

🔍 Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

# Eradicazione possibile dell'epatite HCV negli utenti che afferiscono al Ser.D.: esperienza di collaborazione tra un Ser.D. della provincia di Foggia e l'U.O.C. Malattie Infettive Policlinico Riuniti di Foggia

Maria Rosaria Villani\*, Bruno Caccianotti<sup>o</sup>, Giovanni Barone\*\*, Matteo Giordano\*\*\*

## SUMMARY

■ *The eradication of HCV hepatitis in users belonging to Ser.D. should be encouraged not only with respect to the care of these patients but also for global health, today they represent the main reservoir of infection in industrialized countries. Field experiences and scientific evidence are trying to identify the essential elements in order to facilitate access to treatment for taking care of the consumer of substances with HCV. The use of the new drugs, the DAA (Direct-Acting Antivirals), able to cure more than 95% of people with chronic HCV infection, is certainly an encouraging element for the limited treatment time and for the few side effects, but the enrollment of consumers of substances is still difficult. In the Ser.D. of the province of Foggia, a collaboration is underway with the U.O.C. Infectious Diseases Policlinico Riuniti of Foggia.*

*The usefulness of this protocol lies in its ability to integrate the activities carried out within the Addiction Service with those of the Infectious Diseases Treatment Center, which is responsible for completing the initial diagnosis made by the Ser.D, prescribing patients specific therapy. The Ser.D. is responsible for the complete virological screening, the diagnosis of liver disease activity, the monitoring through laboratory tests during therapy as well as the supervision of the assumption of the therapy entrusted.*

*The experience carried out so far has led to the following results: the activity of the addictive disease did not represent a factor of non-adherence to the treatment nor of non-inclusion in the treatment itself; the employees in the service who tested positive for Ab-HCV and with positive HCV-RNA are all addicted to drugs with active or previous use by injection, even the two positive alcoholics were both former drug abusers; the side effects recorded were not such as to determine the interruption of the antiviral treatment in progress, except for a patient in whom psoriasis emerged and, in any case, those recorded are related to therapy with interferon and ribavirin; the stay in the service represents a protective factor not only for the treatment of addiction but also for the treatment of diseases related to addiction, in fact as many as 72.3% of those who did not take the HCV-RNA had stopped treatment for the addiction treatment; the percentage lost during treatment was 3.7%; compared to the pathology of addiction, 16.7% showed disease activity with positivity to drugs, but this was neither a reason for exclusion nor for interruption of antiviral therapy. The follow-up as of May 31, 2021, post SVR-12, was characterized by no recurrence or reinfection. ■*

**Keywords:** HCV, Drug abuser, DAA (Direct-Acting Antivirals), SVR-12 (Sustained viral response to 12 weeks).

**Parole chiave:** HCV, Tossicodipendente, DAA (antivirale ad azione diretta), SVR-12 (risposta virologica sostenuta a 12 settimane).

Available online: 30/12/2021

\* Medico gastroenterologo e psichiatra, Ser.D San Giovanni Rotondo (FG).

<sup>o</sup> Medico infettivologo, Malattie Infettive Policlinico Riuniti di Foggia.

\*\* Medico Responsabile U.O.S. a valenza dipartimentale Ser.D. San Giovanni Rotondo (FG).

\*\*\* Medico psichiatra, Direttore del Dipartimento delle Dipendenze Patologiche dell'ASL di Foggia.

## Introduzione

### Epidemiologia

In Europa, circa 14 milioni di persone risultano ancora cronicamente infette da HCV (1). Secondo i dati dell'Eurostat, l'Italia si colloca al primo posto per il tasso più alto di mortalità per epa-

titi virali tra gli Stati membri dell'UE, con 40 morti per epatite virale per milione di abitanti (2). I dati dell'OMS riportano che, a livello mondiale, meno del 5% delle persone con infezione cronica virale è a conoscenza del proprio stato. In circa l'80% delle persone, infatti, l'infezione decorre in maniera asintomatica però, di questi, circa il 60-80% sviluppa un'infezione cronica (3) con conseguente evoluzione verso la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma (HCC). Fra le diverse strategie messe in evidenza dall'OMS per l'emersione del sommerso, è sottolineata l'importanza dello screening (4) a tutti i soggetti a rischio, inclusi tutti gli adulti nati tra il 1945 ed il 1964 (cosiddetti *baby boomer*), le persone che fanno uso di droghe sia iniettive che intranasali, i soggetti che hanno ricevuto trasfusioni di sangue, emoderivati o donazioni di organi prima degli anni '90, i detenuti. Dell'importanza dello screening ne ha parlato a marzo del 2020 Loreta Kondili del Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, la quale ribadisce che lo screening deve riguardare persone che riportano seri fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione quali: uso attuale di stupefacenti oppure la popolazione carceraria o ancora i migranti da paesi ad alta prevalenza di HCV, sono individui sui quali deve essere applicata la strategia "testare e trattare" piuttosto che quella del testare per coorti di nascita. I PWID (People Who Inject Drugs), cioè le persone che fanno uso di droghe iniettive, rappresentano la maggioranza (fino al 90%) dei nuovi casi di HCV nei paesi sviluppati. Pur considerati soggetti difficili da trattare, i PWID hanno dimostrato di ottenere gli stessi risultati di risposta virologica sostenuta (SVR) del resto della popolazione arruolata negli studi clinici (5). I soggetti consumatori di sostanze HCV positivi in Italia eleggibili per il trattamento sarebbero circa 300.000 (6). Dalla relazione annuale del Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia del 2019, nei Ser.D. sono stati 25.274 gli assistiti testati per HCV, pari al 20,1% del totale degli utenti in trattamento. L'8,5% dei trattati (10.692 soggetti) è risultato positivo, con una sostanziale variabilità territoriale: la proporzione di utenti positivi per HCV è compresa tra 0% e 33,3% rilevati rispettivamente nelle regioni Molise ed Emilia Romagna. Nel complesso, tra i soggetti testati il 4,3% è risultato HIV positivo, l'1,9% HBV positivo e il 42,3% HCV positivo, con la suddetta variabilità interregionale (7). L'altra popolazione da "testare per trattare" è costituita dai detenuti, molti dei quali tossicodipendenti, che hanno una prevalenza significativamente più alta di infezione da HCV rispetto alla popolazione generale. Dato il loro comportamento ad alto rischio, rappresentano anche loro un serbatoio di infezione da HCV per l'intera comunità. Nello studio di Pontali et al, apparso sull'*Int J Drug Policy* del 2018 (8), sono state valutate le persone con infezione da HCV detenute in 25 carceri italiane e che hanno iniziato il trattamento con antivirali ad azione diretta (DAA, di cui 83,1% regimi a base di sofosbuvir.). Sono stati trattati con DAA, 142 persone, di cui il 76,1% cirrotici. La percentuale di completamento del trattamento è stata del 94,4%. SVR 12 è stato raggiunto nel 90,8% (8).

