

4.4

IL MANAGEMENT DELL'EPATITE C NEI CONSUMATORI DI SOSTANZE: L'ESPERIENZA DI UN NUOVO MODELLO INTEGRATO PER LA VALUTAZIONE ED IL TRATTAMENTO CON DAAS DEL CONSUMATORE DI SOSTANZE CON INFEZIONE DA HCV

Lupia T.¹, De Vivo E.², Pini D.³, Gramoni A.³, Desantis G.³, Zeme D.³, Aguilar Marrucco D.⁴, Bellinato M.⁵, Tabone M.², Mancuso F.⁶, Bignamini E.², Cariti G.¹, Di Perri G.¹

¹Clinica Malattie Infettive Universitaria di Torino;

²SC Dipendenze Nord, ASL Città di Torino;

³SC SerD ASL TO3; ⁴SC Dipendenze Sud, ASL Città di Torino;

⁵SC SerD ASL TO4; ⁶SC SerD ASL Vercelli

Introduzione

Con l'introduzione, nel 2016, degli antivirali ad azione diretta (DAAs), farmaci altamente efficaci e privi di collateralità importanti, nell'armamentario farmacologico del trattamento dell'epatopatia cronica attiva (ECA) HCV-relata, la World Health Organization (WHO) ha posto come obiettivo ambizioso, l'eradicazione dell'infezione da HCV, entro il 2030. Nel consensus suddetto viene richiesta la diagnosi del 90% delle infezioni da HCV circolanti e la cura dell'80% dei pazienti eleggibili. L'eliminazione di HCV, punta ad essere globale ma, non può prescindere da un approccio locale, attraverso la microeliminazione del virus nei sottogruppi ad alto rischio. L'identificazione delle persone con malattia attiva, il linkage-to-care al centro specialistico, la somministrazione della terapia e la prevenzione della reinfezione, rappresentano le problematiche principali da affrontare e risolvere, dapprima localmente e poi per inferenza globalmente, per poter raggiungere gli obiettivi stabiliti dalla WHO.

Materiali e metodi

In quest'ottica, a partire dall'aprile 2018, si ponevano le basi per una collaborazione tra la Clinica Universitaria di Malattie Infettive dell'Ospedale Amedeo di Savoia di Torino ed i principali servizi del Dipartimento delle Dipendenze di Torino e provincia. Per facilitare l'accesso alle cure dei PWID (People Who Inject Drugs), una popolazione ad alto rischio infettivo e di reinfezione, si delineava un percorso di collegamento e col-

laborazione tra il centro di riferimento specialistico di malattie infettive dell'Università di Torino e i SerD, servizi territoriali specialistici per la diagnosi e la cura dei problemi della dipendenza e delle patologie correlate, sul modello di "Hub and Spoke" (H&S).

L'adesione al servizio di linkage-to-care è avvenuta previo invio del programma di collaborazione ai principali colleghi responsabili della gestione dei servizi ambulatoriali ed è stata spontanea ed autonoma da parte del singolo professionista dei diversi SerD piemontesi. L'invio del paziente poteva avvenire tramite contatto telefonico o telematico con un infettivologo della Clinica Universitaria di Malattie Infettive, operante nell'ambulatorio ospedaliero specialistico di epatiti virali. L'appuntamento veniva concordato in fasce orarie prestabilite ed in giorni preferenziali, al di fuori dell'attività routinaria ambulatoriale. Gli utenti inviati, per poter essere presi in carico, dovevano presentare gli esami ematologici positivi per l'infezione cronica da HCV (test anticorpale positivo per HCV e test di secondo livello di biologia molecolare (PCR positivo per HCV-RNA).

