

📄 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

## Il Ser.D. come Point of Care per infezione da HCV: è possibile\*

Liliana Praticò<sup>o</sup>, Roberta Marenzi<sup>o</sup>, Nicola Ghidelli<sup>♦</sup>, Andrea Corbetta<sup>±</sup>, Marta Vaiarini<sup>^</sup>, Franca Colombi<sup>^</sup>, Michela Franzin<sup>o</sup>, Stefano Faggiuoli<sup>♣</sup>, Paolo Donadoni<sup>§</sup>, Marco Riglietta<sup>⊗</sup>

### SUMMARY

■ **Introduction:** *The Addictive Behaviour Centre (Ser.D.) of Bergamo has been in the frontline to tackle HCV infection in patients who use drugs over the last few years.*

**Methods:** *Several initiatives have been implemented, from the HCV screening performed for the IST screening and by using finger tests, up to the prescription of direct-acting antivirals (DAAs) in the Ser.D. point of care.*

**Results:** *out of 584 patients tested for HCV Ab for the IST screening, 15,4% resulted positive, out of 191 patients tested for HCVRNA, 43,5% resulted positive. Out of 186 patients tested by the use of finger tests for HCV Ab, 18,8% resulted positive, while of the 303 patients tested by HCVRNA finger test, 21,5% was positive. 94 patients were found eligible for DAAs treatment: 31 already started the treatment, while 15 are going to start in the next months.*

**Conclusion:** *The access to HCV care for people who use drugs has been improved by the introduction of point of care testing and the DAAs treatment in the Ser.D. of Bergamo. Unfortunately, there are still barriers to treatment that need to be addressed for this vulnerable group of people.*

**Keywords:** *Ser.D., HCV, People who use drugs, HCV screening, DAAs treatment, HCV treatment.*

**Parole chiave:** *Ser.D., HCV, Persone che usano sostanze, Screening HCV, Trattamento con DAAs, Trattamento HCV.*

*Articolo sottomesso: 15/09/2022, accettato: 30/09/2022, pubblicato online: 22/11/2022*

### Introduzione

Negli ultimi anni è stata rivolta moltissima attenzione sia a livello nazionale che internazionale alla diagnosi e terapia dell'infezione HCV, stimolata dalla pubblicazione dell'o-

biiettivo dell'OMS di eradicazione del virus entro il 2030 (WHO, 2017).

L'Italia, ed in particolare Regione Lombardia, si sono messe in prima linea per affrontare questa infezione (Regione Lombardia, 2021).

Particolare attenzione è stata rivolta alle categorie che rappresentano ancora un serbatoio importante di infezione e reinfezione, con scarso accesso ai servizi sanitari di base e quindi alle cure specifiche con *direct-acting antivirals* (DAAs): pazienti che usano sostanze endovena (ev) e soggetti ad elevata promiscuità sessuale (Nelson, 2011).

Tra le barriere allo screening, rivestono un ruolo importante non solo la scarsa consapevolezza da parte degli operatori, ma anche la scarsa disponibilità di test rapidi che non richiedano l'esecuzione di una vena puntura (Sperle, 2018).

Per superare tali barriere e migliorare l'accesso alle cure da parte di queste popolazioni, diverse iniziative sono

\* Questo contributo scientifico è risultato vincitore del concorso "FeDerSerD Venti Anni" e premiato durante l'XI Congresso Nazionale di FeDerSerD tenutosi a Roma dal 28 al 30 settembre 2022. La commissione era presieduta dal presidente nazionale e dal direttore del comitato scientifico nazionale della Federazione.

<sup>o</sup> Medico Ser.D. Bergamo ASST Papa Giovanni XXIII.

<sup>♦</sup> Medico medicina Generale, PO Alzano Lombardo, ASST Bergamo Est.

<sup>±</sup> Coordinatore DPSS Ser.D. Bergamo ASST Papa Giovanni XXIII.

<sup>^</sup> Infermiere Ser.D. Bergamo ASST Papa Giovanni XXIII.

