

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 4 - 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 4 - 2022



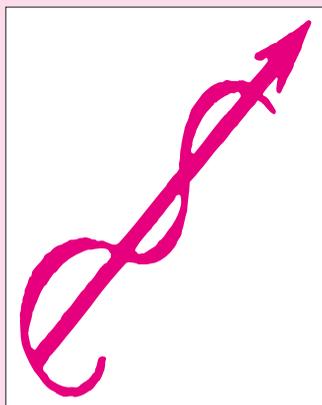
Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

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



Come può l'Italia eliminare l'infezione da epatite C come problema di salute pubblica?

COMMENTO SUL DOCUMENTO:

*"Italy can eliminate Hepatitis - National
elimination profile" pubblicato
dalla "Coalition for Global Hepatitis Elimination"*

Documento elaborato a cura di

Loreta A. Kondili

LE INFEZIONI IN MEDICINA

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

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

EDITOR IN CHIEF

Silvano Esposito • Professor of Infectious Diseases,
Department of Medicine, University of Salerno, Italy

CO-EDITORS

Massimo Andreoni • Department of Infectious Diseases,
University of Rome, "Tor Vergata", Rome, Italy

Giovanni Di Perri • Department of Infectious Diseases,
University of Turin, Italy

Massimo Galli • Department of Infectious Diseases,
University of Milan, Italy

MANAGING EDITORS

Silvana Noviello • University of Salerno, Italy

Isabella Esposito • University of Salerno, 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

COVID-19

Massimo Fantoni • Dipartimento di Scienze di Laboratorio e
Infettivologiche, Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italy

Claudio Maria Mastroianni • Department of Public Health
and Infectious Diseases, Sapienza University, 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

ANTHRHOPOZOONOSES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Di Bella Stefano • Infectious Diseases Unit, University Hospital of Trieste, Trieste, 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

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

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

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

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

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

Marino Andrea • Dept Microbiology, University of Catania, Italy

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

Montrucchio Giorgia Giuseppina • Intensive Care Unit, University of Turin, Italy

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

Come può l'Italia eliminare l'infezione da epatite C come problema di salute pubblica?

Commento sul Documento: *"Italy can eliminate Hepatitis - National elimination profile"* pubblicato dalla *"Coalition for Global Hepatitis Elimination"*

Loreta A. Kondili

Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La Coalizione per l'eliminazione globale dell'epatite C (Coalition for Global Hepatitis Elimination) ha collaborato con diversi *stakeholders* italiani e ha recentemente pubblicato il "Profilo Italia": Italy can eliminate Hepatitis: *"National Hepa-*

titis Elimination profile". Disponibile in: <https://www.globalhep.org/country-progress/italy>. La lotta all'infezione da HCV in Italia e i passi successivi richiesti ai fini del raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione dell'infezione entro l'anno

ITALY
CAN ELIMINATE HEPATITIS
NATIONAL HEPATITIS
ELIMINATION PROFILE

UPDATED JUNE 21 2022

COALITION FOR GLOBAL HEPATITIS ELIMINATION

Hepatitis B virus (HBV) Hepatitis C virus (HCV)

Action Plan Action Plan

In 2019, Italy was one of only nine countries on track to eliminate HCV by 2030 ²

2030 sono presentati in questo documento. Si commentano le politiche sanitarie di rilievo, le ulteriori sfide, il loro impatto e le potenziali raccomandazioni sui passi per il raggiungimento dei target di eliminazione dell'infezione da HCV in Italia.

STRATEGIC INFORMATION	MORTALITY
	Not Adopted Modelled
	INCIDENCE
	Partially Adopted
	PREVALENCE
	Partially Adopted Modelled
Estimates of HCV economic burden	Adopted
Monitoring HCV diagnosis and treatment	Partially Adopted
HCV testing of pregnant women	Adopted
TESTING TO DIAGNOSE HCV INFECTION	
Risk Based	Adopted
Universal	Partially Adopted
HCV: Registration of originator DAAs	Adopted
HCV: Eligible for generic DAAs	Not Eligible
Licensed point-of-care PCR testing to detect HCV	Partially Adopted
HCV: NATIONAL TREATMENT GUIDELINES	
Simplified care algorithm: Less than 2 clinic visits during treatment	Partially Adopted
Simplified care algorithm: Non specialists can prescribe treatment	Not Adopted
Simplified care algorithm: No patient treatment co-pays	Adopted
Public budget line HCV testing and treatment	Adopted
No fibrosis and No sobriety restrictions	Adopted
No genotyping	Not Adopted
National strategy addresses populations most affected	Adopted
NATIONAL POLICY FOR	
Harm reduction for persons who inject drugs (PWID)	Developed
Syringe exchange in federal prisons	No Data
Number of needles/syringes per PWID per year	No Data
Decriminalization of possession of syringes & paraphernalia	Adopted
Decriminalization of drug use	Adopted

Passi dell'Italia verso il raggiungimento dei Target di Eliminazione dell'epatite C. (Coalition for Global Hepatitis Elimination. The Task Force for Global Health, <https://www.globalhep.org/country-progress/italy/>).

L'Italia è il paese europeo che ha riportato, in passato, il più alto tasso di mortalità per epatite C (HCV). Eurostat ha calcolato 38 decessi per milione di abitanti, superando di molto il tasso medio di 13 decessi per milione di abitanti riportata in media nei paesi dell'Unione Europea [1]. La patologia da epatite C è tra gli otto "grandi killer" ed ha un'evoluzione generalmente lenta dell'ordine di 10-30 anni. In un'elevata percentuale di casi la malattia è asintomatica fino alle fasi più avanzate del danno del fegato. Si stima che globalmente il 40-70% delle persone infette non sa di esserlo [2, 3].

