaci innovativi anti-HCV: il ruolo dell'Advocacy dei pazienti

Nessuno doveva più morire di Epatite C! Con questo messaggio, inequivocabile, EpaC onlus iniziò nei primi mesi del 2014 ad invocare l'approvazione del primo dei farmaci innovativi in grado di eliminare l'infezione da HCV nella quasi totalità dei pazienti.

Fu una battaglia memorabile. Da un lato una lunghissima trattativa durata 10 mesi tra AIFA e l'azienda farmaceutica per garantire prezzi sostenibili, e dall'altra le Associazioni di Pazienti che premevano, perché i pazienti gravi dovevano avere assumere quel farmaco prima che fosse troppo tardi.

EpaC onlus diede vita ad una intensa attività di advocacy, acquistando pagine di giornali, scendendo in piazza, contattando centinaia di politici, e molto altro che da tanti anni non si vedeva per ottenere un diritto sacrosanto, il diritto di curarsi.



Farmaci accessibili solo ai pazienti gravi

Nel Novembre 2014 fu siglato l'accordo tra AIFA e l'azienda farmaceutica. Una prima grande vittoria anche frutto della spinta delle Associazioni di Pazienti, coordinate da EpaC onlus.

Tuttavia AIFA impose delle "restrizioni di accesso", e cioè la rimborsabilità era concessa solo a pazienti gravemente malati. Uno scenario inedito, che con il passare del tempo rivelò tutte le sue lacune, fragilità, incongruenze, e incompatibilità con la nostra costituzione.

Durante il 2015 e 2016 l'accesso limitato diede luogo a forme di "turismo sanitario" da parte di pazienti che

acquistavano i farmaci generici, **acquisti online** degli stessi, con conseguenti sequestri in dogana, medici imbarazzati sul da farsi, accuse alle aziende farmaceutiche sui prezzi esorbitanti, sino ad invocare l'**utilizzo della "licenza obbligatoria"** e infine, cosa ancor più odiosa, la **strumentalizzazione politica** di una patologia per delegittimare l'avversario politico.

La madre di tutti gli equivoci

Tutto ciò avveniva per un semplice motivo: nessuno era in grado di stabilire quanti pazienti diagnosticati c'erano da curare e, eventualmente, quanti ancora dovevano scoprire l'infezione.

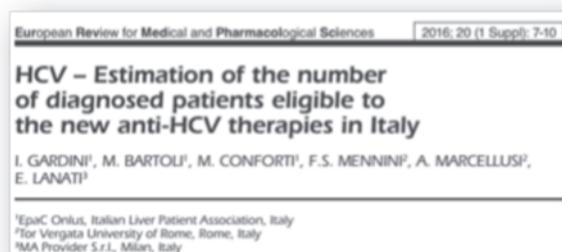
In mancanza di un dato epidemiologico certo si favoleggiavano numeri inverosimili: milioni di pazienti da curare, e miliardi di euro da stanziare in grado di fare collassare il nostro SSN.

Era chiaro che nessun ente pubblico che si occupa di salute, Nazionale o Regionale, o Società Scientifica, era pronta a stimare l'impatto economico, poiché non esistevano registri nazionali o regionali sui pazienti curati e da curare.

L'advocacy di sostanza

EpaC onlus ha capito da subito la necessità di fornire a tutti delle informazioni corrette sulle quali ragionare e decidere e, per questo motivo, abbiamo deciso di tentare una prima stima del numero di pazienti diagnosticati ed eleggibili alle cure innovativi.

Dopo un lunghissimo lavoro di raccolta di informazioni, comprese le esenzioni per patologia (HCV) presso tutte le Regioni, nel 2015 **siamo stati in grado di stimare in 150-250.000 il reale numero di pazienti pronti per essere curati. Una ricerca storica, che ha dimostrato che una Associazione di Pazienti strutturata riesce a svolgere attività di valore e di utilità sociale, senza ombra di dubbio.**



Ricerca che stiamo aggiornando alla luce di nuove informazioni raccolte negli ultimi due anni.

Dunque, un numero bel lontano dal 1,5 milioni di pazienti di cui si favoleggiava, e che consentiva di poter soppesare l'impatto economico da un punto di vista ben più realistico, e quindi rimuovere le limitazioni di accesso.