### Fattori di rischio

Ormai è acclarato che l'uso di droghe rappresenti la principale fonte di infezione da HCV e, altrettanto chiari e definiti sono i fattori correlati all'acquisizione dell'infezione da HCV in tale popolazione. In una review e metanalisi pubblicata nel 2019 su

*Int J Environ Res Public Health* (9), sono stati raccolti 49 studi di pazienti con infezione da HCV e non. I maggiori fattori di rischio per l'acquisizione di infezione HCV per i tossicodipendenti sono: uso di droghe per via parenterale, condivisione di aghi e siringhe, durata del consumo di droghe > 5 anni e disoccupazione. Tali risultati hanno indicato che oltre al trattamento di mantenimento con metadone, la distribuzione di aghi e siringhe sterili, sono importanti per ridurre i comportamenti rischiosi e conseguentemente il rischio di acquisire infezione da HCV (9). Altri due studi italiani già pubblicati nel 2012 e nel 2018 hanno confermato, seppur con qualche differenza, tale risultato. Lo studio del 2018 pubblicato su *J Urban Health* (10) è uno studio prospettico di coorte condotto tra dipendenti da sostanze stupefacenti che frequentavano 17 Ser.D. di aree urbane. Sono stati seguiti prospetticamente 284 dipendenti da sostanze stupefacenti non infetti da HCV, sottoponendoli a test per anticorpi anti-HCV e a HCV-RNA ogni 6 mesi. L'incidenza complessiva di HCV è stata di 5,83/100 anni-persona a rischio, tale incidenza non differiva in modo significativo a seconda delle caratteristiche socio-demografiche dei partecipanti o del grado di urbanizzazione delle città coinvolte nello studio. La sierconversione anti-HCV è risultata associata in modo indipendente alla condivisione delle attrezzature per la preparazione delle sostanze stupefacenti, all'utilizzo per via endovenosa delle sostanze e all'aver un partner sessuale HCV positivo. Contrariamente agli altri studi, aver in corso una terapia sostitutiva agonista sembra mancare di efficacia nel ridurre l'incidenza di acquisire l'infezione HCV (10). Un precedente studio del 2012 aveva determinato la prevalenza e le caratteristiche dell'infezione da HCV in un campione di 543 tossicodipendenti provenienti da 25 Ser.D italiani, monitorandoli per 6 mesi. La prevalenza di Ab-HCV era del 63,9%. HCV-RNA positività è stato del 68,3%. Il più forte predittore indipendente della probabilità di contrarre un'infezione da HCV è: la condivisione dell'ago. Solo però il 19,3% dei soggetti ha ricevuto un trattamento antivirale per l'HCV (11).

### Motivi di non trattamento dei PWID ( People Who Inject Drugs, cioè le persone che fanno uso di droghe iniettive)

Nonostante abbiamo diversi dati di letteratura e di esperienza sull'incidenza dell'infezione da HCV nei dipendenti da sostanze, nonché sulla reale possibilità di poterli trattare alla stessa stregua dei non dipendenti, una bassa percentuale vi accedono. I motivi di ciò sono stati lungamente studiati e il non superamento delle difficoltà, sicuramente impedirà il raggiungimento degli obiettivi dell'OMS da perseguire entro il 2030 che includono: la riduzione delle nuove infezioni da HCV dell'80% e dei decessi da HCV del 65%, l'aumento delle diagnosi di HCV da <5% a 90%, il numero di persone idonee che ricevono il trattamento da HCV da <1% a 80%. Per questo obiettivo l'OMS non può prescindere dall'attenzione verso i PWID, visto che rappresentano il principale serbatoio dell'infezione HCV nei paesi industrializzati. A tutt'oggi l'eliminazione dell'HCV tra PWID è auspicabile ma ancora lontana per vari motivi (12). Si è sempre sostenuto che i soggetti che si iniettano droghe (PWID) presentano una scarsa aderenza ai trattamenti. Molti studi hanno però dimostrato che tale criticità può essere superata adottando degli stratagemmi, come quello adottato nello studio pubblicato nel