L'Assemblea Mondiale della Sanità, ha approvato, nel maggio del 2016, il protocollo d'intesa relativo alla strategia per il settore sanitario globale denominato *Global Health Sector Strategy (GHSS)* sull'epatite virale. Il GHSS a sua volta ha fissato, per l'anno 2030, l'obiettivo di eliminazione dell'infezione e della malattia del fegato HCV correlata, come minaccia per la salute pubblica mondiale. L'OMS mira a raggiungere l'eliminazione dell'epatite entro il 2030 e invita i paesi a compiere i seguenti obiettivi specifici [4]:

- Ridurre del 90% le nuove infezioni da epatite B e C;
- Ridurre del 65% i decessi correlati all'epatite per cirrosi epatica e cancro;
- Garantire che almeno il 90% delle persone con virus dell'epatite B e C venga diagnosticato;
- Garantire che almeno l'80% delle persone infette eleggibili riceva un trattamento adeguato.

L'Italia ha aderito al richiamo dell'OMS e l'eliminazione dell'infezione da HCV fa parte dell'agenda politica sanitaria italiana

L'Italia è stato considerato il paese con la prevalenza più alta dei contagiati dall'infezione da HCV e delle conseguenze della malattia cronica del fegato. La dimostrazione pratica la si trova nell'impressionante numero dei trattamenti antivirali, dal 2015 ad oggi, di oltre 244 mila pazienti trattati (Figura 1) [5].

Il trattamento dei pazienti con infezione da HCV si è dimostrato altamente efficace nel ridurre il carico della malattia, con un conseguente notevole risparmio sui costi. Per 1.000 pazienti trattati è stimata una riduzione a 20 anni di circa 1.221 eventi clinici, quali epatocarcinoma e cirrosi scompensata per i pazienti trattati nel periodo 2015-2016 e 626 per i pazienti trattati nel periodo 2017-2019.

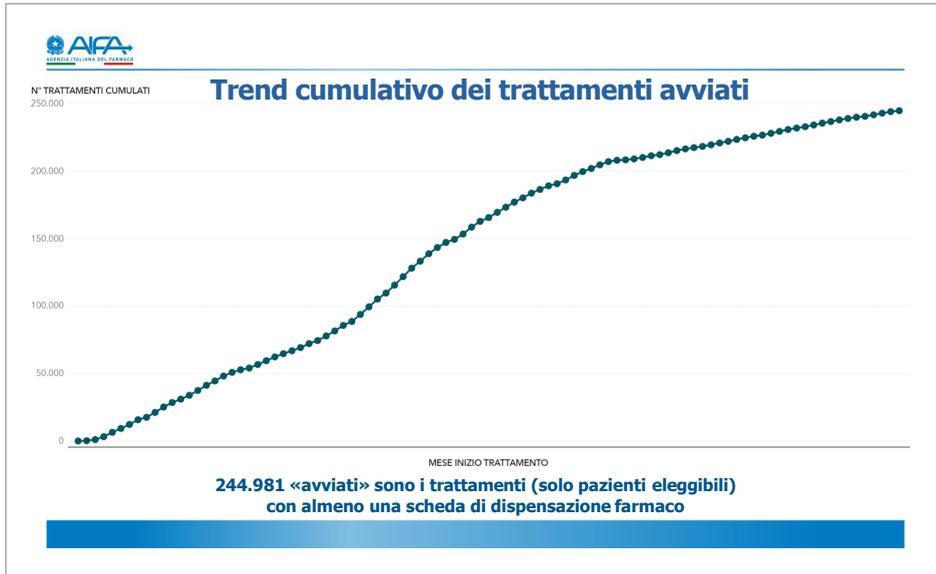


Figura 1
Numero dei pazienti trattati con i DAA (Registro di monitoraggio dell'Agenzia Italiana del Farmaco aggiornato al 26/12/2022).

Questa riduzione si accompagnerà ad un rilevante utile economico in virtù della riduzione dei costi del trattamento delle complicanze causate dalla malattia epatica da virus C. I risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale, in termini di costi diretti, si stimano di circa 63 milioni di euro per 1.000 pazienti trattati nel periodo 2015-2019. Il “punto di ritorno” di investimento richiesto per la terapia antivirale prescritta durante lo stesso pe-

riodo 2015-2019 è stimato in 5,4 anni, pertanto attualmente siamo già nella fase di un rientro di investimento per la terapia antivirale dei pazienti trattati nei primi anni con i farmaci con Azione Antivirale Diretta (DAA) [6].

Una recente valutazione di tutte le diagnosi di dimissione primaria e secondaria (SDO) di casi con l'infezione da HCV e cirrosi e/o carcinoma epatocellulare (HCC) da ospedali pubblici e privati tra

