

# 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 1 - 2022*

# 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 1 - 2022



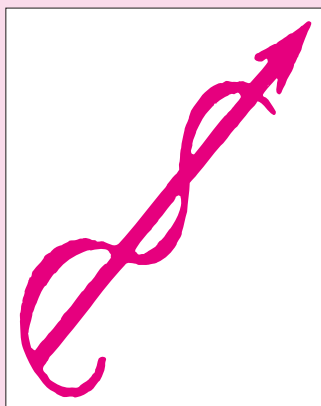
Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

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@infezmed.it  
website: www.infezmed.it

*Journal Manager and Publisher*  
P.E. Zoncada



## Uno strumento per produrre evidenze *real-life* nell'ambito delle epatiti virali croniche in Italia

*Documento elaborato a cura di*

Loreta A. Kondili  
Maria Giovanna Quaranta

# 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

**Balato Giovanni** • Orthopaedic Unit, Department of Public Health, University "Federico II", Naples, Italy

**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<sup>a</sup>** • 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

**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

**Iacovazzo Carmine** • Department of Neurosciences, Medical School, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

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

**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 Vassilios** • 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

**Tirupathi Raghavendra** • Penn State College of Medicine, Chambersburg, PA 17201, USA

**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





# Uno strumento per produrre evidenze *real-life* nell'ambito delle epatiti virali croniche in Italia

Documento elaborato a cura di Loreta A. Kondili e Maria Giovanna Quaranta  
Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**L**a Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti Virali (PITER) è un progetto di ricerca nato nel 2014, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

(AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) [1]. Lo studio ha coinvolto circa 60 centri clinici sia Universitari che Ospedalieri (Unità di Gastroenterologia, Malattie Infettive e Medicina Interna), distribuiti su tutto il territo-



rio nazionale, con più di 12 mila pazienti in cura per l'infezione cronica da HCV e oltre 4.000 pazienti con infezione cronica da HBV (con o senza coinfezione da HDV) monitorati. La sua valenza è quindi nei grandi numeri e nella rappresentatività territoriale nazionale [2-6]. Sono state instaurate collaborazioni molto proficue con la Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze (FeDerSerD) e con la Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPE), Società Italiana patologie da Dipendenza (SIpaD) al fine di studiare anche le popolazioni chiave per l'infezione da virus epatitici. L'obiettivo principale dello studio PITER è la caratterizzazione del profilo epidemiologico-clinico della malattia cronica correlata ai virus epatitici (infezione da HCV e HBV/HDV), nei pazienti in cura in Italia (inclusando anche popolazioni chiave, quali migranti, utenti SerD e detenuti) e la valutazione prospettica dell'impatto clinico (morbilità e mortalità) ed economico (costi legati alla malattia) dei farmaci antivirali grazie a dei sottostudi specifici. Grazie alla collaborazione con il Center for Di-

sease Analysis (CDA) (Colorado USA), centro di rilievo internazionale per stime epidemiologiche, e con il CEIS-EEHTA dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata sono state prodotte evidenze sia cliniche che economiche per le politiche sanitarie introdotte in Italia ai fini del raggiungimento degli obiettivi dell'eliminazione dell'epatite virale da HCV entro l'anno 2030 come target dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [7-9].

PITER è anche e soprattutto uno strumento utile per i decisori politici, proprio perché grazie alla conoscenza dei "numeri" consente di prendere decisioni strategiche "informate". I dati real-life della coorte PITER hanno consentito di ottenere risposte cliniche rilevanti su argomenti dibattuti inerenti il trattamento dei pazienti con infezione da HCV e proseguirà anche per i pazienti con infezione da HBV e HDV. I dati real-life di PITER hanno sostenuto da un punto di vista scientifico le politiche sanitarie messe in atto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), come il trattamento universale dell'infezione cronica da HCV in

**PITER**  
Paziente Italiana per lo studio della Terapia anti Epatici Virus

**2° THE PITER MEETING**  
Uno strumento per produrre evidenze "real-life"  
nell'ambito delle epatiti virali croniche in Italia

**Modalità Mista: RES - WEBINAR**  
**Venerdì 15 ottobre 2021**  
**HOTEL MEDITERRANEO - ROMA**

Con la sponsorizzazione non condizionante di

**GILEAD**  
Creating Possible

**abbvie**

**MSD**

Italia dal 2017 e l'implementazione dello screening HCV in Italia per raggiungere l'obiettivo dell'OMS di eliminazione dell'HCV entro il 2030. È stato dedicato un fondo ad hoc di 71,5 milioni per lo screening gratuito per fasce di età e in popolazioni chiave secondo una strategia che rispecchia i risultati pubblicati dal gruppo di coordinamento PITER in collaborazione con AISF, SIMIT, CEIS dell'Università di Tor Vergata e CDA in Colorado (USA) (10-18). L'attività programmatica futura si focalizzerà sulle singole regioni italiane, sfruttando la rete nazionale già esistente di esperti clinici e di stakeholder coinvolti.

Il 21 ottobre 2021, si è tenuto un meeting in modalità mista (Figura 1) dal titolo: "PITER: uno strumento per produrre evidenze *real-life*" nell'ambito delle epatiti virali croniche in Italia" coordinato dall'ISS in concerto con le Società Scientifiche AISF e SIMIT in collaborazione con il Ministero della Salute, l'AIFA, la FeDerSerD, la SIMSPE, il CEIS dell'Università di Tor Vergata e l'Associazione dei pazienti EpaC onlus.

Sono stati presentati i risultati prodotti dalla rete

**Con il patrocinio di:**

	ISS	Istituto Superiore di Sanità
		Associazione Italiana Studio del Fegato
	SIMIT	Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
		CLEO Club Epatologi Ospedalieri
	FeDerSerD	Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze
	SIMSPE	Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria

**Con la collaborazione di:**

- Center for Economic and International Studies  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

PROGRAMMA SCIENTIFICO		5
09:00-09:30	<b>SALUTI ISTITUZIONALI</b> Moderatori: <b>R. Bruno</b> (Pavia), <b>S. Vella</b> (Roma) <b>Intervengono</b> <b>Silvio Brusaferrò</b> (Roma) <b>Beatrice Lorenzin</b> (Roma) <b>Giovanni Rezza</b> (Roma) <b>Anna Teresa Palamara</b> (Roma)	
<b>I SESSIONE</b>	<b>TAVOLA ROTONDA</b> <b>PITER come strumento di evidenze real life</b> Moderatori: <b>Alessio Aghemo</b> (Milano), <b>Marcello Tavio</b> (Ancona)	
09:30-09:45	Il contributo della Piattaforma PITER per la produzione delle evidenze nell'ambito epatite. Passi futuri <b>Loreta Kondili</b> (Roma), <b>Maria Giovanna Quaranta</b> (Roma)	
09:45-10:00	Studio degli outcome importanti della malattia del fegato: L'epatocarcinoma nei pazienti che hanno eliminato HCV <b>Liliana Chemello</b> (Padova)	
10:00-10:15	Studio degli outcome importanti della malattia del fegato: Trombosi Portale nei pazienti che hanno eliminato HCV <b>Francesco Paolo Russo</b> (Padova)	
10:15-10:30	L'eliminazione dell'epatite C e Sindrome Crioglobulinemica <b>Anna Linda Zignego</b> (Firenze)	
10:30-10:45	Discussione	
10:45-11:00	<i>Pausa caffè</i>	
<b>II SESSIONE</b>	<b>TAVOLA ROTONDA</b> <b>Nuovi studi in PITER</b> Moderatori: <b>Massimo Puoti</b> (Milano), <b>Giovanni Raimondo</b> (Messina)	
11:00-11:10	NAFLD/NASH post eradicazione virale. Risultati e possibili nuovi studi in PITER <b>Salvatore Petta</b> (Palermo)	
11:10-11:35	La Coorte HBV /HDV <b>Maurizia Brunetto</b> (Pisa), <b>Pietro Lampertico</b> (Milano)	
11:35-11:45	Lo studio prospettico di HCC di tutte le eziologie <b>Giuseppe Cabibbo</b> (Palermo)	
11:45-12:00	Discussione	

6		PROGRAMMA SCIENTIFICO
<b>III SESSIONE</b>	<b>TAVOLA ROTONDA</b> <b>L'eliminazione di HCV Screening e Modelli di cura</b> Moderatore: <b>Antonio Craxi</b> (Palermo)	
12:00-12:15	Evaluation of the attainment of the elimination target: The use of absolute impact targets <b>Homie Razavi</b> (Louisville - Co, Usa)	
12:15-12:30	How to reach the key populations: Models of care <b>Jeffrey V. Lazarus</b> (Barcelona, Spagna)	
12:30-12:45	Piano Nazionale Epatiti: A che punto siamo con il PNEV e l'implementazione regionale dello screening HCV <b>Francesco Maraglino</b> (Roma)	
12:45-13:40	<b>Screening e Modelli di cura</b> Moderatori: <b>Francesca Romana Ponziani</b> (Roma), <b>Gloria Taliani</b> (Roma) Discussant: <b>Guido Antonelli</b> (Roma), <b>Alessio Aghemo</b> (Milano), <b>Ernesto Claar</b> (Napoli), <b>Lucia Craxi</b> (Palermo), <b>Ivan Gardini</b> (Monza e Brianza), <b>Francesco Saverio Mennini</b> (Roma), <b>Simona Montilla</b> (Roma), <b>Felice Nava</b> (Padova), <b>Roberto Ranieri</b> (Milano), <b>Marcello Persico</b> (Salerno)	
13:40-13:45	Conclusioni <b>Loreta Kondili</b> (Roma)	
	Compilazione Questionario ECM	
13:45-14:15	<i>Lunch</i>	



dei centri PITER negli ultimi due anni e le prospettive future. Gli interventi si sono focalizzati sulle evidenze di PITER nell'ambito dell'eradicazione dell'infezione da HCV in pazienti con malattia cronica del fegato in vari stadi di malattia, soprattutto in pazienti con fibrosi avanzata e cirrosi del fegato, in pazienti con co-infezione da HIV, in pazienti migranti etc. In particolare sono stati presentati i risultati di ricerche importanti in pazienti con crioglobulinemia mista e in pazienti con cirrosi per valutare outcome importanti quali lo sviluppo di epatocarcinoma e trombosi portale in pazienti che hanno ottenuto la risposta virologica sostenuta (SVR) dopo l'eradicazione virale con la terapia antivirale con i DAA. Sono stati presentati anche i programmi futuri che riguardano studi su fattori dismetabolici e altri cofattori per la progressione del danno del fegato, di epatocarcinoma di varie eziologie all'interno della rete PITER, e sulla coorte HBV/HDV.

È stata dedicata una Tavola Rotonda all'eliminazione dell'HCV in Italia, dallo Screening ai Modelli di Cura con la partecipazione di rappresentanti del mondo scientifico e di sanità pubblica nazionali e internazionali, del Ministero della Salute, dell'AIFA e dell'Associazione dei Pazienti Epac onlus.

Di seguito è riportato un riassunto di alcuni degli interventi di maggiore rilievo.

## ■ EVIDENZE DELLA PIATTAFORMA PITER NELL'AMBITO DELL'EPATITE DA VIRUS C (HCV)

### Studio degli *outcome* della malattia del fegato post-eradicazione dell'HCV

#### La coinfezione HIV/HCV

Lo sviluppo di antivirali ad azione diretta (DAA) ha rivoluzionato il trattamento dell'infezione cronica da HCV, con altissimi tassi di guarigione. Il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo il completamento del trattamento (SVR12) è associato ad una migliore funzionalità epatica ed una diminuzione delle complicanze cliniche e mortalità per tutte le cause. Per quanto riguarda il trattamento dell'infezione da HCV nei pazienti coinfetti da HIV, i DAA si sono dimostrati altrettanto efficaci come nei pazienti monoinfetti da HCV.

I risultati in termini di caratteristiche demografiche, cliniche e virologiche dei pazienti coinfetti HIV/HCV arruolati nella coorte PITER sono abbastanza simili a quelli di pazienti coinfetti segnalati dalla coorte ICONA. Inoltre, le caratteristiche dei pazienti monoinfetti HCV trattati nella coorte PITER sono molto simili a quelle dei pazienti complessivamente trattati in Italia (dati disponibili su [www.progettopiter.it](http://www.progettopiter.it)). Per queste ragioni, PITER è considerato rappresentativo di pazienti HCV e HIV/HCV coinfetti in cura in Italia. Nella coorte PITER sono stati riportati tassi simili di SVR12 con i DAA rispetto a quelli riportati in letteratura. Tassi simili di SVR12 sono stati osservati anche in pazienti con diagnosi di cirrosi pre terapia, rispettivamente 94,9% nei coinfetti e 94,8% nei monoinfetti.

Abbiamo analizzato le caratteristiche dei pazienti sottoposti ad una terapia con i DAA arruolati consecutivamente nella coorte PITER da aprile 2014 a giugno 2019, con l'obiettivo di valutare in modo prospettico l'impatto clinico del trattamento con DAA nei pazienti coinfetti e monoinfetti con la cirrosi del fegato [19, 20].

#### Caratteristiche cliniche di base

Sono stati analizzati i dati di 108 pazienti cirrotici con coinfezione HIV/HCV e 1.242 pazienti cirrotici monoinfetti, HIV negativi, che avevano raggiunto l'SVR dopo la terapia con i DAA, seguiti per un follow-up mediano di 26,7 (range 6-44,6) e 24,6 (range 6,8-47,3) mesi rispettivamente dalla fine terapia. Sono stati esclusi da questa analisi pazienti con storia di cirrosi scompensata o trapianto di fegato prima del trattamento.

Le caratteristiche demografiche, cliniche e biochimiche pre-trattamento dei pazienti con cirrosi del fegato trattati con i DAA e che hanno raggiunto la risposta virologica sostenuta di base sono presentati in Tabella 1.

I pazienti coinfetti hanno un'età significativamente più giovane (età media di 52 *vs* 64 anni,  $p < 0,001$ ) e aumento della gravità della malattia epatica in termini di classe di Child-Pugh (C-P) (C-P classe A: 83,3% *vs* 96,6%; C-P classe B: 16,7% *vs* 3,4%), rispetto ai pazienti monoinfetti da HCV ( $p < 0,001$ ). La presenza di anti-HBc è riportata in 42 (45,2%) pazienti coinfetti e in 248 (22,4%) pazienti monoinfetti ( $p < 0,001$ ). Non è stata trovata nessuna differenza nella positività per HBsAg tra i coinfetti e i monoinfetti (3,2% *vs* 1,3%,  $p > 0,05$ ).

**Tabella 1** - Caratteristiche dei pazienti con cirrosi epatica che hanno ottenuto la risposta virologica sostenuta (SVR) dopo terapia con i DAA.

