

LE INFEZIONI IN MEDICINA

*The Official Journal
of the Italian Society of Infectious
and Tropical Diseases*



is Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,
Pubmed/Medline/Index Medicus, Scopus,
Ebsco, SCImago, Scirus, Google Scholar

A quarterly journal
on etiology, epidemiology,
diagnosis and therapy
of infections

Speciale 5 - 2020

Le sfide
più grandi.
La scienza
più avanzata.

Siamo impegnati nel rispondere alle sfide più grandi in tema di salute.

Mettiamo in campo innovazione e passione, dove il bisogno è maggiore.

Come azienda biofarmaceutica globale, il nostro obiettivo è avere un impatto significativo sulla vita delle persone.

È con il contributo di tutti che i progressi della scienza si traducono in farmaci per milioni di persone.

Per questo collaboriamo con università e centri di ricerca, organizzazioni governative, associazioni di pazienti e no profit.

Insieme, costruiamo la medicina del futuro.

abbvie.it

abbvie

People. Passion.
Possibilities.®

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

Speciale 5 - 2020



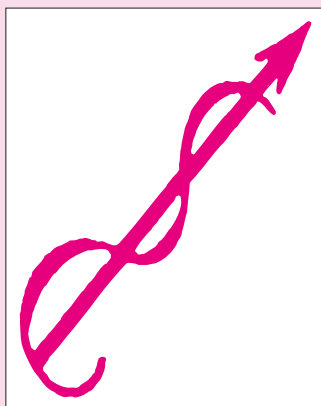
Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Phone +39 0382/526253
Fax +39 0382/423120
e-mail: edint.edimes@tin.it

Registrazione
Trib. di Milano n. 506
del 6/9/2007

Editorial office
Department of Medicine
and Surgery
University of Salerno, Italy
Largo Città di Ippocrate s.n.c.
84131 Salerno, Italy
Phone +39 089 672420
Fax +39 089 2144269
e-mail: info@infzmed.it
website: www.infzmed.it

Journal Manager and Publisher
P.E. Zoncada



Stime sulla popolazione con infezione cronica da virus dell'epatite C non diagnosticata in Italia

Prevalenze su base Regionale
e indicazioni sullo screening
in popolazione generale
e nelle popolazioni "chiave"

Loreta A. Kondili

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

EDITOR IN CHIEF

Silvano Esposito

*Professor of Infectious Diseases, Department of Medicine,
University of Salerno, Italy*

CO-EDITORS

Massimo Andreoni

Department of Infectious Diseases, University of Rome, "Tor Vergata", Rome, Italy

Giovanni Di Perri

Department of Infectious Diseases, University of Turin, Italy

Massimo Galli

Department of Infectious Diseases, University of Milan, Italy

MANAGING EDITORS

Silvana Noviello

Naples, Italy

Isabella Esposito

Naples Italy

ASSOCIATE EDITORS

HIV/AIDS

Andrea Calcagno

*Unit of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences,
University of Turin, "Amedeo di Savoia" Hospital, Turin, Italy*

Roberto Cauda

*Department of Infectious and Tropical Diseases, Catholic University
"Sacro Cuore", Rome, Italy*

Vicente Soriano

UNIR Health Sciences School and Medical Center Madrid, Spain

VIRAL HEPATITIS

Giovanni Battista Gaeta

*Department of Infectious and Tropical Diseases, University "Luigi Vanvitelli",
Naples, Italy*

Kose Sukran

*Izmir Tepecik Education and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases
and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey*

Gloria Taliani

*Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Rome
"La Sapienza", Rome, Italy*

FUNGAL INFECTIONS

Francesco Barchiesi

*Department of Infectious Diseases, University of Marche,
"Umberto I Hospital", Ancona Italy*

Roberto Luzzati

*Clinical Department of Medical, Surgical and Health Sciences,
Trieste University, Trieste, Italy*

Pierluigi Viale

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Bologna, Italy

BACTERIAL INFECTIONS

Matteo Bassetti

*Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Genoa,
"San Martino" Hospital, Genoa, Italy*

Saeed Kordo

*Microbiology Department, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust,
University of Southampton Medical School, Southampton, UK*

CLINICAL MICROBIOLOGY

Francesco Giuseppe De Rosa

*Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Turin,
"Amedeo di Savoia" Hospital, Turin, Italy*

Samadi Kafil Hossein

Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

INFECTIONS IN THE IMMUNOCOMPROMIZED HOST

Paolo Grossi

*Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Insubria,
Varese, Italy*

Marcello Tavio

*Unit of Emerging and Immunosuppressed Infectious Diseases, Department
of Gastroenterology and Transplantation, Azienda Ospedaliero Universitaria,
Torrette Ancona, Italy*

EMERGING INFECTIOUS DISEASES

Giuseppe Ippolito

*National Institute for Infectious Diseases "Lazzaro Spallanzani" IRCCS,
Rome, Italy*

Giovanni Rezza

Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

Alfonso J. Rodríguez-Morales

*Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira (UTP),
Pereira, Risaralda, Colombia*

CNS INFECTIONS

Pasquale Pagliano

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Salerno, Italy

Matthijs C Brouwer

*Department of Neurology, Center of Infection and Immunity Amsterdam,
Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam,
The Netherlands*

RESPIRATORY INFECTIONS AND TUBERCULOSIS

Jaffar A Al-Tawfiq

Johns Hopkins Aramco Healthcare, Dhahran, Saudi Arabia

Roberto Parrella

Department of Infectious Diseases, AORN dei Colli, Naples, Italy

Alessandro Sanduzzi

Department of Pulmonology, University "Federico II", Naples, Italy

TROPICAL DISEASES

Spinello Antinori

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Milan, Italy

Francesco Castelli

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Brescia, Italy

Paniz-Mondolfi Alberto

*Laboratory of Medical Microbiology, Department of Pathology,
Molecular and Cell-based Medicine, The Mount Sinai Hospital-Icahn
School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA*

ANTRHOPOZOONOSES

Antonio Cascio

*Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Palermo,
Palermo, Italy*

Chiara Iaria

*Infectious Diseases Unit, ARNAS Civico Di Cristina, Benefratelli Palermo,
Palermo, Italy*

HISTORY OF INFECTIOUS DISEASES

Carlo Contini

*Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Ferrara,
Ferrara, Italy*

Gregory Tsoucalas

*History of Medicine, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa,
Greece*

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

EDITORIAL BOARD

Anyfantakis Dimitrios • Primary Health Care Centre of Kissamos, Chania, Crete, Greece

Atalay Mustafa Altay • Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Biçer Suat • Department of Child Health and Pediatrics, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

Bonnet Eric • Department of Infectious Diseases, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse, France

Borgia Guglielmo • Department of Infectious Diseases, University Federico II, Naples, Italy

Bouza Emilio • Division of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Bouza Eiros José M^a • Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

Brancaccio Giuseppina • Department of Infectious Diseases, University "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Camporese Alessandro • Microbiology and Virology Department, Pordenone Hub Hospital, AAS 5 "Friuli Occidentale", Pordenone, Italy

Cardona-Ospina Jaime • Public Health and Infection Research Group, Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

Coppola Nicola • Department of Infectious Diseases, University "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Corcione Silvia • Department of Infectious Diseases, University of Turin, Italy

Dal Tuba • Department of Medical Microbiology, Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

de Araújo Filho João Alves • Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil

d'Arminio Monforte Antonella • Infectious and Tropical Diseases Institute, University of Milan, San Paolo Hospital, Milan, Italy

dos Santos Vitorino Modesto • Medicine Department of Armed Forces Hospital (HFA) and Catholic University of Brasília, Brasília-DF, Brazil

Dryden Matthew • Department of Microbiology and Infection, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust PHE, Porton, Salisbury, UK

Ece Gulfem • Medical Microbiology Laboratory, Medical Park Hospital, Izmir, Turkey

Erbay Riza Hakan • Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

Franci Gianluigi • Department of Microbiology, University of Salerno, Italy

Garau Javier • Department of Medicine, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

Gentile Ivan • Department of Infectious Diseases, University "Federico II", Naples, Italy

Giacometti Andrea • Clinic of Infectious Diseases, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

Gould Ian • Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill, Aberdeen, UK

Gyssens Inge • Department of Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Gupta Nitin • Department Infectious Disease, Kasturba Medical College, Manipal, India

Karamanou Marianna • Department of History of Medicine, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

Kazama Itsuro • Department of Physiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

Lakatos Botond • Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Saint Laszlo Hospital Budapest, Budapest, Hungary

Lari Rastegar • Department of Microbiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Lipsky Benjamin Alan • Department of Medicine, University of Washington, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle, WA, USA

Lye David • Department of Infectious Diseases, Institute of Infectious Diseases and Epidemiology, Tan Tock Seng Hospital, Singapore

Mandato Claudia • Department of Pediatrics, Santobono - Pausilipon Pediatric Hospital, Naples, Italy

Marinis Athanasios • Second Department of Surgery, Areteion University Hospital, Athens Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Marvaso Alberto • Department of Surgery, "Rizzoli" Hospital, Ischia, Naples, Italy

Mastroianni Claudio • Department of Infectious Diseases, University "La Sapienza", Rome, Italy

Menichetti Francesco • Infectious Diseases Clinic, "Nuovo Santa Chiara" University Hospital, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Meletis Georgios • Department of Microbiology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

Milkovich Gary • RJM Group, LLC, Woodbridge, VA, USA

Nava Alice • Microbiology Laboratory, Niguarda Hospital, Milan, Italy

Novelli Andrea • Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy

Papadopoulos Antonios • Department of Internal Medicine, Attikon University Hospital, Athens, Greece

Paparizos Vasilios • HIV/AIDS Unit, Department of Dermatology and Venereology, "Andreas Sygros" Hospital, Athens, Greece