Le attività di advocacy sono proseguite per tutto il

2016, anche insieme ad altre associazioni di pazienti, sino al 23 Marzo 2017, giorno storico nel quale AIFA ha deciso di fornire i farmaci innovativi a tutti i pazienti, **NESSUNO ESCLUSO**.

Una vittoria, quindi frutto di una intensa attività tesa a correggere innumerevoli prese di posizione fuori luogo, drammi inesistenti, e fantasiose ipotesi di ricorso alla licenza obbligatoria, un passo che avrebbe avuto ricadute negative per tutto il comparto della Sanità pubblica, ovviamente a nostro giudizio.



Tuttavia, le problematiche che si presentarono sin da subito andavano oltre le semplici limitazioni di accesso, per cui **decidemmo di creare un osservatorio per monitorare ogni aspetto dell'accesso alle cure e reperire tutte le informazioni utili ai pazienti per un accesso più agevole alle cure**. Storico a tal proposito fu l'accordo con il Ministero della Salute, AIFA e i NAS per riportare loro tutte le difficoltà, blocchi o limitazioni denunciate da pazienti e medici nell'accesso alle terapie.

Cosa resta ancora da fare? Focus sulle dipendenze

Le questioni ancora aperte da affrontare per eliminare l'HCV dal nostro paese sono molteplici e certamente l'infezione da epatite C nella popolazione con dipendenze ha un peso rilevante.



Questa popolazione attualmente rappresenta uno dei serbatoi di infezione più importanti e, di

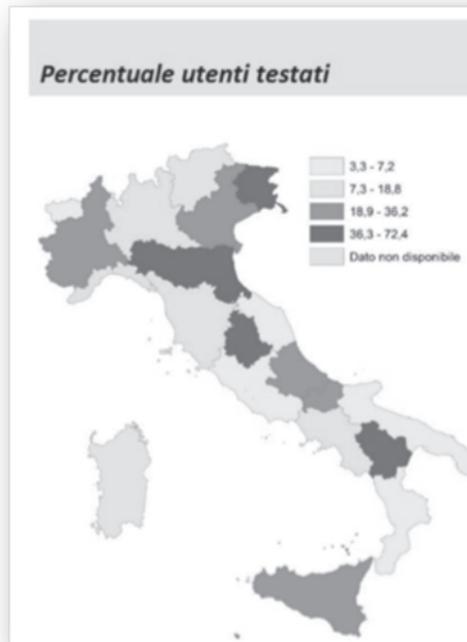
conseguenza, è necessario un intervento forte e articolato.

Non esistono stime epidemiologiche univoche e condivise, ma è ipotizzabile che tra il 30 e il 60% della popolazione dipendente, in particolare da droghe iniettive e inalatorie, possa essere affetto da HCV, consapevolmente o inconsapevolmente.

I dati contenuti nell'ultima Relazione sul consumo di droghe (2015) affermano che il numero di soggetti con problemi di tossicodipendenza risulta essere 461.500, di cui però, stando alla Relazione del Parlamento, riferita all'anno 2016, solo 143.271 risulterebbero in carico presso le strutture pubbliche (SerD); in particolare:

1. Circa 97.633 con dipendenza primaria da eroina;
2. Circa 24.834 con dipendenza primaria da cocaina;
3. Circa 15.849 con dipendenza primaria da cannabinoidi;

4. Minori e poco significativi i numeri delle altre dipendenze, spesso in sovrapposizione con le precedenti.



Secondo i dati riportati nel Report Parlamentare, il numero di soggetti sottoposti al test per l'HCV è pari a 28.197, che corrisponde al 20.5% del totale dei soggetti in carico, e al 27.0% di coloro che fanno uso di sostanze per via iniettiva.

Una delle problematiche principali è dunque il basso tasso di testing, spesso realizzato una sola volta e non più ripetuto ma, soprattutto effettuato soltanto sui soggetti che effettivamente afferiscono o si recano nei Servizi, cioè una parte minoritaria del totale persone affette da dipendenze in Italia e che costituiscono – in linea teorica - il più grande serbatoio di infezione per HCV nel nostro Paese.