Variabili Quantitative		HCV/HIV co-infetti (N=108*)		HCV mono-infetti (N=1242)		p**
		Mediana	Range	Mediana	Range	
Età (anni)		52.5	36 - 77	64.0	23 - 86	< 0.001
ALT (IU/L)		63.0	10.0 - 268.0	74.0	10.0 - 797.0	< 0.05
AST (IU/L)		60.0	17.0 - 371.0	70.0	13.0 - 652.0	> 0.05
Piastrine/μL		105000	29000 - 262000	119000	15000 - 510000	> 0.05
Albumina (g/dL)		3.9	2.8 - 5.1	3.9	2.1 - 7.3	> 0.05
Bilirubina (mg/dL)		0.8	0.3 - 58.0	0.9	0.2 - 15.5	> 0.05
INR		1.1	0.9 - 1.5	1.1	0.6 - 5.0	> 0.05
Variabili Categoriche		N.	%	N.	%	p***
Sesso	Maschi	88	81.5	722	58.1	< 0.001
	Femmine	20	18.5	520	41.9	
BMI	Sottopeso	5	4.6	14	1.1	< 0.001
	Normali	70	64.8	514	41.4	
	Sovrapesi	25	23.2	550	44.3	
	Obesi	8	7.4	163	13.1	
Uso Alcol	Mai	50	52.1	803	66.0	< 0.001
	Attuale	26	27.1	116	9.5	
	Passato	20	20.8	297	24.4	
Genotipo	1	5	4.6	36	2.9	
	1a	33	30.6	170	13.7	
	1b	15	13.9	665	53.5	
	2	4	3.7	168	13.5	
	3	31	28.7	120	9.7	
	4	20	18.5	83	6.7	
	5	0	0.0	0	0.0	
Diabete	Si	16	14.8	259	20.9	> 0.05
	No	92	85.2	983	79.2	
Anti-HBc+	Si	48	44.4	274	22.1	< 0.001
	No	60	55.6	968	77.9	
HBsAg+	Si	4	3.7	15	1.2	< 0.05
	No	104	96.3	1227	98.8	
Precedente Interferone	Yes	30	27.8	415	33.4	> 0.05
	No	78	72.2	827	66.6	
HCC	Si	1	0.9	78	6.3	< 0.05
	No	107	99.1	1164	93.7	
Precedente scompenso	Si	15	13.9	133	10.7	> 0.05
	No	93	86.1	1109	89.3	
Score di Child-pugh	A-5	39	52.7	762	69.5	< 0.001
	A-6	14	18.9	242	22.1	
	B-7	12	16.2	58	5.3	
	B-8	8	10.8	28	2.6	
	B-9	0	0.0	6	0.6	
	C-10	1	1.4	0	0.0	
C-11	0	0.0	0	0.0		

\* Inconsistenze a causa di valori mancanti; \*\* p (test di Mann-Whitney rank-sum test); \*\*\* p (Chi-square test).

Nel presente studio, l'SVR è associato ad un miglioramento della classe C-P in 17 di 20 (85%) pazienti coinfecti (di cui 16 da C-P classe B ad A e 1 da C-P classe C in B) e in 53 di 82 (64,6%) dei pazienti monoinfecti (da C-P classe B ad A)  $p=0,08$ .

La classe di C-P è peggiorata dopo l'SVR in 3 di 56 (5,3%) pazienti coinfecti (da C-P classe A a B) e in 84 di 1.024 (8.2%) pazienti monoinfecti (di cui in 79 pazienti dalla classe A in B; in 4 pazienti dalla classe B a C e in 1 dalla classe A a C) ( $p=0,45$ ), sug-

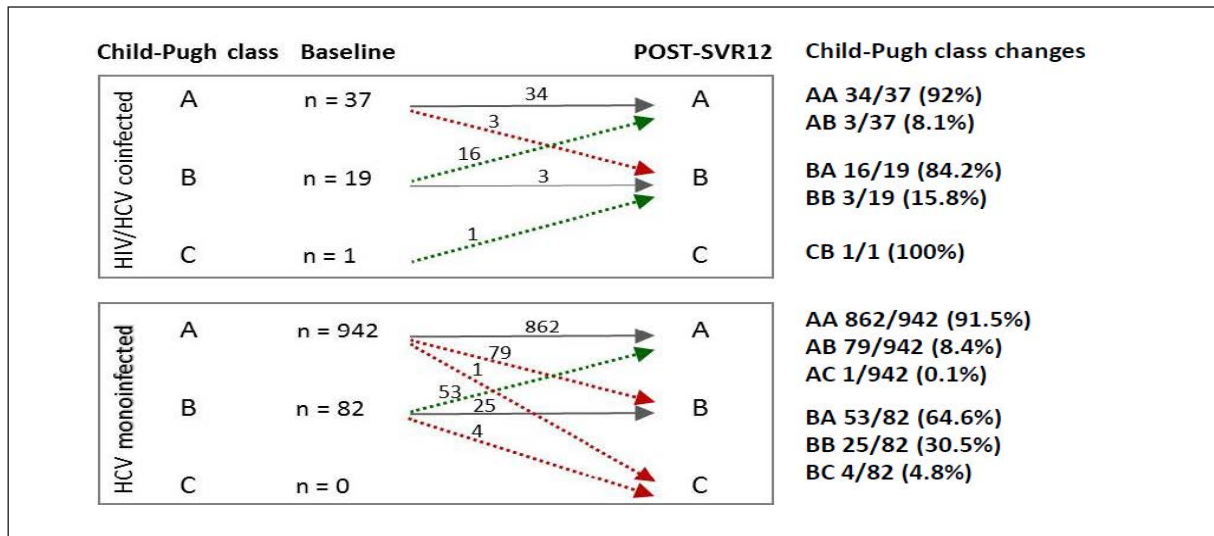


Figura 1

Tabella 2 - Fattori baseline associati al peggioramento di classe C-P dopo l'eradicazione dell'HCV. Analisi univariata e multivariata.

Fattori Baseline	Crude HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
Infezione da HIV	0.68	0.21 - 2.15	0.50	0.15 - 1.68
Età (aumento di età)	1.00	0.98 - 1.02	1.00	0.98 - 1.02
Sesso (ref. femmine)	1.77	1.12 - 2.81	2.01	1.19 - 3.40
BMI: sovrappeso/obesi (ref. sotto peso/normali)	0.88	0.58 - 1.34	0.77	0.50 - 1.20
Alcol attuale/uso passato (ref. mai)	0.99	0.63 - 1.55	0.77	0.47 - 1.25
ALT (aumento IU/L)	1.00	0.99 - 1.00	1.00	0.99 - 1.01
AST (aumento IU/L)	1.00	0.99 - 1.00	0.99	0.98 - 1.00
Piastrine (ref. >100,000/ $\mu$ L)	2.01	1.31 - 3.08	1.88	1.17 - 3.03
Albumina (riduzione g/dL)	1.57	0.99 - 2.43	1.39	0.85 - 2.29
Bilirubina (aumento mg/dL)	0.98	0.87 - 1.12	0.86	0.62 - 1.20
INR (aumento di unità)	2.15	1.45 - 3.19	2.34	1.47 - 3.71
Genotipo (3 vs. altro)	1.51	0.80 - 2.84	1.55	0.75 - 3.17
Diabete	1.14	0.69 - 1.89	0.95	0.56 - 1.61
Anti-HBc+	1.02	0.63 - 1.65	1.05	0.63 - 1.75
Terapia precedente con Interferone	0.82	0.52 - 1.29	0.75	0.47 - 1.21
HCC	2.32	1.20 - 4.49	1.87	0.86 - 4.05
Storia di scompenso pre-terapia	1.97	1.17 - 3.31	1.28	0.70 - 2.35

gerendo che l'eradicazione virale aiuta il recupero della funzione epatica nella maggior parte dei pazienti con cirrosi.

In Figura 1 viene mostrato il cambiamento della classe di C-P dopo l'eradicazione virale rispetto alla classe pre-terapia.

**Tabella 3** - Variabili associate con lo sviluppo di HCC post eradicazione virale. Analisi Univariata e Multivariata.

Fattori Baseline	HR Crudo HR (95% CI)	HR Aggiustato* (95% CI)
Infezione da HIV	0.54 (0.13 - 2.24)	0.60 (0.08 - 4.77)
Età (aumento)	<b>1.06</b> <b>(1.03 - 1.10)</b>	<b>1.08</b> <b>(1.04 - 1.13)</b>
Sesso (ref. femminile)	<b>2.68</b> <b>(1.28 - 5.60)</b>	<b>2.76</b> <b>(1.28 - 5.96)</b>
BMI: sovrappeso/obeso (ref. sottopeso, sottopeso/normale)	1.07 (0.58 - 1.98)	
Uso alcool (ref. mai)	1.73 (0.70 - 4.32)	
Progresso uso alcool (ref. mai)	<b>2.13</b> <b>(1.09 - 4.16)</b>	
ALT (aumento IU/L)	1.00 (0.99 - 1.00)	
AST (aumento IU/L)	1.00 (0.99 - 1.01)	
Piastrine	1.50 (0.81 - 2.79)	
Albumina (riduzione g/dL)	<b>4.53</b> <b>(2.24 - 9.13)</b>	<b>3.94</b> <b>(1.81 - 8.58)</b>
Bilirubina (riduzione mg/dL)	1.15 (0.94 - 1.42)	
INR (aumento di unità)	1.17 (0.36 - 3.81)	
Genotipo (3 vs altro)	1.68 (0.75 - 3.79)	<b>5.05</b> <b>(1.75 - 14.57)</b>
Diabete	0.95 (0.44 - 2.06)	
Anti-HBc+	<b>2.07</b> <b>(1.12 - 3.84)</b>	<b>1.99</b> <b>(1.01 - 3.95)</b>
HBsAg+	Non stimato**	
Terapia precedente con Interferone	0.94 (0.50 - 1.79)	

\* Cox forward stepwise.

\*\* Non stimato per dati insufficienti.

La tabella 2 mostra i fattori pre-trattamento associati al peggioramento della classe di C-P dopo l'eradicazione virale in pazienti cirrotici secondo lo stato dell'infezione da HIV.

Dopo l'eradicazione virale, l'incidenza cumulativa di HCC in pazienti coinfecti (in 2 pazienti =2,2%) è stata simile rispetto a quella osservata in pazienti monoinfecti (in 40 pazienti =3,9%) ( $p>0,05$ ).

L'analisi di regressione di Cox, evidenzia che l'età (anni in aumento; HR=1,08; 95% CI 1,04-1,13), il sesso maschile (HR=2,76; IC 95% 1,28-5,96), bassi livelli di albumina pre-trattamento (HR=3,94 95%; IC 1,81-8,58), genotipo 3 (HR=5,05; 95% CI 1,75-14,57) e positività sierica per anti-HBc (HR=1,99; 95% CI 1,01-3,95) sono fattori indipendenti associati all'occorrenza di HCC post SVR (Tabella 3).

Il verificarsi di un evento di scompenso è stato osservato in 4 (4,3%) pazienti coinfecti e in 53 (4,8%) pazienti monoinfecti.

Non è stata osservata nessuna differenza nell'incidenza di scompenso epatico dopo eradicazione tra i pazienti monoinfecti e coinfecti.

Fattori indipendentemente associati allo scompenso includono l'età (anni crescenti; FC=1,03; 95% CI 1,00-1,07), il sesso maschile (HR=2,13; 95% CI 1,06-4,26) e bassi livelli di albumina pre-terapia (HR=3,7595%; CI 1,89-7,46).

### Conclusione

"Curare" l'HCV non è l'obiettivo finale nei pazienti sia coinfecti che monoinfecti con grave malattia epatica. I risultati della coorte PITER hanno dimostrato che dopo l'eradicazione dell'HCV indotta dal trattamento con i DAA, i pazienti cirrotici coinfecti HCV/HIV hanno una probabilità simile ai pazienti HCV-monoinfecti di sviluppare complicanze fegato-correlate. In pazienti dove l'eradicazione virale avviene in una fase di cirrosi del fegato, il rischio di progressione della malattia diminuisce, ma persiste ancora indipendentemente dall'eradicazione virale. Questi dati hanno un'importante rilevanza anche nel suggerire una sorveglianza attiva delle complicanze in pazienti con cirrosi epatica dopo eradicazione virale.

I nostri risultati confermano l'esistenza di un punto di non ritorno, dopo il quale il trattamento antivirale potrebbe non essere in grado di influire sulla storia naturale della malattia epatica correlata all'HCV, tuttavia sono necessari dati a lungo termine per definire meglio questo gruppo di pazienti.

### Migranti nella Coorte PITER

Un altro obiettivo della coorte PITER è stato quello di valutare le caratteristiche demografiche, virologiche e cliniche dei migranti arruolati, nell'ambito della coorte PITER [21].

I migranti arruolati sono definiti per Paese di nascita e cittadinanza diversa da quella italiana e sono i pazienti in cura presso i centri afferenti alla rete PITER, distribuiti su tutto il territorio nazionale. I migranti rappresentano il 2,8% della coorte PITER. Dato il criterio di consecutività nell'arruolamento dei pazienti, che caratterizza il disegno dello studio PITER, la popolazione analizzata in questo lavoro può essere considerata rappresentativa dei migranti seguiti e curati presso i centri clinici in Italia, in termini di quadro clinico, caratteristiche demografiche, lo stadio della malattia epatica e il profilo delle comorbidità.

I risultati ottenuti indicano che i migranti arruolati, di cui il 56,5% di sesso femminile, sono più giovani degli italiani (età mediana: 47 *vs* 62) e

con una più alta prevalenza di coinfezione da HBV (virus dell'epatite B). I migranti presentano prevalentemente un'infezione da HCV-genotipo 4, in accordo con l'alta prevalenza dei migranti provenienti dall'Egitto (18,9%) dove il genotipo 4 è rappresentato nel 90% delle infezioni da HCV.

La Tabella 4 mostra le caratteristiche della popolazione di origine straniera rispetto a quella italiana nella coorte PITER

Non sono state osservate differenze significative tra i migranti e i pazienti nativi per i valori basali di ALT, AST, conta piastrinica, albumina sierica, bilirubina, creatinina e INR ( $p > 0,05$ ).

