



**Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale (PDTA)  
facilitato di *point of care* finalizzato allo *screening* e al  
*linkage to care* per i consumatori di sostanze e le  
persone detenute affette da epatite C (HCV)**

## COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

### ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

#### 1. INTRODUZIONE

**1.1. L'infezione da epatite C (HCV)**

**1.2. L'eliminazione dell'HCV, una strategia di sanità pubblica**

**1.3. Il quadro epidemiologico**

**1.4. L'importanza delle key population nella trasmissione e nella storia naturale dell'infezione da HCV**

#### 2. SCOPO

#### 3. NORMATIVA

#### 4. POPOLAZIONI TARGET

4.1. Lo screening

**Primo livello Screening HCV- popolazioni target**

**Secondo livello Screening HCV- popolazione target**

4.2. Le modalità di accesso dello screening

#### 5. IL POINT OF CARE

**5.1. Le attività di screening**

**5.2. La valutazione del paziente con infezione da HCV**

**5.3. Cenni sui regimi terapeutici disponibili**

**5.4. Il piano di cura e il trattamento**

**5.5. Il monitoraggio dei pazienti in trattamento con DAAs**

**5.6. Il follow-up post-trattamento**

**5.7. La rilevazione dei dati delle attività di screening e di linkage to care**

**5.8. Il Point of care nei diversi setting di prossimità**

*Il Point of care presso i Ser.D. e le carceri*

*Il Point of care presso le Comunità terapeutiche*

*Il Point of care presso i setting di prossimità*

#### 6. LE AZIONI DI RIDUZIONE DEL DANNO (HARM REDUCTION)

### BIBLIOGRAFIA

### ALLEGATO 1 – PIANO DI CURA

## COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

<b>Dr. Felice Alfonso Nava</b>	Dirigente Programmazione Sanitaria – U.O. Salute mentale e sanità penitenziaria – Regione del Veneto (coordinatore del gruppo di lavoro)
<b>Dr.ssa Paola De Ambrosis</b>	Dirigente Direzione farmaceutica, protesica, dispositivi medici – Regione del Veneto
<b>Dr.ssa Giovanna Scroccaro</b>	Direttore Direzione farmaceutica, protesica, dispositivi medici – Regione del Veneto
<b>Dr.ssa Susanna Zardo</b>	Direttore U.O.C. Assistenza farmaceutica territoriale, Azienda ULSS 3 Serenissima
<b>Prof. Alfredo Alberti</b>	Senior Full Professor di Gastroenterologia – Università degli Studi di Padova
<b>Prof. Francesco Paolo Russo</b>	Professore associato di Gastroenterologia – Università degli Studi di Padova
<b>Dr. Mario Rasso</b>	Direttore U.O.C. Microbiologia – Azienda ULSS 8 Berica
<b>Dr.ssa Anna Maria Cattelan</b>	Direttore U.O.C. Malattie Infettive – Azienda Ospedale Università di Padova
<b>Dr. Vinicio Manfrin</b>	Direttore U.O.C. Malattie Infettive – Azienda ULSS 8 Berica
<b>Dr. Sandro Panese</b>	Direttore U.O.C. Malattie Infettive – Azienda ULSS 3 Serenissima
<b>Dr. Aldo Mariotto</b>	Direttore sanitario – Azienda ULSS 6 Euganea
<b>Dr.ssa Denise Signorelli</b>	Direttore sanitario – Azienda ULSS 9 Scaligera

**ABBREVIAZIONI E ACRONIMI**

<b>HCVAb</b>	Anticorpi anti-HCV
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasi
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasi
<b>DAAs</b>	Antivirali ad azione diretta
<b>eGFR</b>	Tasso stimato di filtrazione glomerulare
<b>GGT</b>	Gamma glutamil transferasi
<b>HCC</b>	Carcinoma epatocellulare
<b>HCV</b>	Virus dell'epatite C
<b>INR</b>	Rapporto internazionale normalizzato del tempo di protrombina
<b>PCR</b>	Reazione a catena della polimerasi
<b>PDTA</b>	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
<b>PLT</b>	Conta piastrinica
<b>PWID</b>	Persone che fanno uso di droghe per via iniettiva
<b>SerD</b>	Servizi per le Dipendenze
<b>SVR</b>	Risposta virologica sostenuta
<b>TSP</b>	Unità operativa Tutela Salute Persone con limitazione della libertà