Gli esami ematochimici, immunovirologici e di imaging di approfondimento potevano essere effettuati presso l'Ospedale Amedeo di Savoia o presso l'Ospedale Maria Vittoria, afferente alla medesima ASL e prenotati dallo specialista Infettivologo, programmati dopo la prima visita infettivologica ambulatoriale. Criteri di esclusione per l'invio erano un mancato screening per HCV preliminare e la co-infezione HIV nota. I dati demografici, clinici, immuno-virologici e sul trattamento in atto, sono stati raccolti previo consenso informato del paziente. Il regime terapeutico, la durata ed il follow-up del paziente sono stati valutati in base al genotipo virale, l'anamnesi positiva per un precedente trattamento antivirale per HCV, il grado di fibrosi epatica del paziente ed i trattamenti DAAs attualmente disponibili. La stiffness epatica è stata valutata utilizzando il sistema di transient elastography (Fibroscan). I dati sono stati analizzati tramite sistema IBM SPSS Statistics ed espressi come mediane e range interquartili.

Risultati

83 pazienti, in prevalenza maschi (72, 86.7%), età mediana di 58 (range 25-63) con distribuzione omogenea, sono stati giudicati eleggibili al trattamento con DAAs (Direct Acting Antivirals) ed inseriti nel registro AIFA da un medico specialista infettivologo. I pazienti sono stati inviati come da protocollo sperimentale da SerD afferenti alle cinque ASL le 2 cittadine (TO1, TO2, ora accorpate in un'unica ASL Città di Torino) e 3 della provincia di Torino (TO3, TO4 e TO5), distribuite sul territorio di Torino e Provincia. La rete ha compreso ambulatori con una distanza mediana di 11.2 (2.7- 67 Km) dal centro di riferimento della Clinica Universitaria

di Malattie Infettive. Il 79.5% ha iniziato il percorso terapeutico al momento della stesura dell'abstract. Dei 66 pazienti, 12 riferivano un trattamento precedente in anamnesi con regimi contenenti interferone (10 non responders, 2 relapsers). Non erano presenti nella casistica pazienti con fallimento a regimi con DAAs.

Allo screening immunovirologico nessun paziente è risultato co-infetto HIV. 22 pazienti presentavano un'infezione occulta da HBV (anti-HBc positivi). Nessun paziente presentava HBsAg positivo o HBV-DNA rilevabile. I dati al baseline per HCV vedevano una carica virale mediana di

842355 (HCV-RNA, 28409- 15000000 UI/mL). Il genotipo prevalente è risultato GT3 (39, 59.1%), seguito da GT1a (17, 25.7%), GT4 (7, 10.6%) e GT1b (3, 4.6%). Non sono stati isolati virus con genotipi GT5 e GT6. Un paziente presentava duplice genotipo (GT1 e GT3). Nessun paziente presentava malattia da crioglobulinemia, al momento del trattamento. I pazienti presentavano una fibrosi mediana di 29.5 (4.1-51.4) kPa all'elastografia (Fibroscan); secondo il Metavir score erano suddivisibili in 4 classi: F0-F1 (13, 19.6%), F2 (6, 9.1%), F3 (6, 9.1%), F4 (19, 28.7%). Il 6% dei pazienti presentava una elastografia non valida per scarsa finestra acustica e risultato sub-ottimale. Tutti i pazienti presentavano in anamnesi una storia di dipendenza per sostanze utilizzate per via endovenosa. 33 pazienti si presentavano ad inizio terapia in remissione completa da 12 (range 11-

24) anni. 29 pazienti presentavano una storia di TD attiva per via endovenosa o inalatoria (13 eroina, 2 cocaina, 10 eroina e cocaina, 4 THC). Il 62,6% assumeva una terapia sostitutiva al momento dell'arruolamento (38 metadone, 14 buprenorfina). 10 pazienti presentavano altre terapie psicoattive in anamnesi farmacologica (80% benzodiazepine, 30% SSRI). 22 pazienti hanno riferito di non assumere alcolici. Il consumo alcolico medio della restante popolazione è riferito compreso tra 12g e 48g/die. 9 risultavano in anamnesi con storia di potus, il 30% in terapia di supporto con sodio oxibato. 31 pazienti erano fumatori, con un consumo mediano di 15 (5-30) sigarette/die.