Il genotipo 1b era prevalente in entrambi i gruppi (53,5% e 48,9%, rispettivamente nei migranti e nei nativi,  $p > 0,05$ ). Il genotipo 1a e 2 sono stati osservati più frequentemente nei pazienti autoctoni rispetto ai migranti (rispettivamente 12,1% contro 6,6% e 19,1% contro 5,2%) mentre il genotipo 4 era più frequente nei migranti rispetto ai nativi

**Tabella 4 - Caratteristiche pretrattamento dei pazienti migranti e nativi (italiani).**

Caratteristiche		Migranti (N=301*)		Nativi (N=10368*)		p**	Adjusted*** O.R. (95% C.I.)
		Mediana	Range	Mediana	Range		
Età (anni)		47	18 - 78	62	18 - 95	< 0.001	0.92 (0.91 - 0.93)
		N.	%	N.	%	p****	
Sesso	Maschi (Ref.)	131	43.5	5670	54.7	< 0.001	
	Femmine	170	56.5	4698	45.3		<b>2.49 (1.73 - 3.56)</b>
BMI	Normale (Ref.)	125	41.5	5078	49.0	< 0.05	
	Sottopeso	8	2.7	188	1.8		1.03 (0.40 - 2.66)
	Sovrappeso-Obeso	168	55.8	5101	49.2		<b>2.26 (1.58 - 3.24)</b>
Genotipo	≠ 4 (Ref.)	229	79.5	9081	94.0	< 0.001	
	4	59	20.5	578	6.0		<b>2.51 (1.60 - 3.93)</b>
HBsAg+	No (Ref.)	229	96.2	7967	98.6	< 0.05	
	Si	9	3.8	113	1.4		<b>2.67 (1.22 - 7.24)</b>
HIV+	No (Ref.)	183	94.8	5110	90.8	> 0.05	
	Si	10	5.2	517	9.2		<b>0.29 (0.11 - 0.71)</b>
Uso Alcool	Mai (Ref.)	203	68.4	6562	64.4	> 0.05	
	Attuale	48	16.2	1661	16.3		0.84 (0.53 - 1.33)
	Progresso	46	15.5	1969	19.3		0.70 (0.43 - 1.15)
Precedente Terapia IFN	No (Ref.)	242	80.4	7593	73.2	< 0.05	
	Si	59	19.6	2775	26.8		0.82 (0.55 - 1.24)
Valore Stiffness	≤ 14 KPa (Ref.)	220	73.1	6344	61.2	< 0.001	
	> 14 KPa	81	26.9	4024	38.8		1.14 (0.77 - 1.71)

(20,5% contro 6,0% , rispettivamente) ( $p < 0,001$ ). In entrambi i gruppi è stato osservato una distribuzione di classe C-P simile (C-P classe A: 87% vs 82,2%; C-P classe B/C: 13% vs 17,8% nei migranti e nei nativi, rispettivamente,  $p > 0,05$ ) e una prevalenza simile di cirrosi scompensata (9,9% in migranti e il 17,4% nei nativi,  $p > 0,05$ ). È stato osservato un tasso di risposta alla terapia anti-HCV con i farmaci ad azione antivirale diretta superiore al 96% sia nei migranti che negli italiani.

Le comorbidità (quali malattie autoimmuni, neurologiche/psichiatriche, cardiovascolari, endocrine, ematologiche, diabete tipo 2, dislipidemie e tumori) sono più frequenti negli italiani rispetto ai migranti, così come i cofarmaci assunti. Questo risultato potrebbe essere legato sia alla differenza di età osservata tra i due gruppi, ma anche a una sottostima nella diagnosi o ridotta auto-segnalazione nei migranti rispetto ai nativi. Pertanto, è molto importante che venga aumentata la sensibilità sia da parte del personale sanitario che delle

**Tabella 5 - Comorbidità dei pazienti arruolati in PITER.**

Comorbidità		Migranti (N=301*)		Nativi (N=10368*)		p*
		N.	%	N.	%	
Autoimmune	No	295	98.0	9909	95.6	< 0.05
	Si	6	2.0	459	4.4	
Cardiovascolari	No	256	85.0	6436	62.1	< 0.001
	Si	45	15.0	3932	37.9	
Cerebrovascolari	No	301	100.0	10306	99.4	> 0.05
	Si	0	0.0	62	0.6	
Dermatologici	No	301	100.0	10319	99.5	> 0.05
	Si	0	0.0	49	0.5	
Diabete Tipo 2	No	275	91.4	8896	85.8	< 0.05
	Si	26	8.6	1472	14.2	
Dislipidemia	No	293	97.3	9822	94.7	< 0.05
	Si	8	2.7	546	5.3	
Endocrine	No	296	98.3	9866	95.2	< 0.05
	Si	5	1.7	502	4.8	
Ematologiche	No	295	98.0	9840	94.9	< 0.05
	Si	6	2.0	528	5.1	
Neurologiche	No	298	99.0	10018	96.6	< 0.05
	Si	3	1.0	350	3.4	
Psichiatriche	No	294	97.7	9519	91.8	< 0.001
	Si	7	2.3	849	8.2	
Renali	No	294	97.7	10031	96.7	> 0.05
	Si	7	2.3	337	3.3	
Respiratorie	No	299	99.3	10268	99.0	> 0.05
	Si	2	0.7	100	1.0	
Tumori	No	294	97.7	9660	93.2	< 0.001
	Si	7	2.3	708	6.8	
Altro	No	259	86.0	8861	85.5	> 0.05
	Si	42	14.0	1507	14.5	

comunità stesse verso un'adeguata diagnosi nella popolazione migrante.

L'analisi dei pazienti che hanno eliminato il virus dell'epatite C in seguito al trattamento virale, indica che il 39,1% dei migranti e il 47,1% degli italiani riportano la presenza di almeno un potenziale cofattore di progressione del danno del fegato (per esempio coinfezione da HBV, coinfezione da HIV, abuso di alcol o la presenza di marcatori surrogate di sindrome metabolica).

I risultati di questo lavoro non possono dare indicazioni sulla prevalenza dell'HCV nella popolazione migrante in Italia o sull'accesso alle terapie dei migranti poiché l'analisi si basa sulla popolazione già seguita presso i centri di cura. Tuttavia, questo studio porta a importanti conclusioni per la pratica clinica. Specificamente, sebbene in Italia non ci siano restrizioni al trattamento, o differenze di efficacia della terapia con i farmaci antivirali ad azione diretta tra migranti e nativi, è di fondamentale importanza valutare la presenza di comorbidità o cofattori di rischio per la progressione del danno del fegato, indipendentemente dall'eradicazione virale e in questo caso, come raccomandato dalle linee guida dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) e dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), proseguire il monitoraggio dei pazienti a lungo tempo.

### L'eliminazione di HCV e la Sindrome Crioglobulinemica

La Crioglobulinemia Mista (CM) è la manifestazione extraepatica più comune associata all'infezione da HCV. Abbiamo valutato prospetticamente il profilo clinico della Crioglobulinemia Mista

**Tabella 6** - La distribuzione di fattori potenzialmente associati ad una progressione del danno del fegato dopo l'eradicazione dell'infezione da HCV in migranti e nativi arruolati in PITER.

	Migranti (N=128)		Nativi (N=4896)		p*
	N.	%	N.	%	
HBsAg+	4	3.1	57	1.2	< 0.05
HIV+	6	4.7	290	5.9	> 0.05
Uso attuale alcol	19	14.8	740	15.1	> 0.05
Sindrome metabolica	24	18.8	1570	32.1	< 0.05
Cofattori	50	39.1	2304	47.1	> 0.05

sintomatica (MCS), ossia della vasculite crioglobulinemica (VC) dopo SVR per un periodo da medio a lungo termine.

Nella coorte PITER è stato disegnato uno studio prospettico multicentrico a livello nazionale, che valuta i pazienti crioglobulinemici nell'ambito dell'infezione da HCV sia prima che dopo il trattamento con i DAA, distinguendo i pazienti con e senza vasculite. Questo può essere di interesse soprattutto per gli epatologi coinvolti nel trattamento e nel monitoraggio di tutti i pazienti crioglobulinemici con HCV, che vanno dal 40% al 60% dei pazienti HCV-positivi [22]. Precedentemente, dai dati raccolti durante la fase di arruolamento PITER è stata osservata una sottostima dello stato di CM, mostrando un'elevata variabilità nella vita reale nell'approccio diagnostico alla CM [4]. La maggior parte dei centri di epatologia hanno eseguito il test per la ricerca delle crioglobuline solo quando la VC era clinicamente evidente. Inoltre, i criotest, che richiedono una gestione speciale dei campioni di sangue, sono spesso inadeguati e non sensibili.

È stata dedicata particolare attenzione all'analisi della risposta clinica durante il follow-up a seguito dell'SVR, nei pazienti sintomatici, ossia quelli con VC, distinguendo 3 gradi di risposta clinica, attraverso una valutazione della cinetica di miglioramento/deterioramento clinico in diversi punti di follow-up (Figura 1, 2).

Un diagramma di flusso dei pazienti valutati in ciascuna sotto analisi è mostrato nella Figura 3. I dati relativi alla risposta clinica dopo SVR erano disponibili per 423 pazienti con VC. Il tempo di FU mediano (Q1-Q3) è stato di 15 (13-27) mesi. Alla fine della terapia (EOT), tra i 423 pazienti che hanno raggiunto l'SVR, il 57% ha raggiunto una risposta clinica (28% Risposta Clinica Parziale (PR) con un miglioramento di almeno 50% dei sintomi, 17% Risposta Clinica Completa (CR) con miglioramento di tutti i sintomi, 12% una risposta clinica totale (FCR) con la scomparsa di tutti i sintomi e il 43% è stato classificato come Non Risponder (NR). È stata osservata una risposta clinica (FCR + CR + PR) in almeno un punto di FU in 373 su 423 (88%) pazienti con VC. La FCR (completa scomparsa di tutte le manifestazioni) è stata raggiunta, durante almeno un punto del FU, da 164 (38,8%) pazienti (Figura 3).

Il disegno del presente studio aveva anche lo scopo di indicare il momento in cui ci si poteva aspet-

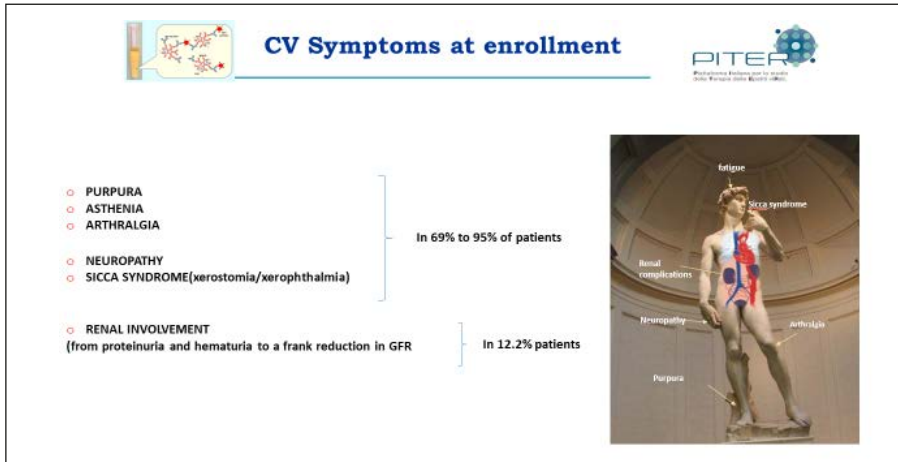


Figure 1 - Sintomi dei pazienti con CV arruolati e seguiti in follow-up nella coorte PITER.

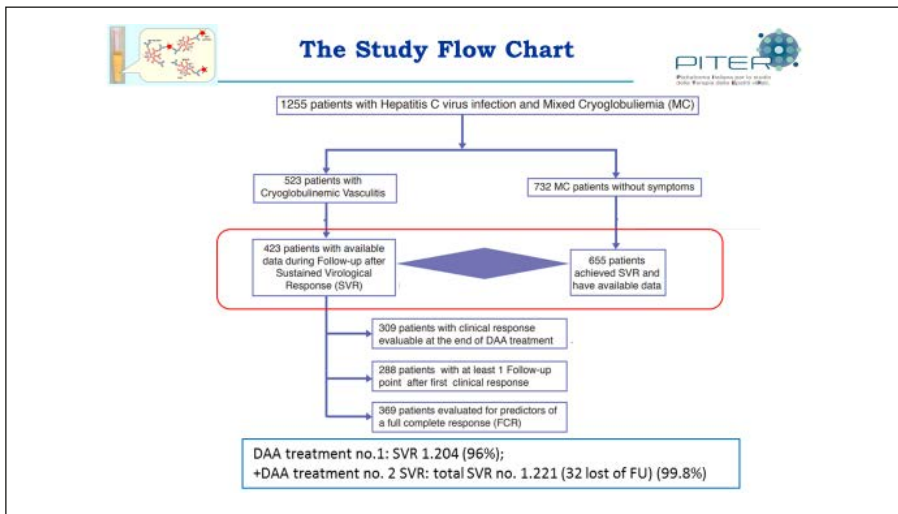


Figure 2 - Flow- chart dello studio prospettico di pazienti con CV in PITER.

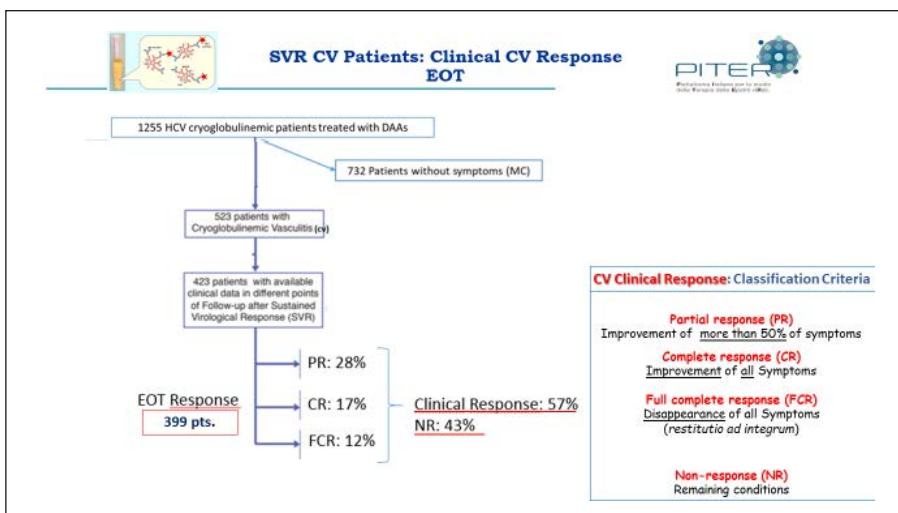


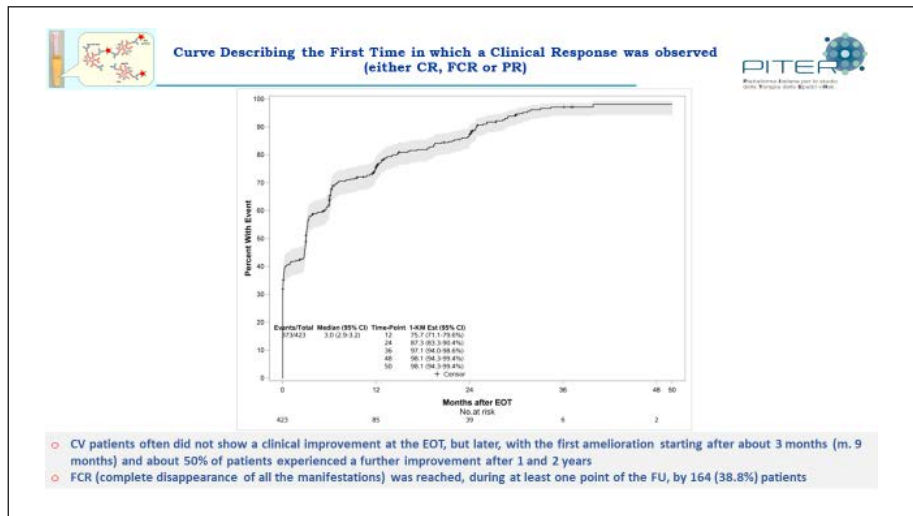
Figure 3 - Flow chart dello studio prospettico dei pazienti con CV che hanno ottenuto un SVR dal trattamento con i DAA.



