

3.3

STRATEGIE PER AUMENTARE LO SCREENING PER HCV E L'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON DAAS PRESSO IL POINT OF CARE SERD

Praticò L.*^[1], Marenzi R.^[1], Corbetta A.^[1], Vaiarini M.^[1], Marchina F.^[1], Volonterio A.^[1], Riglietta M.^[1]

^[1]ASST Papa Giovanni XXIII ~ Bergamo ~ Italy

Sottotitolo: Le strategie per aumentare l'adesione allo screening per HCV e alla terapia con DAAs sono diverse e con diversi gradi di efficacia a seconda del contesto. Al SerD di Bergamo le strategie adottate hanno previsto: l'integrazione dei servizi, il contingency management e la telemedicina.

Testo Abstract

Introduzione

L'infezione cronica da HCV può essere ormai trattata con regimi terapeutici, semplici, efficaci e con pochi effetti avversi, accessibili non solo alla popolazione generale, ma anche ai pazienti a rischio, tra cui la popolazione afferente ai SerD (1).

Nonostante i tassi di trattamento con DAAs siano decisamente più elevati rispetto all'era dell'interferone (2-4), la copertura del trattamento in certi gruppi a rischio è ancora subottimale (5).

Ci sono dati che suggeriscono che integrare i processi di cura di HCV in altri percorsi di cura, possa migliorare il linkage to care e l'inizio del trattamento (6).

Gli interventi che sono stati sviluppati per migliorare il coinvolgimento e la ritenzione in trattamento dei pazienti HCV che usano sostanze sono di diverso tipo (7, 8):

1. Servizi integrati e case management: per esempio l'offerta dello screening in diversi momenti di cura e la decentralizzazione della terapia a livello territoriale (al SerD);

2. Contingency management: per esempio tramite l'uso di incentivi (9);

3. Telemedicina;

4. Coinvolgimento e supporto da parte dei peer: ad esempio per facilitare lo screening, l'educazione (10,11) e il reclutamento per il trattamento (12).

Inoltre somministrare il trattamento contestualmente alla terapia agonista con oppioidi aumenta la ritenzio-

ne nel percorso HCV (13-15).

Metodi

DECENTRALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO PER HCV PRESSO IL SERD

Dal mese di febbraio 2022 il SerD di Bergamo ha iniziato a effettuare i trattamenti per HCV direttamente al SerD.

Il processo ha richiesto diversi passaggi:

- autorizzazione per la prescrizione AIFA dei medici;
- definizione di un percorso preciso con la farmacia dell'Ospedale per la prescrizione, l'ordine e il trasporto dei farmaci dall'Ospedale al SerD;
- creazione di un ambulatorio e un'agenda dedicata per i pazienti arruolati nel trattamento;
- creazione di un database dallo screening al trattamento per tutti i pazienti del SerD.

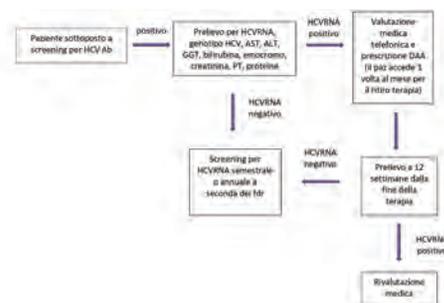
Uso della telemedicina per la terapia HCV al SerD di Bergamo

Il paziente viene screenato tramite test rapido (finger test) o prelievo venoso. Se positivo viene contattato dal medico prescrittore che effettua una valutazione telefonica, basata sugli esami ematochimici, l'anamnesi del paziente e l'ecografia quando disponibile. Il medico gli fissa un appuntamento e richiede il farmaco qualche giorno prima dell'appuntamento. Il farmaco viene poi inviato al SerD in due giorni o comunque prima dell'appuntamento del paziente.

Il giorno dell'appuntamento il medico consegna la terapia per 28 giorni e spiega le modalità di assunzione e i possibili effetti avversi. In quell'occasione viene fissata una seconda visita per il ritiro del secondo mese di terapia e così via per i successivi mesi. Al termine della terapia il paziente accede solo per il prelievo per valutare SVR12, a 12 settimane dalla fine della terapia, proprio per limitare il numero di accessi necessari.

Il paziente verrà poi monitorato tramite un prelievo ematico per HCVRNA annuale e un'ecografia all'anno che il medico del SerD/medico di medicina generale potrà prescrivere.