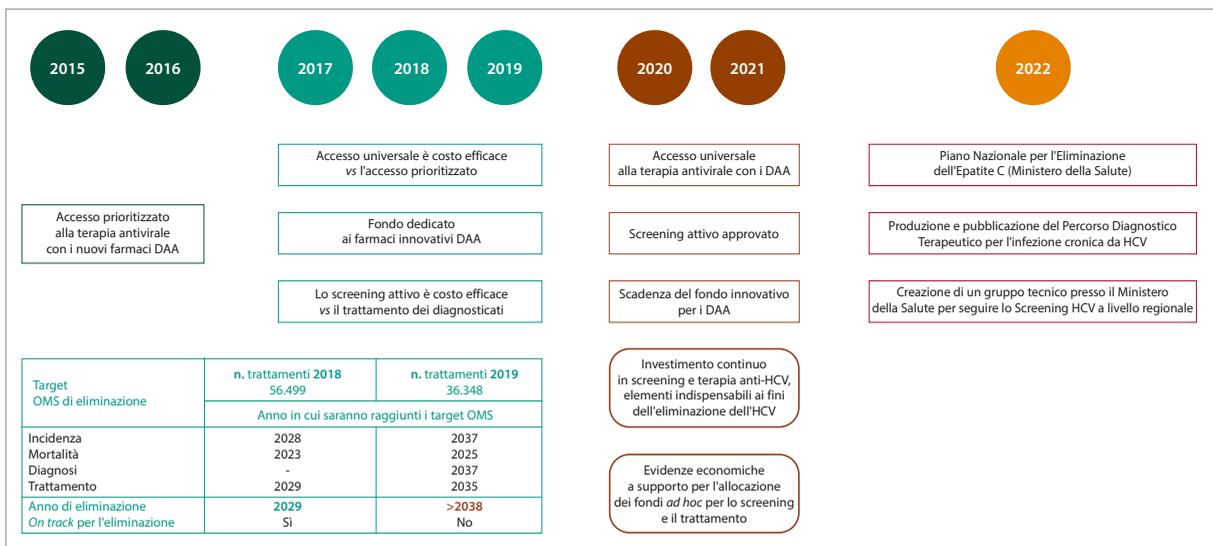


Figura 2 - Evoluzione delle Politiche Sanitarie per l'Eliminazione dell'epatite C. (Aggiornamento 2022).

il 2012 e il 2019 ha mostrato una riduzione del 40% dei nuovi ricoveri con la diagnosi di cirrosi (da 73 casi ogni 100.000 abitanti nel 2012 a 44 nel 2019). Dal 2012 al 2019 sono diminuiti anche i casi incidenti di HCC, da 52 a 45 pazienti ogni 100.000 abitanti. Per la cirrosi da HCV e/o HCC la riduzione è stata più significativa nel periodo 2016-2019 rispetto a quella osservata nel periodo 2012-2015. Questi dati confermano l'impatto significativo che l'eradicazione virale ha portato sin dai primi anni dell'utilizzo dei farmaci DAA [7].

Con un continuo aumento dei trattamenti di tutti gli individui infetti diagnosticati, senza alcuna restrizione sociodemografica o di gravità della malattia (Figura 2), che ha raggiunto il numero più alto nel 2018 (56.000), sembrava che l'ostacolo più grande fosse stato superato e che il raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione dell'OMS poteva essere possibile in Italia.

L'Italia era nel 2018 uno dei 12 paesi sulla buona strada per raggiungere gli obiettivi di eliminazione dell'HCV, che sarebbe stato possibile solo se il tasso di trattamento fosse rimasto di 40.000 pazienti trattati all'anno [8, 9].

Lo Screening dell'infezione da HCV è l'unico strumento per scoprire il sommerso

La diagnosi e l'eradicazione dell'HCV a livello individuale contribuisce al target di controllo di malattia e della mortalità HCV correlata. Su questo target l'Italia ha fatto grandi passi avanti sin dall'inizio dell'utilizzo dei DAA, curando il numero più alto in Europa dei pazienti con la malattia diagnosticata da HCV. Passando dalla cura a livello individuale allo screening delle persone asintomatiche a livello della popolazione l'Italia si è proiettata verso il target di eliminazione dell'infezione da HCV (Figura 3).

L'Italia ha una peculiarità epidemiologica che riconosce la diffusione dell'infezione da HCV in una popolazione sommersa, ancora non diagnosticata, non soltanto nei cluster chiave, quali gli individui che consumano o hanno consumato nel passato sostanze stupefacenti o i detenuti, ma anche nella popolazione generale, ignara dello stato di infezione sia per mancanza di conoscenza di fattori di rischio che per una bassa percezione del rischio a causa di una mancata sensibilizzazione e conoscenza dell'infezione e della patologia HCV correlata [10-12].

Ad oggi, si stima un sommerso di oltre 280 mila

soggetti che non sanno di aver contratto l'epatite (infezione del tutto asintomatica) e di circa 100 mila persone ancora con una malattia del fegato sintomatica, dove l'infezione da HCV non è stato diagnosticato o è stato diagnosticato, ma non curato (Figura 4) [13].

Il piano di screening dell'infezione da HCV in Italia ha avuto come obiettivo quello di suggerire strategie-costo efficaci ottimizzate, che tengano conto, in modo equo, dell'eliminazione sia del rischio infettivo, secondo una prospettiva sociale, che della prevalenza della malattia, secondo un punto di vista clinico. **In Italia, uno screening di HCV una tantum di tutte le persone sopra i 18 anni è un intervento costo-efficace** [14]. Tuttavia, ai fini di sostenibilità economica per il SSN, lo screening è stato focalizzato sulla micro-eliminazione in specifici gruppi ad alto rischio (pazienti dei SerD e popolazione carceraria) e sulla coorte di nascita 1948-1988. Entro queste coordinate generali, l'intervento più costo-efficace è risultato quello gradualizzato, agendo in primis sulla microeliminazione in gruppi ad alto rischio e sulla coorte di nascita 1968-1988, (coorti con più alta prevalenza dell'infezione non nota e più a rischio di trasmissione dell'infezione) per proseguire, a

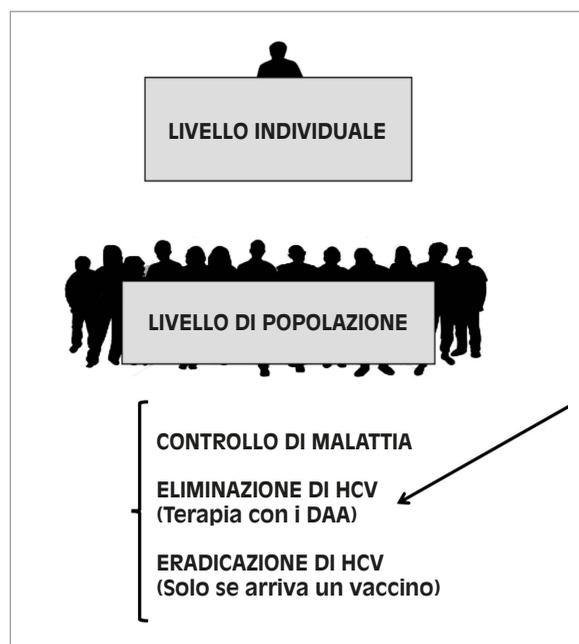


Figura 3 - Rappresentazione dell'infezione cronica da HCV ancora non curata in Italia.