Parvizi Javad • Rothman Institute, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

Pea Federico • Institute of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Udine, Udine, Italy

Pisaturo Maria Antonietta • Department of Infectious Diseases, AORN dei Colli, "D. Cotugno" Hospital, Naples, Italy

Scaglione Franco • Department of Oncology and Onco-Hematology, University of Milan, Milan, Italy

Scotto Gaetano • Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine and Surgery, University of Foggia, Foggia, Italy

Segreti John • Department of Infectious Diseases, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

Soriano Alex • Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Stefani Stefania • Laboratory of Molecular Microbiology and Antibiotic Resistance, Department of Biomedical Sciences, University of Catania, Catania, Italy

Tambic Andrasevic Arjana • Department of Clinical Microbiology, University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljevic", Zagreb, Croatia

Trinks Julieta • Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Tumbarello Mario • Department of Infectious Diseases, Catholic University "Sacro Cuore", Rome, Italy

Ünal Serhat • Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Yalcin Arzu Didem • Department of Internal Medicine, Antalya Research and Training Hospital, Antalya, Turkey

Yalcin Nevzat • Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya Education and Research Hospital, Turkey

abbvie



Il nostro impegno
è quello di **rivoluzionare**
in ogni suo aspetto
l'assistenza per i pazienti
che convivono con l'infezione
da virus dell'**epatite C**.

abbvie.it

People. Passion.
Possibilities.®



Stime sulla popolazione con infezione cronica da virus dell'epatite C non diagnosticata in Italia

Prevalenze su base Regionale e indicazioni sullo screening in popolazione generale e nelle popolazioni "chiave"

Loreta A. Kondili MD. PhD

Responsabile Scientifico della Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie delle Epatiti Virali (PITER),
Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità

■ INTRODUZIONE

La storia dell'epatite C è una storia di successo che è partita dall'identificazione dell'agente infettivo e dalla messa a punto del test diagnostico, fino ad arrivare allo sviluppo di una cura efficace che garantisce l'eliminazione del virus. Identificando il virus dell'epatite C, i tre vincitori del premio **NOBEL per la Medicina nel 2020** hanno dato un contributo straordinario alla lotta contro l'**epidemia** dell'infezione da HCV e della grave malattia cronica che causa. Harvey J. Alter è un clinico che ha avuto il merito di studiare alcune epatiti trasmesse da trasfusioni di sangue che non sembravano dovute ai virus dell'epatite allora conosciuti (ovvero quelli dell'epatite A e B). Fu sua la dimostrazione, nel 1988, dell'esistenza di un terzo virus molto difficile da isolare, chiamato il **virus dell'epatite C o HCV**. È stato invece Michael Houghton a dimostrare, in seguito, che le **epatiti croniche** potevano dipendere dalla **presenza stabile del virus** nell'organismo incapace di combattere del tutto la malattia. Infine Charles M. Rice ha scoperto che **HCV è in grado di indurre l'epatite da solo**, mentre la

prima ipotesi avanzata da altri scienziati era che fosse semplicemente responsabile di un peggioramento dell'infezione causata dai virus A o B.

Le loro scoperte hanno dato il via al rapidissimo sviluppo di farmaci antivirali diretti contro l'epatite C, e per la prima volta nella storia, una malattia virale di importante impatto negativo sulla morbilità e mortalità, può ora essere guarita, dandoci la speranza nell'eliminazione globale del virus. Nel caso dell'epatite C, l'uso dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) ha introdotto un nuovo diritto ovvero il "diritto a guarire".

■ EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA HCV IN ITALIA

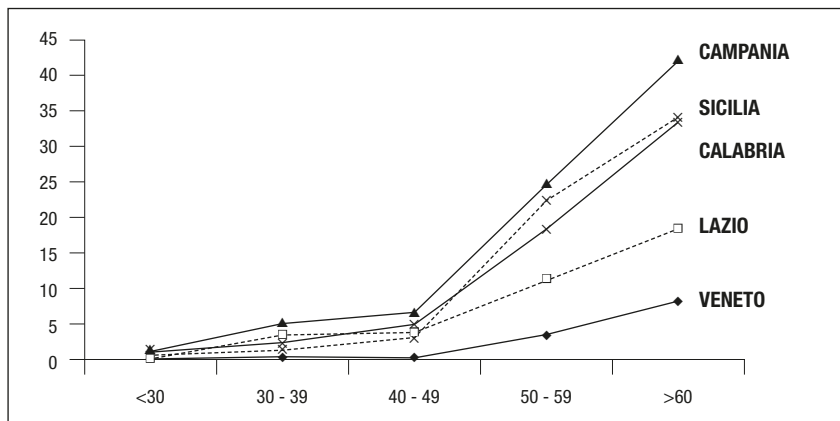
L'Italia ha avuto il triste primato di essere uno dei paesi con più alta prevalenza dell'infezione da HCV in Europa. Negli anni 90, con la scoperta del virus responsabile delle epatiti non A – non B, per valutare la prevalenza del virus dell'epatite C in tutte le fasce d'età, sono state svolte diverse indagini nella popolazione generale in varie aree geografiche del paese [1]. I risultati hanno evidenziato valori di prevalenza variabili, oscillanti dal 3,9% di un comune del Veneto al 16,2% di un comune della Campania (Figura 1). Gli elevati livelli di prevalenza di infezione da HCV osservati non devono essere comunque ritenuti rappresentativi

Indirizzo per la corrispondenza
Loreta Kondili
E-mail: loreta.kondili@iss.it

Figura 1 - Prevalenza di anti-HCV per età nella popolazione generale in alcuni comuni d'Italia.

Dati 1994-1999.

Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia disponibile in: https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/01/epidemiologia_.pdf



delle intere realtà regionali alle quali appartengono questi comuni, in quanto si trattava di centri non urbani in cui una limitata dimensione può aver favorito l'entità della diffusione del virus.

Due aspetti si sono ritenuti validi per l'intera realtà nazionale [1]:

- 1) Un forte gradiente Nord-Sud, che riflette le grandi differenze socio-economiche nel passato tra queste aree nel paese.
- 2) Un incremento significativo dei livelli di prevalenza con l'età, passando da valori estremamente bassi negli adolescenti e giovani adulti a livelli superiori anche al 40% in soggetti di età maggiore di 60 anni (Figura 1). Quest'ultimo dato riflette un chiaro *effetto coorte* e cioè un'infezione che ha avuto una larga diffusione negli anni '50 e '60, dimostrato con alte prevalenze nella popolazione oltre i 60 anni. Al contrario, la prevalenza dell'infezione è risultata estremamente infrequente nelle generazioni giovanili in quanto le modalità principali con cui in passato essa si era diffusa (in particolare l'uso di siringhe di vetro non adeguatamente sterilizzate e verosimilmente

la trasmissione intrafamiliare all'interno delle numerose famiglie degli anni 50-60) non erano più operanti già da alcuni anni. Pertanto, la riduzione del rischio negli anni successivi al 1960 si riflette nella diminuzione drastica dell'acquisizione dell'infezione nelle nuove generazioni. **La maggior parte dei soggetti anti-HCV positivi presentava valori normali di transaminasi (Tabella 1) ed era in ottime condizioni fisiche [1].**

Una seconda ondata di infezione si è associata alla diffusione dell'utilizzo di droghe negli anni '80 e '90 e quindi con lo scambio di siringhe tra i tossicodipendenti. Questa ondata ha avuto un importante ruolo anche in Italia come negli altri paesi del Nord Europa e del America, dove questa via di trasmissione risulta la più importante [2]. Al momento attuale in Europa, l'uso di droghe per via endovenosa è diventato il principale fattore di rischio per la trasmissione dell'infezione da HCV. Considerando le due ondate sopra descritte e la più lunga esposizione al virus in Italia rispetto agli altri paesi, l'infezione da HCV ha generato

Tabella 1 - Percentuale di soggetti HCV-RNA e percentuale di soggetti con transaminasi normali tra i soggetti anti-HCV positivi.

Area geografica	% HCV-RNA+	% con ALT normali	Anno
Emilia Romagna e Friuli Venezia Giulia	71,7	64,0	1992
Veneto	79,3	76,0	1997
Campania	54,4	59,5	1997
Calabria	84,7	95,9	1996
Sicilia	66,7	64,0	1999

un numero cospicuo di portatori cronici del virus a causa dell'elevato tasso di cronicizzazione e pertanto l'Italia ha mantenuto il primato di **più alta prevalenza** dell'infezione da epatite C in Europa. Negli ultimi 20 anni in Italia, come in tutti i paesi del Occidente, l'**incidenza** (numero di nuovi casi all'anno) dell'infezione da HCV si è notevolmente diminuita, per una maggior sicurezza delle trasfusioni di sangue e per il miglioramento delle condizioni sanitarie, pur essendoci una continua espansione dell'uso di droghe per via endovenosa e immigrazione di persone che vivono in aree ad elevata diffusione del virus. Per quanto riguarda i nuovi casi in Italia, il sistema **SEIEVA** (Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute) gestito dall'Istituto Superiore di Sanità, ha registrato una stabilizzazione dei tassi tra 0,2 e 0,3 per 100.000 abitanti, a partire dal 2009. Nel 2019 in Italia è segnalata un'incidenza di 0,1 casi per 100.000 abitanti, invariata rispetto a quella del 2018 e dimezzata rispetto al 2009. Si tratta di un'infezione che colpisce prevalentemente gli uomini (58%) di età compresa fra 35 e 54 anni. L'esposizione nosocomiale rappresenta il principale fattore di rischio (42,1%), seguito dall'assunzione di droghe per via parenterale (riportato dal 38,9% dei casi) e dall'esposizione sessuale, intesa come partner sessuali multipli o mancato uso del profilattico in corso di rapporti occasionali (30,6% di casi). Nel corso degli anni molti casi di infezione si sono verificati anche dall'uso di strumenti per l'estetica, agopuntura, tatuaggi, body piercing o anche per cure odontoiatriche, in locali privi di adeguate condizioni igieniche o gestiti da personale non qualificato [3].