Figura 1 – Percorso semplificato di terapia HCV al SerD di Bergamo



STRATEGIE PER AUMENTARE L'ADESIONE ALLO SCREENING HCV

Da fine 2022, vista la necessità di aumentare lo screening dei pazienti afferenti al servizio, una nuova strategia è stata definita per ottimizzare l'adesione allo screening e testare il maggior numero di persone che difficilmente accedono per sottoporsi a prelievo ematico. Un programma di attività che include momenti di formazione su HCV per il personale non solo sanitario, sensibilizzazione dei pazienti, attività di screening dentro e fuori dal servizio, è stato implementato. Queste attività hanno previsto strategie di contingency management, integrazione dei servizi e somministrazione dello screening in contesti di riduzione del danno (es. contestualmente alla somministrazione della terapia agonista degli oppioidi).

Figura 2 – Programma 2022-2023

Attività	Data
1. Momento di informazione/formazione con operatori socio-sanitari del SerD	21/11/2022
2. Settimana fast-track: formazione operatori su HCV e test presso CRA e CPS Val Brembana	29-30/11/2022
3. Settimana fast-track: test Mantello e Coop. Ruah	1/12/2022
4. Report bimestrale delle attività in riunione di staff	07/02/2023
5. Mercoledì e venerdì nell'ambulatorio di monitoraggio tossicologico info e test rapidi HCV	1 e 3/03/2023
6. Sabato e domenica: info e test rapidi HCV	25 e 26/03/2023
7. Martedì e venerdì pomeriggio in ambulatorio delle terapie farmacologiche: info e test rapidi HCV	4 e 7/04/2023
8. Lunedì e giovedì mattina in ambulatorio delle terapie farmacologiche: info e test rapidi HCV	24 e 27/04/2023
9. Settimana di info da parte della segreteria con volantini disponibili	15-19/05/2023
10. Martedì e venerdì pomeriggio in ambulatorio delle terapie farmacologiche: info e test rapidi HCV	6 e 23/06/2023
11. Mercoledì e venerdì nell'ambulatorio di monitoraggio tossicologico: info e test rapidi HCV	19 e 21/07/2023
12. Lunedì e giovedì mattina in ambulatorio delle terapie farmacologiche: info e test rapidi HCV	11 e 14/09/2023
13. Sabato e domenica: info e test rapidi HCV	30/09 e 01/10/2023
14. Settimana di info in accoglienza con distribuzione di volantini	2-6/10/2023
15. Martedì e venerdì pomeriggio in ambulatorio delle terapie farmacologiche: info e test rapidi HCV	24 e 27/10/2023
16. Sabato e domenica: info e test rapidi HCV	11 e 12/11/2023
17. Mercoledì e venerdì nell'ambulatorio di monitoraggio tossicologico: info e test rapidi HCV	22 e 24/11/2023
18. Fast track 2023: formazione operatori + test luoghi grave marginalità	25/11 – 01/12/2023
19. Lunedì e giovedì mattina in ambulatorio delle terapie farmacologiche: info e test rapidi HCV	11 e 14/12/2023

Risultati

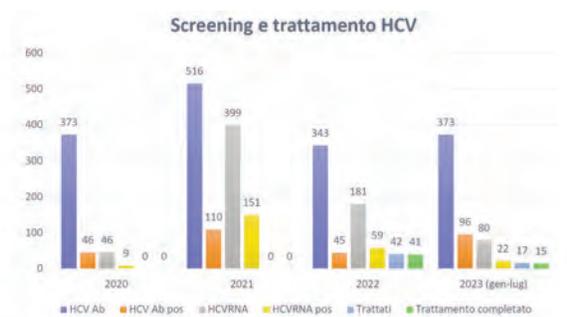
DECENTRALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO PER HCV PRESSO IL SERD

Confrontando i dati del primo semestre del 2023 dei SerD Lombardi, si evince come la strategia di trattare i pazienti positivi direttamente al SerD sia stata vincente.

Infatti dal confronto tra i dati regionali (cumulativi di tutti i SerD della regione, incluso il SerD di Bergamo) e i dati del SerD Bergamo, è evidente che il nostro servizio non perda neanche un caso positivo identificato,

grazie al fatto che il linkage to care è immediato al momento stesso dello screening positivo. Il divario è infatti ancora molto elevato per quanto riguarda i trattamenti tra SerD diversi e molti pazienti vengono ancora persi in questa fase delicata di linkage, laddove non esiste un sistema ben collaudato di invio dei pazienti allo specialista. In alcuni casi (3/59), la terapia con DAA è stata somministrata contestualmente alla terapia agonista con oppioidi, in regime di DOT. Questo ha favorito una maggior aderenza alla terapia per pazienti particolarmente difficili.