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1. L'infezione da epatite C (HCV)

L'infezione da epatite C (HCV) è una delle cause più importanti di morbidità e mortalità nel Mondo, con una più alta prevalenza della malattia in alcune regioni come in Africa occidentale, in Europa dell'Est e in Asia Centrale. L'HCV interessa in maniera prevalente anche una parte importante dei consumatori di sostanze (anche occasionali), tanto da rappresentare in Europa occidentale e negli Stati Uniti la patologia infettiva più frequente fra coloro che consumano sostanze, specie se per via iniettiva. Allo stato attuale i soggetti più vulnerabili all'infezione sono i cosiddetti PWID (*People who inject drugs*).

Il *burden* dell'HCV è molto elevato per i sistemi sanitari tanto da rappresentare una delle patologie che più frequentemente portano al trapianto di fegato (Ponziani et al., 2011; Ponziani et al., 2017).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato come nel Mondo le persone infette da HCV siano almeno 71 milioni; di queste l'80% non vengono diagnosticate perché asintomatiche e il 93% non è trattato.

La mortalità per HCV è ancora elevata nel Mondo: più di 1.000 persone muoiono ogni giorno per HCV e 400.000 sono i decessi ogni anno per lo sviluppo di malattie epatiche correlate all'infezione (Maticic, 2018; Polaris Observatory, 2019; Polaris Observatory, 2022; WHO, 2017).

Da alcuni anni i farmaci antivirali ad azione diretta (*direct-acting antiviral agents – DAAs*), dotati di elevata efficacia e sicurezza, hanno rivoluzionato il trattamento dell'HCV, assicurando nella quasi assoluta totalità dei casi trattati il raggiungimento della guarigione dalla malattia (Axelrod et al., 2018; WHO, 2018). Gli attuali regimi terapeutici con DAAs, della durata di 8-24 settimane, hanno dimostrato di ottenere una *sustained viral response* (SVR), cioè HCV RNA non rilevabile tramite test PCR, maggiore del 95% riducendo la morbilità e la mortalità per la malattia epatica e per le manifestazioni extraepatiche associate. I regimi terapeutici con DAAs differiscono fra loro per una combinazione diversa di principi attivi e caratteristiche farmacologiche (inibitori di proteasi, inibitori di polimerasi, inibitori della proteina NS5A), per il numero di compresse da assumere giornalmente, per la durata del trattamento, per le interazioni con altri farmaci e per il profilo di sicurezza in relazione alla funzione renale e alla severità della malattia di fegato. I trattamenti con DAAs variano in relazione al genotipo di HCV, alla presenza di cirrosi, al precedente trattamento antivirale e alla funzione renale.

La pandemia Sars-CoV-2 ha sicuramente ritardato e diminuito le nuove diagnosi e ridotto l'accesso alle cure. Nonostante ciò, la ripresa e gli investimenti sulla medicina territoriale possono dare nuovo impulso, anche alle campagne di eliminazione, attraverso la realizzazione di percorsi facilitati e azioni di prossimità, in particolare se rivolti alle popolazioni vulnerabili.

### 1.2. L'eliminazione dell'HCV, una strategia di sanità pubblica

L'OMS nel 2016 ha fissato come obiettivo temporale il 2030 per raggiungere l'eliminazione di HCV, prevedendo per quella data la riduzione dell'80% delle nuove infezioni croniche e del 65% la riduzione della mortalità, avendo trattato almeno l'80% delle persone affette dalla malattia (WHO, 2016).