A questo problema se ne unisce un altro, forse ancor più importante, che è quello dell'incompletezza dei dati. Le stime che emergono, infatti, sono frutto di dati parziali per effetto del mancato afflusso degli stessi da alcune Regioni; si ritiene che tali stime si basino su circa i 2 terzi dell'intera popolazione di riferimento, per cui è evidente che la realtà epidemiologica possa essere più impattante di quanto riportato nei rapporti.

Del resto in letteratura i dati disponibili sono ben pochi, seppur tra di essi vi sono alcuni lavori e rapporti che sembrano meglio chiarire la realtà epidemiologica.

Tra di essi il lavoro ve n'è uno del 2012, probabilmente l'unico lavoro italiano che fornisca una stima realistica della diffusione dell'epatite C tra le persone con

dipendenza (in particolare da eroina) e che la colloca al 68% circa.

Il dato peraltro conferma le stime diffuse sia nella Relazione Annuale al Parlamentare del 2008 (65%)² che del 2011 (61%)³, stime dunque assai più elevate di quelle diffuse nell'ultima Relazione.

Un ulteriore dato che sembrerebbe confermare queste stime deriva dall'analisi dell'età media degli utenti, che progressivamente cresce con il passare degli anni.

Quali le proposte e idee di Epac?

Le criticità quindi sono molteplici e importanti, e risulta sicuramente fondamentale e prioritario indagare e trovare una strategia di azione comune per risolvere problematiche quali:

1. Scarsità delle conoscenze relativamente alla patologia, alle vie di trasmissione e quindi alle buone abitudini di prevenzione tra la popolazione TD;
2. Assenza di percorsi di informazione e formazione dedicati al personale operante nelle strutture per le Dipendenze relativamente alle epatiti virali ed al piano di eliminazione messo a punto dal Ministero della Salute;
3. Basso tasso di testing nei SerD per le epatiti virali, e dunque elevate percentuali stimate di infezioni "sommerse";
4. Assenza di informazioni sui soggetti con dipendenza non seguiti nei SerD e di azioni standardizzate di informazione ad essi mirate.

È pertanto fondamentale e urgente predisporre dei percorsi di presa in carico e cura disegnati appositamente sulla realtà dei servizi per le dipendenze e sui soggetti con dipendenza, percorsi che non lascino più nulla al caso: dalla diagnosi alla presa in carico per il trattamento, dalle azioni di informazione a quelle per la riduzione del danno e prevenzione della reinfezione.

Percorsi che siano chiari nei ruoli, condivisi e applicati su tutto il territorio nazionale nel rispetto, ovviamente, delle autonome Regionali.

In questo momento **questi percorsi sono pressoché assenti**, salvo iniziative aneddotiche, nelle regioni Italiane: mancano dei PDTA dedicati, o per lo meno delle indicazioni formali e standardizzate per la cura e follow up del TD, ma anche **strategie della riduzione del danno che devono essere attuate in parallelo per ridurre il rischio di infezione e reinfezione.**

Ad onor del vero, alcune regioni stanno iniziando a costruire questi percorsi quantomeno a livello regionale (Lazio, Veneto e Campania), anche se ancora non si è entrati in una fase di vera e propria operatività.

Peraltro, è indispensabile unire conoscenze e capacità di Associazioni pazienti, associazioni di categoria,

Società scientifiche, Istituzioni.

Senza questi presupposti dare una risposta di salute reale e completa a questi pazienti sarà impossibile ed eliminare l'epatite C resterà un sogno.

Bibliografia

1. Hepatitis C Virus Infection Among Drug Addicts in Italy - T. Stroffolini, P.F. D'Egidio, A. Aceti, P. Filippini, M. Puoti, C. Leonardi, P.L. Almasio and the DAVIS (Drug Addicted, HCV Prevalence in Italy: an Epidemiological, Observational, Cross-Sectional, Multicenter Study) participating centers - Journal of Medical Virology 84:1608-1612 (2012)
2. Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle Tossicodipendenze in Italia, 2008
3. RELAZIONE AL PARLAMENTO 2011 - Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del consiglio dei Ministri

Con il contributo incondizionato di

abbvie



FeDerSerD