Figura 3 – Screening per HCV primo semestre 2023

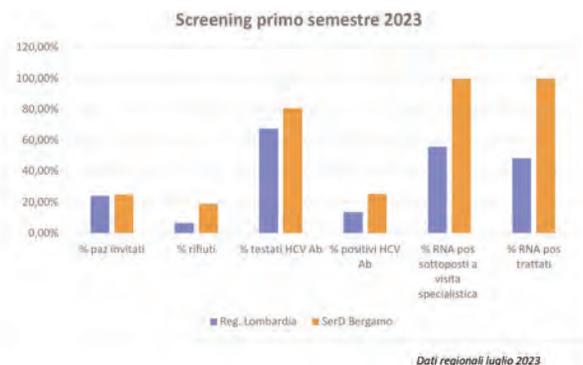


STRATEGIE PER AUMENTARE L'ADESIONE ALLO SCREENING HCV

Negli ultimi 4 anni, si è data sempre crescente attenzione all'identificazione dei casi HCV positivi che necessitano di trattamento.

Diversi progetti per potenziare lo screening si sono susseguiti, portando ad un maggior numero di persone identificate e trattate direttamente al SerD.

Figura 4 – Screening e trattamento HCV al SerD Bergamo 2020-2023



Come mostrato dalla figura 4, tra il 2020 e il 2021 c'è stato un incremento importante dello screening di base (HCV Ab). La ragione principale è stata l'introduzione dei finger test per HCV Ab e HCV RNA. Il secondo elemento che balza all'occhio è come già menzionato in precedenza, dal 2022 i pazienti sono stati trattati direttamente al SerD.

In particolare le strategie che hanno permesso un incremento dei casi screenati nel 2023 (primi 7 mesi dell'anno) sono state:

1. eventi di formazione degli operatori sanitari e psicosociali (2 eventi);
2. eventi di sensibilizzazione sulla tematica e di screening tra i pazienti nell'ambito di iniziative di riduzione del danno (8 eventi);
3. momenti di screening all'accesso al servizio (per esempio per il monitoraggio tossicologico o durante la dispensazione delle terapie agoniste degli oppioidi). In una di queste occasioni i pazienti sono stati invitati ad effettuare il test ed in cambio sono stati distribuiti cibo, gadgets e presidi di riduzione del danno (es. preservativi) (8 eventi).

Figura 5 – Giornata di screening al SerD Bergamo



Discussione

La decentralizzazione del trattamento con DAAs ai contesti territoriali e di salute primaria si è mostrata decisamente efficace se comparata al vecchio modello di linkage to care con invio del paziente presso i reparti specialistici, come già stato dimostrato dalla revisione sistematica di Radley del 2019 (16). Estendere l'accesso ai DAAs oltre i confini ospedalieri è infatti necessario se si vogliono raggiungere le tasche più difficili e vulnerabili della popolazione. I contesti territoriali come i SerD hanno il vantaggio di essere più facilmente raggiungibili per i pazienti che già accedono al SerD per altre ragioni (per esempio per l'assunzione della terapia agonista con oppioidi), oltre che favorire il rapporto di fiducia con gli operatori (17,18). Inoltre, anche l'offerta della terapia agonista è di per sé un fattore protettivo nei confronti delle infezioni trasmesse via sangue (19).

La cooperazione tra diverse strutture è fondamentale per implementare strategie efficaci di identificazione dei casi e arruolamento nel trattamento in un unico servizio (17,20). Nella nostra esperienza, la collaborazione tra la farmacia, l'epatologia, il SerD e il servizio logistica è stata la chiave per rendere tutto il processo semplice, pratico ed efficace.

L'uso della telemedicina per la valutazione dei pazienti pre-inizio terapia con DAAs accorcia i tempi e riduce il rischio di perdita del paziente nella fase delicata del linkage to care, oltre a rafforzare la motivazione e il coinvolgimento del paziente nel percorso HCV. Gli approcci di telemedicina si sono infatti già dimostrati efficaci per il trattamento di HCV in pazienti vulnerabili in contesti rurali, o in contesto penitenziario (21,22). Inoltre pare che la telemedicina possa essere ancora più efficace per favorire l'aderenza al trattamento (23).

La somministrazione della terapia per HCV contestualmente alla terapia agonista per gli oppiacei secondo uno schema DOT, potrebbe favorire l'aderenza al trattamento (24), anche se la nostra esperienza su questo è stata per ora limitata (solo 3 pazienti su 59). Certamente però in questi pochi casi ha permesso una maggior personalizzazione della terapia, che tenesse in considerazione le problematiche sanitarie e sociali di questi pazienti.