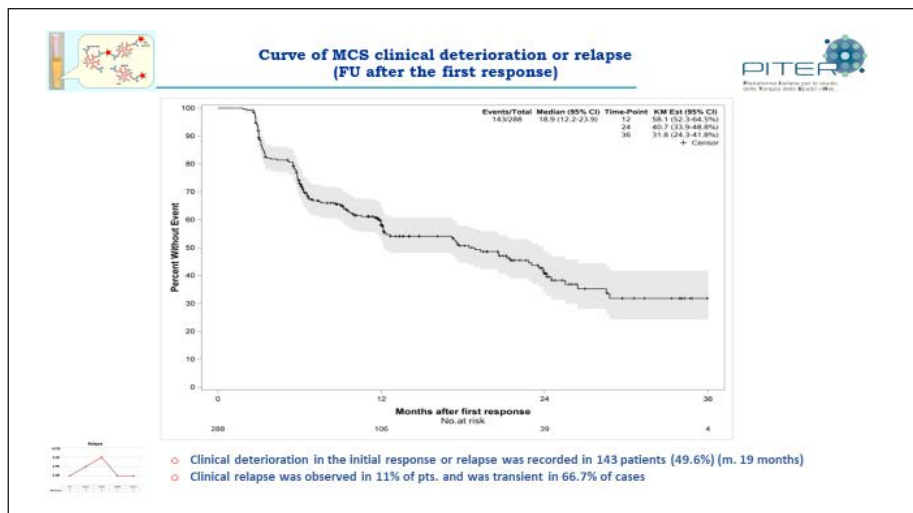
tare la prima risposta clinica. La Figura 4 mostra la curva della risposta clinica (CR, FCR o PR) per il tempo di comparsa. Dopo la valutazione SVR, il tasso di risposta clinica al mese 12 del FU era del 76% e il tempo mediano della prima risposta clinica è stato di 3 mesi. Relativamente ai diversi gradi di risposta clinica, i miglioramenti sono aumentati nel tempo (secondo e terzo anno di FU). Considerando i 288 pazienti SVR con dati corrispondenti a più punti di FU dopo la prima osservazione di una risposta clinica (e di conseguenza consentendo la valutazione del comportamento finale nel tempo) è stato registrato un deterioramento clinico della risposta iniziale o una ricaduta in 143 pazienti (49,6%).

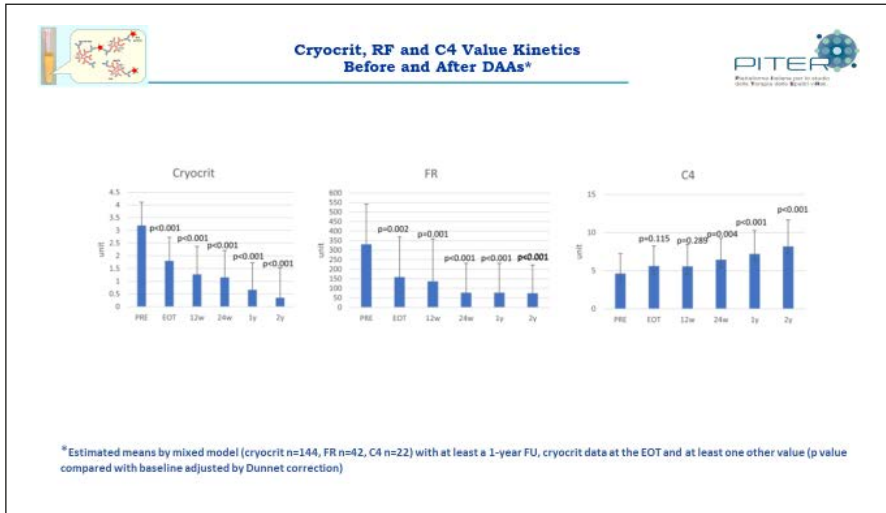
Nei pazienti con fluttuazioni del quadro clinico, il tempo mediano di deterioramento dello stato clinico è stato di 19 mesi. La risposta è stata osservata anche nel 49,6% dei pazienti in un tempo mediano di circa 19 mesi. È interessante notare che il tasso di FCR era persistente senza deterioramento solo nel 16,8% dei pazienti che hanno raggiunto FCR durante il FU. Ciò implica che, dopo l'eradicazione virale, la persistenza di alcuni o della maggior parte dei sintomi pretrattamento dovrebbe essere considerata non infrequente. Il tasso di pazienti senza

**Figure 4** - Curva della risposta clinica di qualsiasi tipo (CR, FCR o PR) rispetto al tempo di comparsa durante il FU.



**Figure 5** - Curva di deterioramento del quadro clinico della Vasculite Crioglobulinemica secondo il tempo di comparsa durante il follow-up.





**Figure 6** - Profilo dinamico degli esami di laboratorio durante il Follow-up post eradicazione dell'HCV.

deterioramento era del 58% a 12 mesi e del 41% a 24 mesi. I sintomi che persistevano più frequentemente 2 anni dopo l'eradicazione virale erano artralgia (45%), affaticamento (41%), neuropatia (38%) e sindrome secca (37%).

Su 164 pazienti che hanno raggiunto la FCR (in un punto del FU), 137 avevano un FU disponibile dopo il raggiungimento della FCR. È stata osservata una recidiva nel 13% dei pazienti (18 pazienti) almeno in un punto del FU dopo FCR. È interessante notare che 9 di questi 18 pazienti sono stati ulteriormente valutati dopo la ricaduta clinica, dimostrando che quest'ultima era transitoria nella maggior parte dei casi (6/9, 66,7%), con

solo 3 pazienti su 9 (33,3%) che hanno mantenuto il grado NR di risposta clinica durante l'intero FU. Quindi la recidiva ha avuto un carattere transitorio in circa il 70% dei casi. Ciò sottolinea l'utilità di un monitoraggio accurato nel tempo per questi pazienti, possibilmente con l'ausilio di fattori prognostici predittivi al fine di evitare strategie terapeutiche inappropriate.

Le variazioni dei principali dati di laboratorio di VC prima e dopo la terapia antivirale sono riportate in Figura 6. È stato osservato un miglioramento significativo a 24 settimane dopo l'EOT, con un ulteriore aumento durante il FU a lungo termine.

**Factors associated with FCR (restitution ad integrum) without clinical deterioration or relapse**

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (CI 95%)	p value	HR (CI 95%)	p value
Age (years)	0.96 (0.94-0.98)	< 0.001	0.96 (0.94-0.99)	0.002
Sex				
Male	1		1	
Female	0.42 (0.25-0.69)	0.001		
Purpose				
No	1		1	
Yes	0.32 (0.14-0.74)	0.008		
Arthritis				
No	1		1	
Yes	0.41 (0.25-0.68)	0.001	0.53 (0.26-1.10)	0.088
Artralgia				
No	1		1	
Yes	0.46 (0.27-0.72)	0.001		
Neuropathy				
No	1		1	
Yes	0.4 (0.23-0.69)	0.001	0.4 (0.19-0.87)	0.022

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (CI 95%)	p value	HR (CI 95%)	p value
Real involvement				
No	1		1	
Yes	0.75 (0.57-1.0)	0.034		
Xerostomia/xerophthalmia				
No	1		1	
Yes	0.6 (0.39-0.9)	0.021		
Rebound				
No	1		1	
Yes	0.54 (0.25-1.18)	0.128		
Ulcers				
No	1.04 (0.25-4.24)	0.963		
Yes	0.81 (0.67-0.98)	0.041	0.81 (0.66-0.98)	0.03
Pre-treatment Cryocrit				
No	1 (0.99-1)	0.202		
Yes				
Pre-treatment RF				
No	1.2 (0.97-1.48)	0.093		
Yes				

**Tabella 6** - Fattori associati al FCR senza un peggioramento clinico o relapse.

Univariate analysis					Multivariate analysis				
N=288					N=94				
Variable	HR (CI 95%)	p value	HR (CI 95%)	p value	Variable	HR (CI 95%)	p value	HR (CI 95%)	p value
Age (years)	1.01 (1.00-1.02)	0.178			Xerostomia Keratopathy	1			
Sex									
Male	1				Raynaud	.41 (1.01-1.99)	0.047	0.84 (0.52-1.70)	0.641
Female	1.01 (0.71-1.44)	0.937			Ulcer	1			
Purpura									
No	1								
Yes	0.67 (0.45-1.01)	0.055	0.75 (0.41-1.37)	0.349	Pretreatment Cryocrit	.43 (0.11-1.72)	0.232		
Anaesthesia					Pretreatment Rheumatoid Factor	.99 (0.94-1.03)	0.514	1 (1.00-1.00)	0.021
No	1				Pretreatment C4	.99 (0.89-1.09)	0.786		
Yes	1.08 (0.71-1.64)	0.730			Rituximab	1			
Arthralgia									
No	1								
Yes	0.89 (0.63-1.26)	0.507							
Neuropathy									
No	1								
Yes	1.34 (0.95-1.88)	0.092	1.38 (0.74-2.56)	0.313					
Resal involvement									
No	1								
Yes	0.91 (0.58-1.41)	0.672							

**Tabella 7** - Fattori associati ad un deterioramento clinico dopo una precedente risposta clinica a seguito dell'eradicazione virale.

Il sesso femminile, l'età avanzata, la porpora al momento dell'ammissione allo studio (pretrattamento), l'artralgia, la neuropatia e valori di criocrito più elevati pre terapia sono fattori associati ad una ridotta probabilità di mantenere una FCR senza deterioramento clinico o recidiva. L'analisi multivariata ha evidenziato l'età, la neuropatia e i livelli elevati di criocrito come indipendentemente e inversamente associati all'esito (mantenere l'FCR senza un deterioramento clinico) (Tabella 6).

L'analisi di regressione di Cox univariata ha messo in evidenza un'associazione significativa tra deterioramento clinico o recidiva e valori di RF e la presenza della sindrome Sicca prima del trattamento. Il modello multivariato ha mostrato che valori di RF elevati prima del trattamento rappresentavano un indice prognostico indipendente di deterioramento clinico o recidiva durante il FU (Tabella 7). Questo dato ha un significato fisiopatologico in quanto le molecole RF sono prodotte dagli stessi linfociti B la cui espansione clonale è considerata alla base della crioglobulinemia ed è anche una conferma indiretta del possibile mantenimento dei cloni patogeni nei pazienti con CV dopo SVR. I dati relativi alla RF sono clinicamente rilevanti, tenendo conto che può essere facilmente valutata attraverso un prelievo di sangue periferico non invasivo, mentre eseguire un criocrito affidabile è difficile nella pratica clinica.

## Conclusione

Una risposta clinica di qualsiasi grado (FCR, CR e PR) è stata valutata nell'88% dei pazienti e una FCR (restituzione ad integrum) in 164 (38,8%; persistente solo nel 21,5%).

Una recidiva clinica è stata osservata nell'11% delle FCR ma è stata transitoria nel 66,7% dei casi. Un grado NR è stato osservato nel 12% dei pazienti alla fine di 2-3 anni.

Nel complesso, questi dati implicano che, dopo l'eradicazione virale, la persistenza o la ricorrenza di alcuni o della maggior parte dei sintomi pretrattamento dovrebbe essere considerata non insolita. L'analisi prospettica dei pazienti crioglobulinemici arruolati consecutivamente nella coorte PITER e trattati con DAA, è stata in grado di confermare che dopo la SVR la maggior parte dei pazienti CV raggiunge una risposta clinica che aumenta nel tempo. Tuttavia lo studio ha mostrato chiaramente che la risposta clinica fluttua frequentemente. Il pattern della manifestazione clinica può cambiare e riapparire, in modo persistente o transitorio, suggerendo fortemente un'attenta valutazione del paziente con CV anche dopo l'eradicazione virale. Alla luce di ciò, l'accurata valutazione degli indici prognostici sia clinici che di laboratorio emersi dal presente studio (possibilmente in combinazione con i marcatori della persistenza dell'espansione dei linfociti B clonali) aiuterà in modo coerente a prevedere diverse evoluzioni cliniche.

■ **LO SVILUPPO DI EPATOCARCINOMA (HCC) IN PAZIENTI CHE HANNO ERADICATO HCV DOPO LA TERAPIA CON I DAA: OSSERVAZIONI MEDIO-LUNGO TERMINE NELLA COORTE PITER**

L'HCC è un esito avverso sviluppato in pazienti con cirrosi epatica HCV correlata.

Il rischio di insorgenza di HCC persiste anche dopo l'eradicazione dell'HCV indotta da terapia con i DAA in pazienti con cirrosi epatica. Nella coorte prospettica osservazionale multicentrica PITER abbiamo valutato l'impatto a medio/lungo termine del trattamento DAA sullo sviluppo di HCC in pazienti con cirrosi.

Sono stati valutati prospetticamente pazienti consecutivi con cirrosi epatica trattati con DAA, arruolati nella coorte PITER da circa 30 centri di epatologia, malattie infettive e medicina interna in Italia. In questa analisi sono stati inclusi i pazienti con dati di follow-up disponibili per un periodo di almeno un anno dopo la fine del trattamento con DAA.

Sono stati esclusi i pazienti che avevano ricevuto un trapianto di fegato e quelli con una precedente diagnosi di epatocarcinoma.

Nella Tabella 8 sono mostrate le caratteristiche pre-trattamento dei pazienti che hanno sviluppato epatocarcinoma versus coloro che non lo hanno sviluppato dopo l'eradicazione di HCV dai DAA nella coorte PITER.

Dei 2214 pazienti trattati con DAA, 149 (6,7%) pazienti hanno sviluppato *de-novo* HCC durante un FU mediano di 30 mesi dalla fine del trattamento (IQR: 20 – 43 mesi). Il tasso d'incidenza è di 2,8×100 anni-persona, l'età mediana dei pazienti che hanno sviluppato l'HCC è di 64 anni (IQR 54 - 71 anni).

Dei 2214 pazienti, 2064 (93%) hanno raggiunto l'SVR, 119 dei quali (5,8%) hanno sviluppato *de novo* HCC. Dei 150 pazienti che non hanno raggiunto l'SVR, 30 (20%) hanno sviluppato HCC ( $p < 0,01$ ).

In Figura 7 sono mostrate le curve di sopravvivenza libera di HCC durante il follow up post terapia antivirale con i DAA.