Aggiornamento dei dati di prevalenza nel 2015

Bisogna sottolineare che mancano dati rappresentativi di prevalenza sia a livello Nazionale che Regionale. Le stime di 20-30 anni fa sono state utili a giustificare il grande impatto dell'infezione da HCV in Italia in termini di morbilità e mortalità. Con 30 anni di storia, di trattamenti precedenti a base di Interferone, considerando anche la mortalità naturale della popolazione, la riduzione globale dell'incidenza, ma anche l'incremento di essa in gruppi particolari di popolazione con fattori di rischio, è stata riportata una nuova stima di prevalenza di circa 1,7% di infezioni attive nel 2015 in popolazione adulta in Italia [4]. Questa nuova stima del 2015, è stata utile, ma comunque non

del tutto rappresentativa della realtà nazionale, pertanto non si è certi di quanto la prevalenza riportata si discosti nei differenti contesti locali. Per capire le stime di prevalenza di oggi bisogna tornare alla storia naturale dell'infezione da HCV. Una volta acquisita l'infezione da HCV, il 15-25% dei pazienti guarisce spontaneamente senza alcuna terapia ma, il 75-80% dei pazienti evolve verso una malattia cronica. Di questi, solo un 20-40% evolverà verso la forma più grave della malattia e cioè la cirrosi epatica con tutte le sue complicanze tra cui anche l'epatocarcinoma. Pertanto l'incertezza delle stime di prevalenza è dovuta alla mancanza di studi di prevalenza rappresentativi e comunque alla difficoltà di diagnosticare l'infezione da HCV, con una significativa possibilità di sottostimare gli esordi della patologia: le fasi meno avanzate sono, clinicamente silenti. Molto spesso è necessario attendere anche più di trent'anni per la progressione della patologia: molti pazienti infettatisi negli anni '90 sono ancora attualmente asintomatici. Si aggiunga anche il fatto che la progressione dell'infezione verso stadi più avanzati è poco prevedibile e dipendente da diversi fattori quali età, sesso, comorbidità, coinfezione con HIV o HBV, uso di alcol, genotipo di HCV etc.

Il cambio di epidemiologia dell'infezione da HCV in Italia

Come ha detto uno dei premi Nobel in medicina per l'anno 2020 Harvey J. M Alter "[... *we are at the beginning of the end and it is a remarkable recent advantage in HCV therapeutics that have made this vision possible...*]":

Si può parlare di un presente diverso dal passato in quanto la terapia antivirale ad azione diretta contro il virus dell'epatite C, considerata un trionfo della medicina, ha cambiato la prospettiva delle persone infette con un grande vantaggio in termini di benefici sia per la salute che socio economici.

Nel maggio 2016, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato la strategia per il settore sanitario globale (GHSS) sull'epatite virale 2016-2021. Il GHSS suggerisce l'eliminazione dell'epatite virale, considerata una minaccia per la salute pubblica, entro il 2030 (riducendo le nuove infezioni del 90% e la mor-

talità del 65%). Eliminare il virus significa essere in grado di diagnosticare almeno il 90% degli infetti e trattare almeno l'80% dei diagnosticati entro l'anno 2030 [5].

Si auspica che questi target possano essere realizzabili in Italia portando a una netta riduzione dei portatori di epatite C, con un elevatissimo impatto sulla mortalità e morbilità per malattie del fegato e sulla richiesta di trapianto di fegato.

In Italia le politiche sanitarie che hanno determinato l'accesso ai farmaci ad azione antivirale diretta hanno avuto una rapida e soddisfacente evoluzione. Passando dal criterio "prioritizzato" del trattamento, per i pazienti con un danno avanzato del fegato, ad un accesso "universale", l'Italia ha segnato il primato Europeo per i numeri dei pazienti trattati (attualmente oltre 218.000 pazienti sono stati trattati per l'infezione cronica da HCV) [6].

Considerando questo ritmo di trattamenti, le stime ci dicono che l'Italia raggiungerà il primo obiettivo dell'OMS ossia la riduzione delle morti HCV correlate oltre il 65%, entro l'anno 2023 [7]. Tuttavia, un numero non definito di persone che ha contratto l'infezione non sviluppa sintomi evidenti, ed è dunque difficile identificarli e trattarli. Le persone con un'infezione non diagnosticata rischiano la progressione del danno HCV-correlato sia nel fegato che extraepatico, portando avanti un costante *burden* della malattia. Questo non è più un fatto accettabile, considerando l'efficacia senza precedenti dei farmaci di cui oggi la medicina dispone contro l'infezione da HCV.

Seguendo l'andamento progressivo dei trattamenti, e considerando la prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale, si prevede che senza uno screening programmato per identificare e curare le persone ad oggi ancora ignare di essere infette, il pool di pazienti italiani diagnosticati e curati diminuirà nel corso degli anni e si esaurirà intorno all'anno 2023-2025, lasciando un cospicuo "sommerso" [7].

■ CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE CON INFEZIONE DA HCV "SOMMERSA"

Dati dello Studio modellistico Nazionale sullo stima del "sommerso" dell'infezione da HCV

In assenza di dati di prevalenza certi, i risultati derivanti da modelli matematici predittivi, no-

nostante i loro limiti, possono essere validi strumenti per produrre stime di *burden* dell'infezione e della malattia e per fornire evidenze per le politiche sanitarie.

Un recente studio modellistico ha preso in considerazione stime di incidenza e di prevalenza dell'infezione da HCV in Italia secondo le modalità principali di contagio del virus HCV nel contesto epidemiologico Italiano a partire dall'anno 1950 [8].

I principali mezzi di contagio di sangue infetto considerati in questo studio sono stati:

- **Trasfusioni di sangue e di plasma-emoderivati** hanno rappresentato il fattore di rischio prevalente per la diffusione dell'HCV negli anni antecedenti il 1990, prima cioè che fosse introdotto lo screening obbligatorio del virus dell'HCV nei donatori di sangue. Oggi grazie all'impiego di test sempre più sensibili e a un più scrupoloso reclutamento dei donatori, il tasso di incidenza di epatite C associato alle trasfusioni si è quasi azzerato nei Paesi occidentali (<0,9%).
- **Aghi e siringhe** riutilizzabili per iniezioni intramuscolari ed endovenose di farmaci e droghe. Il rischio di contrarre l'infezione attraverso questa modalità è oggi diminuita in occidente grazie all'utilizzo di materiale monouso e di procedure di sterilizzazione, soprattutto a livello sanitario-ospedaliero. In generale il rischio è molto alto tra i tossicodipendenti che fanno uso di droghe per via endovenosa, in cui l'incidenza dell'infezione da HCV oscilla dal 50 al 95%. In Europa, negli Stati Uniti e a partire dagli anni 80/90 anche in Italia, la tossicodipendenza è il principale fattore di rischio per l'epatite C.
- Strumenti con cui vengono praticati il **piercing, i tatuaggi, l'agopuntura**, e in generale tutti gli oggetti - di uso sanitario o domestico - quali forbici, rasoi, spazzolini e tagliaunghie, se non opportunamente sterilizzati, possono fungere da vettori di infezione.
- **La via sessuale** è la modalità meno frequente di diffusione dell'HCV, con un numero di casi inferiore al 5%.
- Esistono anche altre situazioni che possono aumentare il rischio di trasmissione dell'infezione da HCV. In particolare interventi chirurgici, altre procedure nosocomiali come i trattamenti ginecologici e odontoiatrici sono riportati

Tabella 2 - La stima della popolazione con infezione da HCV non diagnosticata /non *linked to care* in Italia.

	Numero assoluto
Totale	410.775
Asintomatici	281.809
Sintomatici	128.966
High risk groups	
<i>PWID</i>	
Asintomatici	146.652
Sintomatici	58.001
<i>Tattoo/piercing</i>	
Asintomatici	81.153
Sintomatici	11.928
<i>Altri Fattori di rischio</i>	
Asintomatici	54.004
Sintomatici	59.037

con un aumentato rischio per la trasmissione dell'infezione da HCV. Tuttavia nel modello di stima di prevalenza queste potenziali vie di trasmissione non sono stati considerati per mancanza di dati rappresentativi.

Si stima che in Italia a ottobre 2019 ci siano stati circa 410,000 pazienti con infezione cronica da HCV ancora da trattare con i DAA (Tabella 2). Considerando che le persone infette che hanno uno stadio di fibrosi F0-F3 sono potenzialmente

asintomatici, si stima che ci siano circa 282.000 pazienti con infezione cronica da HCV, ancora da diagnosticare, di cui circa 146.000 avrebbero contratto l'infezione attraverso l'utilizzo attuale o pregresso di sostanze stupefacenti, circa 81.000 mediante i tatuaggi, piercing o trattamenti estetici a rischio e circa 30.000 attraverso la trasmissione sessuale (Figura 2). E se ad oggi il paziente trattato con gli antivirali ha un'età media di 65 anni e riporta come fattori di rischio trasfusioni di sangue o utilizzo di siringhe non monouso nel passato, quello con infezione non diagnosticata si stima avere un'età compresa tra i 30 e i 55 anni e come fattore di rischio principare la tossicodipendenza [8].

Dati dello Studio modellistico Regionale sulla stima del "sommerso" dell'infezione da HCV

Una stima delle prevalenze regionali è uno strumento utile per i piani di eliminazione regionali anche ai fini della pianificazione delle risorse richieste sia in termini economici che umani, necessari per realizzare una strategia di screening efficace e un immediato *linkage to care*.