<sup>o</sup> Direttore UOC Farmacia ASST Papa Giovanni XXIII.

<sup>♣</sup> Direttore Dipartimento di Medicina ASST Papa Giovanni XXIII.

<sup>§</sup> Medico, responsabile Ser.D. Bergamo ASST Papa Giovanni XXIII.

<sup>⊗</sup> Direttore UOC Dipendenze ASST Papa Giovanni XXIII.

state messe in atto in tutta Europa, dall'identificazione di "case manager" dedicati all'infezione da HCV, fino al "reaching out" tramite testing su strada con unità mobili (EMCDDA, 2019).

Anche presso il Ser.D. di Bergamo sono state messe in atto diverse iniziative per la lotta contro l'epatite C: dallo screening delle malattie trasmesse sessualmente (MTS) su tutta la popolazione afferente al servizio, allo screening HCV tramite *point of care testing* per la rilevazione di anticorpi (Ab) e RNA ai pazienti in terapia agonista, fino alla evoluzione del servizio in centro prescrittore diretto territoriale per DAAs.

Infatti la prescrizione dei farmaci DAAs era stata finora ristretta ai centri prescrittori ospedalieri con la necessità di costruire un modello di organizzazione di rete per ottimizzare l'accesso al trattamento per HCV e allo stesso tempo abbattere i costi della cura dei pazienti con questa infezione (Faggioli, 2019).

## Metodologia

*Potenziamento dello screening per le MTS:* nel 2020 è stato implementato per tutti i pazienti in carico al Ser.D. e ai nuovi accessi lo screening per le principali malattie sessualmente trasmesse (infezione da HIV, epatiti virali e lue). Parallelamente è stato sviluppato il progetto "Go on Safe" che ha esteso lo screening alle categorie fragili su strada tramite unità mobile.

Tali pazienti venivano poi, in caso di positività, inviati agli ambulatori per le MTS dell'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo.

*Progetti per lo screening tramite test rapido:* nel 2021 con il supporto di LetsCom-Abbvie (Progetto HAND) e Improve-Gilead (Progetto SOS), è stato proposto uno screening a tutti i pazienti in terapia agonista al Ser.D. basato sull'u-

so di finger test rapidi per la ricerca di anticorpi anti HCV e HCV-RNA (Cepheid) nel sangue capillare al fine di identificare rapidamente e senza necessità di un prelievo venoso i pazienti che necessitavano di terapia specifica per HCV (Cepheid, 2022).

In prima battuta ai pazienti a basso rischio di infezione da HCV (assenza di uso di sostanze per via ev, pazienti con solo disturbo da uso di alcol, pazienti senza comorbidità infettive come HIV) veniva effettuato un test per la ricerca degli anticorpi e, in caso di positività, esecuzione di un test per la determinazione di HCV-RNA: in caso di HCV-RNA positività il paziente veniva inserito in programmazione per trattamento specifico con DAAs secondo un algoritmo dedicato (Figura 1).

Per i pazienti ad alto rischio di HCV (uso di droghe ev passato o attuale, comorbidità infettive come HIV, uso attuale di alcol a rischio) invece veniva somministrato direttamente un test rapido per HCV-RNA.

*Trattamento per HCV al Ser.D.:* il trattamento per HCV fa parte dei record file F e richiede la registrazione del paziente nel sistema dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per cui la prescrizione di tali farmaci è sempre stata appannaggio dei dipartimenti ospedalieri, dotati di una specialità compatibile con la prescrizione, quali le Malattie Infettive, la Gastroenterologia e la Medicina Interna.

Nel 2022, il Ser.D. di Bergamo è diventato centro prescrittore diretto di DAAs, diventando a tutti gli effetti un centro primario di cura per HCV (dalla diagnosi alla terapia) ovviando alla necessità di inviare i pazienti presso un centro specializzato per la terapia e riducendo enormemente il rischio di dispersione dei pazienti risultati positivi ("linkage to care").