**Tabella 8 - Caratteristiche pretrattamento dei pazienti con cirrosi.**

Variabili epidemiologiche		No HCC (N=2.065*)		de novo HCC (N=149*)		p**	TOTALE (N=2.214*)	
		Mediana (IQR)		Mediana (IQR)			Mediana (IQR)	
Età (anni)		64 (54 - 71)		67 (60 - 71)		0,002	64 (54 - 71)	
		N.	%	N.	%	p***	N.	%
Sesso	Maschi	1176	56,9	93	62,4	0,193	1269	57,3
	Femmine	889	43,1	56	37,6		945	42,7
BMI	Sottopeso-Normale	906	43,9	71	47,7	0,488	977	44,2
	Sovrappeso	840	40,7	60	40,3		900	40,7
	Obeso	317	15,4	18	12,1		335	15,1
Uso di Alcol	Mai	1365	68,4	93	63,3	0,170	1458	68,0
	Attuale	219	11,0	14	9,5		233	10,9
	Pregresso	413	20,7	40	27,2		453	21,1
Genotipo HCV	1a	263	12,7	8	5,4	0,075	271	12,2
	1b	1154	55,9	89	59,7		1243	56,1
	2	305	14,8	21	14,1		326	14,7
	3	213	10,3	21	14,1		234	10,6
	altro	130	6,3	10	6,7		140	6,3
Coinfezione HIV	Si	129	6,2	6	4,0	0,274	135	6,1
	No	1936	93,8	143	96,0		2079	93,9

> Segue

&gt; Segue

Variabili epidemiologiche		No HCC (N=2.065*)		de novo HCC (N=149*)		p**	TOTALE (N=2.214*)	
		Mediana (IQR)		Mediana (IQR)			Mediana (IQR)	
Coinfezione HBV	Anti-HBc+/HBsAg+	22	1,1	1	0,7	0,750	23	1,0
	Anti-HBc+/HBsAg-	400	19,4	32	21,5		432	19,5
	No	1643	79,6	116	77,9		1759	79,5
Sindrome metabolica	Si	266	12,9	19	12,8	0,964	285	12,9
	No	1799	87,1	130	87,2		1929	87,1
Diabete	Si	440	21,3	41	27,5	0,076	481	21,7
	No	1625	78,7	108	72,5		1733	78,3
Precedente terapia IFN	Si	958	46,4	80	53,7	0,085	1038	46,9
	No	1107	53,6	69	46,3		1176	53,1
<i>Caratteristiche cliniche</i>		<i>N,</i>	<i>%</i>	<i>N,</i>	<i>%</i>	<i>p***</i>	<i>N,</i>	<i>%</i>
Piastrine	≤ 120,000/μL	1055	52,8	102	70,3	<b>&lt; 0,001</b>	1157	54,0
	> 120,000/μL	942	47,2	43	29,7		985	46,0
Albumina (g/dL)	≤ 3,5	438	23,7	63	44,4	<b>&lt; 0,001</b>	501	25,2
	> 3,5	1408	76,3	79	55,6		1487	74,8
Stiffness (kPa)	≥ 20	771	47,8	67	59,8	<b>0,014</b>	838	48,6
	< 20	841	52,2	45	40,2		886	51,4
Fib4	≤ 3,25	653	33,0	25	17,4	<b>&lt; 0,001</b>	678	31,9
	> 3,25	1328	67,0	119	82,6		1447	68,1
Classe Child-Pugh	A	1755	85,0	117	78,5	<b>0,035</b>	1872	84,6
	B	310	15,0	32	21,5		342	15,4
Pregresso scompenso	Yes	229	11,1	26	17,5	0,019	255	11,5
	No	1836	88,9	123	82,6		1959	88,5
<i>Regime terapeutico</i>		<i>N,</i>	<i>%</i>	<i>N,</i>	<i>%</i>	<i>p***</i>	<i>N,</i>	<i>%</i>
Uso Ribavirina	Si	1195	57,9	102	68,5	<b>0,011</b>	1297	58,6
	No	870	42,1	47	31,5		917	41,4
Terapia SOF-based	Si	1601	77,5	130	87,3	<b>0,006</b>	1731	78,2
	No	464	22,5	19	12,8		483	21,8
Risposta alla Terapia	SVR	1945	94,2	119	79,9	<b>&lt; 0,001</b>	2064	93,2
	No SVR	79	3,8	29	19,5		108	4,9
	Altro	41	2,0	1	0,7		42	1,9

\* For some variables inconsistencies are due to missing values; \*\* p value Mann-Whitney rank-sum test, \*\*\* p value Chi-square test.

L'età avanzata, il genotipo 3, la conta piastrinica bassa e i livelli di albumina sono fattori indipendenti dello sviluppo dell'HCC nonostante l'eradicazione virale. Oltre ai fattori di un danno del fegato più severo, il mancato raggiungimento dell'SVR dopo un trattamento DAA è fortemente associato alla probabilità di sviluppo di HCC.

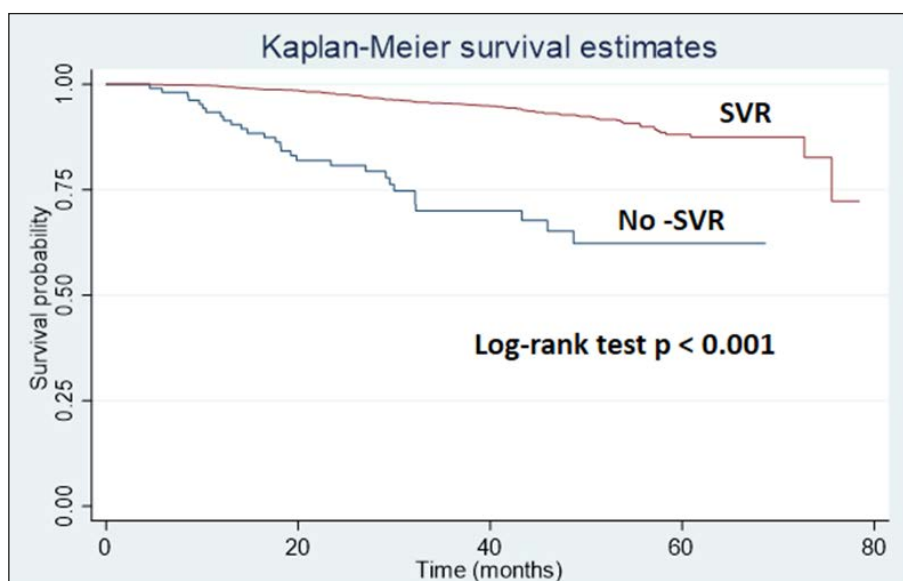
Il Non SVR riporta un HR aggiustato =7,38 (IC 95%:4,27-12,78).

La Tabella 9 presenta i fattori indipendentemente associati allo sviluppo di HCC dopo l'eradicazione virale (SVR12).

Età, genotipo 3, livelli pretrattamento di piastrine sotto 120.000/μL e di albumina ≤3,5 mg/dl e

la presenza di diabete sono fattori indipendentemente associati allo sviluppo di *de-novo* HCC dopo l'eradicazione virale nei pazienti cirrotici. Durante il follow-up nei pazienti che hanno sviluppato HCC sono stati osservati valori di Stiffness

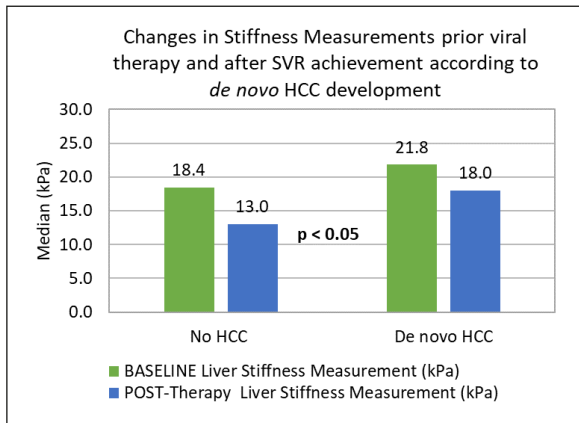
significativamente più bassi rispetto ai valori osservati in pazienti che hanno sviluppato l'HCC (Figura 8). Durante il follow-up 26% dei pazienti che ha raggiunto l'SVR e ha sviluppato *de-novo* HCC è deceduto e il 7,6% è stato sottoposto a trapianto di



**Figura 7** - Sopravvivenza libera di HCC secondo la risposta alla terapia con i DAA.

**Tabella 9** - Variabili associate al *de-novo* HCC in pazienti con cirrosi che hanno raggiunto l'SVR. Analisi univariata e multivariata.

Fattori Pre-terapia	Crude HR	95% CI	Adjusted HR*	95% CI
Età (aumento anni)	<b>1,04</b>	<b>1,02 - 1,06</b>	<b>1,06</b>	<b>1,04 - 1,09</b>
Sesso (ref. femmina)	1,32	0,91 - 1,91	1,39	0,89 - 2,17
BMI: sovrappeso (ref. sotto-normopeso)	0,91	0,62 - 1,33		
obeso (ref. sotto-normopeso)	0,86	0,49 - 1,51		
Uso Alcol: attuale (ref. mai)	1,38	0,76 - 2,48		
pregresso (ref. mai)	1,36	0,89 - 2,08		
HCV-genotipo (3 vs altri)	1,49	0,87 - 2,57	<b>4,27</b>	<b>2,22 - 8,23</b>
HIV	0,50	0,19 - 1,36		
Anti-HBc+	1,14	0,74 - 1,76	1,58	0,98 - 2,55
Pregressa terapia Interferone	1,11	0,78 - 1,60		
Piastrine (ref. >120,000/ $\mu$ L)	<b>1,95</b>	<b>1,30 - 2,90</b>	<b>1,67</b>	<b>1,05 - 2,65</b>
Albumina (ref. >3,5 g/dL)	<b>3,08</b>	<b>2,13 - 4,46</b>	<b>2,51</b>	<b>1,62 - 3,88</b>
LSM (ref. <20 kPa)	1,50	0,98 - 2,30		
Pregresso scompenso	<b>1,74</b>	<b>1,09 - 2,80</b>		
Diabete	<b>1,56</b>	<b>1,05 - 2,31</b>	<b>1,75</b>	<b>1,10 - 2,76</b>
Uso Ribavirina	0,82	0,56 - 1,20		
Terapia SOF-based	<b>1,72</b>	<b>1,03 - 2,88</b>		



**Figura 8** - Differenze della misurazione dello Stiffness epatico durante il follow up post eradicazione virale.

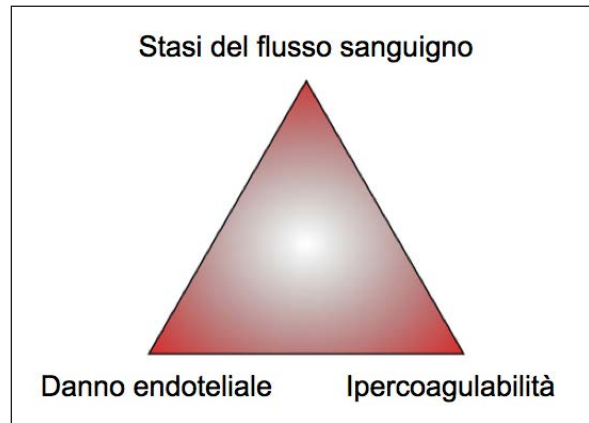
hegato. Alla fine del follow-up dei restanti pazienti vivi il 38% aveva ancora uno stato di HCC attivo con stadio BCLC B o C. L'analisi dei fattori valutati prospetticamente è in corso e sarà pubblicato a breve. Le parole chiave per la ricerca sono: HCC incidence, DAA, SVR, PITER cohort.

### Conclusione

L'incidenza di HCC dopo aver raggiunto l'SVR con il trattamento DAA è simile ai dati delle altre coorti di pazienti cirrotici. Un danno del fegato più severo pre terapia, suggerito da livelli di albumina  $<3,5$  mg/dl e presenza di ipertensione portale con livelli di conta piastrinica inferiori a 150.000/ml è un fattore predittivo indipendente allo sviluppo di HCC dopo l'eradicazione virale post terapia con i DAA. Un accurato monitoraggio dei pazienti nel tempo, dopo l'eradicazione dell'HCV è assolutamente necessario ai fini di una sorveglianza efficace di HCC in modo da poter trattare una sua possibile comparsa tempestivamente con regimi terapeutici appropriati.

### ■ LO SVILUPPO DI TROMBOSI PORTALE IN PAZIENTI CHE HANNO ERADICATO HCV DOPO LA TERAPIA CON I DAA: OSSERVAZIONI MEDIO-LUNGO TERMINE NELLA COORTE PITER

La Trombosi della Vena Porta (TVP) è definita come la presenza di un trombo nel lume della vena porta principale, che può estendersi nei rami venosi intra o extraepatici.



**Figura 9** - Fattori della triade di Virchow.

La trombosi venosa è promossa da una triade di fattori fisiopatologici, la triade di Virchow (Figura 9).

La PVT è la più frequente complicanza trombotica in pazienti con cirrosi nei quali persiste uno squilibrio tra i fattori *pro versus* anti-coagulazione. La prevalenza di PVT nella cirrosi aumenta parallelamente alla gravità della malattia:

- 5%-10% nel Child Pugh Classe A ("compensato").
- 15-20% nel Child Pugh B/C ("scompensato").
- Fino al 26% nei candidati al trapianto di fegato.

L'incidenza a 1 anno varia tra ~4% e ~24%, con rischi inferiori nelle coorti che includono pazienti per lo più compensati.

L'ipercoagulabilità può essere implicata non solo nella trombosi macrovascolare, come la TVP, ma anche nella trombosi microvascolare sinusoidale. La microtrombosi può portare all'estinzione del parenchima e alla progressione della cirrosi. Pertanto, ripristinando lo stato di ipercoagulabilità associato alla cirrosi correlata all'HCV, si potrebbe potenzialmente migliorare l'esito del paziente. Il raggiungimento della SVR è associato a un significativo miglioramento dell'ipercoagulabilità della cirrosi. Non è chiaro se e come questo si traduca in una riduzione del rischio di PVT.

Precedenti studi hanno dimostrato che in pazienti con cirrosi HCV correlata la SVR è seguita da una profonda riduzione dell'ipercoagulabilità *in vitro*. Questo fenomeno ha implicazioni cliniche potenzialmente rilevanti, in quanto la SVR può ridurre l'insorgenza di trombosi microvascolare intraepatica e macrovascolare (principalmente vena porta), rendendo i pazienti meno a rischio di un'ul-

teriore progressione e scompenso della malattia. Il raggiungimento del SVR mediante la terapia con i DAA migliora l'ipertensione portale e può invertire l'ipercoagulabilità causata dalla cirrosi. Nella coorte PITER si sta valutando l'insorgenza della Trombosi della Vena Porta nei pazienti con la cirrosi e con una SVR dopo la terapia antivirale con i DAA e i risultati preliminari sono presentati di seguito.