I risultati di un nuovo studio modellistico (9) hanno messo in evidenza due pattern diversi di prevalenza: quello dei pazienti con fibrosi F4, considerata potenzialmente sintomatica e pertanto diagnosticabile, anche senza uno screening

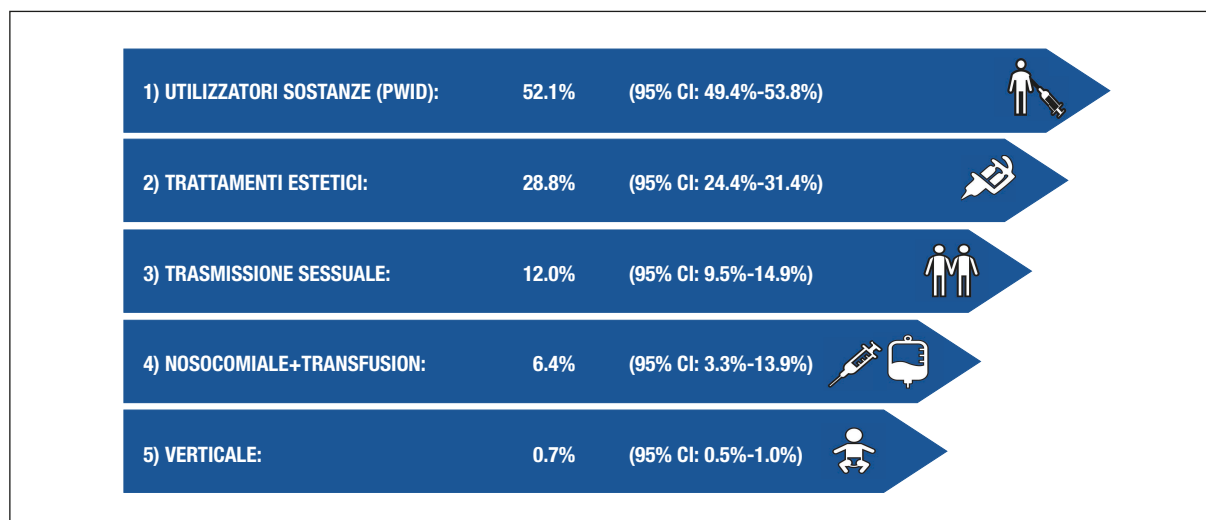
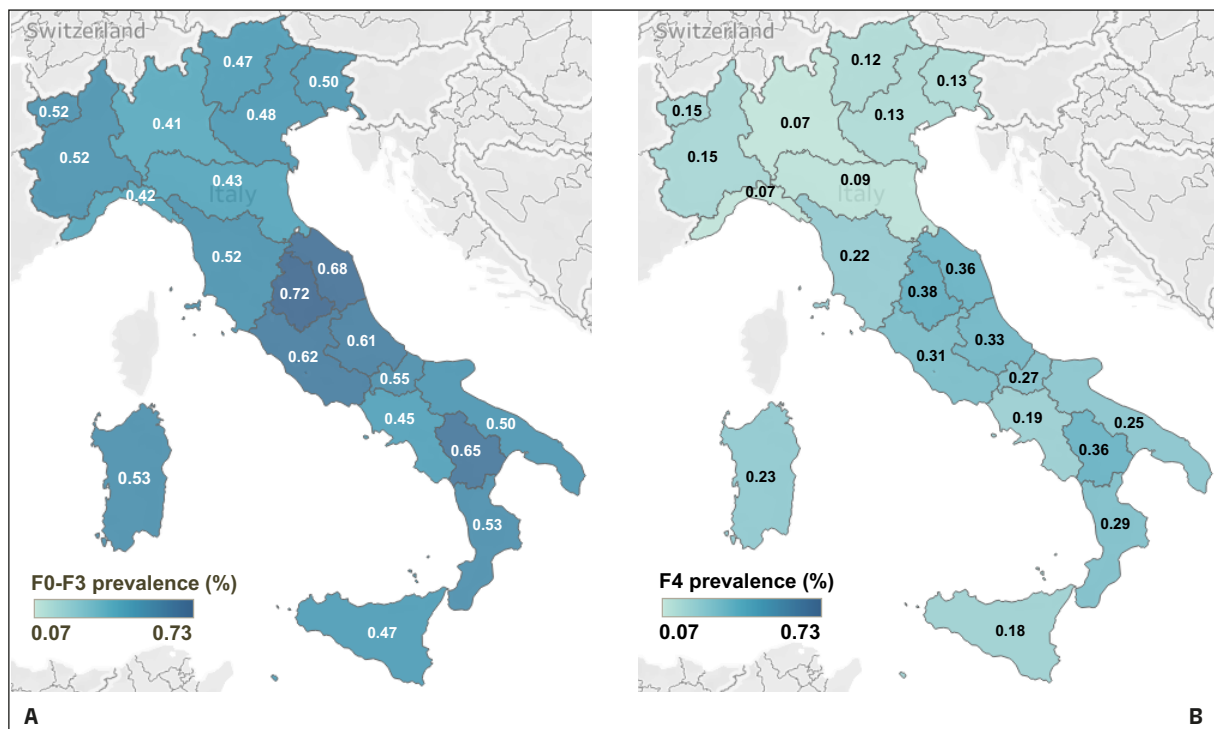
**Figura 2** - La distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione "sommersa" per l'infezione da HCV in Italia.

Tabella 3 - Prevalenze stimate secondo gli stadi di Fibrosi F0-F3 e F4 per Macro Regioni.

Italia	Numero assoluto (Range)	Prevalenza (Range)	Proporzione (%)
Totale	409.184 (325.007-494.591)	0,68 (0,54-0,82)	
Totale F0-F3	300.171 (239.306-365.317)	0,50 (0,4-0,6)	100
Totale F4	109.012 (84.886-135.012)	0,18 (0,14-0,22)	100
MACRO REGIONI			
<i>Nord</i>			
F0-F3	126.376 (100.711-153.938)	0,45 (0,36-0,55)	42,1
F4	27.999 (20.654-35.542)	0,10 (0,07-0,13)	25,7
<i>Centro</i>			
F0-F3	72.453 (57.742-88.048)	0,61 (0,48-0,74)	24,1
F4	34.637 (27.160-42.360)	0,29 (0,23-0,35)	31,8
<i>Sud</i>			
F0-F3	69.540 (55.450-84.629)	0,50 (0,4-0,61)	23,2
F4	33.799 (26.606-41.515)	0,24 (0,19-0,3)	31,0
<i>Isole</i>			
F0-F3	31.802 (25.304-38.522)	0,49 (0,39-0,59)	10,6
F4	12.578 (9.809-15.614)	0,19 (0,15-0,24)	11,5

**Figura 3 - Prevalenza dell'infezione da HCV attiva nelle Regioni Italiane. A) prevalenza delle infezioni potenzialmente asintomatiche (Fibrosi F0-F3) B) Prevalenza delle infezioni potenzialmente sintomatiche (Fibrosi F4).**

mirato, e quella dei pazienti con una fibrosi F0-F3, potenzialmente asintomatica quindi considerata "sommersa" che necessita uno screening mirato per essere identificata.

Le prevalenze per macroregione sono dimostrate in Tabella 3, invece le prevalenze Regione specifiche sono presentate in Figura 3.

Individui asintomatici-potenzialmente non diagnosticati (F0-F3) sono di circa 15 anni più giovani (età media 50 anni) rispetto ai pazienti diagnosticati (F4/cirrosi) (età media 65 anni) e presentano una simile distribuzione dei fattori di rischio tra varie macroaree geografiche (Figura 4).

Le stime di prevalenza dell'infezione attiva variano tra 0,38% al Nord, 0,4% nelle Isole e Sud e 0,58% al Centro. Sebbene una più alta prevalenza di infezioni da HCV non diagnosticate sia stimata da alcune regioni specifiche dell'Italia centrale come l'Umbria (0,72%) e le Marche (0,68%) e nella regione di Basilicata nel sud (0,65%), prevalenze simili del sommerso sono stati generalmente stimate nelle quattro macroaree geografiche.

Considerando invece la distribuzione degli individui non diagnosticati (N=300.171), si nota un trend crescente come numero assoluto dal Sud (69,540=23,2%) al Nord (126,376=42,1%). Questo trend riflette la proporzione all'interno della popolazione non-diagnosticata ed è utile come indicatore, in quanto dimostra l'importante pool degli

individui con infezione asintomatica, concentrata più al nord Italia versus il resto del paese.

Questo dato non emergerebbe se si considerasse solo la prevalenza complessiva stimata per ciascuna macroarea. Nonostante un elevato carico, come numero assoluto degli individui asintomatici nel Nord, rispetto ad altre macroaree, la popolazione più numerosa (il denominatore) del Nord rispetto al Sud Italia spiega simili prevalenze stimate.

Questo dato può essere spiegato da alcune caratteristiche epidemiologiche e sociodemografiche. Innanzitutto, considerando l'effetto coorte (ossia le prevalenze alte nelle popolazioni oltre i 70 anni), le infezioni che si sono verificate nella prima ondata di infezione hanno avuto una maggiore probabilità di essere curate. L'elevato numero di trattamenti in Italia, all'inizio per tutti i pazienti con fibrosi avanzata hanno potenzialmente contribuito alla sostanziale diminuzione del numero di individui infetti con gravi danni al fegato, prevalenti al Sud.