Figura 4 - La stima della popolazione infetta da epatite C ancora non curata in Italia.

partire dal 2023, con lo screening delle coorti dei nati tra il 1948 e il 1967 prima che la loro malattia progredisca (coloro che inizialmente avevano la prevalenza più alta dell'infezione e che ad oggi rimangono con alto rischio di progressione della malattia [14, 15].

Con l'approvazione – nell'ambito del decreto Milleproroghe del 26/02/2020 – dell'emendamento riguardante l'epatite C, l'Italia ha compiuto un fondamentale passo in avanti nelle politiche sanitarie per la lotta contro l'epatite C. Il budget di 71,5 milioni di euro è stato stanziato con il duplice obiettivo:

- 1) di ridurre la prevalenza dell'infezione cronica da HCV e
- 2) di limitare l'incidenza delle nuove infezioni, più frequenti nelle fasce di età più giovani [16, 17].

Come sta procedendo la Campagna di Screening dell'Infezione da HCV

In Italia è stato attuato dal 2015 un Piano Nazionale di Prevenzione dell'Epatite, ora trasformato in Piano Nazionale di Eliminazione dell'Epatite,

sebbene non finanziato specificamente per tutte le attività proposte. Il governo centrale ha fornito i principi generali per lo screening, tuttavia, poiché l'Italia è divisa in venti regioni con ampia discrezionalità nella pianificazione, organizzazione e finanziamento dei servizi sanitari all'interno del proprio territorio, le campagne di screening non sono state attivate in modo omogeneo in tutte le regioni. Il decreto legge è divenuto attivo dalla metà del 2020, ma fino alla fine del 2022 solo parte delle Regioni hanno avviato le procedure di screening attivo. Le campagne di screening sono state affidate principalmente agli operatori sanitari dei servizi di prevenzione e non ai medici di base, il cui ruolo è rimasto maggiormente non interessato a seguito della pandemia da Covid-19.

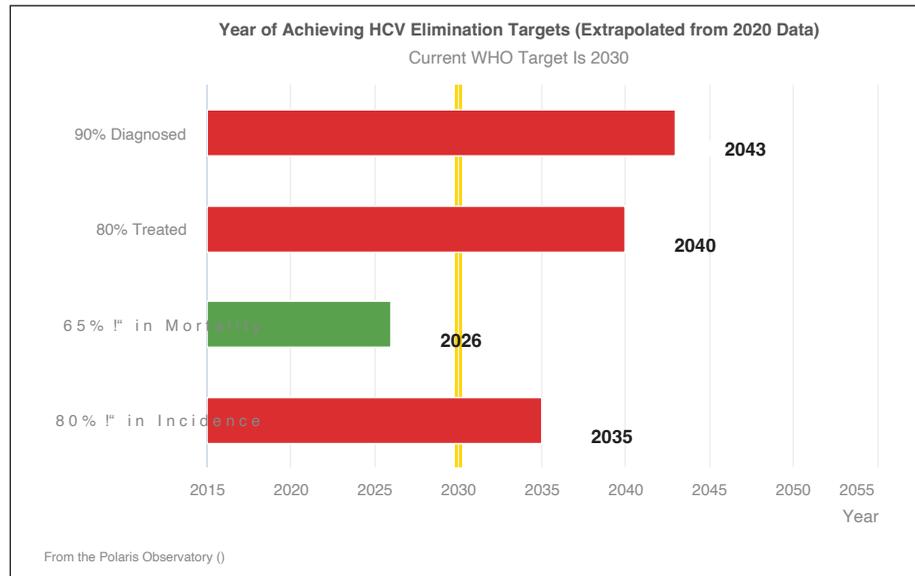
La Relazione Annuale al Parlamento sul fenomeno della tossicodipendenza in Italia del 2022 riporta un dato preoccupante: nel 2021 solo il 21,5% delle persone in carico ai SerD è stata testata per l'infezione da HCV [18].

Come mostrato nella Figura 5 sebbene l'Italia abbia sperimentato un primo programma di screening, si prevede che non raggiungerà gli obiettivi di eliminazione [19]. C'è ancora da fare sull'implementazione dello screening e sulla sua estensione alla popolazione generale.

Quando l'obiettivo dello screening è l'eliminazione di un fattore di rischio per una malattia cronica e con gravi conseguenze è necessario ampliare al massimo la popolazione da indagare anche quando la condizione abbia una prevalenza non alta, come è il caso dell'infezione da HCV oggi in Italia.

La salute è riconosciuta dalla costituzione italiana come un diritto umano fondamentale e il sistema sanitario italiano si fonda sui principi di universalità ed equità. Questi principi fondamentali mirano a superare le disuguaglianze sanitarie e si adattano perfettamente all'impegno richiesto per l'eliminazione dell'infezione da HCV come minaccia per la salute pubblica, fissata come obiettivo dell'OMS entro l'anno 2030. In effetti, l'impianto normativo predisposto dallo Stato per la realizzazione degli screening è da replicare e rafforzare. Implementando le risorse si potrà ampliare il raggio d'azione su tutte le fasce di popolazione

Figura 5
Anno del raggiungimento dei target di eliminazione dell'HCV (disponibile in <https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/>).



per eliminare il virus secondo gli obiettivi fissati dall'OMS entro l'anno 2030. Il lavoro di identificazione e prevenzione delle malattie contagiose e con un grande impatto clinico, economico e sociale, deve proseguire per garantire una migliore qualità e aspettativa di vita a tutti gli infetti. Come indicato nello studio sullo screening ottimizzato e costo-efficace ai fini dell'eliminazione

dell'HCV in Italia, bisogna passare dal criterio di utilità a quello di equità, considerando lo screening anche nella restante parte della popolazione target ad oggi non indirizzata per lo screening gratuito dell'infezione da HCV. La diagnosi e la cura garantirebbero non solo l'eliminazione del virus, ma anche l'arresto della progressione della malattia del fegato nonché di una serie di altre comorbidità.