Sono stati valutati 1.650 pazienti con diagnosi di cirrosi epatica arruolati consecutivamente in PITER per i quali è disponibile un follow-up di almeno 3 mesi dall'EOT con la terapia con i DAA. L'incidenza del PVT nella popolazione in studio secondo la risposta alla terapia antivirale è presentata in tabella 10.

La sopravvivenza libera da PVT è 99%, 99%, 98% in 12, 24 e 36 mesi, nei pazienti che hanno ottenuto un SVR versus 93%, 90%, 90% rispettivamente

te nella popolazione che non ha raggiunto l'SVR (Log-rank test  $p=0.002$ ).

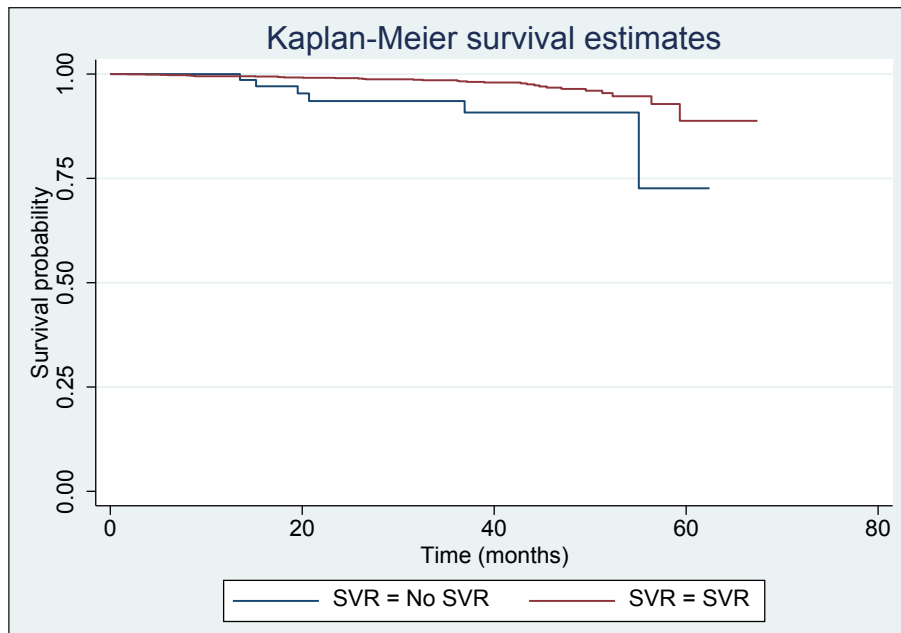
Della popolazione dei pazienti che ha raggiunto l'SVR (1521) dopo la terapia con i DAA, il tasso di incidenza è di  $0,8 \times 100$  anni persona.

La Tabella 11 descrive le caratteristiche pre terapia dei pazienti con cirrosi valutati secondo lo stato di PVT post terapia.

Nei pazienti con SVR l'incidenza di PVT non neoplastica è stata dell'1,8% (28 pazienti); il tempo mediano di occorrenza è stato di 33,8 mesi (IQR 17-45 mesi) dopo EOT. Alla valutazione pretrattamento, i pazienti con de-novo PVT erano più frequentemente Child Pugh Classe B (39,3% vs 14,2%,  $p<0,001$ ). Le variabili pre-trapia indipendentemente associate all'occorrenza di PVT post eradicazione virale sono: piastrine  $\leq 120.000/\mu\text{L}$  (aHR: 3,56, CI 95%: 1,03 - 12,33), albumina  $<3,5 \text{ g/dL}$  (aHR: 2,66, CI 95%: 1,15 - 6,15), bilirubina  $>1,1$

**Tabella 10** - L'incidenza del PVT nella popolazione in studio secondo la risposta alla terapia antivirale.

Categorical variables		No thrombosis (N=1610)		Trombosi dopo terapia con DAA (N=40)	
		N.	%	N.	%
Risposta	SVR	1521	94,5	34	85,0
Terapia	No SVR	71	4,4	6	15,0
	Altro	18	1,1	0	0,0



**Figura 10** - Sopravvivenza libera da HCC secondo la Risposta Virologica Sostenuta post terapia con DAA.



**Tabella 11** – Caratteristiche pre-terapia dei pazienti cirrotici secondo l'insorgenza di PVT dopo l'eradicazione dell'HCV.

Variabili Epidemiologiche		No PVT (N=1.521*)		De novo PVT occurrence (N=34*)		p**	TOTAL (N=1.555*)	
		Mediana (IQR)		Mediana (IQR)			Mediana (IQR)	
Età (anni)		65 (56 - 72)		67 (61 - 73)		0,170	65 (56 - 72)	
		N.	%	N.	%	p***	N.	%
Sesso	Maschi	842	55,4	16	47,1	0,336	858	55,2
	Femmine	679	44,6	18	52,9		697	44,8
BMI	Sottopeso-Normo	661	43,5	12	35,3	0,337	673	43,3
	Sovrapeso	634	41,7	14	41,2		648	41,7
	Obeso	226	14,9	8	23,5		234	15,0
Uso Alcol	Mai	1023	68,1	26	76,5	0,377	1049	68,3
	Attuale	153	10,2	4	11,8		157	10,2
	Pregresso	326	21,7	4	11,8		330	21,5
Genotipo HCV	1a	171	11,2	1	2,9	0,344	172	11,1
	1b	911	58,9	23	67,7		934	60,1
	2	219	14,4	7	20,6		226	14,5
	3	128	8,4	1	2,9		129	8,3
	Altro	92	6,1	2	5,9		94	6,0
Steatosi	Si	395	26,0	5	14,7	0,137	400	25,7
	No	1126	74,0	29	85,3		1155	74,3
HIV+	Si	55	3,6	1	2,9	0,835	56	3,6
	No	1466	96,4	33	97,1		1499	96,4
Anti-HBc+	Si	308	20,2	4	11,8	0,222	312	20,1
	No	1213	79,8	30	88,2		1243	79,9
HBsAg+	Si	16	1,1	0	0,0	0,548	16	1,0
	No	1505	98,9	34	100,0		1539	99,0
Infezione HBV	Anti-HBc+/HBsAg+	16	1,1	0	0,0	0,436	16	1,0
	Anti-HBc+/HBsAg-	294	19,3	4			298	19,2
	No	1211	79,6	30	88,2		1241	79,8
HCC	Si	120	7,9	7	20,6	<b>0,007</b>	127	8,2
	No	1401	92,1	27	79,4		1428	91,8
Precedente terapia IFN	Si	725	47,7	15	44,1	0,682	740	47,6
	No	796	52,3	19	55,9		815	52,4
<i>Clinical features</i>		N.	%	N.	%	p***	N.	%
Piastrine	< 150,000/ $\mu$ L	1075	71,3	33	97,1	<b>0,001</b>	1108	71,9
	> 150,000/ $\mu$ L	432	28,7	1	2,9		433	28,1
Albumina (g/dL)	< 3.5	346	24,1	21	61,8	<b>&lt; 0,001</b>	367	25,0
	> 3.5	1088	75,9	13	38,2		1101	75,0
ALT (IU/L)	> 35	1314	87,0	30	88,2	0,827	1344	87,0
	< 35	197	13,0	4	11,8		201	13,0
AST (IU/L)	> 35	1302	86,5	29	85,3	0,845	1331	86,4
	< 35	204	13,6	5	14,7		209	13,6
Bilirubina (mg/dL)	> 1.1	460	31,3	24	70,6	<b>&lt; 0,001</b>	484	32,1
	< 1.1	1012	68,8	10	29,4		1022	67,9

&gt; Segue

> Segue

Variabili Epidemiologiche		No PVT (N=1.521*)		De novo PVT occurrence (N=34*)		p**	TOTAL (N=1.555*)	
		Mediana (IQR)		Mediana (IQR)			Mediana (IQR)	
Creatinina (mg/dL)	> 1,2	91	6,2	2	5,9	0,934	93	6,2
	< 1,2	1370	93,8	32	94,1		1402	93,8
INR	> 1,1	737	51,4	23	67,7	0,061	760	51,8
	< 1,1	696	48,6	11	32,4		707	48,2
Stiffness	> 20	586	48,8	13	68,4	0,089	599	49,1
Epatico (kPa)	< 20	615	51,2	6	31,6		621	50,9
FIB4	> 3,25	1025	68,5	29	85,3	<b>0,037</b>	1054	68,9
	< 3,25	471	31,5	5	14,7		476	31,1
Classe Child-Pugh	A	1305	85,8	23	67,7	<b>0,003</b>	1328	85,4
	B	216	14,2	11	32,4		227	14,6
Ascite	Si	108	7,1	6	17,7	<b>0,020</b>	114	7,3
	No	1413	92,9	28	82,4		1441	92,7
Varici	Si	335	22,0	27	79,4	<b>&lt; 0,001</b>	362	23,3
Esofagee	No	1186	78,0	7	20,6		1193	76,7
Grado Varici	F1	220	70,5	10	43,5	<b>0,024</b>	230	68,7
Esofagee	F2	81	26,0	11	47,8		92	27,5
	F3	11	3,5	2	8,7		13	3,9
Sanguinamento	Si	35	2,3	5	14,7	<b>&lt; 0,001</b>	40	2,6
	No	1486	97,7	29	85,3		1515	97,4
Encefalopatia	Si	35	2,3	2	5,9	0,175	37	2,4
	No	1486	97,7	32	94,1		1518	97,6
Storia di scompenso	Si	159	10,5	11	32,4	<b>&lt; 0,001</b>	170	10,9
	No	1362	89,6	23	67,7		1385	89,1
<i>Comorbidità</i>		N.	%	N.	%	<i>p***</i>	N.	%
Diabete	Si	345	22,7	10	29,4	0,355	355	22,8
	No	1176	77,3	24	70,6		1200	77,2
Cerebro-cardiovascolari	Si	719	47,3	17	50,0	0,753	736	47,3
	No	802	52,7	17	50,0		819	52,7
Dislipidemia	Si	69	4,5	3	8,8	0,239	72	4,6
	No	1452	95,5	31	91,2		1483	95,4
Immuno-Ematologici	Si	270	17,8	3	8,8	0,176	273	17,6
	No	1251	82,3	31	91,2		1282	82,4
Neuro-Psichiatrici	Si	170	11,2	5	14,7	0,520	175	11,3
	No	1351	88,8	29	85,3		1380	88,8
Onco-Ematologici	Si	18	1,2	0	0,0	0,523	18	1,2
	No	1503	98,8	34	100,0		1537	98,8
Altro	Si	330	21,7	10	29,4	0,282	340	21,9
	No	1191	78,3	24	70,6		1215	78,1

\* Inconsistenze per dati non disponibili.

\*\* p value Mann-Whitney rank-sum test.

\*\*\* p value Chi-square test.

mg/dL (aHR: 2,70, CI 95%: 1,10 - 6,65). I pazienti con de-novo PVT non neoplastica presentavano rischi più elevati di scompenso (39,3% contro 4,9%;  $p < 0,001$ ) e morte correlata al fegato (13% contro 2%,  $p < 0,001$ ).

### Conclusione

Il rischio di *de-novo* PVT non neoplastica nei pazienti con cirrosi che hanno raggiunto l'SVR è basso e principalmente correlato alla gravità della malattia epatica. Lo sviluppo di PVT dopo l'SVR può identificare i pazienti con maggiori rischi di scompenso e mortalità.

I risultati presentati sono preliminari, i risultati delle analisi complete saranno pubblicati per esteso e si possono trovare utilizzando le parole chiave Portal Vein Thrombosis, PVT, SVR, DAA, PITER cohort.

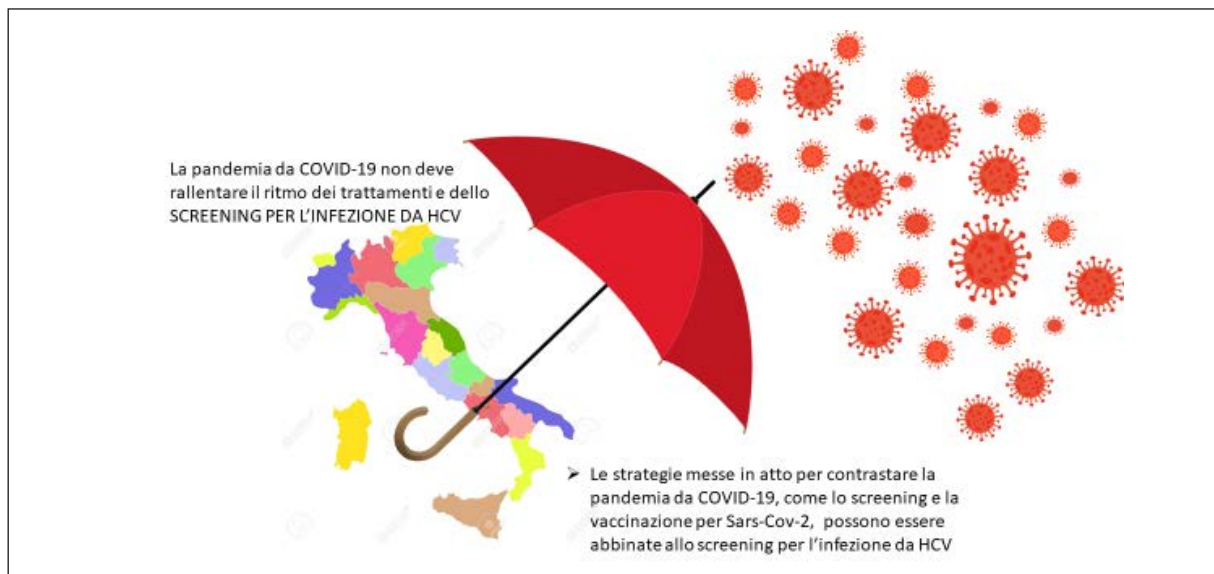
### ■ ELIMINAZIONE DELL'INFEZIONE DA HCV IN ITALIA

L'epatite C è un problema di salute globale e continua ad avere un grande impatto umano, sociale ed economico nel mondo e in Italia. L'Italia ha avuto il triste primato di essere uno dei paesi con più alta prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e il più alto tasso di mortalità per cirrosi correlata all'HCV e HCC in Europa.

I DAA contro l'HCV, con percentuali di successo

che superano il 98%, hanno cambiato la prospettiva delle persone infette con grandi vantaggi 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 l'eliminazione dell'epatite virale, considerata una minaccia per la salute pubblica, entro l'anno 2030. La diagnosi precoce, prima che i pazienti sviluppino cirrosi, è importante non solo per il paziente ma per l'intera società, considerando anche le manifestazioni extraepatiche dell'infezione che ne allargano lo scenario clinico: malattia cardiovascolare, il diabete e la sindrome crioglobulinemica. Quando l'obiettivo è l'eliminazione di un'infezione, considerata un fattore di rischio di progressione in forme gravi di malattia, anche in assenza di una condizione evidente di essa, è necessario ampliare al massimo la popolazione da indagare, specie quando la condizione abbia una prevalenza non particolarmente alta come nel passato, come è oggi il caso dell'infezione da HCV in Italia.