In secondo luogo, considerando la migrazione interna della popolazione italiana che lavora attivamente (età 30-60 anni) dal Sud e dalle Isole verso le aree del Nord, dove è presente un tasso più alto di occupazione e attività lavorativa nel Paese, è ragionevole che il numero di infezioni asintomatiche (F0-F3) sia maggiore al Nord rispetto ad altre aree. I fattori di rischio prevalenti in tutte le ma-

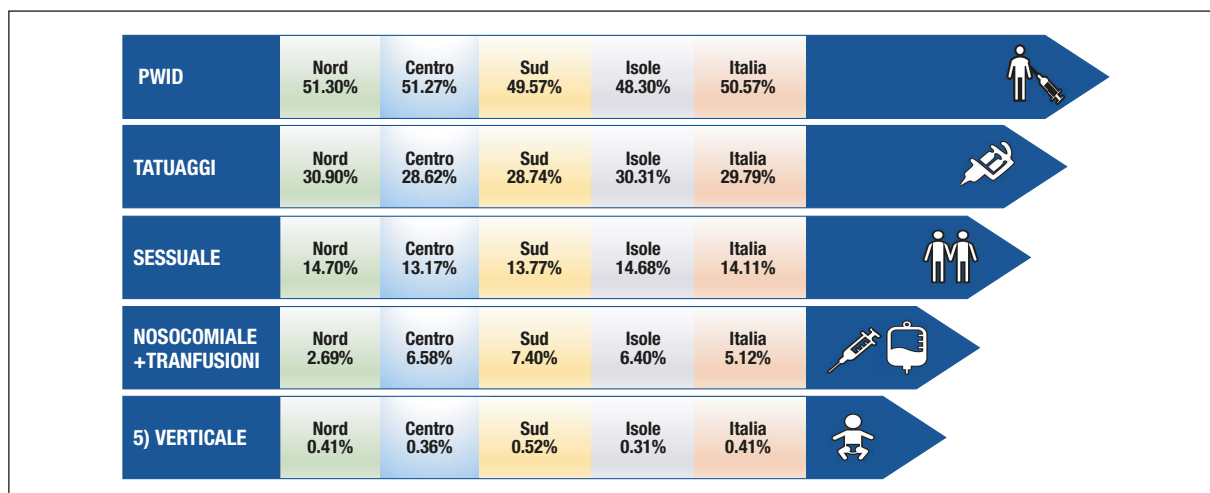


Figura 4 - La distribuzione della popolazione asintomatica in Italia secondo le macro-aree e le vie di trasmissione.

cro regioni, con una simile distribuzione stimata, rimangono la tossicodipendenza e i trattamenti estetici, principalmente i tatuaggi (Figura 4).

Questi risultati sottolineano l'elevato numero degli individui infetti ancora asintomatici in tutto il paese, con un numero assoluto superiore al Nord. **Queste stime richiamano l'attenzione sull'implementazione di piani di eliminazione non solo a livello nazionale, ma soprattutto a livello regionale.**

Particolarmente preoccupante è il numero stimato dei pazienti con cirrosi F4 ancora non curati in tutte le Regioni Italiane (Figura 3/B), considerando la loro potenziale malattia sintomatica e l'elevata importanza dell'eradicazione virale, con priorità per il trattamento dall'anno 2015 (appena i DAA sono diventati disponibili). A supporto di questa osservazione sono anche i dati del Registro di Monitoraggio dei DAA dell'AIFA che hanno riportato nel 2019 un tasso di 20% dei pazienti con la diagnosi di cirrosi epatica, trattati con terapia antivirale.

Questi dati potrebbero suggerire la mancanza di un collegamento adeguato con i centri di cura degli individui diagnosticati e/o una prima diagnosi in stadi molto avanzati della malattia epatica, che sottolinea ancora una volta la maggiore necessità di screening e di un immediato *linkage to care* delle persone infette ma che ancora non hanno eliminato il virus, presenti purtroppo in varie Regioni d'Italia.

■ COSTO EFFICACIA DELLO SCREENING

Quale strategia di screening è costo efficace in Italia

Il nostro paese è stato finora un modello nella lotta contro il virus dell'epatite C. Possiamo affermare, con orgoglio, che l'Italia è stata tra i 12 paesi incamminati verso il raggiungimento degli obiettivi dell'OMS per l'eliminazione dell'infezione cronica da HCV entro l'anno 2030. Questo traguardo è grazie ad un approccio universalistico e solidale unico al mondo, e politiche sanitarie lungimiranti considerando, oltretutto, il significativo numero dei casi infetti.

Ma, questo è solo l'indicatore di un buon inizio, la battaglia non è finita!

Come riportato dalle evidenze scientifiche "real-life" della Piattaforma Italiana per lo studio delle

Terapie delle Epatiti ViRali (PITER) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), sia in Italia che nel mondo, trattare tutti gli infetti da virus dell'epatite C, indipendentemente dallo stato della malattia HCV correlata, porterà a lungo termine un beneficio sia in ambito di salute pubblica sia in ambito economico per il SSN [10].

Con il trattamento di oltre 218.000 pazienti, l'Italia può essere fiera dei risultati raggiunti, tuttavia con il rallentamento dei trattamenti durante l'anno 2019 e quasi lo stop totale osservato durante l'anno in corso, l'Italia purtroppo è uscita dalla lista dei paesi *on track* per il raggiungimento dei *target* OMS dell'eliminazione dell'infezione da HCV entro l'anno 2030 (Figura 5) [11].

È necessario, pertanto, mantenere alto il numero dei trattamenti antivirali, per farlo dobbiamo agire attraverso lo screening sulle popolazioni chiave e su altri gruppi di popolazione dove l'epatite C si stima avere un'alta prevalenza. Soltanto attraverso uno **screening attivo mirato** i *target* dell'OMS per l'eliminazione dell'infezione da virus dell'epatite C possono essere realizzati, così da ottenere una netta riduzione dei portatori di epatite C con un conseguente impatto positivo sulla morbilità e mortalità per malattie del fegato, sulla salute in generale, sulla spesa sanitaria e sulla richiesta di trapianto di fegato.

La strategia mirata di screening, delineata dallo studio della Piattaforma PITER dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con il Centro di Studi Economici e Internazionali (C.E.I.S.) dell'Università di Tor Vergata e *Polaris Observatory* del *Center for Disease Analysis* (Colorado USA) va in questa direzione. Il piano, basato sullo screening graduato, che identifica inizialmente le popolazioni giovani (coorti di nascita 1968-1987) a rischio di trasmissione dell'HCV, poi quelle più anziane (coorti di nascita 1948-1967) prima che la malattia progredisca, ha prodotto il profilo di costo-efficacia più favorevole in Italia. Nell'ambito delle coorti suddette, un discorso a parte va fatto per le "popolazioni chiave". Per queste popolazioni, deve essere applicata la strategia "testare e trattare" anziché quella di testare per coorti di nascita [12].

Questa strategia di screening è stata ben percepita dai decisori politici e ha indirizzato le attuali

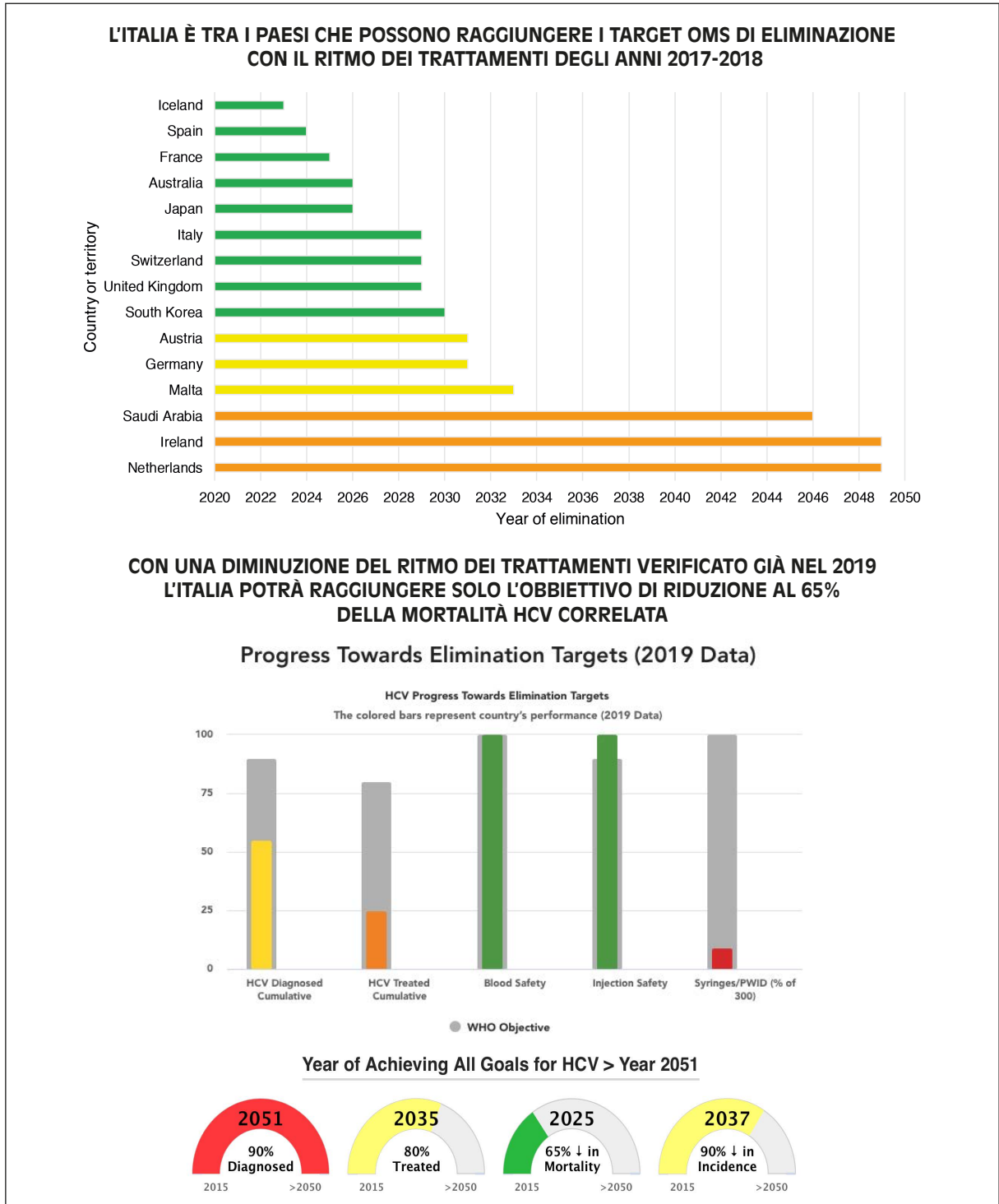


Figura 5 - Posizionamento nel corso degli anni, dell'Italia verso il raggiungimento degli obiettivi dell'OMS per l'eliminazione dell'HCV. Foto prodotto dal: The Center for Disease Analysis Foundation, <https://cdfafound.org/dashboard/polaris/dashboard.html> accessed March 2020. Con Permesso di produzione I111.