2019 su *Ann Intern Med* (13) in cui si sono valutati modelli di cura per promuovere l'aderenza e la risposta virologica sostenuta (SVR) nell'era dei DAA. La suddivisione in tre gruppi dei soggetti dipendenti da oppiacei in trattamento con farmaco sostitutivo (due gruppi in cui c'era la somministrazione nel Ser.D. del farmaco antivirale ed un gruppo in cui c'era l'autosomministrazione dell'antivirale) ha dimostrato che l'aderenza complessiva era maggiore tra i partecipanti assegnati in modo casuale al gruppo in cui c'era un controllo nella somministrazione, pari al 86% rispetto a quelli assegnati al gruppo che si autosomministrava il farmaco, pari al 75%. La SVR complessiva è stata del 94% (CI, dall'89% al 97%), con un tasso di SVR del 98% nel gruppo dei soggetti a cui si somministrava direttamente l'antivirale nel Ser.D. Tale studio ha messo sicuramente l'accento sul fatto che la terapia antivirale somministrata nello stesso luogo di cura della dipendenza è stata associata a una maggiore aderenza rispetto alla terapia antivirale che i soggetti si autosomministravano a casa (13).

Precedentemente uno studio comparso nel *Clin Infect Dis*. 2016 (14) relativa all'analisi post hoc dei dati degli studi clinici ASTRAL ha valutato l'aderenza, la risposta virologica sostenuta (SVR) e la sicurezza di DAA (sofosbuvir/velpatasvir) nelle persone dipendenti da oppiacei in trattamento con farmaci sostitutivi (metadone o buprenorfina/naloxone). In tale studio sono stati inclusi pazienti tossicologicamente stabili ed in terapia sostitutiva, mentre sono stati esclusi quelli con un uso attivo di sostanze stupefacenti. Dei 1035 pazienti arruolati e trattati con sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane, 51 (5%) erano dipendenti da oppiacei in terapia sostitutiva agonista (67% metadone, 33% buprenorfina). La percentuale di partecipanti che hanno completato la terapia anti-HCV è stata del 95% tra i dipendenti da oppiacei rispetto al 99,7% tra coloro che non erano dipendenti da oppiacei ( $P = .02$ ). La percentuale di partecipanti con  $\geq 90\%$  di aderenza alla terapia è stata del 90% tra i dipendenti da oppiacei rispetto al 96% tra quelli che non erano dipendenti ( $P = .06$ ). La percentuale di partecipanti con SVR12 tra dipendenti da oppiacei (96%; 95% CI, 87%, > 99%; 49/51) era simile a quelli che non dipendevano (98%; 95% CI, 97%, 99%; 966/984;  $P = 0,26$ ). La proporzione di eventi avversi (86% vs 79%;  $P = .29$ ) era simile tra i dipendenti da oppiacei e quelli non dipendenti. Non ci sono stati casi di reinfezione da HCV nelle 24 settimane successive alla fine del trattamento tra i partecipanti dipendenti da sostanze in terapia sostitutiva agonista. Questa analisi post hoc dimostra che non vi è alcuna differenza significativa nella SVR12 della terapia con sofosbuvir/velpatasvir tra le persone dipendenti da oppiacei e non dipendenti. Questo studio presenta dei limiti, non è stato eseguito uno screening tossicologico urinario durante o dopo la terapia, i consumatori attivi di droghe sono stati esclusi, la dimensione del campione e la durata del follow-up in questo studio erano limitate. I risultati comparabili di SVR12 in questa analisi post hoc sono coerenti con i dati precedenti della terapia per l'HCV a base di interferone (15, 16) e della terapia DAA senza interferone per l'HCV G1 tra le persone che ricevono terapia sostitutiva agonista (17, 18). Una caratteristica importante di quest'ultimo studio è che l'SVR12 era del 96% tra le persone dipendenti da oppiacei in terapia sostitutiva agonista con HCV genotipo G3, rispetto a tutti gli studi sulla terapia DAA tra le persone che ricevono terapia sostitutiva agonista che erano limitati alle persone con HCV con genotipo G1, G4 o G6. Ciò è incoraggiante, dato che una percentuale considerevole di persone che ricevono terapia sostitutiva agonista è infettata dal genotipo G3 a livello globale (19).

Uno studio retrospettivo del 2020 comparso sulla rivista *Ann Gastroenterol*. (20) ha valutato 174 PWID con epatite cronica C che hanno fatto terapia DAA. L'età media dei pazienti era di  $48 \pm 9,2$  anni e 91/174 (52,3%) stavano facendo trattamento sostitutivo agonista. I pazienti che non sono tornati per la rivalutazione sono stati considerati persi al follow-up (LTFU). 82,8% dei pazienti hanno completato la terapia e si sono presentati per il test SVR12, 4,6% non hanno completato il trattamento e 12,6% erano LTFU. La SVR12 complessiva è stata del 79,9% (139/174). Per quelli con un test SVR12 disponibile, il tasso di risposta ha raggiunto il 96,5% (139/144). L'analisi di regressione non ha indicato alcuna associazione significativa tra le caratteristiche del paziente e SVR12. L'età <45 anni e il genotipo 3 erano predittori indipendenti di LTFU. Tale studio ancora una volta conferma che il trattamento dell'HCV da parte di epatologi e specialisti della dipendenza è fattibile, efficace e sicuro. Tuttavia, poiché il 12% dei pazienti sono persi al follow-up (LTFU), ciò dimostra ancora una volta che deve essere posta maggiore attenzione sugli interventi che garantiscono il follow-up per i test SVR e l'assistenza generale (20).