Il processo ha permesso l'autorizzazione dei medici prescrittori e del dipartimento di salute mentale e delle dipendenze da parte di Regione Lombardia, grazie alla collaborazione e al lavoro di rete che ha visto come attori il

Fig. 1 - Algoritmo per lo screening per HCV al Ser.D. di Bergamo

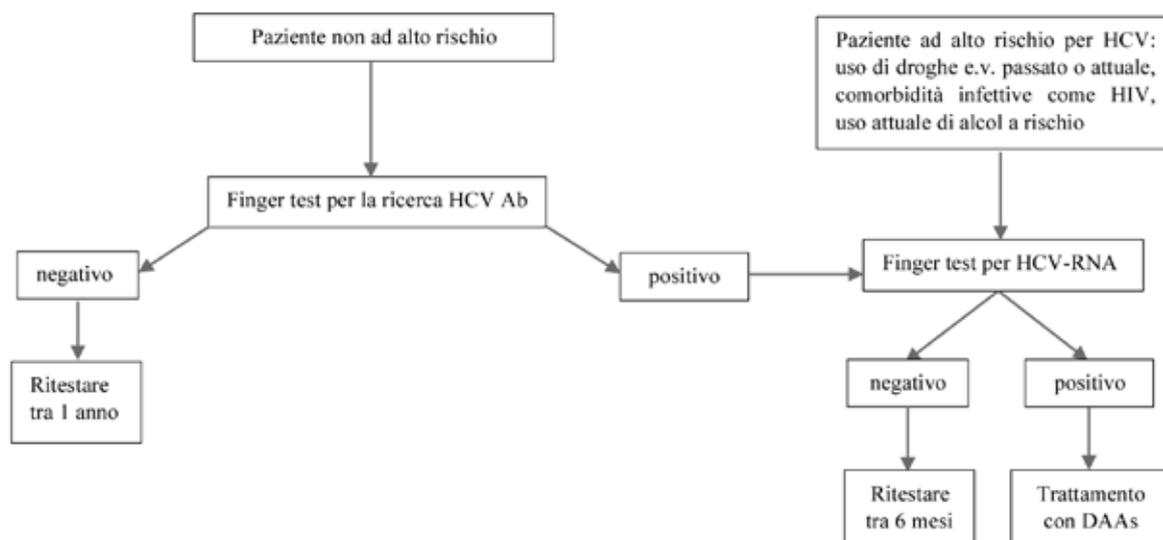
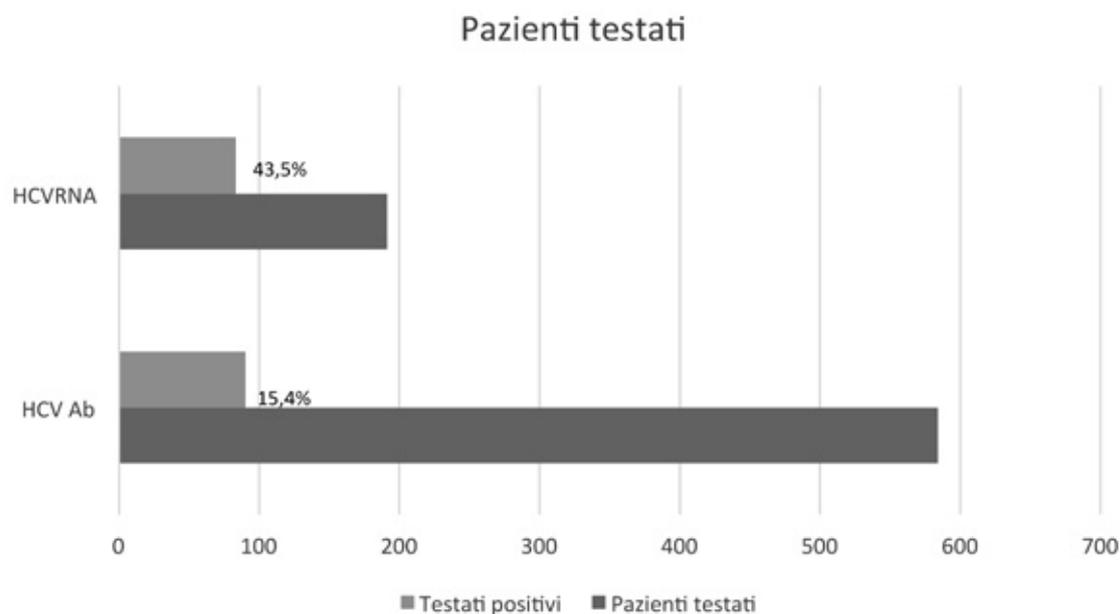