politiche sanitarie italiane nell'ambito dell'eliminazione dell'infezione da HCV entro l'anno 2030. Il decreto Milleproroghe (LEGGE N. 8, 28 FEBBRAIO 2020) l'Art. 25 sexies recita: "Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV", e rispecchia perfettamente le evidenze scientifiche prodotte. Altresì un emendamento stanza, per il biennio 2020- 2021, la cifra di 71,5 milioni di euro per lo screening gratuito di particolari gruppi di popolazione in Italia. Ciò permetterà di dare un grande impulso agli interventi proattivi di screening con prospettive più favorevoli e il conseguimento degli obiettivi indicati dall'OMS per il 2030 [13].

La realizzazione di questo screening graduato, per il quale è stata già finanziata una prima parte, è un grande traguardo.

Tuttavia, la realizzazione di questa campagna attiva di screening gratuito, presente nel piano nazionale di eliminazione, è compito delle Regioni e le regioni dovranno lavorare in modo omogeneo per metterlo in atto, come indicato nel decreto attuativo interministeriale firmato dal Ministro della Salute il 29 novembre 2020. L'approvazione di tale decreto in Conferenza Stato Regioni dovrebbe dar via alle attività mirate di screening ai fini di eliminazione; per realizzarlo con efficienza servono Piani Regionali strutturati con una *Cabina di Regia* che coordina le attività e misura l'efficacia dell'intervento come indicato nel Decreto.

Una misura di indicatori di efficacia uguali per tutte le Regioni è indispensabile ai fini di analizzare i progressi e programmare i passi futuri per lo screening di altre coorti di età come previsto dallo Screening Graduato, definita come la strategia con il profilo più costo-efficace in Italia ai fini del raggiungimento dei target di eliminazione dell'infezione da HCV.

■ **IL PROFILO DI COSTO BENEFICIO E IL RITORNO D'INVESTIMENTO PER LA TERAPIA DELLA POPOLAZIONE DIAGNOSTICATA ATTRAVERSO LO SCREENING**

Investire in prevenzione è una delle principali sfide del nostro Paese. Investire in prevenzione per

eliminare l'infezione da HCV e la malattia ad essa correlata vuol dire investire per lo screening e per la cura dei pazienti diagnosticati.

I risultati di costo beneficio, ottenuti simulando scenari di trattamento dei pazienti diagnosticati grazie allo screening attivo in Italia, hanno mostrato che l'investimento iniziale per la terapia antivirale, verrà recuperato in soli 4,5 anni. Si stima che l'eliminazione del virus nella popolazione oggi "sommersa" genererà in 20 anni, un risparmio di oltre 63 milioni di euro per 1.000 pazienti trattati [12].

La tempistica del pareggio e del ritorno d'investimento per la cura è largamente influenzata dai prezzi della terapia antivirale. Considerando che nel tempo i prezzi sono stati ridotti, il continuo investimento in terapia antivirale non solo porterà risparmi sui costi, ma l'investimento sarà anche recuperato in un periodo più breve rispetto al passato [13]. In tutti gli scenari simulati, i risultati clinici ed economici sono stati significativamente favorevoli per un trattamento immediato dei pazienti diagnosticati attraverso lo screening. Questa è una prova a sostegno di un investimento continuo per la cura dell'infezione da HCV considerando che l'identificazione e il trattamento della popolazione con infezione non diagnosticata è l'unico modo per ottenere l'eliminazione dell'infezione da HCV in Italia.

■ **L'IMPATTO CLINICO ED ECONOMICO DEL "RITARDO DEL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA HCV" PER MANCATO SCREENING E/O LINKAGE TO CARE**

Se verrà aumentato lo screening/diagnosi attraverso un'efficace politica sanitaria in Italia, ma questo non andrà in parallelo con il ritmo dei trattamenti, i target di eliminazione non saranno raggiunti entro l'anno 2030 [11].

A causa di perdita di innovatività dei farmaci antivirali per l'epatite C, rimborsati fino a metà dell'anno 2020 attraverso un fondo *ad hoc* per i farmaci innovativi, tocca alle regioni coprire l'investimento per la terapia antivirale. Uscendo dalla lista dei farmaci innovativi, è prevedibile che i farmaci anti-HCV andranno a creare problemi

di spesa per varie regioni, in quanto aggravano la spesa dei farmaci ordinari. Una campagna di screening di successo potrebbe portare a oltre 300.000 pazienti da trattare extra fondo che porterebbe un importante potenziale sforamento annuo rispetto al tetto programmato per ogni regione. In molte regioni i farmaci anti-epatite C appesantiranno i bilanci e in assenza di piani di eliminazione regionali la curva dei trattamenti molto probabilmente diminuirà. Se non si dedica un fondo *ad hoc* per l'epatite per tutte le regioni, l'Italia si allontanerà sempre di più dai target nei confronti dei quali fino all'anno scorso sembrava potesse essere all'avanguardia. Pertanto, serve un impegno Stato-Regioni per il raggiungimento dei target previsti dall'OMS nella lotta contro l'epatite C [11, 14].

Cosa ha comportato la crisi sanitaria da pandemia da Covid-19?

La crisi sanitaria globale causata da Covid-19 ha indubbiamente reso più ardua la lotta contro le altre malattie. Da un'indagine dell'associazione Italiana per lo studio del Fegato (AISF) si è emersa una drastica riduzione delle attività ambulatoriali di epatologia e quasi uno stop dei trattamenti antivirali durante l'anno in corso (Figura 6) [16].

In Italia, tra le persone in attesa di trattamento antivirale e quelle che dovrebbero essere diagnosticate mediante lo screening nel periodo 2020-2021, si stima che 80.000-100.000 persone abbiano una

fibrosi epatica molto avanzata, con un urgente bisogno di cura per prevenire serie complicanze. È stato stimato che in Italia il rinvio del trattamento con i DAA di 6 mesi causerà in 5 anni un aumento dei decessi in oltre 500 pazienti con infezione da HCV per una condizione correlata alla malattia del fegato, morti evitabili se i test e il trattamento non fossero rinviati.

Nel perseguire la strategia di uscita da rigorose misure di blocco per Covid-19, la prescrizione di DAA dovrebbe continuare ad essere una priorità assoluta, per continuare a seguire la strategia di eliminazione dell'HCV [17]. La pandemia non deve costituire un ostacolo, ma uno stimolo; la prevenzione, punto centrale nella gestione del Covid-19, deve tornare protagonista nella salute pubblica anche per l'eliminazione dell'infezione da HCV, coordinata in modo più incisivo a livello centrale e resa omogenea in tutte le Regioni. È importante istituire una Cabina di Regia che coordini le azioni ai fini dell'eliminazione sfruttando le opportunità innovative insegnate dalla pandemia da Sars Cov-2.

È auspicabile abbinare il test di screening per Sars Cov-2 a quello dell'infezione da HCV già sperimentato con successo in varie realtà italiane.

L'utilizzo della telemedicina da parte della medicina ospedaliera specialistica potrebbe essere uno strumento molto utile per semplificare i percorsi, purché sia effettuata con una prenotazione reale, tracciabile, sia ai fini amministrativi che clinici. [18].

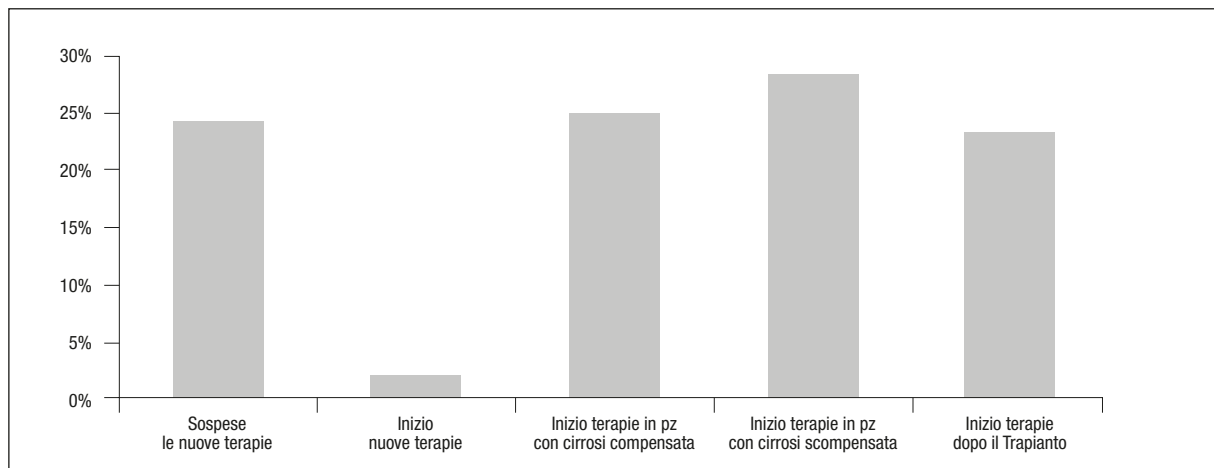


Figura 6 - L'avvio dei trattamenti antivirali per pazienti con epatite virale HCV-correlata.

