

Gli outcome nella clinica delle dipendenze

FeDerSerD - Roma - 24, 25 e 26 ottobre 2018

Perché includere "Special population"
nei piani di eliminazione di epatite C

Dr. Liborio Martino Cammarata
Dipartimento Interaziendale
Patologia delle Dipendenze
AA.SS.LL. BI - NO - VC - VCO
REGIONE PIEMONTE

R.: Sono gruppi di pazienti che non hanno ricevuto risposte
adeguate al trattamento con i farmaci disponibili attualmente e alle
terapie in fase di sviluppo. Quali gruppi di popolazione e alle
terapie in fase di sviluppo per il virus dell'epatite C?

*... ci sono gruppi di pazienti che non rispondono bene ai
regimi terapeutici standard attualmente disponibili o in cui i
regimi terapeutici attuali sono controindicati. Tali popolazioni
includono pazienti:*

- afro-americani;*
- cirrotici;*
- con co-infezione da HIV e HCV;*
- post-trapiantati;*
- con disturbo psichiatrico*
- con malattia autoimmune;*
- con insufficienza renale in dialisi;*
- con anemia.*

Steven L. Flamm

Professor of Medicine and Surgery
Division of Hepatology at Northwestern University
Feinberg School of Medicine in Chicago, Illinois.

Esempi di queste popolazioni speciali e difficili da trattare nell'HCV includono pazienti con cirrosi compensata e scompensata, coinfezione da HIV / HCV, insufficienza renale avanzata, coloro che hanno subito un trapianto di fegato e quelli che sono immunosoppressi per ragioni diverse dal trapianto.

Le ragioni per cui sono state considerate speciali sono una miriade, tra cui ad es.:

- scarse risposte alla terapia;
- alto rischio di eventi avversi;
- gravi e potenziali interazioni farmaco-farmaco.

Tuttavia, se una qualsiasi di queste popolazioni di pazienti possa ancora essere considerata speciale è in discussione, in gran parte a causa dei progressi nelle terapie antivirali ad azione diretta.

"I promettenti tassi di risposta virologica con nuove combinazioni di DAA senza interferone hanno inaugurato una nuova era nel trattamento dei pazienti con infezione da HCV". "Sono stati osservati tassi di risposta prossimi al 100% in vari studi anche in popolazioni di pazienti che sono state tradizionalmente considerate difficili da curare"

Thomas Reiberger, MD, professore associato, divisione di gastroenterologia ed epatologia, Università di Medicina di Vienna, Austria.

Nonostante i recenti progressi nel trattamento e nella cura, i clinici e la comunità scientifica non dovrebbe accantonare la nozione di popolazioni speciali.

Sappiamo che "I tassi di risposta sono migliori". "Ma ciò non significa che le popolazioni speciali non esistano più."

Nancy S. Reau, MD, membro del consiglio direttivo della *HCV Next* Editorial , professore associato di medicina presso l'Università di Chicago.

- E' oramai risaputo che il fattore di rischio più importante per la trasmissione del virus dell'epatite C è legato **al consumo di sostanze** e in particolare all'uso endovenoso (**PWID**) e che i **serbatoi più importanti** sono perciò rappresentati dai **consumatori di sostanze** e dai **detenuti, senza dimenticare gli uomini che fanno sesso con altri uomini.**
- Sappiamo anche che **la lotta contro l'epatite C (HCV) è una lotta infinita.** "I trattamenti efficaci ora ci sono, ma paradossalmente, potrebbero aprire a scenari futuri preoccupanti: **persone** colpite dall'infezione, **trattate e guarite, hanno replicato comportamenti a rischio, reinfettandosi, contando sul fatto di avere oggi a disposizione una terapia antivirale altamente potente ed efficace per la cura della malattia"**

Rafael Esteban Mur, dell'Hospital universitario Valle Hebron and Ciberehd dell'Instituto Carlos III di Barcellona

- **Dati di una metanalisi, condotta su oltre 9 mila pazienti, rivelano che nell'arco di 5 anni il tasso di reinfezione da HCV si attesta al 15% in pazienti co-infetti da HIV e al 10% in chi fa uso di droghe.**
- **Si stima inoltre che tra 10 anni il 94% delle infezioni, sarà attribuibile a individui ad alto rischio di contagio, mentre nel 2015 pratiche sessuali non protette e tossicodipendenza hanno contribuito per più di un terzo all'incidenza delle infezioni.**
- **«Nonostante gli straordinari avanzamenti terapeutici, ottenuti negli ultimi anni, quello che emerge è che alla fine i problemi non si risolvono mai».**

Savino Bruno, professore straordinario di medicina interna – Humanitas - Università di Medicina di Rozzano - MI.