Fig. 2 - Pazienti screenati da gennaio 2020 ad agosto 2022 tramite prelievo venoso



personale della UOC di Gastroenterologia 1 - Epatologia e Trapiantologia, la UOC Farmacia e la Direzione Sanitaria dell'ASST Papa Giovanni XXIII, oltre alla UOC Dipendenze.

È stata poi avviata una collaborazione informale con la medicina generale di un vicino ospedale della provincia di Bergamo per l'esecuzione in tempi brevi dell'ecografia dell'addome per i pazienti in procinto di iniziare la terapia con DAAs.

## Risultati

*Potenziamento dello screening per le MTS:* con il potenziamento dello screening tramite veno puntura per le

malattie sessualmente trasmesse, 689 persone sono state testate per HCV da gennaio 2020 ad agosto 2022.

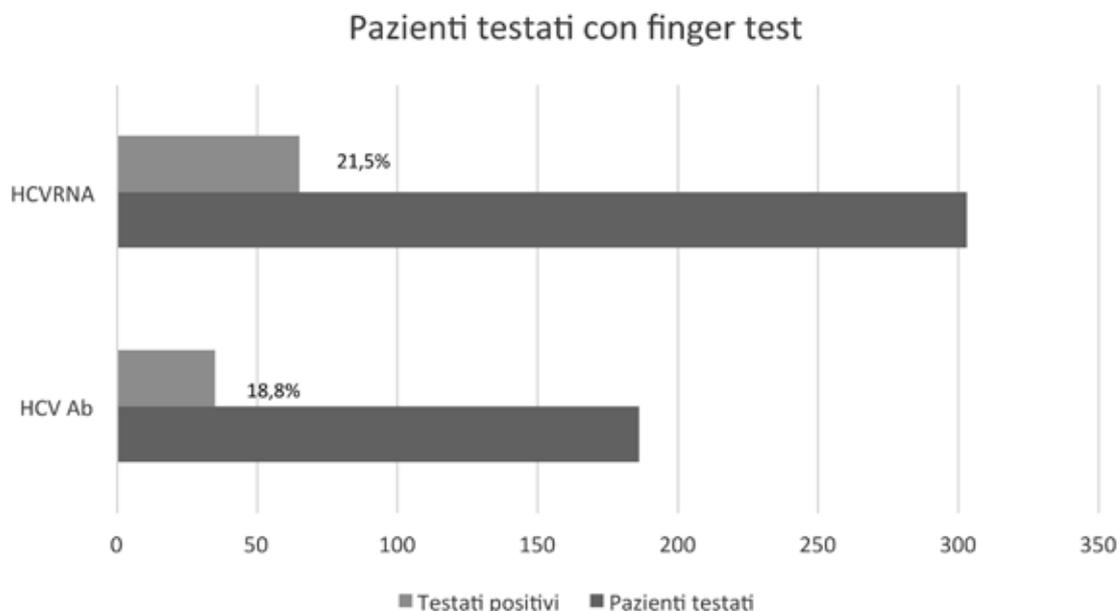
In particolare 584 sono stati testati per la presenza di anticorpi anti HCV, mentre 191 per HCV-RNA. Rispetto al biennio precedente (2018-2019) la percentuale di persone testate per HCV è cresciuta del 50%.

La Figura 2 mostra i risultati di tali indagini.

Con il progetto "Go on Safe", che ha portato all'esterno l'attività di screening per MTS, il numero di pazienti testati nel 2020 e 2021 sono stati 170 con 22 riscontrati positivi (13%).