A. Aghemo, et al. Digestive and Liver Disease, 2020.

Indicazioni sullo screening in popolazione generale e nelle popolazioni chiave

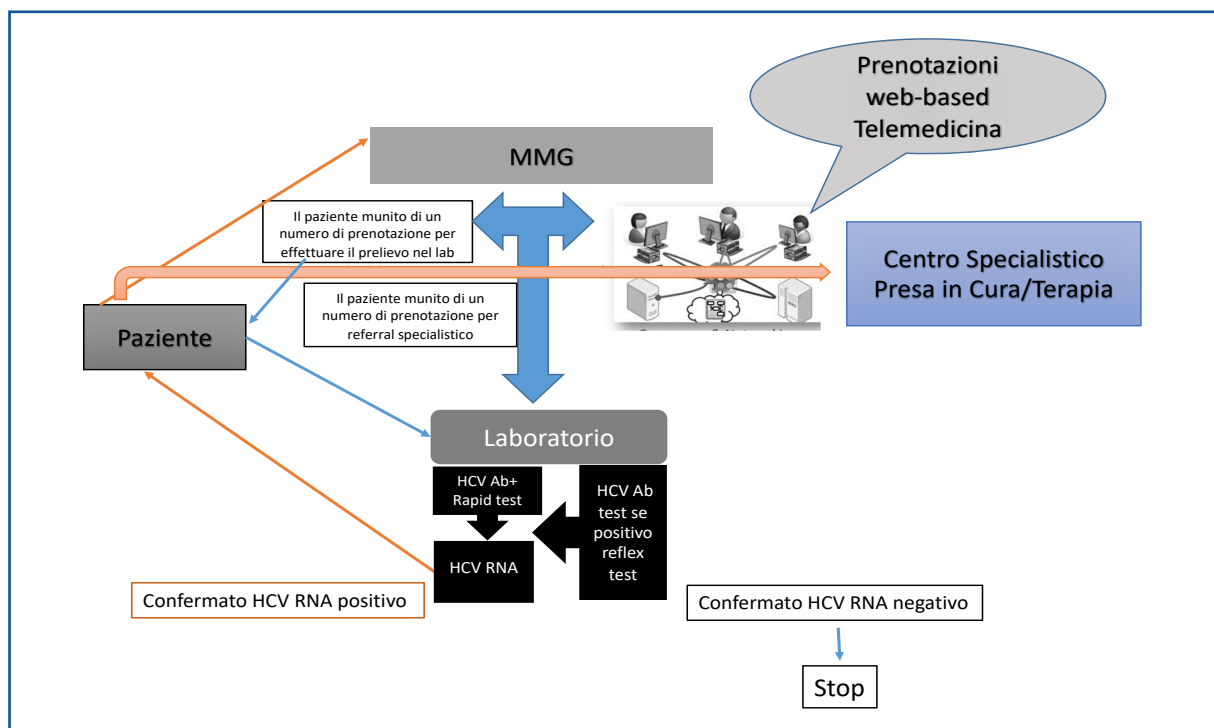
Lo screening della coorte di nascita 1969-1989 attraverso il Medico di Medicina Generale (MMG)
I MMG non sono prescrittori della terapia, ma sono figure chiave per la realizzazione dello screening e del *linkage to care*. Una network, che colleghi la rete assistenziale specialistica e quella territoriale dei MMG per ogni regione è auspicabile poiché aumenterebbe molto l'efficacia non solo dello screening, ma anche dell'immediato *linkage to care* dei pazienti diagnosticati tramite lo screening. Inoltre

le Regioni devono garantire una mappatura dei laboratori pubblici e/o convenzionati in grado di eseguire il *reflex test* in un singolo passaggio per la conferma della positività anticorpale, per garantire quindi percorsi semplificati di screening. Il MMG deve essere direttamente inserito in rete attraverso un'agenda informatizzata e gestire la prenotazione della visita di presa in cura autonomamente, con l'obiettivo di garantire in tempi rapidi l'appropriatezza diagnostica e terapeutica.

Come riportato nel decreto attuativo "Screening HCV": per la coorte di nascita dal 1969 al 1989, è richiesta una chiamata attiva effettuata con la collaborazione dei Medici di Medicina Generale e del Servizio di Prevenzione territoriale.

Lo screening verrà effettuato:

- attraverso il test sierologico, con la ricerca di anticorpi anti HCV (HCV Ab) ed il *reflex test* (se il test per HCV Ab risulta positivo, il laboratorio eseguirà immediatamente, sullo stesso campione, la ricerca dell'HCV RNA o dell'antigene HCV - HCV Ag);
- attraverso un test capillare rapido e conferma successiva dell'HCV RNA nel caso di risultato positivo.



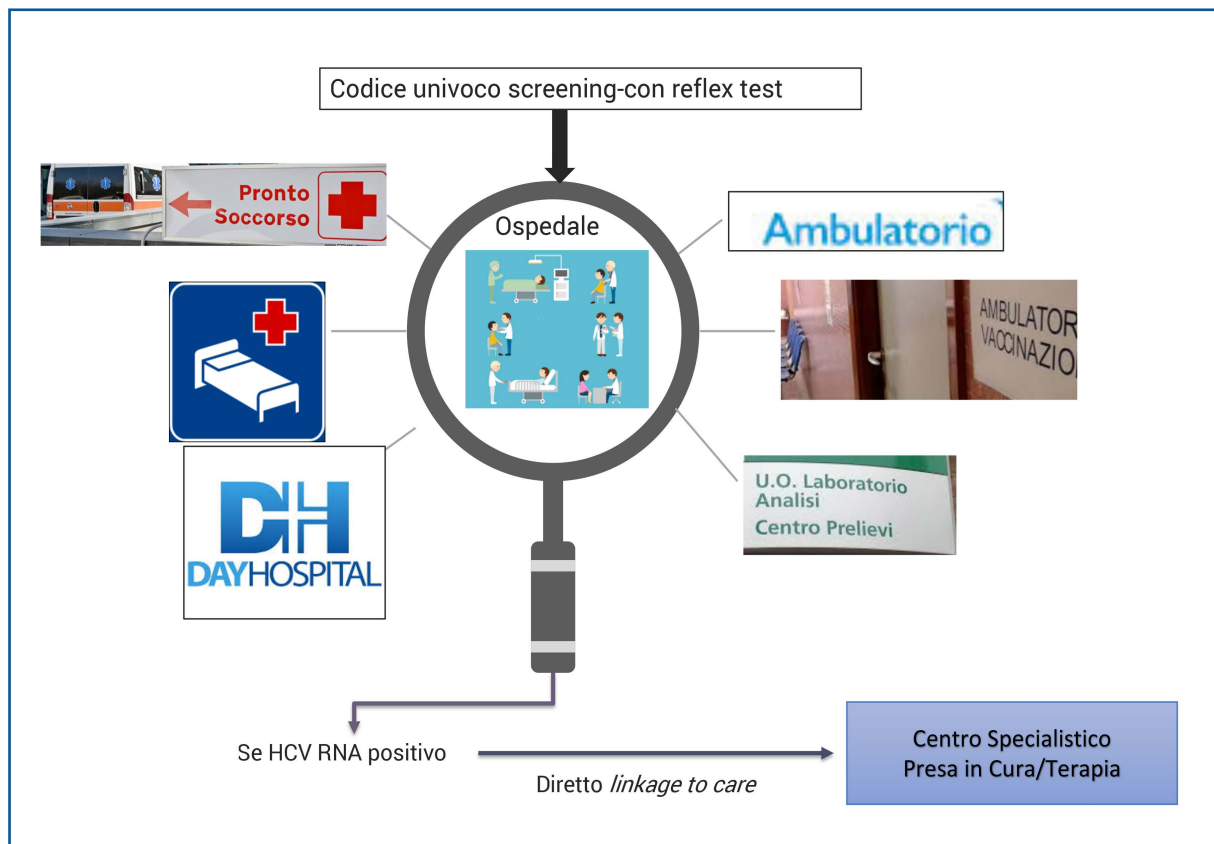
Flowchart dello screening della coorte di nascita 1969-1989 attraverso il Medico di Medicina Generale (MMG).

Lo screening della coorte di nascita 1969-1989 attraverso qualsiasi contatto con un ospedale

Per realizzare uno screening anche nelle strutture sanitarie, come previsto dal decreto attuativo, è auspicabile inserire nei centri di prenotazione di qualsiasi visita ambulatoriale, per i ricoveri ordinari, quelli di Day hospital e del pronto soccorso, un codice univoco di screening per le coorti di nascita aventi diritto. La posizione della Società Italiana delle Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e

dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) è quella di richiedere il test anti-HCV e la conferma nel caso di positività in tutti i pazienti ospedalizzati e durante le visite ambulatoriali per malattie croniche. Sebbene in questo modo non emergerebbe l'infezione nelle fasce più giovani di popolazione e in quelli che non hanno bisogno di ospedalizzazioni, tale approccio è importante per identificare pazienti potenzialmente a rischio infettivo, veicolandoli pertanto, subito al trattamento.

Ogni occasione di incontro con una struttura sanitaria sarà, per la coorte indicata, un'opportunità per effettuare lo screening per HCV.