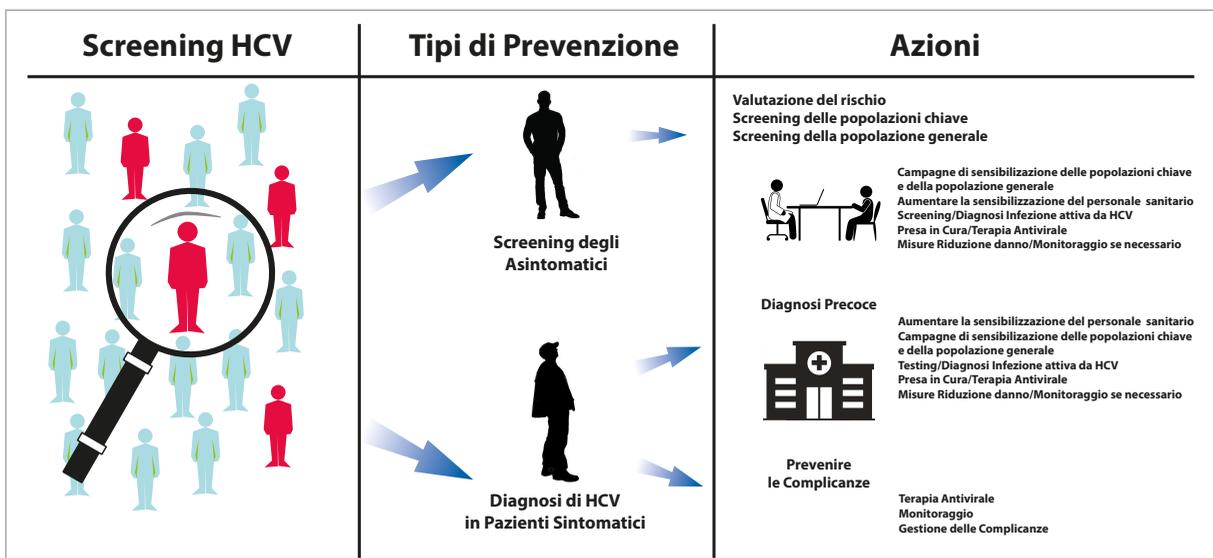


Figura 6 - Le azioni richieste per uno screening degli asintomatici e per una diagnosi precoce di epatite C in Italia (adottato dall'originale (Ref. 12)).

La diagnosi precoce dell'infezione da HCV è ancora una grande sfida

Lo scopo dello screening è identificare, in una popolazione apparentemente sana, le persone che sono a più alto rischio di un problema di salute o di una condizione, in modo da poter offrire un trattamento o un intervento precoce. Lo screening non è la stessa cosa alla diagnosi precoce. Lo screening invita le persone che non hanno sintomi a sottoporsi a test, mentre la diagnosi precoce ha lo scopo di rilevare le condizioni il prima possibile tra le persone con sintomi. I programmi di screening testano un gran numero di persone. Ciò richiede notevoli investimenti in attrezzature, personale e tecnologia dell'informazione. In contrasto, la diagnosi precoce è una strategia che si concentra solo sulle persone con sintomi, che sono un numero molto inferiore e quindi utilizzano meno risorse [12, 20, 21].

L'infezione da HCV non diagnosticata o diagnosticata ma non curata rimane una spina nella piena realizzazione della strategia di eliminazione dell'HCV in Italia. La diagnosi tardiva è stata documentata dal Registro di Monitoraggio dei DAA dell'Agenzia Italiana del Farmaco dove si evince che circa il 20% delle persone trattate con i DAA negli anni 2020-2022 ha una diagnosi di cirrosi [5]. Vari studi condotti negli ultimi anni dimostrano carenze nel collegamento delle persone diagnosticate con i centri di cura. Ad esempio, in uno studio trasversale condotto su una popolazione di 534.476 residenti nella provincia di Reggio Emilia, di cui 32.800 erano pazienti con Diabete Mellito e 2.726 pazienti che riportavano uso di sostanze, la prevalenza della positività dell'HCV RNA era rispettivamente di 4,4/1.000, 8,7/1.000 e 114/1.000 nelle tre popolazioni. I tassi di individui positivi all'HCV RNA non collegati alle cure erano rispettivamente del 27,9%, 27,3% e 26% nei pazienti della popolazione generale, in quelli con diabete e con uso di sostanze rispettivamente. Lo studio conclude che il collegamento ai centri di cura rimane una lacuna importante nella cascata di cura nel Nord Italia [22].

In uno studio retrospettivo di coorte che ha analizzato dati provenienti da 44 medici di medicina generale che gestivano 63.955 abitanti nella regione Campania nel 2019, sono stati identificati 698 pazienti affetti da HCV, 596 con diagnosi di HCV già nota e 102 identificati come nuova diagnosi per presenza di fattori di rischio. Il 38,8% era già in cura o

curati con antivirali ad azione diretta, il 18,9% è stato indirizzato al centro specialistico e il 42,3% erano diagnosticati, ma non inviati ai centri specialistici per la terapia. Proporzioni simili sono state trovate sia per i pazienti con una diagnosi di HCV già nota che per quelli di nuova diagnosi [23]. Questi dati dimostrano chiaramente che c'è bisogno di maggiore sensibilizzazione, consapevolezza ed educazione dei medici di cure primarie al fine di migliorare il test di ricerca di HCV per la diagnosi dell'infezione attiva e il collegamento degli infetti con i centri specialistici per il trattamento antivirale.