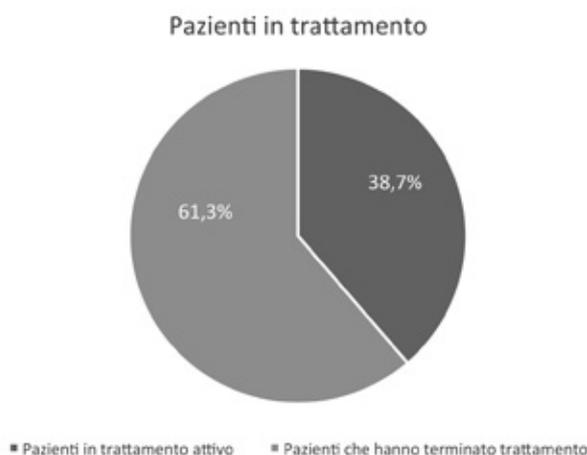
*Progetti per lo screening tramite test rapido:* tramite i due progetti (HAND ed SOS) lo screening per HCV è stato potenziato ulteriormente mediante l'uso di finger test. I risultati di tale attività sono presentati in Figura 3.

Fig. 3 - Pazienti screenati mediante finger test



*Trattamento per HCV al Ser.D.:* dei pazienti testati HCV-RNA positivi, da marzo 2022 ad agosto 2022, 31 sono stati avviati al trattamento con DAAs, come mostrato nella Figura 4, altri 15 verranno trattati nei prossimi mesi. Dei pazienti trattati, 9 hanno ottenuto una “sustained virologic response” (SVR) a 12 settimane dalla fine della terapia, 5 non hanno effettuato il controllo dopo 12 settimane, mentre per gli altri non sono ancora trascorse 12 settimane dalla fine della terapia.

**Fig. 4 - Pazienti trattati ed esito del trattamento**



Per il momento non sono stati identificati dei fallimenti terapeutici.

### Quale trattamento?

Tutti i pazienti sono stati trattati con le combinazioni glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir. La scelta del farmaco è stata dettata dalle interazioni farmacologiche e dalle esigenze del paziente. Dei 31 pazienti posti in trattamento, 10 sono stati trattati con sofosbuvir/velpatasvir, mentre gli altri con glecaprevir/pibrentasvir.

### Cause di non trattamento

Sebbene non sia stato ancora possibile effettuare un'analisi sistematica delle ragioni per cui, nonostante il miglioramento dell'accesso alla terapia, alcuni pazienti non siano ancora stati posti in trattamento, alcune considerazioni possono essere fatte: dei 94 pazienti identificati ed eleggibili al trattamento, 12 avevano già iniziato il percorso per il trattamento presso altri centri/dipartimenti; 3 sono stati esclusi per riscontro di patologie neoplastiche concomitanti; 1 paziente è deceduto per un evento acuto (sepsi con endocardite embolizzata); 2 sono nel frattempo stati posti in regime di detenzione carceraria; 4 pazienti hanno rimandato/rifiutato per motivi personali/lavorativi.

1 paziente, straniero e senza assistenza sanitaria regolare, non ha potuto eseguire esami propedeutici alla terapia nonostante AIFA permetta la prescrizione con codice STP. 9 pazienti vivono in condizioni di disagio sociale importante per cui difficilmente reperibili, altri 14 si sono resi irreperibili per cui difficili da contattare anche solo per effettuare una valutazione iniziale per la richiesta del farmaco.

Altri 2 pazienti infine sono stati persi al follow up durante il processo di effettuazione dell'ecografia e del prelievo prima di poter fare la richiesta del farmaco.

In generale la possibilità di effettuare il trattamento presso il Ser.D. è stata molto ben accolta dai pazienti, alcuni dei quali in questa occasione hanno considerato per la prima volta l'ipotesi di effettuare il trattamento con DAAs.

### Discussione e conclusione

Diversi percorsi sono risultati ancora difficoltosi da attuare, a partire dallo screening per MTS.