*Al riguardo, le principali linee guida raccomandano:* test universali per l'HCV una tantum per gli adulti di età pari o superiore a 18 anni, lo screening dell'HCV di routine nelle donne in gravidanza e per le persone più giovani a rischio di contrarre l'HCV e uno screening ripetuto per le persone che continuano ad essere esposte a



fattori di rischio per l'acquisizione dell'HCV. Affinché una campagna di screening abbia successo, la linea di indirizzo e le modalità di effettuazione del programma devono essere accettati da tutti gli stakeholders: pubblico interessato allo screening, amministratori, professionisti sanitari.

■ **IL RUOLO DELLE EVIDENZE PRODOTTE DALLA PIATTAFORMA ITALIANA PER LO STUDIO DELLA TERAPIA DELLE EPATITI VIRALI (PITER) NELLE POLITICHE SANITARIE PER RAGGIUNGERE I TARGET DI ELIMINAZIONE DELL'HCV**

L'Italia ha segnato il primato europeo per il numero dei pazienti trattati per l'infezione cronica da HCV (attualmente oltre 230.000 pazienti). Questo traguardo è stato raggiunto grazie al trattamento universale dell'infezione supportato da evidenze scientifiche dello studio PITER, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e con l'attiva collaborazione dell'Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF) e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) [1]. Tuttavia, in Italia si stima un cospicuo sommerso dell'infezione da HCV in individui asintomatici [7] e lo screening rappresenta l'unico strumento in grado di diagnosticare l'infezione e di conseguenza eliminarla attraverso la terapia antivirale [23].

Secondo evidenze prodotte da PITER e dal Centro per le Valutazioni Economiche dell'Università di Roma "Tor Vergata" (CEIS - EEHTA) l'investimento nel trattamento dei pazienti, diagnosticati attraverso lo screening, si è tradotto in una significativa riduzione delle complicanze delle malattie epatiche con grandi benefici economici e finanziari. L'investimento iniziale nel trattamento viene recuperato sotto forma di risparmi (e riduzioni di costi) dalle complicanze della malattia evitate in 4,3 anni [16, 24-27].

In Italia la prevalenza dell'infezione da HCV non diagnosticata è da ricercare non soltanto nelle popolazioni chiave quali gli individui che consumano sostanze stupefacenti o i detenuti, ma anche nella popolazione generale, ignara dello stato di infezione sia per l'inconsapevolezza che per la bassa percezione del rischio a causa di una scarsa sensibilizzazione e conoscenza dell'infezione e della patologia HCV correlata. Infatti, in Italia si riconoscono due diverse ondate di infezione da HCV: la prima (anni 1950-1960) responsabile del-

le infezioni nelle persone più anziane per la maggior parte diagnosticate e curate, la seconda (anni 1980-1990) caratterizzata da infezioni attraverso lo scambio di siringhe per uso di droga o utilizzo di aghi non monouso per trattamenti estetici, spesso asintomatici e pertanto non diagnosticati nella maggioranza dei casi [23].

Modelli di stima aggiornati suggeriscono che rimangono ancora oltre 100.000 pazienti con malattia di fegato avanzata causata un'infezione da HCV attiva non diagnosticata, la maggior parte di età compresa fra i 60 e i 70 anni e altri 280.000 individui con infezione da HCV attiva con età media di 46 anni, ignari di una potenziale malattia in quanto asintomatica [23].

Nell'ottica del raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione dell'HCV entro l'anno 2030, secondo studi collaborativi di ISS (PITER), Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), CEIS-EEHTA e del Center for Disease Analysis (CDA), hanno dimostrato come in Italia, lo screening delle coorti di nascita 1948-1988 è altamente costo-efficace [8]. All'interno delle strategie di screening delle coorti dei nati 1948-1988, in ottica di una sostenibilità economica è stato considerato uno screening graduato, partendo nei primi due anni con le coorti più giovani (nati tra il 1969 e il 1989), in cui ricadono i soggetti più esposti a fattori di rischio, come tatuaggi o interventi estetici o nosocomiali a rischio, uso precedente o attuale di sostanze stupefacenti non solo per via iniettiva e attualmente non seguiti dai Servizi per le Dipendenze (SerD). Dare priorità a tale coorte risulta efficace in termini di riduzione sia di prevalenza che di incidenza: questa categoria di soggetti (un sommerso di portatori di HCV non superiore allo 0,5%) è quella a rischio, anche se non elevato, di contagiare altri perché non ha consapevolezza del proprio stato di malattia e, in quanto più giovane, è più attiva e con una rete di contatti più ampia, che la espone a un più elevato rischio di contagio. Grazie a queste evidenze scientifiche, è stato stanziato come progetto sperimentale, un fondo di 71,5 milioni di euro con la legge n. 8 del 28 febbraio 2020 per l'effettuazione a livello nazionale di test di screening gratuito tra popolazioni chiave e coorti di nascita (1969-1989) [8, 14].

È essenziale ribadire l'assoluta importanza di garantire il prima possibile l'accesso allo screening per HCV alla coorte dei nati fra il 1948 e 1968 e ad altri gruppi ad alto rischio con specifiche caratteristiche di vulnerabilità (migranti, lavoratrici/lavo-

ratori del sesso, uomini che fanno sesso con altri uomini), garantendo un'ulteriore programmazione e fondi dedicati per completare efficacemente il programma di screening in Italia secondo i target dell'OMS. Questo per continuare a garantire l'equità a partire dalla diagnosi fino all'accesso ai trattamenti, come prospettato fin dall'avvento dei primi DAA.

### ■ RIORGANIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA MEDICINA TERRITORIALE NEL PERIODO DELLA PANDEMIA DA COVID-19

La pandemia da COVID-19 ha rallentato il ritmo dei trattamenti e dello screening per l'infezione da HCV, come per altre malattie. L'Italia non sarà in grado di raggiungere gli obiettivi di eliminazione dell'HCV e di conseguenza aumenterà la morbilità e la mortalità HCV correlata [18]. Da una recente valutazione del CDA in collaborazione con l'ISS, il ritardo di diagnosi e terapia di un anno porterà nel 2030 ad un aumento di 72.000 morti nel mondo mentre, sempre da analisi dell'ISS, un ritardo di 6 mesi, non recuperato in diagnosi e terapia in Italia a causa del COVID-19, porterà a oltre 500 morti HCV-correlate del tutto evitabili, sempre se si riprendessero i ritmi in breve tempo [15].

Lo screening è un'attività di competenza della medicina di territorio che, oltre ad essere conveniente dal punto di vista economico, permette di semplificare e rendere efficaci i percorsi di diagnosi anche fuori dai centri specialistici. L'offerta di screening attivo richiede una organizzazione regionale che gestisca la complessità dei processi. È necessario semplificare lo screening per la diagnosi di un'infezione attiva da HCV e successiva presa in cura, attraverso percorsi diagnostico-terapeutici adeguati a ogni "bacino", con particolare attenzione anche per i pazienti diagnosticati ma non curati.

Ad ogni Regione è richiesta la realizzazione del piano di eliminazione con tempistica, figure di riferimento e misure dell'efficacia dell'intervento, l'attivazione di un codice univoco per aventi diritto allo screening gratuito disponibile nei software dei MMG, il potenziamento della formazione e informazione sia del personale medico e paramedico che della popolazione e l'identificazione di centri per il reflex testing, ovvero laboratori di conferma dove eseguire immediatamente la ricerca dell'HCV-RNA o dell'anti-HCV (HCV-Ag) qualora il test degli anticorpi anti-epatite C risul-

tasse positivo, garantendo un legame diretto con il centro specialistico nel caso di un'infezione attiva da epatite C [13, 14, 24].

Per lo screening della popolazione generale, tra i modelli proposti per contenere i costi dell'infrastruttura medica e non medica c'è quello di uno screening contestuale alla vaccinazione per SARS-CoV-2 e presso sedi di screening [14].

Trattare velocemente le popolazioni chiave è un elemento cruciale sia per il raggiungimento dei target di eliminazione che per la salute pubblica, in quanto in esse la terapia agisce anche come mezzo di prevenzione della diffusione dell'HCV. È fondamentale che questo passaggio venga concepito in modo adeguato in tutte le Regioni [13, 14]. Il decreto attuativo interministeriale rappresenta una grande opportunità in quanto indica il *Point of care* come unico percorso per le popolazioni chiave. Il *Point of care* garantisce un percorso rapido in tutti i passaggi nei luoghi in cui si trova il paziente, a partire dal SerD o il carcere, avviando in pochi passaggi il processo che parte dallo screening e giunge alla terapia e al *counselling* per la riduzione del danno [14].

La creazione di reti di assistenza territoriale vede i MMG in primo piano sia nel contenimento della pandemia che nell'erogazione di altri servizi. È necessaria la costruzione di una rete di servizi che includa i MMG, laboratori di riferimento e la medicina specialistica del territorio ed ospedaliera, interconnessi tra loro. In particolare, si auspica che il MMG identifichi in primis tutte le persone con un potenziale danno del fegato ed avvii al test di screening per l'epatite C tutti gli individui con evidenti fattori di rischio, indipendentemente dalle fasce di età, nonché la coorte di nascita 1969-1989 che al momento ha il diritto allo screening gratuito. Abbinare la richiesta di screening per un'infezione asintomatica da HCV ad altre prescrizioni specialistiche ad accesso ospedaliero può rappresentare una buona strada da percorrere per scoprire il sommerso dell'infezione da HCV. Inoltre, negli ospedali deve essere attivato un percorso identificabile con un codice per effettuare il reflex test per l'infezione da HCV nel caso di accesso della coorte di nascita specifica che ha diritto allo screening gratuito [14].

È quindi fondamentale che il piano regionale di eliminazione preveda in modo strutturato attività formative dei MMG in merito ai percorsi di screening e relative modalità di presa in carico del

paziente con infezione da HCV per una migliore gestione delle risorse e l'integrazione tra medicina di territorio e quella specialistica.

Un'efficace campagna attiva richiede necessariamente la sensibilizzazione dei soggetti coinvolti, ovvero l'accrescimento del livello di consapevolezza della popolazione nei confronti della patologia e i rischi ad essa connessi, sui comportamenti a rischio, ma anche sull'efficacia dei nuovi trattamenti. Stimolare la partecipazione attiva e generare un processo di cambiamento del comportamento soprattutto per le popolazioni chiave è essenziale per l'aderenza alla terapia nel caso di positività e per l'adozione di misure di riduzione del rischio, essenziali per evitare la reinfezione.

### Conclusione

Per la prevenzione delle malattie contagiose e con un grande impatto clinico, economico e sociale, deve esserne garantita per tutti i cittadini l'identificazione precoce tramite screening e il trattamento. Questi principi sono realizzabili solo attraverso un efficace coordinamento tra Stato e Regioni, nell'ottica del pieno rispetto dell'equità che ispira il nostro servizio sanitario universalistico.

### Ringraziamenti

#### Rete Collaborativa PITER

- UO Medicina interna ed Epatologia Dipartimento di Gastroenterologia, IRCCS Humanitas Rozzano - *A. Aghemo, R. Meli*
- UO Complessa di Medicina Interna Metabolica Nutrizionale, Dipartimento di Medicina Interna Generale, D'Urgenza e Post-Acuzie, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale di Baggiovara, Modena - *P. Andreone, P. Caraceni, V. Guarneri, M. Margotti*
- UOC Malattie Infettive, Policlinico Tor Vergata, Roma - *M. Andreoni, E. Teti, C. Cerva*
- Clinica Malattie Infettive, Policlinico, Bari - *G. Angarano, M. Milella*
- SC Malattie Infettive, Ospedale San Paolo, Savona - *M. Anselmo, P. De Leo, M. Marturano*
- UOC Epatologia, Policlinico Tor Vergata, Roma - *L. Baiocchi, X. Tata, G. Grassi*
- Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona - *A. Benedetti, L. Schiada, M. Cucco*
- UO Malattie Infettive, Ospedale Santa Maria Annunziata, Firenze - *P. Blanc, L. Attala, P. Pietrotti, E. Salomoni, E. Mariabelli*
- Epatologia Infettiva, AOS Maria della Misericordia, Perugia - *D. Francisci*
- UOS Epatologia, Ospedale Evangelico Villa Betania, Napoli - *E. Claar, V. Rosato*
- UOC Malattie Infettive - *A. Carnevale B. Pinchera*
- Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli - *I. Gentile, A.R. Buonomo, M. Foggia*
- Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, UO Epatologia, AOU Pisana - *M. R. Brunetto, P. Colombatto, B. Coco, L. Surace*
- Malattie Infettive e Tropicali, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - *M.M. Scirocco R. Scotto, E. Zappulo, R. Bruno*
- Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia ed Epatologia, AOU Federico II, Napoli - *F. Morisco, V. Cossiga, M. Capasso, A. Fiorentino*
- UOC Medicina Protetta-Malattie Infettive, ASL Viterbo - *S. Dell'Isola*
- USD Liver Unit-AOU Integrata, Verona - *D. Ielluzzi*
- UO Malattie Infettive I, Presidio Spedali Civili di Brescia, Brescia - *F. Castelli, S. Zaltron, A. Spinetti, S. Odolini*
- Dipartimento di Gastroenterologiae Endoscopia Digestiva, AOU Ospedali Riuniti di Foggia - *E.M. Cela*
- Centro Regionale Malattie del Fegato, Clinica Medica 5. Dipartimenti di Medicina - DIMED. Padova - *L. Chemello, L. Cavalletto, D. Sterrantino*
- SC di Medicina Interna e Malattie del Fegato, Policlinico Universitario di Monserrato (CA) - *L. Chessa, M. Loi*
- UOC Medicina Interna ed Epatologia, Ospedale di Gragnano, Napoli - *C. Coppola, D.C. Amoruso, F. Pisano, F. Scarano, L. Staiano*
- Malattie Infettive, AO Pugliese-Ciaccio, Cantanzaro - *L. Cosco, F. Quintieri*
- Gastroenterologia, AOU Policlinico P. Giaccone, Palermo - *A. Craxì, S. Petta, V. Calvaruso, L. Crapanzano*
- U.O. Malattie Infettive e Tropicali, ASST Santi Paolo e Carlo, Polo Universitario San Paolo - *A. D'Arminio Monforte, A. Debona, E. Merlini*
- UOC Epatologia, AO Mater Domini, Catanzaro - *M. De Siena, F. Giancotti*
- UO Gastroenterologia, Policlinico di Bari - *A. Di Leo, M. Rendina, F.S. D'Abramo, C. Lillo, A. Iannone, M. Piazzolla*
- Divisione Universitaria di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino - *G. Di*