L'ampiezza del fenomeno, dovuta alla diffusione globale del Virus dell'Epatite C, il tasso di cronicità elevato e la sua progressione verso la cirrosi e il carcinoma epatocellulare, pongono **importanti problemi di sanità pubblica.**

Perciò, per particolari gruppi di popolazione maggiormente a rischio, si rendono sempre più necessari programmi di intervento che prevedano adeguate strategie di prevenzione, di controllo e di informazione continua sulle infezioni da HCV.

Negli U.S.A.

Popolazione di tossicodipendenti per via endovenosa

Le persone con **IVDU** hanno:

- **La più alta prevalenza** di infezione da HCV (80% - 90%)
- **La più alta incidenza** di nuove infezioni da HCV (10% - 20% all'anno).
- **Meno probabilità di ricevere la diagnosi e il trattamento** dell'infezione da HCV e l'uso attivo di droghe determina ripetute opportunità per la reinfezione da HCV.

Popolazione detenuta

L'infezione da HCV è comune tra i detenuti (15% - 41%) e questi siti diventano postazioni chiave per la loro identificazione.

Circa 1,3 milioni di detenuti sono attualmente infetti da HCV.

I fattori di rischio infettivo per epatite C sono molto elevati tra i detenuti ed includono:

- la storia del consumo di droghe iniettabili (18% dei detenuti);
- l'uso di droghe durante la detenzione (3% - 28%);
- comorbilità psichiatrica;
- promiscuità sessuale;
- coinfezione da HIV e HBV.

In Italia

Secondo Anna Maria Cattelan (Direttore OUC Malattie Infettive AOU Padova) “attualmente il problema riguardante l’epatite C è **far emergere il sommerso che interessa non solo le categorie a rischio che non sanno ancora di essere infette, ma anche le persone 'sane' che non sono consapevoli di avere l’infezione.** Si deve pensare di offrire il test di screening per HCV in più ambienti, sia intraospedalieri che extraospedalieri con l’obiettivo di catturare il maggiore numero di soggetti con HCV.

Il punto di vista di Felice Nava è il seguente: «**Includere special population (consumatori di sostanze e popolazione detenuta),** come ha fatto la Regione Veneto, **è un aspetto strategico** che permette di raggiungere l’obiettivo di eliminazione dell’HCV nella popolazione generale. Infatti, **i consumatori di sostanze rappresentano al momento il maggior serbatoio della malattia e le nuove infezioni**».

L'eradicazione completa è un obiettivo troppo ambizioso quando la si intende come scomparsa definitiva del virus dell'Epatite C.
«Sicuramente le prospettive sono molto valide per un controllo dell'infezione con riduzione di oltre il 90% della diffusione di questa infezione, sia in termini di incidenza che di prevalenza.»

L'OMS altresì auspica che ci siano programmi locali e decentrati di 'micro-eliminazione' che diventino veri e propri modelli da imitare. Per questi motivi l'approccio Veneto di 'micro-eliminazione' a livello regionale potrebbe essere un ottimo modello da esportare a livello nazionale».

Alfredo Alberti
Prof. Associato Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Clinica Medica 5 – Università degli Studi di Padova

«Oggi disponiamo di farmaci di 'terza generazione', farmaci pangenotipici che funzionano contro tutti i genotipi dell'Epatite C, che quindi permettono di curare con la stessa efficacia tutti i pazienti - Le loro caratteristiche sono innovative: sono farmaci di grande maneggevolezza perché non hanno effetti collaterali importanti, possono essere anche combinati con altri farmaci senza troppe interferenze; sono efficaci con brevissimi cicli di trattamento, di 8 o 12 settimane, eliminando definitivamente il virus nel 95-98% dei casi. Inoltre costano un decimo di quello che costavano all'inizio. Oggi questo approccio terapeutico 'più allargato' alla popolazione, indipendentemente dal grado di patologia raggiunto, permette di curare non più la malattia, ma l'infezione: **l'approccio non è più solo di salute individuale ('ti curo perché sei malato') ma anche di salute pubblica ('ti curo per non diffondere l'infezione')».**

Alfredo Alberti

Progetto "Eliminazione Epatite C in Veneto"

Nella Regione Veneto è attiva la piattaforma Web "Navigatore 2", che mette in rete "Territorio e Ospedale", affinché la presa in carico del paziente, da parte di tutti i protagonisti della cura (dai Ser.D, ai medici di medicina generale, ai centri specialistici, al carcere), possa essere più efficace e realmente integrata.