La letteratura mostra come strutture di cura integrata e la presenza di un case manager infermieristico possa facilitare tutto il percorso di cura per HCV soprattutto in categorie vulnerabili di pazienti, considerando i loro bisogni multipli (25-27).

Purtroppo non è ancora stato possibile introdurre un vero e proprio case manager presso il nostro servizio, ma potrebbe essere uno dei prossimi elementi da considerare per ottimizzare la gestione del percorso HCV. Per quanto riguarda le strategie per aumentare la diagnosi di HCV in questa categoria di pazienti il modello one-stop point of care ha sicuramente rivoluzionato la situazione, rimangono però ancora alcune problematiche che richiedono un impegno da parte di tutti gli attori interessati.

La scarsa disponibilità dei finger test per HCVRNA che faciliterebbe la diagnosi in un unico step è il primo problema da affrontare.

Inoltre ci si è resi conto che per un percorso ben organizzato, la presenza di un case manager sarebbe fondamentale, anche in vista di un aumento del numero di pazienti trattati al SerD.

Conclusione

Portare il trattamento con DAAs al SerD è sicuramente stata una strategia efficace per ridurre il rischio di perdere il paziente nella fase critica di linkage to care. La DOT potrebbe ulteriormente migliorare il percorso di trattamento per i pazienti più difficili, senza fissa dimora e/o con comorbidità che possano inficiare l'aderenza alla cura.

La telemedicina è stata di aiuto enorme per risparmiare tempo e numero di visite, diminuendo grandemente

il rischio di perdita precoce del paziente nel percorso e facilitando un linkage to care efficace.

L'integrazione con altre attività del servizio è stata utile per proporre in modo più esteso lo screening HCV e farlo diventare parte della nostra routine.

Sarebbe utile introdurre un case management vero e proprio con maggior coinvolgimento del personale infermieristico.

Ulteriori attività che prevedano non solo incentivi ai pazienti che seguono correttamente il percorso HCV, ma anche per i peer che contribuiscono al "passa parola" potrebbero essere vincenti.

Infine, la disponibilità dei test rapidi per la ricerca di Ab e RNA deve essere assicurata costantemente poiché l'efficacia di tutte queste strategie dipende in gran parte da questo fattore.