Screening Opportunistico Ospedaliero dell'infezione da HCV

Dati di vari studi condotti negli ospedali, riportano percentuali rilevanti di persone con un'infezione attiva da HCV in Italia. Lo screening opportunistico ospedaliero è un modo rapido ed efficiente per diagnosticare e curare l'infezione da HCV; tuttavia, questo non dovrebbe essere l'unico modo soprattutto per raggiungere le popolazioni più giovani, perché le persone appartenenti a popolazioni giovani hanno meno probabilità di essere



Figura 7 - Ogni accesso in ospedale può essere usato per lo screening dell'infezione da HCV.

ricoverati o comunque di accedere all'ospedale. Lo screening opportunistico ospedaliero soprattutto per i pazienti adulti-anziani con varie comorbidità è una strategia fattibile per diagnosticare e successivamente collegare facilmente alla cura i pazienti infetti (Figura 7).

Di seguito sono riportati alcuni dati recenti di letteratura sull'infezione attiva da HCV nella popolazione oltre i 50 anni in Italia, ad oggi non indirizzata per lo screening gratuito dell'infezione da epatite C, che hanno avuto un ricovero o un accesso in ospedale.

Uno studio multicentrico nazionale condotto nei pazienti con malattia cronica del rene non in dialisi riporta una prevalenza dell'infezione attiva da HCV di 3,1%. La prevalenza dell'infezione attiva è riportata in associazione all'età avanzata e livelli di transaminasi alterate [24]. In un altro studio, condotto all'interno di un ospedale in Puglia, l'alto tasso di ricoverati ignari di infezione da HCV e l'elevato numero di decessi tra i soggetti con infezione attiva da HCV nati dal 1935 al 1954, ha suggerito che almeno nel sud Italia, potrebbe essere necessario uno screening mirato di questa coorte di nascita per ridurre il numero di casi non diagnosticati con infezioni nascoste [25].

In un altro studio, condotto nell'Ospedale Betania di Napoli durante il periodo 2020-2021, il 38% dei pazienti con un'infezione attiva è stato ricoverato nell'unità per le malattie del fegato per grave danno epatico non precedentemente correlato all'infezione cronica da HCV [20]. Inoltre, livelli di transaminasi alterati e Fib 4 > 3,25 sono stati riscontrati in circa il 28% dei pazienti ricoverati in reparti diversi dall'unità di epatologia. Questo studio ha messo in evidenza che anche in presenza di una diagnosi di infezione attiva all'interno dell'ospedale, l'intervallo di tempo che intercorre tra i due passaggi necessari per la conferma di un'infezione attiva da HCV causa una significativa perdita di pazienti collegati ai centri specialistici e alla terapia dopo la diagnosi di un'infezione attiva da HCV [26]. Come indicato dal decreto attuativo dello screening dell'epatite C il test riflesso consente la conferma in un'unica fase dell'infezione attiva da HCV in pazienti ignari del proprio stato di infezione. Il test riflesso è fortemente consigliato in ambito ospedaliero in quanto, come precedentemente riportato, è costo efficace rispetto ad una diagnosi di infezione attiva in

due step, prima il test anticorpale e dopo con un'altro prelievo il test di HCV RNA. [27].

Questi dati mostrano chiaramente la necessità di una maggiore consapevolezza e formazione dei medici di medicina generale e altri specialisti sanitari, che si prendono cura di pazienti con diverse comorbidità, per affrontare il controllo della malattia da HCV.

L'eradicazione dell'infezione da HCV migliora significativamente non solo la malattia epatica, ma anche gli esiti di diverse comorbidità come la vasculite crioglobulinemica, il diabete, le malattie cardiovascolari e renali, ecc. [28-30].

Come è stato recentemente stimato, lo screening attivo di individui con malattia epatica avanzata in Italia diagnosticherà più di 110.000 pazienti, principalmente di età superiore ai 50 anni, che necessitano di un collegamento immediato alle cure. Il ritardo nello screening dei nati tra 1948-1968 e di individui che presentano fattori di rischio indipendentemente dalla loro età, porterà ad una progressione della malattia HCV correlata. Lo screening e la diagnosi delle popolazioni ad oggi non indirizzate dal decreto per lo screening gratuito eviteranno nei prossimi 10 anni oltre 5 mila casi di cirrosi scompensata e cancro del fegato e oltre 10 mila morti HCV correlate. La riduzione dei danni del fegato e dei decessi aumenterà ulteriormente con uno screening rapido, il quale comporterebbe a 10 anni una conseguente riduzione della spesa per il SSN di oltre 60 milioni di Euro rispetto a eventuali diagnosi tardive [31, 32].

La diagnosi e il trattamento dell'infezione attiva da HCV è un obiettivo raggiungibile e una vera sfida del prossimo futuro.

Non è procrastinabile la diagnosi tardiva dell'infezione da HCV.

C'è urgente bisogno di formazione di medici di medicina generale, nonché un'adeguata formazione degli specialisti di altre patologie circa il ruolo dell'epatite C nel causare o peggiorare il diabete, la malattia cardiovascolare, renale, neurologica, vascolare e micro vascolare, reumatologica etc.

Parlando di numeri, una proiezione più lunga condotta dall'ISS e CEIS della Facoltà di Economia dell'Università di Tor Vergata ha mostrato che trattare con i DAA 10.000 pazienti standartiz-

zati diagnosticati attraverso lo screening attivo eviterà a 20 anni, 7.769 eventi clinici gravi, risparmiando 838,73 milioni di euro per il SSN garantendo, pertanto, un ritorno economico della spesa per i farmaci antivirali entro 4,3 anni dall'inizio del trattamento [33].

