

## 4.5

## IL MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA U.O.C. DIPENDENZE OVEST DELLA ASL NAPOLI 1 CENTRO PER LA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA HCV CORRELATA IN POPOLAZIONI AD ALTO RISCHIO. I RISULTATI

**Curcio F\*, Asturaro E\*, Auriemma F\*\*, Bandiera F\*, Barretta V\*, Fontebasso M\*, Girasole D\*, Marguccio E\*\*, Mazzella C\*\*\*, Nicotra F\*, Pianese P\*, Procida M\*, Spalice R\*, Scialò L\*, Topa M\*, Zirpolo C\*, Baldassarre C\*\*\*\***

\* Operatori del SerD 25 – U.O.C. Dipendenze Ovest – ASL Napoli 1 Centro – Napoli

\*\* Referenti SerD 25 e 29 – U.O.C. Dipendenze Ovest – ASL Napoli

\*\*\* Dirigente Medico – SerD Area Penale - ASL Napoli 1 Centro – Napoli

\*\*\*\* Direttore U.O.C. Dipendenze Ovest - ASL Napoli 1 Centro – Napoli

### Premessa

In Italia l'epatite cronica C rappresenta un problema sanitario con un gradiente di prevalenza nord-sud e l'Italia meridionale è tra le aree a più elevata prevalenza in Europa. Studi epidemiologici condotti in Campania indicano una prevalenza di infezione attiva di circa il 2,3% della popolazione generale adulta con un picco (8,2%) nelle fasce di età avanzata (60-70 anni) ed un secondo picco in relazione all'uso di sostanze stupefacenti. Attualmente in Campania si stima che i soggetti portatori di infezione da HCV siano più di 100.000 e che l'infezione da HCV rappresenti la causa più importante di epatopatia in quanto è riscontrabile nel 62% delle epatiti croniche e nel 73% degli epatocarcinomi. In Italia il tasso di mortalità per cirrosi è pari a 20/100.000 ab/anno e quello per epatocarcinoma a 13/100.000 ab/anno; intorno al 70% di queste morti è da attribuire alla infezione da HCV. L'epidemiologia dei principali fattori di rischio dimostra che è sovrapposta alla dipendenza da sostanze (scambio di siringhe, utilizzo di paraphernalia), o a comportamenti correlati a scarso autocontrollo. Soggetti con problemi di dipendenza spesso non afferiscono al proprio medico di medicina generale né ad ambulatori specializzati per le patologie infettive – se non quando, comparsi i sintomi, risulta uno stadio avanzato della patologia. Tali soggetti rappresentano

attualmente la principale fonte di infezione per la popolazione generale; si calcola che un utilizzatore di sostanze per via endovenosa (PWID) è in grado di infettare 27 persone in tre anni. Il Percorso Ambulatoriale proposto nello studio è relativo all'integrazione dei Servizi per le Dipendenze con Servizi di Diagnostica Clinica e Servizi Ambulatoriali Specialistici per il trattamento delle Patologie Infettive. L'interazione tra differenti culture sanitarie, regolata da procedure e con apposite "istruzioni di lavoro", deve essere alla base di una rete ambulatoriale. I Servizi per le Dipendenze delle ASL campane trattano soggetti "nuovi iscritti" e soggetti giunti ai Servizi a far data dal 1986. È importante ricordare che l'aderenza per i trattamenti farmacologici per le dipendenze da sostanze è molto elevata e che i Servizi sono in rete tra loro e con i Ser.D. delle Aree Penali.

### Materiale e metodo

La procedura prevede che il Medico Ser.D. - "Case manager" - unitamente all'equipe del Ser.D. inquadri il paziente relativamente alla necessità e determinazione a curarsi. Fanno parte del network anche il Laboratorio diagnostico e lo Specialista prescrittore. Questi esegue le elastografia epatica e compila le schede raccolta dati ai fini delle prescrizioni a carico del SSN. Successive comunicazioni sono gestite mediante appositi protocolli, anche per via telematica, nel rispetto della privacy. Eventuali complicanze che richiedano un trattamento ospedaliero vengono gestite dallo Specialista infettivologo.