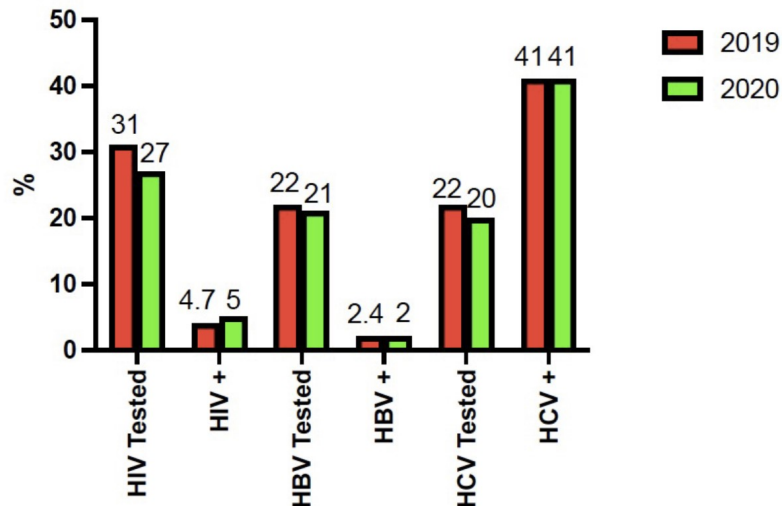
L'HCV è una malattia con alti costi sociali e sanitari (Stanaway et al., 2013; WHO, 2017). Ciò è dovuto ad almeno tre fattori: 1. l'HCV è spesso asintomatica e in molti casi la malattia è trattata solo nelle fasi avanzate (Stanaway et al., 2016); 2. la malattia rappresenta una delle più importanti cause di morte, rappresentando la settima in ordine di importanza; 3. l'infezione riconosce importanti manifestazioni epatiche come la cirrosi, l'epatocarcinoma (HCC) e l'insufficienza epatica (tanto da richiedere in molti casi il trapianto di fegato), così come importanti conseguenze sistemiche con enormi costi per i sistemi sanitari (Lee et al., 2014; Stanaway et al., 2016).

Gli studi dimostrano che in assenza di una efficace terapia eradicante dell'infezione entro il 2030 vi potrebbero essere 136.000 decessi aggiuntivi, 90.000 ulteriori casi di HCC e 71.000 casi di cirrosi scompensata (Hatzakis et al., 2020; Matitic, 2018; Polaris Observatory, 2019). In questo senso l'utilizzo dei DAAs, capaci di guarire dalla malattia, rappresentano uno dei più potenti strumenti di sanità pubblica per limitare i costi sanitari e la gestione della malattia e, insieme alle azioni di riduzione del danno, portare all'eliminazione del virus.

### **1.3. Il quadro epidemiologico**

L'Italia ha la più alta prevalenza di HCV in Europa e il più alto tasso di decessi causati da HCC e cirrosi epatica (Libro bianco della gastroenterologia italiana, 2014). Secondo i dati dell'Eurostat, nel 2016 l'Italia si collocava al primo posto per il tasso di mortalità per epatiti virali tra gli Stati membri dell'Unione Europea, con 38 morti per epatite virale per milione di abitanti (Eurostat, 2018). Stime recenti della prevalenza di HCV nel 2015, basate su un campionamento random (4.907 persone) dalle liste di assistiti di Medici di Medicina Generale (MMG) in 5 aree metropolitane (Torino, Roma, Napoli, Bari e Catania) riportano una prevalenza dell'HCV-RNA di circa l'1.7% nella popolazione generale adulta (Andriulli et al., 2018). Dai dati emerge come allo stato attuale siano ancora molti i pazienti da diagnosticare/linked to care e trattare. In particolare, si stima come siano ancora circa 410.000 i pazienti non diagnosticati, di cui 128.000 con diagnosi di cirrosi e 280.000 con uno stadio di fibrosi F0-F3, e quindi potenzialmente asintomatici (Gardini et al., 2019; Kondili et al., 2022; Kondili et al., 2021). In base a questi dati si stima dunque che in Italia vi siano circa 280.000 pazienti con infezione da HCV asintomatici ancora da diagnosticare, di cui 146.000 avrebbero contratto l'infezione attraverso l'utilizzo attuale o pregresso di sostanze stupefacenti, circa 81.000 mediante i tatuaggi o piercing o trattamenti estetici a rischio, prima o subito dopo la scoperta dell'HCV e circa 30.000 attraverso la trasmissione sessuale (Kondili et al., 2022; Kondili et al., 2020).