- Perri, G. Cariti, L. Boglione, C. Cardellino, L. Marinaro
- UOC Malattie Infettive, Epatologia, INMI L. Spallanzani, Roma - G. D'Offizi, E. Biliotti, R. Lionetti, U. Visco Comandini
  - UOC Malattie Infettive, Ambulatorio di Epatologia, AOU Padova - F. Barbaro, AM Cattelan
  - UOC Medicina Interna Generale ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - A. Fracanzani, E. Fatta, R. Lombardi
  - UOC di Epatogastroenterologia, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli - A. Federico, M. Dallio
  - Laboratorio Immunopatologia Virale, Ospedale Maggiore, Parma - C. Ferrari, D. Laccabue, E. Negri, A. Orlandini, M. Pesci
  - Medicina Interna Ambulatorio Epatologia, Ospedale di Faenza - F.G. Foschi, F. Conti
  - UOC Malattie Infettive, AO Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria - G. Foti, S. Pellicano
  - Dipartimento Malattie Infettive, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli - N. Coppola, G. Brancaccio, C. Sagnelli, S. Martini, C. Monari
  - Malattie Infettive 3, AOU Luigi Sacco, Milano - M. Galli, E. Calvi, L. Milazzo, A. Peri
  - Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche. Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - A. Gasbarrini, M. Pompili, M. De Siena
  - Clinica Malattie Infettive, Ambulatorio di Epatologia, AOU Ospedali Riuniti, Ancona A. Giacometti, L. Brescini, S. Castelletti, A. Fiorentini
  - Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - A. Gori, V. Pastore
  - UO Malattie Infettive, ASST Monza, Ospedale San Gerardo, Monza G. Migliorino, I. Beretta, A. Gambaro, G. Lapadula, A. Spolti, A. Soria
  - Dipartimento Epatologia, Policlinico - A. Gemelli, Roma A. Grieco, L. Miele
  - Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - R. Gulminetti, L. Pagnucco
  - UOC Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - P. Lampertico, M. Borghi, R. D'Ambrosio, E. Degasperis
  - Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano - A. Lazzarin, G. Morsica, S. Salpietro
  - Malattie Infettive, AOU Ferrara - M. Libanore, M. Pantaleoni, D. Segala, L. Sighinolfi
  - Dipartimento di Medicina, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo - S. Madonia, M. Cannizzaro, M.G. Bavetta, E.M. Bruno
  - Divisione di Gastro-Epatologia Ospedale San Giovanni Battista, Le Molinette, Torino - A. Marzano, X. Tata, S. Lo Pumo
  - SC Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari - I. Maida, S. Babudieri
  - Malattie Infettive, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia - M. Massari, R. Corsini, E. Garlassi
  - UO Malattie Infettive, AO Cosenza - A. Mastroianni, L. Chidichimo, G. Apuzzo
  - UOC Malattie Infettive, AOU Policlinico Umberto I Roma - C. Mastroianni, K. Blerta, T. Tieghi
  - Unità di Oncoematologia Clinico-Sperimentale, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN) - C. Mazzaro, M. Bertola, O. Schioppa
  - Centro di Studi Economici e Internazionali e HTA (CEIS -EEHTA), Università degli Studi di Roma Tor Vergata - F.S. Mennini, A. Marcellusi, C. Simonelli
  - UOC Malattie Infettive, AO S. Anna e S. Sebastiano, Caserta - V. Messina, F. Simeone, M. Romano
  - Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - M. Mondelli
  - UOC Medicina Interna ed Epatologia, Policlinico P. Giaccone, Palermo - A. Licata, S. Amodeo, A. R. Capitano
  - Gastroenterologia oncologica Policlinico Federico II, Napoli - G. Nardone, A. Rocco, C. Sgamato
  - UOC Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Civile Spirito Santo, Pescara - G. Parruti, P. Di Stefano, F. Sozio, M.C. Gizzi
  - Medicina Interna ed Epatologia-Ospedale - G. Da Procida, Salerno M. Persico, M. Masarone, A. Aglitti, G. Calvanese
  - Centro Interdisciplinare della Ricerca (CIR)/Epatologia, Policlinico Campus Bio-Medico, Roma - A. Picardi, A. De Vincentis, G. Galati, P. Gallo, C. Dell'Unto
  - Medicina Interna, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna - F. Piscaglia, F. Benevento, I. Serio
  - SC Malattie Infettive, Ospedale Niguarda-Ca' Granda, Milano - M. Puoti, C. Baiguera, F. D'Amico
  - Medicina Interna ad Indirizzo Epatologico AOU G.Martino, Messina - G. Raimondo, T. Pollicino, R. Filomia, I. Cacciola

- Malattie Infettive, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo - *M. Rizzi, G. Cologni*
- UO Epatologia, Ospedale San Giuseppe Multi-medica, Università degli Studi di Milano, Milano - *M.G. Rumi, M. Viganò, F. Cerini*
- UOC-Gastroenterologia, Ambulatorio Epatiti Virali, AOU Padova - *F.P. Russo, P. Zanaga*
- UO Malattie Infettive, Ospedale dei Colli, Napoli - *V. Sangiovanni, O. Tambaro*
- UOC Malattie Infettive, AOU Ospedali Riuniti di Foggia - *T.A. Santantonio, S.R. Bruno, I.F. Bottalico*
- SC Gastroenterologia. A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - Ospedale Molinette Torino - *G. M. Saracco, A. Ciancio*
- Gastroenterologia, ASST Monza, Ospedale San Gerardo, Monza - *P. Invernizzi, A. Ciaccio, M. Lucà, F. Malinverno, L. Ratti*
- Malattie Infettive e Tropicali, Policlinico Umberto I, Roma - *G. Taliani, E. Biliotti, M. Spaziante*
- Unità di Epatologia e Trapianto di Fegato, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine - *P. Toniutto*
- Malattie Infettive e tropicali, AOU Mater Domini, Catanzaro - *C. Torti, C. Costa, M. Mazzitelli, V. Pisani, V. Scaglione, E.M. Treçarichi*
- Clinica di Malattie Infettive, Policlinico - SS. Annunziata, Chieti - *J. Vecchiet, E. Pizzigallo, K. Falasca*
- UO Malattie Infettive, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna - *G. Verucchi, L. Badia, E. Rosselli del Turco, F. Fani, M. Vacas Ramirez*
- SC Gastroenterologia, Policlinico di Modena, Modena - *E. Villa, V. Bernabucci, D. Romagnoli, M. Paradiso*
- SC Epatologia e Gastroenterologia, Ospedale Niguarda-Cà Granda, Milano - *M. Vinci*
- Clinica Malattie Infettive, IRCCS AOU S. Martino, Genova - *M. Bassetti, G. Mazzarello, A. I. Alessandrini, A. Di Biagio, L. A. Nicolini*
- Dipartimento Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma - *V. Vullo, G. D'Ettore, E. N. Cavallari, P. Pavone*
- Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, AOU Careggi, Centro MASVE, Firenze - *A.L. Zignego, M. Monti, F. Madia*
- UO Epatologia e Gastroenterologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Polo Universitario San Paolo, Milano - *A. Giorgini, C. Moscatello, P. Zermiani*
- UOC Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera

Universitaria Integrata, Ospedale Borgo Trento, Verona - *A. Colecchia, A. Ferrarese*

- USC Gastroenterologia, Epatologia Trapiantologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo - *S. Fagioli, L. Pasulo, E. Marini*
- Dipartimento Gastroenterologia, Università degli Studi Palermo, Policlinico P. Giaccone, Palermo - *V. Di Marco*

#### Coordinamento

*F. D'Angelo, L. Falzano, S. Rosato, M.E. Tosti* - Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

#### Supporto Statistico

*L. Ferrigno* - Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma  
*V. Panetta, I. Simonelli* - L'altrastatistica srl, Consultancy & Training, Biostatistics office, Roma

#### Supporto Informatico

*G. La Terza* - Medisoft Sistemi Informatici

#### Segreteria Amministrativa

*R. Durante, F. Magnani, A. Mattei, E. Olivieri* - Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

#### ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Kondili LA, Vella S. PITER Collaborating Group. PITER: An ongoing nationwide study on the real-life impact of direct acting antiviral based treatment for chronic hepatitis C in Italy. *Dig Liver Dis.* 2015; 47(9): 741-3. doi: 10.1016/j.dld.2015.05.022.
- [2] Kondili LA, Gaeta GB, Brunetto MR, et al. Incidence of DAA failure and the clinical impact of retreatment in real-life patients treated in the advanced stage of liver disease: Interim evaluations from the PITER network. *PLoS One.* 2017; 4; 12(10): e0185728. doi: 10.1371/journal.pone.0185728.
- [3] Karampatou A, Han X, Kondili LA, et al. Premature ovarian senescence and a high miscarriage rate impair fertility in women with HCV. *J Hepatol.* 2017; 5: S0168-8278(17)32259-6. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.019.
- [4] Kondili LA, Vella S, Zignego AL; PITER collaborating Group. Mixed cryoglobulinaemia: An important but frequently unrecognized and underestimated HCV-related condition in the real life practice. *Liver Int.* 2018; 38(1): 183. doi: 10.1111/liv.13490.
- [5] Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, et al. real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Stu-



- dy. *PLoS One*. 2017 Feb 28; 12(2): e0172159. doi:10.1371/journal.pone.0172159.
- [6] Quaranta MG, Rosato S, Ferrigno L, Amoruso DC, Monti M, Di Stefano P, Filomia R, Biliotti E, Migliorino G, Russo FP, Degasperis E, Chemello L, Brancaccio G, Blanc P, Cannizzaro M, Barbaro F, Morsica G, Licata A, Kondili LA. real-life use of elbasvir/grazoprevir in adults and elderly patients: a prospective evaluation of comedications used in the PITER cohort. *Antivir Ther*. 2020; 25(2): 73-81. doi: 10.3851/IMP3350.
- [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: 2190-2198.
- [8] Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S. et al. PITER collaborating group. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy *Liver Int*. 2020; 40: 1545-1555.
- [9] Kondili LA, Blach S, Razavi H, Craxi A. Tailored screening and dedicated unding for direct acting antiviral drugs: how to keep Italy on the road to hepatitis C virus elimination? *Ann Ist Super Sanita*. 2020; 56(3): 325-329. doi: 10.4415/ANN\_20\_03\_10.
- [10] Kondili LA, Romano F, 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: 1814-1825.
- [11] Ruggeri M, Rolli FR, Kondili LA, Drago C, De Solda F, Nappi C, Cicchetti A. Cost-effectiveness analysis of Dacatasvir/Sofosbuvir for the treatment of the HCV patients failed after the first line with second generation of DAAs in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019; 19(3): 363-374. doi: 10.1080/14737167.2019.1537784.
- [12] Ruggeri M, Coretti S, Romano F, Kondili LA, Vella S, Cicchetti A. Economic Evaluation of the Hepatitis C Virus Treatment Extension to Early-Stage Fibrosis Patients: Evidence from the PITER Real-World Cohort. *Value Health*. 2018; 21(7): 783-791. doi: 10.1016/j.jval.2017.10.021.
- [13] Kondili LA, Aghemo A, Andreoni M. Challenges on the achievement of World Health Organization goals for HCV elimination in Italy: need for a Regional programmatic approach on screening and linkage to care. *Commentary. Ann Ist Super Sanita*. 2021; 57: 201-204.
- [14] Kondili LA, Aghemo A, Andreoni M, et al. Milestones to reach Hepatitis C Virus (HCV) elimination in Italy: From free-of-charge screening to regional roadmaps for an HCV-free nation. *Dig Liver Dis*. 2021; 26: S1590-8658 (21)00142-0.
- [15] Kondili LA, Marcellusi A, Ryder S, Craxi A. Will the COVID-19 pandemic affect HCV disease burden? *Dig Liver Dis*. 2020; 52: 947-949.
- [16] Mennini FS, Marcellusi A, Robbins Scott S, et al. The impact of direct acting antivirals on hepatitis C virus disease burden and associated costs in four European countries. *Liver Int*. 2021; 41: 934-948.
- [17] Kondili LA, Craxi A, Aghemo A. Absolute targets for HCV elimination and national health policy paradigms: Foreseeing future requirements. *Absolute targets for HCV elimination and national health policy paradigms: Foreseeing future requirements* *Liver Int*. 2021; 41, 64-655.
- [18] Blach S, Kondili LA, Aghemo A et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol*. 2021; 74: 31-36.
- [19] Quaranta MG, Ferrigno L, Monti M, Filomia R, Biliotti E, Iannone A, Migliorino G, Coco B, Morisco F, Vinci M, D’Ambrosio R, Chemello L, Massari M, Ieluzzi D, Russo FP, Blanc P, Verucchi G, Puoti M, Rumi MG, Barbaro F, Santantonio TA, Federico A, Chessa L, Gentile I, Zuin M, Parruti G, Morsica G. Kondili LA; Advanced liver disease outcomes after hepatitis C eradication by human immunodeficiency virus infection in PITER cohort. *Hepatol Int*. 2020; 14(3): 362-372. doi: 10.1007/s12072-020-10034-0.
- [20] Quaranta MG, Ferrigno L, Tata X et al. Liver function following hepatitis C virus eradication by direct acting antivirals in patients with liver cirrhosis: data from the PITER cohort. *BMC Infect Dis*. 2021; 4; 21(1): 413. doi: 10.1186/s12879-021-06053-3.
- [21] Quaranta MG, Ferrigno L, Tata X, et al. in PITER Collaborating Group. Clinical features and comorbidity pattern of HCV infected migrants compared to native patients in care in Italy: A real-life evaluation of the PITER cohort. *Dig Liver Dis*. 53(12): 1603-1609. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.020.
- [22] Kondili LA, Monti M, Quaranta MG, et al. in PITER collaborating Group A prospective study of DAA effectiveness and relapse risk i HCV Cryoglobulinemic vasculitis by the Italian pITER cohort. *Hepatology*. 2021; Dic 16 doi: <https://doi.org/10.1002/hep.32281>.
- [23] Kondili LA, Andreoni M, Alberti A et al. Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: A mathematical model by route of transmission and fibrosis progression. *Epidemics*. 2021; 34: 100442.
- [24] Marcellusi A, Mennini FS, Ruf M, Galli C, Aghemo A, Brunetto MR, Babudieri S, Craxi A, Andreoni M, Kondili LA. Optimizing diagnostic algorithms to advance Hepatitis C elimination in Italy: A cost-effectiveness evaluation. *Liver Int*. 2022; 42(1): 26-37. doi: 10.1111/liv.15070.
- [25] Marcellusi A, Viti R, Kondili LA et al 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(2): 255-266. doi: 10.1007/s40273-018-0733-3.
- [26] Marcellusi A, Viti R, Kondili LA, et al; PITER Collaborating group available at [www.progettopiter.it](http://www.progettopiter.it). 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(2): 255-266. doi: 10.1007/s40273-018-0733-3.
- [27] Marcellusi A, Simonelli C, Mennini FS, Kondili LA; PITER Collaborating Group available at <http://www.progettopiter.it>. Economic Consequences of Anti-HCV Treatment of Patients Diagnosed Through Screening in Italy: A Prospective Modelling Analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022; 20: 133-143.