Flowchart dello screening della coorte di nascita 1969-1989 attraverso qualsiasi contatto con un ospedale.

Il percorso di screening e linkage to care nelle popolazioni chiave

Il decreto attuativo "Screening HCV" indica il *Point of care* come unico percorso di screening per le popolazioni chiave. Il *Point of care* garantisce un percorso rapido in tutti gli *step* nei SerD o nelle carceri, avviando in pochi passaggi il processo che parte dallo screening, alla terapia e al counselling per la riduzione del danno.

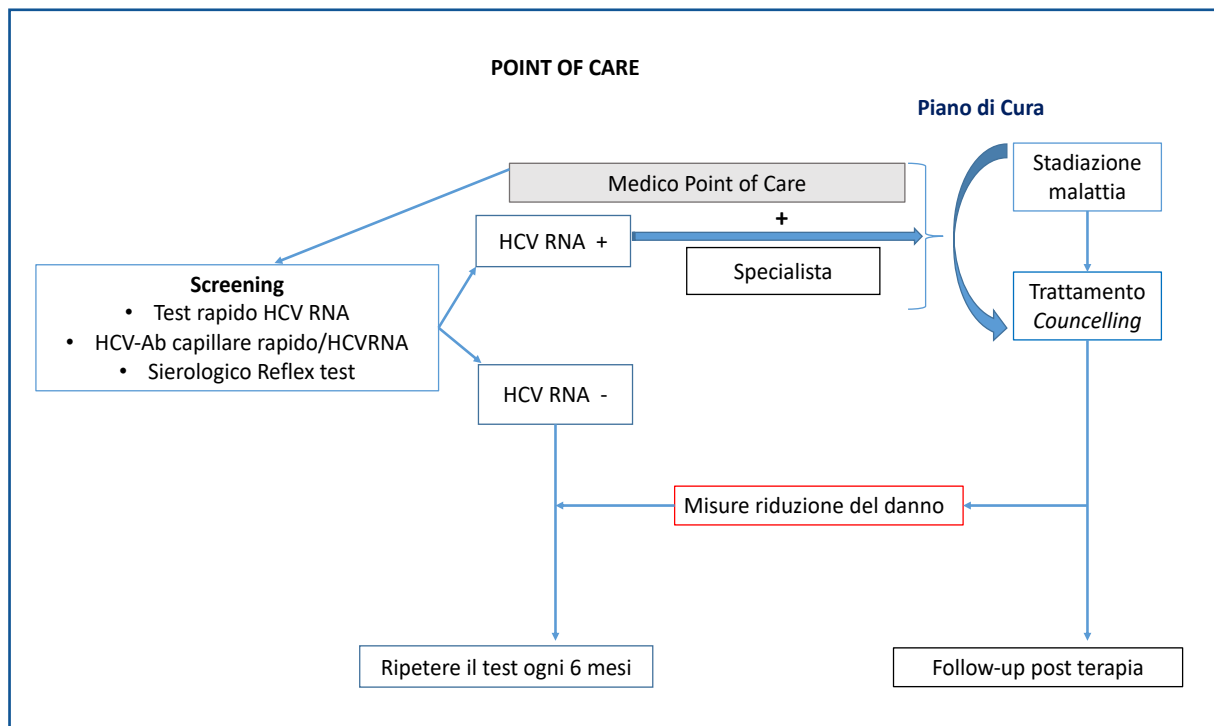
Il Decreto attuativo sullo screening HCV ha inoltre consentito **per la popolazione PWID la possibilità di effettuare test rapidi diretti per l'HCV RNA** come punto importante per velocizzare il percorso di cura. È fondamentale che questo passaggio venga concepito in modo adeguato in tutte le Regioni, garantendo tale tipologia di screening per i PWID.

È importante che vengano centralizzate le azioni all'interno dei servizi per incentivare ulteriormente il rapporto con i pazienti, attraverso i medici

professionisti dei SerD o delle carceri che seguono questi pazienti, garantendo la continuità del trattamento.

È stato suggerito dal FeDerSerD un percorso diagnostico terapeutico che codifica il **piano di cura** tra i medici dei SerD o della medicina Penitenziaria (presenti nelle *Point of Care*) e il medico specialista. Questo "piano di cura" permette allo specialista di valutare a distanza un documento clinico che descrive le indicazioni al trattamento, redatto dal Medico di medicina penitenziaria o del SerD. Lo specialista prescrive la terapia e il percorso secondo i criteri AIFA in vigore. I medici dei SerD e delle Carceri possono e devono seguire il paziente durante la terapia e durante il *follow up* post terapia secondo le indicazioni specialistiche e anche quelle per la riduzione del danno durante tutto il percorso dallo screening all'eliminazione del virus e il successivo follow-up [18].

Per i soggetti in carico ai SerD e per la popolazione detenuta, lo screening avverrà preferenzialmente attraverso test rapido, eseguibile su sangue intero con prelievo capillare, o con l'HCV Ab (POCT – Point of Care Test) o direttamente con l'HCV RNA test rapido (POCT – Point of Care Test). La scelta della tipologia di esame avverrà sulla base della valutazione del contesto epidemiologico locale.



Flow chart del percorso di screening e linkage to care nelle popolazioni chiave.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia disponibile in https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/01/epidemiologia_.pdf
- [2] Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16: 1473-83.
- [3] SEIEVA (Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta) <https://www.epicentro.iss.it/epatite/seieva>.
- [4] Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of hepatitis C virus infection in Italy: a population-based survey. *Eur J Intern Med.* 2018; 53: 79-84.
- [5] WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016, World Health Organization. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
- [6] AIFA Registro di Monitoraggio dei farmaci DAA. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>
- [7] Kondili LA, Robbins S, Blach S, et al. Forecasting Hepatitis C liver disease burden on real-life data. Does the hidden iceberg matter to reach the elimination goals? *Liver Int.* 2018; 38: 2190-8.
- [8] Kondili LA, Andreoni M, Alberti A. Estimated prevalence of undiagnosed hepatitis C virus infected individuals in Italy: a mathematic model to accurately measure HCV prevalence with a route of transmission granularity. *Hepatology.* 2019; 70 (S1) AASLD abstract (poster) N.0520 Friday 8 November 2020: p328A. Accettato per pubblicazione in *Epidemics* 2020 (in press).
- [9] Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, et al. Prevalence of Undiagnosed Hepatitis C Virus Infected Individuals Estimated by Regional Mathematical-Modelling in Italy. AASLD 2020. *Hepatology.* October 2020 Abstract/Poster N 982 p600A.
- [10] Kondili LA, Romano FR, Rolli FR, et al. Modeling cost-effectiveness and health gains of a "universal" versus "prioritized" hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology.* 2017; 66 (6): 1814-25.
- [11] Kondili LA, Blach S, Razavi H, Craxì A. Tailored screening and dedicated funding for direct acting antiviral drugs: how to keep Italy on the road to hepatitis C virus elimination? *Ann Ist Super Sanita.* 2020; 56(3): 325-29.
- [12] Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver Int.* 2020; 40, 7: 1545-55.
- [13] Legge N. 8, 28 Febbraio 2020. Articolo 25 sexies - Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV (Gazzetta Ufficiale n. 51 del 29.02.20, Supplemento ordinario n. 10).
- [14] Mennini FS, Kondili LA. Webinar disponibile come documento in Infezioni e Medicina. Numero Speciale 4. 2020. Numero Speciale 4 disponibile in <https://www.infezmed.it/educational/selected-articles/hepatitis>.
- [15] Marcellusi A, Viti R, Kondili LA, Rosato S, Vella S, Mennini FS. Economic consequences of investing in anti-HCV antiviral treatment from the Italian NHS perspective: a real-world-based analysis of PITER data. *Pharmacoeconomics.* 2019; 37: 255-66.
- [16] Aghemo A, Masarone M, Montagnese S, Petta S, Ponziani FR, Russo FP. Assessing the impact of COVID-19 on the management of patients with liver diseases: A national survey by the Italian association for the study of the Liver. *Dig Liver Dis.* 2020; 52 (9): 937-41.
- [17] Kondili LA, Marcellusi A, Ryder S, Craxì A. Will the COVID-19 pandemic affect HCV disease burden? *Dig Liver Dis.* 2020; 52 (9): 947-49.
- [18] Kondili LA, Andreoni A, Babudier S, Galli M, Gardini I, Leonardi C, Mennini FS, Nava F, Rossi A, Russo FP. Dal decreto attuativo sullo screening, all'obiettivo finale "to cure": percorso condiviso e condivisibile come supporto a livello Centrale e Regionale Documento di Consenso tra l'Istituto Superiore di Sanità, il Ministero della Salute, le Società Scientifiche e l'Associazione dei pazienti. Numero Speciale 4, Infezioni in Medicina 2020 disponibile in <https://www.infezmed.it/educational/selected-articles/hepatitis>.

Le sfide
più grandi.
La scienza
più avanzata.

Siamo impegnati nel rispondere alle sfide più grandi in tema di salute.

Mettiamo in campo innovazione e passione, dove il bisogno è maggiore.

Come azienda biofarmaceutica globale, il nostro obiettivo è avere un impatto significativo sulla vita delle persone.

È con il contributo di tutti che i progressi della scienza si traducono in farmaci per milioni di persone.

Per questo collaboriamo con università e centri di ricerca, organizzazioni governative, associazioni di pazienti e no profit.

Insieme, costruiamo la medicina del futuro.

abbvie.it

abbvie

**People. Passion.
Possibilities.®**

abbvie



Il nostro impegno
è quello di **rivoluzionare**
in ogni suo aspetto
l'assistenza per i pazienti
che convivono con l'infezione
da virus dell'**epatite C**.

abbvie.it

People. Passion.
Possibilities.®