I dati epidemiologici riferiti alla Relazione al Parlamento sullo stato delle Tossicodipendenze del 2021 (che contengono i dati del 2020) indicano che dei circa 130.000 utenti in carico ai Ser.D. soltanto il 20% è stato testato nell'ultimo anno per HCV e di questi il 41% è risultato positivo (corrispondente all'8% del totale degli utenti in carico ai servizi) (Fig. 1.).



<http://www.politicheantidroga.gov.it/dpa-in-sintesi/relazioni-annuali-al-parlamento/relazione-annuale-al-parlamento-sul-fenomeno-delle-tossicodipendenze-in-italia-anno-2021-dati-2020/>

Fig. 1. Prevalenza di HIV, HBV e HCV nei Ser.D. italiani.

Uno studio di prevalenza dell'HCV nei consumatori di sostanze dimostra come il 60% dei consumatori di sostanze in carico ai Ser.D. potrebbero essere HCV positivi (Stroffolini et al., 2012). I dati dimostrano perciò come in Italia vi sia una delle più elevate prevalenze al Mondo di HCV fra i consumatori di sostanze.

Allo stato attuale si stima che dei circa 150.000 utenti in carico ai Ser.D., almeno 90.000 potrebbero essere HCV + (Nava et al., 2018a). A questi si devono aggiungere almeno il doppio di soggetti che consumano sostanze e che non sono in carico ai Ser.D. e che rappresentano il cosiddetto sommerso (Nava et al., 2018a). Dei soggetti HCV + in carico ai Ser.D. la maggior parte non sono stati ancora testati, diagnosticati e trattati a causa dell'esistenza di importanti barriere per il trattamento (Grebely et al., 2017; Nava et al., 2018a; Nava et al., 2020°; Stover et al., 2019). Un recente studio condotto su 5 grandi Ser.D. del centro e nord ha dimostrato che solo il 36% dei consumatori di sostanze in carico ai servizi sono testati per HCV e dei soggetti positivi (corrispondenti a circa il 20% dei testati) soltanto il 60% è stato trattato con DAAs (Nava et al., 2020a). In particolare, lo studio ha dimostrato come le principali barriere per il trattamento siano rappresentate dallo *screening* e dal *linkage to care* e dall'impossibilità, da parte degli operatori dei Ser.D., di utilizzare test rapidi per la diagnosi e il trattamento (Nava et al., 2020a).

La Regione del Veneto con DGR n. 791 del 08/06/2018 "Avvio nella Regione del Veneto di un programma di eliminazione dell'epatite C (HCV). Istituzione di una Cabina di Regia" ha fra l'altro, avviato un monitoraggio periodico annuale della cascata di trattamento dell'HCV nei Ser.D. e negli Istituti penitenziari. A questo proposito, i dati regionali raccolti in riferimento agli anni 2018-20 rilevano fra i consumatori di sostanze in carico ai Ser.D. una prevalenza per HCV compresa fra il 17 e il 36% dei soggetti testati e all'interno delle carceri una prevalenza fra il 9 e il 13% (Fig. 2 e 3).