La consapevolezza e il coinvolgimento della popolazione nella campagna di screening attivo dell'infezione da HCV

Tra le sfide che l'Italia deve affrontare oggi per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione dell'HCV, incoraggiare le persone a sottoporsi al test di screening è una delle più difficili e la più sottovalutata. Quando si pianifica lo screening dell'infezione cronica da HCV, bisogna considerare la differenza significativa tra la consapevolezza dei pazienti diagnosticati, che desiderano essere curati, e una popolazione che ha bisogno di essere avvicinata e convinta di sottoporsi allo screening e alla cura. Per la popolazione ignara dello stato infettivo e del rischio, sia infettivo che di progressione della malattia, la motivazione personale alla cura può essere modesta e può essere influenzata dalla complessità dell'accesso all'assistenza sanitaria; mentre il rischio di stigma associato alla scoperta dello stato infettivo e il conseguente timore di divulgazione potrebbe essere significativo. Inoltre la percezione del rischio nella popolazione giovane senza fattori di rischio evidenti è molto bassa. Purtroppo questi aspetti, molto importanti per la riuscita della campagna di screening, non sono stati affrontati in modo esplicito né nel decreto nazionale né nei piani applicativi locali di ciascuna regione. Attualmente le Regioni che hanno avviato le campagne di screening non hanno riportato dati sulle eventuali strategie di comunicazione messe in atto. La comunicazione ha il compito di promuovere una scelta consapevole dei soggetti nei programmi di screening. Attraverso una comunicazione strategica dovrebbe aumentare, nella popolazione target per lo screening la consapevolezza della malattia e dei suoi rischi, dei comportamenti a rischio e dell'efficacia dei nuovi trattamenti. Inoltre, la comunicazione dovrebbe stimolare la partecipazione attiva e generare un processo di cambiamento comportamentale dei soggetti coinvolti, essenziale per l'adesione al trattamento e per l'adozione di misure di riduzione del danno gestendo anche lo stigma e la discriminazione.

L'OMS ha recentemente raccomandato modelli decentralizzati per la diagnosi e la cura dell'infezione da HCV

Decentralizzazione, integrazione e condivisione dei compiti, sono fortemente raccomandate dagli ultimi documenti rilasciati dall'OMS [34]. Tali raccomandazioni sono stati recepiti e condivisi anche dalle Associazioni Scientifiche in Italia al fine di eliminare i divari tra diagnosi e trattamento dell'infezione attiva da HCV.

Tuttavia, in Italia l'implementazione di tali raccomandazioni sembra non del tutto fattibile perché la prescrizione del trattamento è riservata ai gastroenterologi e ai professionisti delle malattie infettive. Inoltre, come riconosciuto anche dalle raccomandazioni dell'OMS, è necessario l'adattamento di tali raccomandazioni anche all'erogazione dei vari servizi in diversi contesti.

Un approccio incentrato sulle persone e l'applicazione di un modello *test and treat* sono stati in parte adottati nel decreto legge per lo screening dell'infezione da HCV in Italia per le popolazioni che usano sostanze seguite dai SerD e per i detenuti. Nonostante questa indicazione, il decentramento e l'integrazione non sono stati ancora attuati nella maggior parte delle suddette strutture. Questo è dovuto soprattutto dall'organizzazione intrinseca dei centri sanitari che nella maggior parte non sono in grado di far fronte ai bisogni specialistici delle persone che fanno uso di droghe. La disponibilità di test rapidi per la diagnosi di un'infezione da HCV e l'utilizzo di autotest per l'infezione da HCV (HCVST), ad oggi ancora non disponibili in Italia, è un altro approccio innovativo potenzialmente utile al decentramento della diagnostica dell'infezione da HCV. L'anonimato e la privacy di un test a casa possono ridurre lo stigma e l'onere gravanti sulle popolazioni chiave a rischio di HCV che potrebbero non essere catturate nelle attuali campagne di screening. La convenienza di un test a casa può anche invogliare le persone a basso rischio nella popolazione generale a sottoporsi al test.

Infine, sono necessari programmi di micro-eliminazione in altre popolazioni a rischio, come i migranti, gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini e le prostitute, non esplicitamente affrontati nel presente decreto legge sullo screening dell'infezione da HCV. I migranti sono difficili da rintracciare, specialmente quando non sono documentati. In queste popolazioni ad alto

rischio è raccomandato lo screening integrato per le malattie infettive quali tubercolosi, virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

■ CONCLUSIONI

L'eliminazione dell'infezione da HCV è un obiettivo raggiungibile in Italia, se si interviene ora. Ampliare i programmi di screening, sostenere l'accesso ai DAA e adattare programmi e modelli di assistenza per soddisfare i bisogni delle popolazioni chiave sono strategie che possono spingere l'Italia a eliminare l'HCV nel prossimo decennio. Sono già stati intrapresi passi innovativi in tutto il paese ed è necessario un impegno continuo per promuovere lo slancio verso l'eliminazione dell'HCV nel nostro paese. È molto importante comprendere in termini di politica socio-sanitaria ed economica la necessità di stanziamento di ulteriori fondi dedicati per lo screening dell'epatite C, sfruttando l'impianto organizzativo già messo in atto e puntando l'obiettivo dell'OMS per eliminare l'HCV, come minaccia di salute pubblica, entro l'anno 2030.

L'ampliamento dello screening in altre fasce di età della popolazione generale, ad oggi non indirizzate per lo screening gratuito, la diagnosi precoce dell'infezione cronica da HCV in persone che presentano fattori di rischio e/o segni del danno del fegato, il coinvolgimento attivo dei medici di medicina generale e di altri specialisti per garantire la diagnosi e il rapido ed efficiente linkage to care degli infetti, insieme ad ulteriori strategie di screening delineate in questo documento, sono le chiavi per raggiungere l'eliminazione dell'infezione da HCV in Italia.