Anche dati recenti pubblicati di una importante metanalisi (21) ci dicono che le discontinuazioni e le risposte alla terapia sono simili nei pazienti tossicodipendenti in terapia sostitutiva, nei PWID e in controlli senza storia di tossicodipendenza.

Un recente studio pubblicato su *Drug Alcohol Rev Actions* 2019 (22) per identificare le principali barriere nei PWID al trattamento dell'HCV, hanno esaminato questa volta i professionisti che lavorano nei Ser.D. L'indagine è stata condotta in due fasi e ha coinvolto il 30,3% dei Ser.D. operanti in Italia. I professionisti Ser.D. hanno completato un questionario mirato per identificare le barriere nei servizi Ser.D. nella gestione dell'HCV: screening, riferimento, trattamento e riduzione del danno. Dai questionari utilizzati in tale studio sono emerse: una mancanza di accordo tra i medici sulle barriere all'assistenza sanitaria; per quel che riguarda gli ostacoli all'erogazione di servizi Ser.D. specifici, le ragioni principali per il trattamento di <50% dei pazienti sono stati identificati nella carenza di personale medico e infermieristico, nelle questioni tecniche, nelle questioni economiche e logistiche. Il trattamento per l'HCV rimane fuori dalla portata di molti PWID che frequentano un centro di trattamento della droga in Italia. Per raggiungere l'obiettivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è necessario aumentare il supporto economico, tecnico e del personale nei centri di cura utilizzando i protocolli e l'assistenza sanitaria universale già in atto (22).

In considerazione dell'appello del WHO per eradicare l'epatite C nel mondo entro il 2030, emerge la necessità di trattare tutti i tossicodipendenti attivi o in terapia sostitutiva e, attualmente, l'unico modo per intercettare questa popolazione è quello di lavorare con i Ser.D. e con le comunità di recupero. Ma quale strategia attuare?

Tale lavoro riporta l'esperienza di una collaborazione tra un servizio ambulatoriale di cura delle dipendenze Ser.D. di San Giovanni Rotondo (Foggia) e U.O.C. Malattie Infettive Policlinico Riuniti di Foggia.

## Metodi

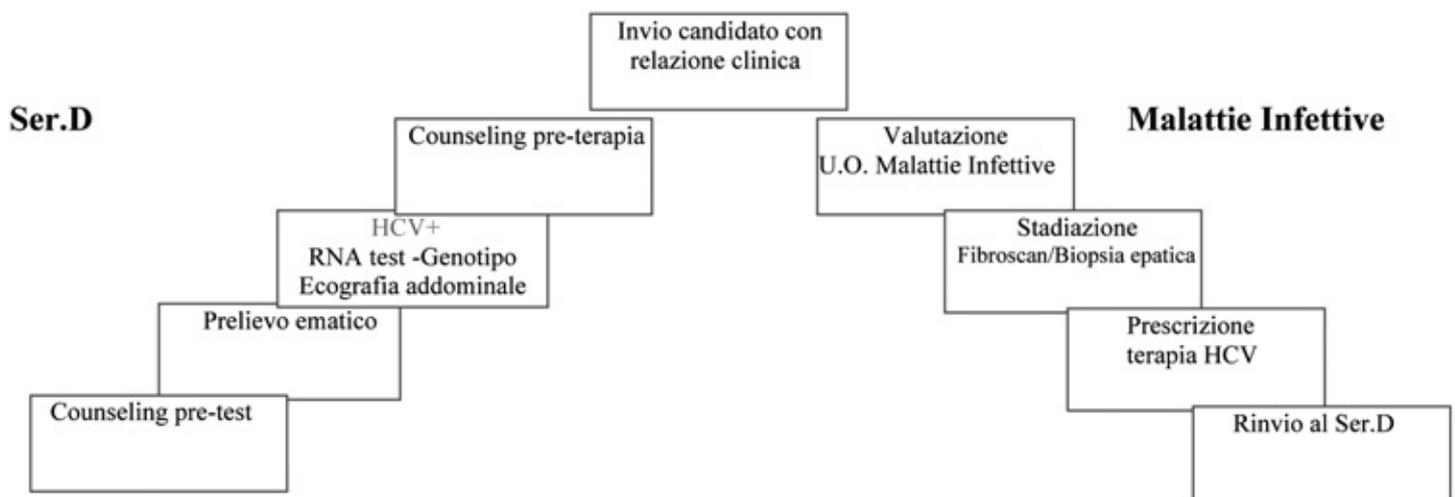
Dal 2008 a tutt'oggi sono stati inclusi nello studio tutti coloro che hanno dato il consenso a ricevere il trattamento antivirale HCV. Il consenso ad essere trattati era ed è l'unico requisito

richiesto per essere eleggibile al trattamento. Raccolto il consenso informato, si procede al counseling pre-test, effettuato dal medico del Ser.D. Lo screening virologico viene effettuato a tutti i nuovi casi ed ai rientri che accedono al Ser.D.; tale screening è obbligatorio, salvo diniego scritto e, prevede la ricerca di Ab-HCV, antigeni e anticorpi HBV, Ab-HAV, Ab-HIV, sifilide, test DDP, oltre che un esame ematochimico di base. Alla positività anticorpale HCV, seguirà la determinazione dell'attività di malattia tramite HCV-RNA quantitativo real time in PCR e la caratterizzazione del genotipo HCV. La stadiazione si conclude con una ecografia addome superiore. Tutta questa procedura viene effettuata presso i laboratori di riferimento del Ser.D i cui locali sono contigui al Servizio. Successivamente a tale screening, seguirà la restituzione dei risultati emersi dallo screening e il counseling pre-trattamento, sempre da parte del medico del Ser.D. Se l'utente accetta il trattamento antivirale, accompagnato da una relazione clinica, sarà inviato presso U.O.C. Malattie Infettive Policlinico Riuniti di Foggia per essere preso in carico e

avviato se necessario ad ulteriori indagini (fibrosan/biopsia epatica) prima della prescrizione dei farmaci antivirali.