L'implementazione dello screening ha sicuramente contribuito ad accrescere la consapevolezza sia degli operatori sanitari che dei pazienti verso l'infezione da HCV, ma rimane il problema di effettuare il prelievo venoso a pazienti che spesso hanno un patrimonio venoso fortemente compromesso, oltre al fatto che questo tipo di test non può facilmente essere effettuato su strada/unità mobile.

La disponibilità dei test rapidi ha permesso di estendere moltissimo lo screening per HCV sia per la maggiore facilità di esecuzione che per la maggiore accettabilità da parte dei pazienti, ma le quantità di test fornite sono state comunque limitate e discontinue per cui non è stato possibile testare i pazienti in modo regolare e massivo (Barocas, 2016).

Per quanto riguarda il processo per diventare centro prescrittore, l'autorizzazione da parte di Regione Lombardia ai medici prescrittori è stata sufficientemente rapida, mentre solo successivamente è stato autorizzato il dipartimento di salute mentale e delle dipendenze per cui il trattamento dei primi pazienti è stato ritardato di circa 3 mesi rispetto a quanto preventivato.

Una volta ottenuta l'autorizzazione è stato necessario pianificare una procedura per la consegna dei farmaci poiché il Ser.D. non è ubicato nello stesso centro ospedaliero dove si trova la farmacia.

Questa procedura è stata definita facilmente con la farmacia e il servizio di logistica di trasporto dei farmaci, con l'ottenimento della consegna settimanale dei farmaci al servizio dopo l'invio della richiesta da parte del medico prescrittore del Ser.D. alla farmacia dell'ospedale.

Alcune problematiche relative alla prescrizione dei farmaci rimangono, nonostante l'aggiunta del dodicesimo criterio di prescrivibilità che permette l'accesso al trattamento anche a chi per questioni di natura assistenziale o sociale possa non poter accedere all'esecuzione del fibroscan,

alla tipizzazione genomica e/o alla biopsia epatica (AIFA, 2019).

Infatti, per la prescrizione dei farmaci è necessaria la compilazione della scheda AIFA che richiede una serie di informazioni tra cui esami ematochimici ottenuti tramite prelievo venoso ed ecografia dell'addome per escludere la presenza, ad esempio di epatocarcinoma.

Questa rimane una limitazione all'accesso ai farmaci poiché alcuni pazienti disertano gli appuntamenti per il prelievo e, non essendo disponibile un ecografo presso il Ser.D., possono non recarsi presso altre strutture per eseguire l'ecografia.

Questo contribuisce non solo al rischio di perdere i pazienti ancora prima di iniziare il trattamento, ma anche ad allungare i tempi di attesa per iniziarlo.

L'implementazione del criterio 12 dovrebbe effettivamente permettere la prescrizione indipendentemente da queste informazioni cliniche, che, seppur importanti, ostacolano ancora l'accesso alle cure per questi pazienti.

Una soluzione parziale potrebbe essere ad esempio rendere disponibili ecografi portatili presso i servizi Ser.D. territoriali con un sistema di refertazione in loco se disponibile un operatore in grado di effettuare l'esame o a distanza tramite la telemedicina, la cui efficacia è già stata ampiamente dimostrata in tutta la cascata di cura per l'HCV nei pazienti che usano sostanze (Nevola, 2022).

Un'altra problematica che rimane aperta è rappresentata dai pazienti che non hanno un'abitazione stabile e che nel peggiore dei casi vivono in strada.

Come già dimostrato infatti un'abitazione stabile è un fattore fondamentale per assicurare l'aderenza al trattamento (Frankova, 2021).

Tali pazienti sarebbero trattabili solo tramite unità mobile e con somministrazione osservata (DOT). Purtroppo nella pratica clinica, per via degli standard di qualità richiesti, ad oggi non è possibile la somministrazione del farmaco sotto osservazione giornalmente, ma la terapia deve obbligatoriamente essere consegnata per i 28 giorni (il contenuto di 1 confezione).