■ REFERENZE

- [1] Over 6600 deaths from hepatitis in the EU disponibile in <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20190726-1> Accessed December 2022
- [2] Polaris Observatory Collaborators Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study, *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May; 7(5): 396-15.
- [3] Kondili LA, Robbins S, Blach S, et al. Forecasting Hepatitis C liver disease burden on real-life data. Does the hidden iceberg matter to reach the elimination goals? *Liver Int*. 2018; 38: 2190-8.
- [4] WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016, World Health Organization. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
- [5] AIFA Registro di Monitoraggio dei farmaci DAA. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>
- [6] Mennin 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 International* 2021 May; 41 (5): 934-48.
- [7] Mennini FS, Sciatella P, Simonelli C, Marcellusi A, Kondili LA. EASL 2022 London Poster presentation (submitted manuscript) Hospitalizations for HCV and HCV-related diseases in the last decade: data analysis of records of hospital discharge (SDO) at national level Thursday 23 Jun: *Public Health Vol 77, suppl. 1 S232-233*.
- [8] Gamkrelidze I, Pawlotsky JM, Lazarus J, et al. Progress towards hepatitis C virus elimination in high-income countries: An updated analysis. 2021 Mar; 41 (3): 456-63. doi: 10.1111/liv.14779. Epub 2021 Jan 19.
- [9] Kondili LA, Blach S, Razavi H, Craxi A. Tailored screening and dedicated funding for direct acting antiviral drugs: how to keep Italy on the road to hepatitis C virus elimination? *Ann Ist Super Sanita*. 2020; 56 (3): 325-29.
- [10] Kondili LA, Andreoni A, Alberti A, et al. Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: A mathematical model by route of transmission and fibrosis progression *Epidemics Volume 34, March 2021, 100442*.
- [11] Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, et al. A mathematical model by route of transmission and fibrosis progression to estimate undiagnosed individuals with HCV in different Italian regions *BMC Infect Dis*. 2022 Jan 17; 22 (1): 58.
- [12] Kondili LA, Craxi L, Andreoni M, et al. Opportunistic co-screening for HCV and COVID-19-related services: A creative response with a need for thoughtful reflection *Liver Int*. 2022 May; 42 (5): 960-2.
- [13] Kondili LA, Andreoni M, Aghemo A, et al. Prevalence of hepatitis C virus estimates of undiagnosed individuals in different Italian regions: a mathematical modelling approach by route of transmission and fibrosis progression with results up to January 2021 *New Microbiol*. 2022 May 25; 45 (4).
- [14] Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver Int*. 2020; 40, 7: 1545-55.
- [15] Kondili LA, Aghemo A, Andreoni A, 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*. 2022; 54: 237- 42.
- [16] Legge N. 8, 28 Febbraio 2020. Articolo 25 sexies - Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus

HCV (Gazzetta Ufficiale n. 51 del 29.02.20, Supplemento ordinario n. 10).

[17] Decreto attuativo - Decreto 14 maggio 2021 - Esecuzione dello screening nazionale per l'eliminazione del virus dell'HCV (GU Serie Generale n.162 del 08-07-2021). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/07/08/21A04075/sg>

[18] Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2022 (dati 2021) disponibile in <https://www.politicheantidroga.gov.it/it/notizie/notizie/relazione-annuale-al-parlamento-2022/>

[19] CDA Foundation dati complessivi disponibili in <https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/>

[20] Screening Program a Short Guide Increased Effectiveness Maximize Benefits and Minimize Harm. World Health Organization; 2020. ISBN9789289054782

[21] Sagan A, McDaid D, Rajan S, Farrington J, McKee M. Screening. When is it appropriate and how can we get it right? Health systems and policy analysis. Policy Brief 35 Print ISSN 1997-8065 Web ISSN 1997-8073

[22] Djurik O, Massari M, Ottoni M, et al. Hepatitis C virus cascade of care in the general population, in people with diabetes, and in substance use disorder patients. *Infect Agent Cancer*. 2021 Jan 19; 16 (1): 5.

[23] Citarella A, Cammarota S, Bernardi FF, et al. Screening, Linkage to Care and Treatment of Hepatitis C Infection in Primary Care Setting in the South of Italy. *Life (Basel)*. 2020 Dec 18; 10 (12): 359.

[24] Minutolo R, Ravera M, Cupisti A, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in non-dialysis CKD patients: A multicentre study in renal clinics. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2021; 36: 2348-50.

[25] Piazzolla AV, Paroni G, Bazzocchi F, Cassese M, Cisternino A, Ciuffreda L, Gorgoglione F, Gorgoglione L, Palazzo V, Sciannone N, et al. High Rates of Hidden HCV Infections among Hospitalized Patients Aged 55-85. *Pathogens*. 2021; 10: 695.

[26] Rosato V, Kondili LA, Nevola R, et al. Elimination of Hepatitis C in Southern Italy: A Model of HCV Screening

and Linkage to Care among Hospitalized Patients at Different Hospital Divisions. *Viruses*. 2022 May 19; 14 (5): 1096.

[27] 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: 26-37.

[28] Cammarota S, Citarella A, Guida A, Conti V, Iannaccone T, Flacco M.E, Bravi F, Naccarato C, Piscitelli A, Piscitelli R, et al. The inpatient hospital burden of comorbidities in HCV-infected patients: A population-based study in two Italian regions with high HCV endemicity (The BaCH study) *PLoS ONE*. 2019; 14: e0219396.

[29] Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, et al. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: A prospective multicentre study. *Atherosclerosis*. 2020; 296: 40-47.

[30] Kondili LA, Monti M, Quaranta MG, et al. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort. *Hepatology*. 2022; 76, 1: 220-32.

[31] Marcellusi A, Tata K, Mennini FS, Andreoni M, Kondili LA. Need to implement the screening strategy to advance HCV elimination in Italy: A cost consequences analysis. *J Hepatology*. 2022, Poster Presentation 23 June, Vol 77 (Suppl. 1), S24.

[32] Kondili LA, et al. Conseguenze cliniche ed economiche di uno screening ritardato Presentazione XXI Congresso Nazionale SIMIT 21-23 Novembre 2023 Roma.

[33] Marcellusi A, Simonelli C, Mennini FS, Kondili LA, et al. Economic Consequences of Anti-HCV Treatment of Patients Diagnosed Through Screening in Italy: A Prospective Modelling Analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022 Jan; 20 (1): 133-43.

[34] Updated recommendations on simplified service delivery and diagnostics for hepatitis C infection disponibile in <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052697>

La realizzazione del presente documento è stata resa possibile grazie alla sponsorizzazione non condizionante di Gilead Sciences