Il monitoraggio durante la terapia antivirale è stata diverso durante gli anni ed è consistito in era pre-DAA nella somministrazione al servizio della terapia interferonica da parte del personale infermieristico, nella prescrizione ed effettuazione del prelievo ematico durante la terapia, nell'invio per via telematica dei referti presso U.O.C. Malattie Infettive; in era DAA, il monitoraggio è consistito nella prescrizione ed effettuazione degli esami ematochimici; la terapia antivirale orale era consegnata mensilmente all'utente che si recava presso il centro di cura Malattie infettive. Per entrambi i regimi terapeutici la terapia orale antivirale è stata assunta autonomamente dai pazienti, mentre la terapia intramuscolare del Peg-Interferone veniva effettuata dagli infermieri del Ser.D.

Durante l'intera terapia antivirale sono stati effettuati controlli clinici e tossicologici con esame urinari tossicologici e visite mediche.



## Caratteristiche dei partecipanti allo studio

N. di utenti che sono stati presi in carico e rimasti in carico per almeno 3 mesi dal gennaio 2008 al 30 luglio 2020: **240**.

Genere di dipendenza nei 240 utenti presi in carico per il trattamento: 3 nicotina; 26 gioco d'azzardo; 72 alcol; 139 sostanze stupefacenti.

N. di utenti che ha effettuato lo screening virologico: **206** (86%); N. di utenti che si è rifiutato di effettuare lo screening: **34** (14%); N. di utenti a cui è stata diagnosticata una **positività Ab-HCV** è stato: **52** (25,3%), di cui 7 affetti da dipendenza alcolica, di cui due ex drug abuser, 45 affetti da dipendenza da sostanze stupefacenti.

N. di utenti a cui è stata diagnosticata una **negatività Ab-HCV** è stato: **154** (74,7%), di cui 65 affetti da dipendenza alcolica, 19 affetti da gioco d'azzardo, 3 affetti da dipendenza da nicotina, 67 affetti da dipendenza da sostanze stupefacenti.

Di questi 52 con **positività Ab-HCV**, hanno effettuato l'HCV-RNA quantitativo: **34** (65,4%), di cui 2 (5,9%) sono risultati negativi, espressione questa di una clearance spontanea.

Di questi 52 con **positività Ab-HCV**, non hanno effettuato l'HCV-RNA quantitativo: **18** (34,6%); rispetto al trattamento per la dipendenza: n. 3 alcoldipendenti, hanno interrotto il trattamento; n. 15 tossicodipendenti di cui 1 dimesso, 4 ancora è in corso il trattamento e 10 interruzioni. Quindi il 72,3% di coloro che non hanno fatto il prelievo HCV-RNA aveva interrotto il trattamento per la cura della dipendenza.

Di coloro (**32**) a cui è stata fatta una diagnosi di attività di malattia la stadiazione attraverso Ecografia/fibrosan/biopsia epatica (quest'ultima molto limitata, in solo 2 pazienti) ha dato:

- N. di utenti con epatopatia cronica: **25**.
- N. di utenti con epatopatia evoluta: **7**.

Il genotipo HCV: 24 utenti G3, 8 utenti G1A.

N. di utenti a cui è stata fatta una diagnosi e stadiazione di malattia HCV è stato: **32**, di questi hanno dato il consenso al trattamento antivirale **24**.

		Scree-	Scree+	Ab-HCV-	Ab-HCV+	No screening HCV-RNA	Sì screening HCV-RNA	Terapia no	Terapia sì
Utenti T	<b>240</b>	34	206	154	52	18	34	8	24
nicotina	3	1	2	2	0				
GAP	26	7	19	19	0				
Alcol	72	2	70	63	7	3	4	2	2
TD	139	22	117	72	45	15	30*	6	22

Legenda: \* dei 30 pazienti che hanno fatto l'HCV-RNA quantitativo, 28 sono risultati positivi e 2 sono risultati negativi, espressione questa ultima di una clearance spontanea.

*Tipo di utenti che si sono sottoposti a trattamento antivirale:*

N. di utenti con farmaco Metadone: **9**.

N. di utenti con farmaco Buprenorfina: **5**.

N. di utenti senza terapia agonista oppioide: **8**.

N. di utenti con terapia con Alcover: **2** (entrambi ex tossicodipendenti).

**I CICLI** di terapia effettuati per il trattamento dell'epatopatia HCV sono stati:

#### **Peg-Interferone + Ribavirina:**

- **15 naive;**

Dei pazienti che hanno fatto tale ciclo di terapia si sono registrati: 1 sospensione volontaria, 1 sospensione per insorgenza di effetti collaterali (comparsa di psoriasi); 13 hanno concluso il ciclo terapeutico, con SVR-12 del 100%, il follow-up aggiornato al 31-05-2021 è rimasto invariato.