Tale strategia però porterebbe in questi casi a rischio di furto del farmaco o a perdita dello stesso in mancanza di condizioni abitative adeguate, escludendo di fatto questi pazienti vulnerabili dal trattamento.

Ancor più problematico è l'accesso alle cure da parte di pazienti che non godono di assistenza sanitaria e a cui risulta complicato eseguire degli esami ematici e strumentali propedeutici alla terapia.

Infine, tra gli aspetti che rimangono ancora problematici dobbiamo ricordare: la permanenza di fattori di rischio per reinfezione che in alcuni casi non può essere rimossa totalmente e che porterebbe a necessità di screenare periodicamente ed eventualmente ritrattare questi pazienti, ma anche individuare con puntualità le ragioni per cui alcuni pazienti nonostante l'attuale elevata accessibilità e maneggevolezza del trattamento, lo rifiutano comunque, in modo da attuare strategie più efficaci e mirate per queste categorie più a rischio (Falade-Nwulia, 2018).

Fig. 5 - Aspetti critici risolti

Aspetti critici risolti	
Screening MTS: esecuzione veno puntura	Parzialmente risolto grazie ai finger test (su sangue capillare)
“Linkage to care”	Ser.D. divenuto centro prescrittore
Numero di utenti screenati: raddoppiato in due anni	Grazie a potenziamento dello screening su prelievo venoso e su prelievo capillare

Fig. 6 - Aspetti critici non ancora risolti

Aspetti critici non ancora risolti	
Disponibilità finger test	Non ancora inviati dalla regione Lombardia
Criterio 12 di prescrivibilità AIFA non completamente implementabile nella pratica clinica	Necessità di prelievo venoso ed ecografia prima di iniziare il trattamento
Pazienti senza fissa dimora e/o senza assistenza sanitaria	Esclusi completamente dal trattamento poiché DOT non applicabile nella pratica clinica
Fattori di rischio per infezione persistenti	Necessarie strategie innovative di monitoraggio tramite screening
Pazienti “difficili”	Necessarie strategie per ingaggiare al trattamento più efficacemente

## Riferimenti bibliografici

- (1) World Health Organization (2017). Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region.
- (2) Regione Lombardia (2021). Text available at the website: [www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/istituzione/Giunta/sedute-delibere-giunta-regionale/DettaglioDelibere/delibera-5830-legislatura-11](http://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/istituzione/Giunta/sedute-delibere-giunta-regionale/DettaglioDelibere/delibera-5830-legislatura-11).
- (3) Nelson P.K., Mathers B.M., Cowie B., Hagan H., Des Jarlais D., Horyniak D., Degenhardt L. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*, 378(9791): 571-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61097-0. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21802134; PMCID: PMC3285467.
- (4) Sperle I., Hedrich D., Palczak K., Singleton N., Zimmermann R. (2018). Barriers to HCV Testing in Drug Treatment Services for People who Inject Drugs. Poster EMCCDA Lisbon.
- (5) EMCDDA (2019). Hepatitis C new model of care for drug services. Text available at the website: [www.emcdda.europa.eu/drugs-library/hepatitis-c-new-models-care-drugs-services\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/drugs-library/hepatitis-c-new-models-care-drugs-services_en).
- (6) Faggioli S., Pasulo L., Maggiolo F., Spinella R., Del Poggio P., Boldizzoni R., Di Marco M., Aronica A., Benedetti C., Correale P., Garavaglia C., Nicora C. (2019). Economic Evaluation of Different Organizational Models for the Management of Patients with Hepatitis C. *Farmacoeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, 20(1). Text available at the website: <https://doi.org/10.7175/fe.v20i1.1374>.
- (7) Cepheid (2022). Text available at the website: [www.cephheid.com/en/tests/Virology/Xpert-HCV-Viral-Load](http://www.cephheid.com/en/tests/Virology/Xpert-HCV-Viral-Load).
- (8) Barocas J.A., Linas B.P., Kim A.Y., Fangman J., Westergaard R.P. (2016). Acceptability of Rapid Point-of-Care Hepatitis C Tests Among People Who Inject Drugs and Utilize Syringe-Exchange Programs. *Open Forum Infect Dis.*, 3(2): ofw075. DOI: 10.1093/ofid/ofw075. PMID: 27191007; PMCID: PMC4867657.
- (9) AIFA (2019). Text available at the website: [www.aifa.gov.it/aggiornamento-epatite-c](http://www.aifa.gov.it/aggiornamento-epatite-c).
- (10) Nevola R., Rosato V., Conturso V., Perillo P., Le Pera T., Del Vecchio F., Mastrocinque D., Pappalardo A., Imbriani S., Delle Femine A., Piacevole A., Claar E. (2022). Can Telemedicine Optimize the HCV Care Cascade in People Who Use Drugs? Features of an Innovative Decentralization Model and Comparison with Other Micro-Elimination Strategies. *Biology*, 11: 805.
- (11) Frankova S., Jandova Z., Jinochova G., Kreidlova M., Merta D., Sperl J. (2021). Therapy of chronic hepatitis C in people who inject drugs: focus on adherence. *Harm Reduct J*, 18: 69. Text available at the website: <https://doi.org/10.1186/s12954-021-00519-y>.
- (12) Falade-Nwulia O., Sulkowski M.S., Merkow A., Latkin C., Mehta S.H. (2018). Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *J Viral Hepat.*, 25(3): 220-227. DOI: 10.1111/jvh.12859. PMID: 29316030; PMCID: PMC5841922.