La scelta del farmaco si è basata su criteri clinici, laboratoristici ed effettuata seguendo le linee guida più recenti disponibili al momento della prescrizione. 25 hanno avuto indicazione a trattamento con Glecaprevir/Pibrentasvir (24 a 8 settimane, 1 a 12 settimane) che si è rivelato lo schema più utilizzato. I restanti pazienti hanno ricevuto schemi con Sofosbuvir/Velpatasvir (24 a 12 settimane) ed Elbasvir/Grazoprevir (6 a 12 settimane). Il ritiro del farmaco avveniva ogni 28 giorni presso la farmacia del nostro ospedale. Al 27/09/2018, 39 pazienti hanno terminato la terapia con negativizzazione confermata dall'esecuzione del prelievo dell'end of treatment

(EOT) eseguito > 7 giorni dall'ultima assunzione del farmaco. 5 pazienti hanno riferito di aver saltato almeno una giornata di terapia (range 1-6, mediana 1). Durante il percorso terapeutico venivano programmati prelievi di controllo, utilizzando uno schema comune a seconda delle settimane di terapia prevista: per i regimi ad 8 settimane erano previsti 3 prelievi (dopo 4 e 8 settimane ed il prelievo all'EOT) mentre per i regimi a 12 settimane 4 prelievi (dopo 4, 8, 12 settimane ed il prelievo all'EOT): 18 pazienti non si sono presentati ad almeno un prelievo di quelli programmati. Il trattamento è risultato nel complesso ben tollerato. 2 pazienti hanno riferito prurito in corso di terapia con Glecaprevir/Pibrentasvir. 3 pazienti hanno riferito astenia in trattamento con Sofosbuvir/Velpatasvir. Nessuno paziente ha dovuto sospendere la terapia per eventi avversi. Alla visita di follow-up, programmata dopo il prelievo dell'end of treatment, si è presentato il 64.1% (25/39) dei pazienti.

Conclusioni

I dati della nostra esperienza, seppure ancora in fase preliminare, confermano la necessità di porre in atto e di ottimizzare collaborazioni condivise fra i SerD ed i centri specialistici ospedalieri prescrittori dei farmaci DAAs. In particolare, appare evidente come la costruzione di un percorso di cura condiviso, consenta di monitorare costantemente il paziente tossicodipendente con infezione cronica da HCV, nelle varie fasi di management infettivologico della patologia, da quella iniziale del reclutamento, della valutazione e della diagnosi, ai successivi di monitoraggio, trattamento e, infine, di follow-up post terapeutico. In questo modo, si riescono a ridurre in maniera significativa i drop-out e ad aumentare le percentuali di raggiungimento degli obiettivi della cura antivirale eradicante. A nostro avviso, devono essere superate le barriere al trattamento spesso correlate all'interazione fra servizi di cura di diversa estrazione, limitando al minimo indispensabile le procedure burocratiche e, ove possibile, prevedendo vie di accesso "facilitate" ai nostri pazienti "difficili". Anche in considerazione della elevata efficacia dei farmaci DAAs, ormai prossima al 100%, poniamo l'attenzione sul fatto che, laddove vi sia del personale dedicato a tale attività di valutazione e cura - sia in ambito ospedaliero che in ambito SerD - tutto il processo porti a risultati più efficienti ed efficaci. Inoltre, questo comporta anche la possibilità di incrementare la numerosità dei pazienti presi in carico per la terapia e potersi quindi avvicinare gradualmente e concretamente al perseguimento dell'eradicazione dell'infezione da HCV in tempi coerenti a quanto indicato ed auspicato dalla WHO. Riteniamo, infine, che la nostra esperienza possa considerarsi un esempio di "buona prassi", nel panorama delle iniziative volte all'eradicazione dell'HCV nella popolazione tossicodipendente.