#### **DDA:**

- **9 naive;**

- 3 ritrattati, di cui 2 che avevano fatto precedentemente terapia con Peg IFN/ Ribavirina + 1 Relapser precedente terapia con DAA).

Dei pazienti che hanno fatto tale ciclo di terapia si è registrato solo 1 Relapser; 11 hanno concluso il ciclo terapeutico, con SVR-12 del 100%, il follow-up aggiornato al 31-05-2021 è rimasto invariato.

I principali effetti collaterali registrati sono stati con lo schema Peg IFN + Ribavirina e sono: – calo ponderale, – anemizzazione; – deflessione del tono dell'umore, ma che non ha necessitato di terapia antidepressiva; – comparsa di psoriasi; – leucopenia importante che ha richiesto l'utilizzo dei fattori di crescita. Nessuno effetto collaterale si è registrato con lo schema DDA.

Durante tutto il periodo di terapia antivirale gli utenti hanno effettuato i controlli clinici e tossicologici per la ricerca dei metaboliti urinari di oppio, cocaina, benzodiazepine, THC, amfetamine. Dei 24 utenti che avevano accettato la terapia antivirale 4 (16,7%) presentavano attività di malattia di dipendenza che è proseguita durante l'intero ciclo.

## **Risultati**

L'attività della malattia della dipendenza non ha rappresentato un fattore di non aderenza al trattamento, avendo avuto una sola sospensione volontaria, né di non inclusione al trattamento stesso; il numero di utenti a cui è stata diagnosticata una positività

Ab-HCV è stato di 52 (25,3%), di cui 7 affetti da dipendenza alcolica, due ex drug abuser e 45 affetti da dipendenza da sostanze stupefacenti; dei 52 positivi Ab-HCV, hanno effettuato l'HCV-RNA quantitativo 34 (65,4%), di cui 2 (5,9%) sono risultati negativi, espressione questa di una clearance spontanea; quelli risultati positivi all'HCV-RNA erano tutti dipendenti da sostanze stupefacenti con uso attivo o pregresso per via iniettiva, anche i due alcolisti positivi erano entrambi ex drug abuser; di coloro (32) a cui è stata fatta una diagnosi di attività di malattia anche attraverso Ecografia-fibroscan/biopsia epatica (quest'ultima molto limitata, in solo 2 pazienti), 25 hanno presentato una epatopatia cronica e 7 una epatopatia evoluta; il genotipo HCV era per 24 utenti G3; 8 utenti G1A.

Tra gli utenti sottoposti a trattamento antivirale HCV: 9 erano in trattamento con farmaco Metadone; 5 con farmaco Buprenorfina/naloxone; 2 con farmaco Alcover; 8 non avevano alcuna terapia. 24 utenti naive hanno poi accettato il trattamento antivirale. I cicli di terapia effettuati per il trattamento dell'epatopatia HCV sono stati: 15 Peg-Interferone + Ribavirina; 12 DDA (9 naive e 3 ritrattamenti di cui 2 avevano fatto la terapia Peg-IFN e Riba, ed un Relapser a precedente ciclo DDA); la % di SVR-12 tra coloro che hanno completato il ciclo è stata del 100%. Gli effetti collaterali registrati non sono risultati tali da determinare l'interruzione del trattamento antivirale, eccetto per un paziente in cui è emersa una psoriasi e, comunque, quelli registrati sono legati alla terapia con interferone e ribavirina, mentre nessuno effetto collaterale è stato segnalato con il ciclo DAA. Rispetto alla patologia della dipendenza il 16,7% presentavano attività di malattia con positività alle sostanze stupefacenti, ma ciò non ha costituito né motivo di esclusione né d'interruzione della terapia antivirale. Il follow-up al 31 maggio 2021, post SVR-12, è stato caratterizzato da nessuna recidiva né reinfezione. Il trattenimento in servizio rappresenta un elemento di cura della patologia della dipendenza ma anche una opportunità per il completamento diagnostico e terapeutico delle patologie correlate alla dipendenza, infatti il 72,3% di coloro che non hanno fatto il prelievo HCV-RNA aveva interrotto il trattamento per la cura della dipendenza.

## **Discussione**

La presa in carico nei Ser.D. della persona deve avere non solo come obiettivo primario la diagnosi e cura della dipendenza ma anche la diagnosi e cura delle patologie correlate alla dipendenza, tra cui l'infezione da HCV. L'eradicazione dell'infezione da HCV negli utenti che afferiscono ai Ser.D. dovrebbe essere incoraggiata non solo per la cura di tali pazienti ma anche per la salute globale, rappresentando oggi tali utenti il principale serbatoio di infezione nei paesi industrializzati. Senza un interven-