## NOTIZIE IN BREVE

### Costituito l'Osservatorio OISED - Impatto Socio-Economico delle Dipendenze con una partnership tra CREA Sanità - Centro per la ricerca economica applicata in sanità, di Roma e CeRCo - Centro studi e ricerche Consumi e Dipendenze, di Milano

OISED intende occuparsi di temi cruciali in sanità che spesso vengono sottovalutati nel settore delle dipendenze.

Nel 2021 gli organismi promotori di OISED hanno effettuato una analisi del fenomeno dell'abuso di sostanze stupefacenti e in particolare dell'impatto organizzativo socio-sanitario, di quello giudiziario, di quello economico (*cost of illness*), nonché la determinazione di una stima dei costi sociali che genera.

Il riscontro tra i professionisti e le istituzioni delle proposte presentate con numerosi eventi è stato significativo e stimolante per tutti i segmenti analizzati.

L'Osservatorio svolgerà la sua attività mediante analisi di tipo quantitativo delle politiche regionali in tema di dipendenze; in particolare individuerà ed elaborerà un set di indicatori ritenuti utili al benchmarking regionale delle performance e degli impatti sanitari, sociali, economici e giudiziari in tema di dipendenza.

Gli indicatori alimenteranno un applicativo web-based, appositamente sviluppato, che permetterà di visualizzare, per singola Regione, i valori dei singoli indicatori, nonché la loro dinamica, individuando la loro "posizione" rispetto alla media nazionale e della ripartizione geografica di afferenza della Regione.

Saranno analizzate tutte le informazioni ufficiali rese disponibili in Italia ai vari livelli centrali e periferici, nonché relazioni, studi e report specifici.

Annualmente OISED individuerà una tematica meritoria di approfondimento, sui cui verrà sviluppata una analisi ad hoc.

I risultati delle attività di OISED saranno oggetto di un report annuale, e di una presentazione in un evento istituzionale, in cui verranno coinvolti istituzioni di livello nazionale e regionale, nonché operatori (quali medici, psicologi, assistenti sociali, infermieri, educatori, sociologi) che a livello locale (aziende sanitarie) si occupano di dipendenze.

Per le sue attività, OISED si avvarrà del supporto di uno steering committee, costituito da rappresentanti del mondo sanitario, economico e giudiziario, che si riunirà per condividere i contenuti ed i risultati conseguiti.

A Roma, durante l'XI Congresso nazionale di FeDerSerD, l'iniziativa è stata presentata da Daniela d'Angela, presidente di CREA sanità, e Alfio Lucchini, direttore di CeRCo.