Rispetto alla prima piattaforma online "Navigatore", che collegava tra di loro solo i centri specialistici che trattavano soggetti con malattia di fegato, "**Navigatore 2**" offre a tutti i protagonisti della rete la possibilità di registrare il soggetto infetto su tale piattaforma e di adottare algoritmi e "comportamenti" standardizzati affinché ci sia per il paziente un accesso equo e omogeneo nelle diverse fasi della filiera di presa in carico, di trattamento e di follow up per gestire gli esiti a medio e lungo termine del paziente.

La Regione Veneto ha affiancato da subito al sistema di monitoraggio nazionale rappresentato dai Registri Aifa, il Registro Regionale Navigatore creato per censire i pazienti già valutati dai Centri e in attesa di trattamento.

Regione e Aziende Sanitarie, in stretta sinergia monitorano costantemente le informazioni contenute nel registro Navigatore e si adoperano per evitare ritardi ingiustificati dei trattamenti.

«Il nuovo programma di eliminazione dell'Epatite C prosegue nel solco tracciato, ma si spinge oltre per rilevare il sommerso (pazienti infetti non noti) nella popolazione generale e in due aree particolarmente a rischio, quali i tossicodipendenti e i carcerati».

Giovanna Scroccaro – Coordinatore regionale unico sul farmaco
Regione Veneto

RETE HCV SICILIA

Si tratta del primo dei registri regionali istituiti, nato prima dell'arrivo dei nuovi antivirali. Rappresenta un modello di monitoraggio decisamente proficuo e redditizio.

Il registro è gestito centralmente ma permette l'accesso e l'inserimento dei dati da parte delle Strutture autorizzate e non autorizzate e, dal 2017, possono accedere anche i MMG.

Un tale sistema informatizzato, a partecipazione allargata, garantisce analisi appropriate nei seguenti ambiti:

- ✓Epidemiologico
- ✓Appropriatezza diagnostica
- ✓Gestione delle terapia
- ✓Valutazione dei benefici clinici della terapia

Tale registro è molto prezioso perché permette di conoscere in tempo reale il numero dei pazienti HCV (+) da avviare al trattamento.

INFEZIONI SOMMERSE.

Nel mondo si stima che i malati di epatite C siano circa 71 milioni. Di questi, meno di 20 milioni hanno ottenuto una diagnosi, e ancor meno sono in terapia. Un aspetto fondamentale della lotta alla malattia sarà quindi quello di **far emergere i casi sommersi, per portare i nuovi farmaci ai pazienti inconsapevoli**, che altrimenti continuerebbero a rappresentare un serbatoio di nuove infezioni. “Per riuscirvi è fondamentale chiarire gli aspetti epidemiologici dell’infezione”: “Uno studio del 2015 svolto in cinque grande aree urbane italiane ci fornisce un quadro epidemiologico verosimile: si parla di una prevalenza intorno al 2,3% della popolazione, e un 20% dei malati che non sa di esserlo”. Una ricerca recente della Rete HCV Sicilia aiuta invece a studiare meglio la tipologia di pazienti: solo il 5% degli infetti esaminati dallo studio risultava di età inferiore ai 40 anni, mentre il 70% aveva più di 60 anni.

“I dati ci dicono che **uno screening di massa è inutile, quello che serve è un monitoraggio indirizzato alle popolazioni a rischio: presidi nei Ser.T. e nelle prigioni, ma anche campagne indirizzate ai soggetti che praticano rapporti sessuali a rischio, ai pazienti che devono sottoporsi a dialisi o trasfusioni frequenti. E per identificare questi pazienti è essenziale il coinvolgimento dei medici di base**”.

Salvatore Petta - Università di Palermo.

Eradicazione HCV.

A dettare l'agenda è l'OMS: il 28 maggio 2017 **tutti gli stati membri hanno deciso di appoggiare la strategia globale sulle epatiti virali**, che mira alla loro eliminazione entro il 2030. Per riuscirci il piano prevede di arrivare a ridurre del 90% i nuovi casi, di trattare l'80% dei pazienti e ridurre del 65% i decessi legati ai virus.

“Si tratta di un obiettivo realistico e lo dimostra il successo che abbiamo avuto con il vaiolo. E il fatto che in quel caso siano passati quasi due secoli dalla scoperta del primo vaccino dimostra che **per eradicare queste malattie servono un consenso e una strategia globale**”.