to diretto su tali utenti sarà difficile raggiungere nel 2030 l'obiettivo di eradicazione dell'infezione da HCV nel mondo, come prefissato dall'OMS. Ma se pure sono da considerare meritevoli gli sforzi di testare il più possibile tali utenti, il testare soltanto non è sufficiente se a questo non seguirà un trattamento antivirale. L'esperienza diretta ed i dati della letteratura scientifica hanno ormai evidenziato che l'uso di droghe per via parenterale, la condivisione di aghi e siringhe (9-11), la durata del consumo di droghe > 5 anni, il trattamento con farmaci agonisti oppiacei (9), l'avere un partner sessuale HCV positivo (10), sono i fattori che favoriscono l'acquisizione dell'infezione da HCV in tale popolazione. Rispetto ai motivi di non trattamento, si è sempre sostenuto "a priori" che i soggetti affetti da dipendenza presentassero una scarsa aderenza ai trattamenti. Una importante meta-analisi (21) ci dice che le discontinuazioni e le risposte alla terapia sono simili nei pazienti tossicodipendenti in terapia sostitutiva, nei tossicodipendenti e in controlli senza storia di tossicodipendenza. Ma più di non aderenza sarebbe opportuno parlare di non inizio di trattamento antivirale, perchè le strategie per poter superare l'eventuale non aderenza sono state indagate, come quella di somministrare al servizio i farmaci. Per ultimo, ma non ultimo d'importanza, è la mancanza di accordo tra i medici sulle barriere all'assistenza sanitaria. Per quel che riguarda gli ostacoli all'erogazione di servizi Ser.D. specifici, le ragioni principali per il trattamento di < 50% dei pazienti sono stati identificati nella carenza di personale medico e infermieristico, nelle questioni tecniche, nelle questioni economiche e logistiche (22). Una strada possibile per aumentare l'accesso alle cure per i dipendenti sarebbe quella di aprire la strada al decentramento di trattamento (ambiente extra-ospedaliero) (23). Del resto le case circondariali hanno degli specialisti spesso infettivologi e/o gastroenterologi che già sono accreditati per la prescrizione dei DAA, e tale modalità potrebbe essere estesa anche all'interno dei Ser.D. Questa seppur limitata (per casi) esperienza di collaborazione, nata dalla volontà di "testare per trattare", ha nuovamente confermato da una parte che l'integrazione con i centri di Infettivologia di riferimento è importante, ma dall'altro che il Ser.D. deve essere il luogo preferenziale dove attuare oltre lo screening virologico ma anche l'osservazione diretta dei pazienti durante il trattamento antivirale, avendo come unico criterio d'inclusione la volontà da parte degli utenti ad essere trattati, indipendentemente dalla gravità della loro dipendenza.

## Bibliografia

- (1) World Health Organization (20189). Hepatitis C in the WHO European Region. Fact sheet - July.
- (2) Eurostat. EU hepatitis death rate stable (2018). Accessed at: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20180728-1?inheritRedirect=true&redirect=%2Fnews%2Fwhats-new>.
- (3) World Health Organization (2017a). Global hepatitis report, 2017. Accessed at: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c).
- (4) World Health Organization (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization, 2016. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Update version April 2016. Guidelines. Accessed.
- (5) Grebely J., Jacobson I.M., Kayali Z., Verna E.C., Shiffman M.L., Hyland R.H., Stamm L.M., Huang K.C., Brainard D.M., McHutchison J.C., Pol S., Chung R.T., Bernstein D.E., Dore G. (2017). SOF/VEL/VOX for 8 or 12 weeks is well tolerated and results in high SVR 12 rates in patients receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol*, 66: S513-S514. DOI: 10.1016/s0168-8278(17)31429-0.
- (6) Gardini I., Bartoli M., Conforti M., Mennini F.S., Marcellusi A., Lanati E. (2016). HCV-estimation of the number of diagnosed patients eligible to the new anti-HCV therapies in Italy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 20 (1 Suppl.): 7-10. DOI: 10.1016/j.jval.2016.09.948.
- (7) Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia; anno 2019 (dati 2018).
- (8) Poti E., Fiore V., Ialungo A.M., Ranieri R., Mollaretti O., Barbarini G., Marri D., Prestileo T., Dell'Isola S., Rastrelli E., Leo G., Starmini G., Babudieri S., Madeddu G., Gruppo Infettivologi Penitenziari (2018). Treatment with direct-acting antivirals in a multicenter cohort of HCV-infected inmates in Italy. *Int J Drug Policy*, Sep, 59: 50-53. DOI: 10.1016/j.drugpo.2018.06.017.
- (9) Zhou B., Feng Cai G., Kun Lv H., Fei Xu S., Ting Wang Z., Gang Jiang Z., Gao Hu C., Di Chen Y. (2019). Factors Correlating to the Development of Hepatitis C Virus Infection among Drug Users – Findings from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, Jul, 16(13): 2345. DOI: 10.3390/ijerph16132345.
- (10) Spada E., Rezza G., Garbuglia A.R. and The Collaborative Study Group (2018). Incidence and Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection among Illicit Drug Users in Italy. *J Urban Health*, Feb, 95(1): 99-110. DOI: 10.1007/s11524-017-0207-5.
- (11) Stroffolini T., D'Egidio P.F. et al. (2012). Hepatitis C virus infection among drug addicts in Italy. *J Med Virol*, Oct, 84(10): 1608-12.
- (12) Grebely J., Dore G.J., Morin S., Rockstroh J.K., Klein M.B. (2017). Elimination of HCV as a public health concern among people who inject drugs by 2030 – What will it take to get there? *Int AIDS Soc.*, 20(1): 22146. DOI: 10.7448/ias.20.1.22146.
- (13) Akiyama M.J., Norton B.L., Arnsten J.H., Agyemang L., Heo M., Litwin A.H. (2019). Intensive Models of Hepatitis C Care for People Who Inject Drugs Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*, May 7, 170(9): 594-603. DOI: 10.7326/m18-1715.
- (14) Grebely J., Dore G.J., Zeuzem S., Aspinall R.J., Fox R., Han L., McNally J., Osinusi A., Brainard D.M., Subramanian G.M., Natha M., Foster G.R., Mangia A., Sulkowski M., Feld J.J. (2016). Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clin Infect Dis.*, Dec 1, 63(11): 1479-1481. DOI: 10.1093/cid/ciw579.
- (15) Dimova R.B., Zeremski M., Jacobson I.M., Hagan H., Des Jarlais D.C., Talal A.H. (2013). Determinants of hepatitis C virus treatment completion and efficacy in drug users assessed by meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 56: 806-16. DOI: 10.1093/cid/cis1007.
- (16) Simmons B., Saleem J., Hill A., Riley R.D., Cooke G.S. (2016). Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 62: 683-94. DOI: 10.1093/cid/civ948.
- (17) Lalezari J., Sullivan J.G., Varunok P., Galen E., Kowdley K.V., Rustgi V., Aguilar H., Felizarta F., McGovern B., King M., Polepally A.R., Cohen D.E. (2015). Ombitasvir/paritaprevir