### Esami diagnostici

Il laboratorio effettua HCV-RNA con tecnica real time e quantizzazione e genotipo HCV; inoltre test ematochimici e test virologici (anti-HIV, HBsAg, anti-HDV se HBsAg positivo). Lo specialista effettua l'ecografia addominale e l'elastometria epatica. L'ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR) è definito come il mancato rilevamento di RNA di HCV nel siero a 12 settimane dal termine del trattamento. Il raggiungimento della SVR12 equivale a stabile guarigione virologica in più del 99% dei pazienti e si associa ad una riduzione della mortalità e delle complicanze legata alla malattia epatica con conseguente decremento significativo dei costi sanitari. Nel Ser.D. il Case Manager esegue il follow up secondo le linee guida internazionali (controllo annuale di transaminasi, HCV-RNA ed ecografia addome). Nel caso di relapse si procede al ritrattamento con una rivalutazione del genotipo, onde escludere una eventuale reinfezione.

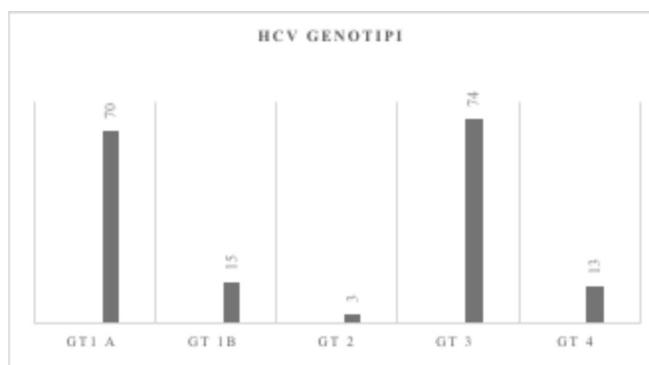
### Criteri di inclusione

Dipendenze patologiche anche pregresse; partner o convivente di soggetto anti-HCV/anti-HIV positivo;

nati da madre anti-HCV positiva. Soggetto proveniente da aree geografiche ad elevata endemia. Soggetti con multipli partner sessuali. Detenuti.

**Risultati.** Al 31 dicembre 2018 la coorte è costituita da 175 soggetti continuativi con epatopatia cronica HCV correlata, 145 maschi e 30 femmine; di questi 140 in trattamento attivo presso il Ser.D. 25 della U.O.C. Dipendenze Ovest della ASL Napoli 1 Centro e 35 con pregresso utilizzo di sostanze d'abuso. Dei soggetti trattati 70 (40%) sono infetti dal genotipo 1a, 15 (8,5%) da 1b; sono infetti dal genotipo 2 solo 3 pazienti (1,7%).

73 (41,7%) pazienti sono infetti dal genotipo 3 o 3a e 13 (7,4%) dal genotipo 4(4c/4d). La carica virale media è  $2,596 \times 10^6$ . Il valore medio del fibroscan è 15,7 KPa.



Il trattamento per la dipendenza dei soggetti della coorte è effettuato con farmaci agonisti degli oppiacei - 16 (9,1%) pazienti sono trattati con buprenorfina/naloxone 4:1 (Suboxone) al dosaggio medio di 11,7 mg/die; 50 (28,6%) pazienti sono in trattamento con metadone HCl con posologia media di 83,9 mg/die. Nella coorte ci sono anche 7 (4,0%) soggetti in trattamento con levometadone (ellepalmiron) al dosaggio medio di 50,7 mg/die. 3 (1,7%) pazienti sono in trattamento con GHB (alcover) dosaggio 33,3 ml/die. 99 (56,6%) pazienti effettuano altri trattamenti (psicosociali, tabagismo, altri farmaci psicoattivi) o non sono attualmente in trattamento.

Per il trattamento dell'HCV sono state usate diverse combinazioni farmacologiche in dipendenza dalla disponibilità dei principi attivi a partire dall'introduzione dei DAA. La durata media dei vari trattamenti è di 3,5 mesi in generale.