I nuovi farmaci sono estremamente efficaci, ma per essere utili devono raggiungere tutti i pazienti, perché nell'ottica dell'eradicazione i trattamenti sono anche una forma di prevenzione, che impedisce nuovi contagi. In questo senso è estremamente importante la recente apertura dei criteri prescrittivi effettuata in Italia, che ci porta tra i soli quattro paesi europei a somministrare le nuove terapie praticamente senza restrizioni. Ma anche così non è ancora abbastanza.

Jeffrey Lazarus, esperto di epatite C dell'Università di Copenaghen

27 luglio 2018 – Repubblica

Sono **quasi 146.000 i pazienti italiani trattati con i nuovi farmaci** ad azione antivirale diretta di seconda generazione (**DAAs**) per la cura dell'epatite C cronica. I **dati** sono stati **diffusi dall'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa)**, alla vigilia del World Hepatitis Day, la Giornata mondiale dell'epatite. **Nel nostro paese sono circa 350.000 i pazienti diagnosticati con Epatite C (HCV), ma esistono anche molte persone inconsapevoli di aver contratto il virus.** Nel 2017 l'Aifa ha ridefinito i criteri di trattamento per i pazienti. Sono 11 e permetteranno "di trattare tutti i pazienti per i quali è indicata e appropriata la terapia".

28 luglio 2018 – Giornata Mondiale dell'Epatite

La giornata mondiale dell'epatite è stata l'occasione per sensibilizzare le persone su questo tema. La Fondazione Villa Maraini e l'agenzia Nazionale per le tossicodipendenze della Croce Rossa Italiana, hanno lanciato la campagna "Evadere dalla C" per rendere le carceri italiane "Epatite C free". A questo proposito è **stata inviata una lettera al ministro della Salute Grillo e al ministro della Giustizia Bonafede per proporre di testare volontariamente tutti i detenuti e curare quelli risultati positivi.**

PROGETTO NELLE CARCERI

”Evadere dalla C” potrebbe rappresentare un **modello da replicare, dando al periodo detentivo un senso particolare di utilità per il detenuto-paziente ma anche per la popolazione tutta**, inserendosi nell'obiettivo governativo di eradicare in Italia l'Epatite C, con i nuovi farmaci a disposizione, infatti, è possibile guarire dal virus in modo definitivo”.

Massimo Barra , fondatore di Villa Maraini

Criticità su cui intervenire

- ◆ Rallentamento nell'accesso alle terapie
- ◆ Finitezza dello stanziamento triennale 2017-2019 (???)
- ◆ Insufficiente individuazione e presa in carico di pazienti mai giunti alle Strutture
- ◆ Mancato raggiungimento dell'obiettivo di trattamento per 80.000 paz/anno
- ◆ Mancanza di un registro epidemiologico unico in ambito nazionale (a parte il Registro di monitoraggio AIFA per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva e monitoraggio delle terapie erogate)
- ◆ Carenza di personale specificatamente dedicato
- ◆ Stanziamento di risorse specifiche aggiuntive per attività di LDR/RDD
- ◆ Acquisizione di test rapidi HCV su saliva

Conclusioni

Perché includere “Special population” nei piani di eradicazione dell’epatite C

Perché se i paz. non arriveranno ai centri autorizzati o non saranno presi in carico o non verranno costruiti specifici percorsi di aggancio dei pazienti, finalizzati al trattamento, non potremo far altro che assistere all’ulteriore **crescente diffusione dell’infezione** da virus HCV, **all’aggravamento del problema** e alla **generazione di ulteriori costi** per il SSN.

COSA OCCORRERA’ FARE:

- **Garantire le risorse e l’accesso alle cure delle popolazioni speciali, per centrare l’obiettivo eradicazione, aggredendo il grande serbatoio paz. con epatite C** (tra cui: Non noti, Tossicodipendenti e paz. Detenuti).
- **Riorganizzare le Reti** (attivandole ove non ancora esistenti) e **i percorsi di presa in carico, adeguandoli alla mole di lavoro prevista**
- **Formulare un unico PDTA a livello nazionale**, condiviso da tutte le Regioni, che miri ad una immediata presa in carico e trattamento dei paz. ancora non raggiunti, per soddisfare l’obiettivo di curare 80.000 paz./anno.



... come l'Araba Fenice
Là distanza tra ciò che è fattibile e
che vi sia ciascun lo dice
ciò che non lo è, prima di tutto è
ove sia nessun lo sa
una questione di volontà.
(Pietro Metastasio)