# *Creating* **P O S S I B L E**

Di fronte all'impossibile vediamo un nuovo orizzonte da raggiungere.

Da oltre 30 anni creiamo nuove possibilità insieme a ricercatori, medici, associazioni e istituzioni.

Un approccio innovativo alle terapie oncologiche, una nuova via per trattare l'HIV, una cura per l'epatite C, una terapia per COVID-19. Sono le scoperte, prima ritenute impossibili, che hanno reso migliore la vita di milioni di persone.

Con determinazione, coraggio e dedizione abbiamo creato ciò che adesso è possibile.

E lo faremo ancora, a qualunque costo, indipendentemente dalla posta in gioco, indipendentemente da chi dice che non possiamo farlo.

*Sfogliamo l'impossibile per renderlo possibile.*

- and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *Hepatology*; 63: 364. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.029.
- (18) Dore G.J., Altice F., Litwin A.H., Dalgard O., Gane E.J., Shibolet O., Luetkemeyer A., Nahass R., Peng C.-Y., Conway B., Grebely J., Howe A.Y.M., Gendrano I.N., Chen E., Huang H.-C., Dutko F.J., Nickle D.C., Nguyen B.-Y., Wahl J., Barr E., Robertson M.-N., Platt H.L., on behalf of the C-EDGE CO-STAR Study Group (2016). Elbasvir/grazoprevir to treat HCV infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized controlled trial (C-EDGE Co-STAR). *Ann Intern Med*, 165: 625-634. DOI: 10.7326/m16-0816.
- (19) Grebely J., Robaey G., Bruggmann P., Aghemo A., Backmund M., Bruneau J., Byrne J., Dalgard O., Feld J.J., Hellard M., Hickman M., Kautz A., Litwin A., Lloyd A.R., Mauss S., Prins M., Swan T., Schaefer M., Taylor L.E., Dore G.J. (2015). Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*, 26: 1028-38. DOI: 10.1016/j.drugpo.2015.07.005.
- (20) Koustenis K.R. (2020). Direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C in people who use drugs in a real-world setting. *Ann Gastroenterol.*, Mar-Apr, 33(2): 195-201. DOI: 10.20524/aog.2020.0449.
- (21) Graf G., Mücke M.M., Dultz G., Peiffer K -H., Kubesch A., Ingiliz P., Zeuzem S., Herrmann E., Vermehren J. (2019). Efficacy of Direct-acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Virus Infection in People Who Inject Drugs or Receive Opioid Substitution Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. DOI: 10.1093/cid/ciz696.
- (22) Molinaro S., Resce G., Alberti A., Andreoni M., D'Egidio P.F., Leonardi C., Nava F.A., Pasqualetti P., Villa S. (2019). Barriers to effective management of hepatitis C virus in people who inject drugs: Evidence from outpatient clinics. *Drug Alcohol Rev Actions*, Sep, 38(6): 644-655. DOI: 10.1111/dar.12978.
- (23) Teti E. (2020). Hepatitis C management and treatment among people who inject drugs in Italy: An exploratory pilot survey. *Mission*, 54.

## NOTIZIE IN BREVE

### Finalmente si è celebrata la VI Conferenza nazionale sulle politiche sulle droghe

Dopo quasi 13 anni dalla precedente edizione a Trieste, la Conferenza “triennale” si è celebrata a Genova, nella prestigiosa sede di Palazzo Ducale, il 27 e 28 novembre.

Parterre notevole, con una decina di ministri e tutte le autorità civili, militari, religiose. Circa 400 gli invitati.

L'intervento del nostro presidente *Guido Faillace* è stato puntuale e chiaro, e ha proposto in modo motivato i punti fondamentali che da tempo ripetiamo come FeDerSerD e sono oggetto anche dell'editoriale di questo numero della rivista.

Al termine dei lavori nella sintesi per la politica vediamo affermata come “alto consenso a alta fattibilità”, senza altri approfondimenti necessari, la proposta del modello del Dipartimento autonomo delle Dipendenze.

Tutti i punti che ci interessavano sono stati affrontati ed alcuni con decisione positiva.

Anche la disciplina e specializzazione in “clinica delle dipendenze” alla fine trova collocazione nelle proposte operative.

Con i colleghi indicati da FeDerSerD presenti valutiamo complessivamente la Conferenza positiva per i risultati raggiunti, dalle azioni di lotta allo stigma alla riconosciuta necessità di finanziamenti e personale, e per aver avviato un percorso di aggiornamento legislativo virtuoso.

(A.L.)