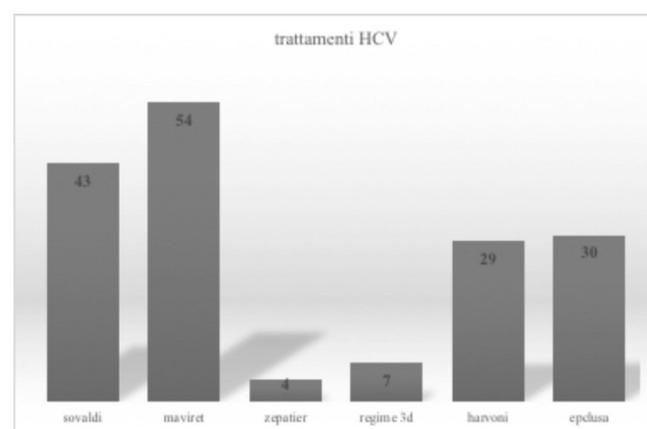
**Trattamenti HCV.** 54 (30,9%) pazienti sono stati trattati per 2 mesi con glecaprevir/pibrentasvir (**Maviret**).

30 (17,1%) pazienti sono stati trattati con sofosbuvir/velpatasvir (**Epclusa**) per 3 mesi. Con ledipasvir/sofosbuvir (**Harvoni**) sono stati trattati 29 (16,6%) soggetti con durata media di 4 mesi. 43 (24,6%) sono

trattati con sofosbuvir/daklinza (**Sovaldi**), per una durata di 4,9 mesi. Con il ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (**regime 3d**) sono stati trattati 7 (4,0%) pazienti con durata 4,3 mesi e 4 (2,3%) pazienti sono stati trattati con l'associazione più recente per 3 mesi grazoprevir/elbasvir (**Zepatier**).

I rimanenti sono stati trattati con altre associazioni farmacologiche. In alcuni casi a tutti i protocolli è stata aggiunta la ribavirina.

Complessivamente le SVR sono state 173 (98,9%). Nei due casi di fallimento è stata effettuata la sequenza genotipica individuando le possibili cause di resistenza, risultate principalmente nei confronti del sofosbuvir.



## Conclusioni

Dallo studio si evince il successo della procedura attuata. L'elevata SVR, il numero dei pazienti curati, la semplicità di effettuare le fasi diagnostica, terapeutica e il successivo follow up e la puntualità con cui esso viene effettuato evidenziano come la cooperazione tra professionalità diverse integrate tra loro diventi necessaria nella gestione di pazienti complessi. Nel corso degli anni si sono evidenziati punti critici, alcuni di carattere sanitario (quali i limiti imposti nei primi anni relativi alla gravità dello stato clinico del paziente) altri di carattere amministrativo (quali i dubbi dei pazienti percettori di pensioni di invalidità, timorosi di perdere la sovvenzione), altri ancora organizzativi (la difficoltà di ottenere un elastografo portatile). La prossima barriera si configura nel trattare i pazienti coinfecti (18,8% HCV positivi hanno anche HIV), che richiedono l'autorizzazione formale dello specialista infettivologo. Occorre implementare ancora le collaborazioni al fine di eradicare l'infezione da HCV e migliorare la qualità dell'accoglienza delle équipes di riferimento dei pazienti; solo così sarà possibile incidere sull'esito delle terapie e sui rapporti costo/efficacia dei trattamenti.

## Bibliografia

- 1. Global report on access to Hepatitis C treatment -October 2016 – WHO** (Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology of the hepatitis C. virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61 (1 Suppl): S45–57)
2. Morisco F, Loperto I, Stroffolini T, Lombardo FL, Cossiga V, Guarino M, De Feo A, Caporaso N. **Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in Southern Italy: tail of a cohort infected in past decades.** *J Med Virol.* 2017 Feb;89(2):291-297).
3. *J Addict Med.* 2011 Mar;5(1):43-9. doi: 10.1097/ADM.0b013e3181d131e0. **Epidemiological survey of hepatitis C virus infection in a cohort of patients from a ser.T in Naples, Italy.** Curcio F, Villano G, Masucci S, Plenzik M, Veneruso C, De Rosa G.
4. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 378. Published online 2019 May 3. doi: 10.1186/s12879-019-3974-7. PMID: PMC6500032 PMID: 31053098 Contemporary HCV pan-genotypic DAA treatment protocols are exclusionary to real world HIV-HCV co-infected patients. A. Maughan, K. Sadigh, V. Angulo-Diaz, C. Mandimika, M. Villanueva, J. K. Lim, and O. Ogbuagu