Referenze

1. CATIE. CATIE statement on hepatitis C treatment efficacy among people who use drugs. 2021. Available from: <https://www.catie.ca/sites/default/files/2021-11/caties-tatement-hcv-efficacy-en.pdf>
2. Socias ME, Ti L, Wood E, Nosova E, Hull M, Hayashi K, et al. Disparities in uptake of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C among people who inject drugs in a Canadian setting. *Liver International*. 2019;39(8):1400–7.
3. Bajis S, Grebely J, Hajarizadeh B, Applegate T, Marshall AD, Ellen Harrod M, et al. Hepatitis C virus testing, liver disease assessment and treatment uptake among people who inject drugs pre and post-universal access to direct-acting antiviral treatment in Australia: The LiveLife study. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;27(3):281–93.
4. Makarenko I, Artenie A, Hoj S, Minoyan N, Jacka B, Zang G, et al. Transitioning from interferon-based to direct antiviral treatment options: A potential shift in barriers and facilitators of treatment initiation among people who use drugs? *International Journal of Drug Policy*. 2019;72:69–76.
5. Yousafzai MT, Bajis S, Alavi M, Grebely J, Dore GJ, Hajarizadeh B. Global cascade of care for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2021;28(10):1340–54.
6. Cunningham EB, Wheeler A, Hajarizadeh B, French CE, Roche R, Marshall AD, et al. Interventions to enhance testing, linkage to care, and treatment initiation for hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(5):426–45.
7. Schwarz T, Horvath I, Fenz L, Schmutterer I, Rosian Schikuta I, Mardh O. Interventions to increase linkage to care and adherence to treatment for hepatitis C among people who inject drugs: A systematic review and practical considerations from an expert panel consultation. *International Journal of Drug Policy*. 2022;102:103588
8. Ontario HIV treatment network. Best practices to increase engagement and retention in hepatitis C care among people who use drugs. *Rapid response service*,174, February 2023. Available from: https://www.ohtn.on.ca/wp-content/uploads/2023/02/RR174_engagement-and-retention-in-hepatitis-C-care-among-people-who-use-drugs.pdf.
9. Norton BL, Bachhuber MA, Singh R, Agyemang L, Arnsten JH, Cunningham CO, Litwin AH. Evaluation of contingency management as a strategy to improve HCV linkage to care and treatment in persons attending needle and syringe programs: A pilot study. *Int J Drug Policy*. 2019 Jul;69:1-7. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.02.009. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31003171; PMCID: PMC6704472.
10. Broad J, Mason K, Guyton M, Lettner B, Matelski J, Powis J. Peer outreach point-of-care testing as a bridge to hepatitis C care for people who inject drugs in Toronto, Canada. *International Journal of Drug Policy*. 2020;80:102755.
11. Conway A, Valerio H, Alavi M, Silk D, Treloar C, Hajarizadeh B, et al. A testing campaign intervention consisting of peer-facilitated engagement, point-of-care HCV RNA testing, and linkage to nurse support to enhance hepatitis C treatment uptake among people who inject drugs: The ETHOS Engage study. *Viruses*. 2022;14(7):16.
12. Falade-Nwulia O, Ward KM, McCormick S, Mehta SH, Pitts SR, Katz S, et al. Network-based recruitment of people who inject drugs for hepatitis C testing and linkage to care. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;27(7):663–70.
13. Losikoff P, Bosse JD, Martin SA, Wilson A, Chiodo LM. Integrated hepatitis C treatment is associated with improved retention and success in outpatient treatment for opioid use disorder at a private clinic. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:932306.
14. Radley A, De Bruin M, Inglis SK, Donnan PT, Hapca A, Barclay ST, et al. Clinical effectiveness of pharmacist-led versus conventionally delivered antiviral treatment for hepatitis C virus in patients receiving opioid substitution therapy: A pragmatic, cluster-randomized trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(9):809–18
15. Bartlett SR, Wong S, Yu A, Pearce M, MacIsaac J, Nouch S, et al. The impact of current opioid agonist therapy on hepatitis C virus treatment initiation among people who use drugs from the direct-acting antiviral (DAA) era: A population-based study. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(4):575–83.
16. Radley A., Robinson E., Aspinall E.J., Angus K., Tan L., Dillon J.F. A systematic review and meta-analysis of community and primary-care-based hepatitis C testing and treatment services that employ direct-acting antiviral drug treatments. *BMC Health Services Research*. 2019;19(1):765. doi: 10.1186/s12913-019-4635-7.
17. Delile J.-M., de Ledinghen V., Jauffret-Roustide M., Roux P., Reiller B., Foucher J., et al. Hepatitis C virus prevention and care for drug injectors: The French approach. *Hepatology, Medicine and Policy*. 2018;3(1) doi: 10.1186/s41124-018-0033-8.

18. Wade A.J., Veronese V., Hellard M.E., Doyle J.S. A systematic review of community-based hepatitis C treatment. *BMC Infectious Diseases*. 2016;(1):16. doi: 10.1186/s12879-016-1548-5.

19. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Publications Office of the European Union; Luxembourg: 2017. Health and social responses to drug problems: A European guide.

20. Sociás M.E., Karamouzian M., Parent S., Barletta J., Bird K., Ti L. Integrated models of care for people who inject drugs and live with hepatitis C virus: A systematic review. *The International Journal on Drug Policy*. 2019;72:146–159. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.05.023.

21. Lepage C., Garber G., Corrin R., Galanakis C., Leonard L., Cooper C. Telemedicine successfully engages marginalized rural hepatitis C patients in curative care. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*. 2020;5(2):87–97. doi: 10.3138/jammi-2019-0025.

22. Jiménez Galán G., Alia Alia C., Vegue González M., García Berriguete R.M., Fernández González F., Fernández Rodríguez C.M., et al. The contribution of telemedicine to hepatitis C elimination in a correctional facility. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2019;111 doi: 10.17235/reed.2019.6152/2018.

23. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC; Stockholm: 2022. Summary of discussions and proposed changes to the draft recommendations on interventions to improve linkage to care and adherence to treatment for infections among people who inject drugs, expert panel meeting, 11-12 March 2021

24. McDermott C.L., Lockhart C.M., Devine B. Outpatient directly observed therapy for hepatitis C among people who use drugs: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Virus Eradication*. 2018;4(2):118–122. PMID: PMC5892673.

25. Bajis S., Dore G.J., Hajarizadeh B., Cunningham E.B., Maher L., Grebely J. Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: A systematic review. *International Journal of Drug Policy*. 2017;47:34–46. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.07.002.

26. Zhou K., Fitzpatrick T., Walsh N., Kim J.Y., Chou R., Lackey M., et al. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: A systematic review and meta-analyses. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2016;16(12):1409–1422. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30208-0

27. World Health Organization. World Health Organization; Geneva: 2018. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>.