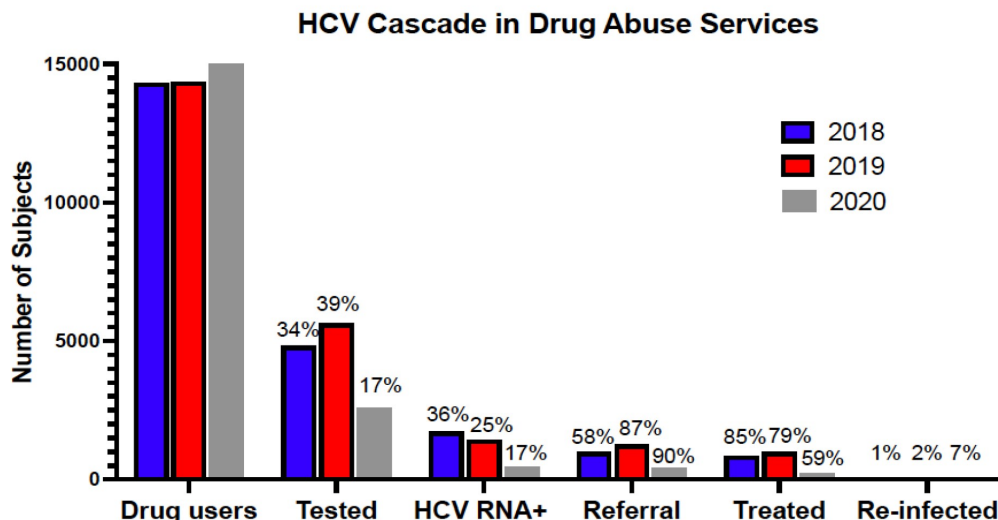


Fig. 2. Cascata del trattamento di HCV nei Ser.D. della Regione del Veneto (i dati fanno riferimento al 31 dicembre dell'anno).

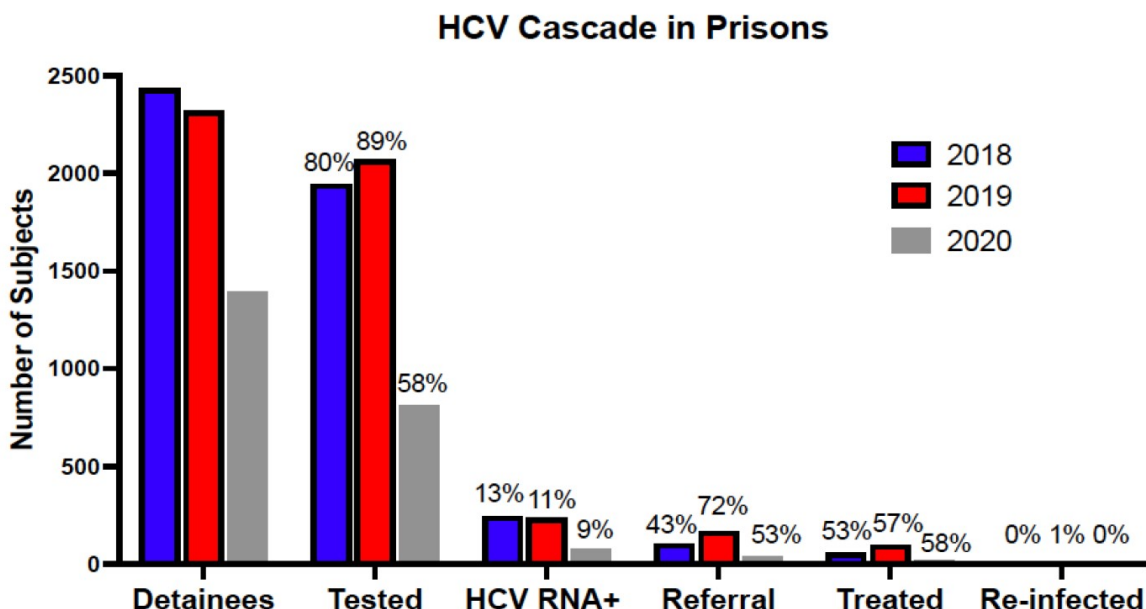


Fig. 3. Cascata del trattamento di HCV presso le carceri della Regione del Veneto (i dati fanno riferimento al 31 dicembre dell'anno).

Questi dati dimostrano che anche nella Regione del Veneto il target del trattamento dei consumatori di sostanze rappresenta un elemento essenziale per il raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione di HCV.

#### 1.4. *L'importanza delle key population nella trasmissione e nella storia naturale dell'infezione da HCV*

L'HCV è una malattia infettiva trasmissibile per via parenterale (cioè con il contatto di sangue infetto o fluidi corporei che lo contengono), per via sessuale (con rapporti non protetti) o per via verticale (Spearman et al., 2019; Westbrook et al., 2014). In Italia



l'epidemiologia di HCV è molto elevata, con due momenti cruciali per la diffusione della malattia: dagli anni '70 agli anni '90 tramite la trasfusione di sangue/emoderivati infetti o a seguito di procedure sanitarie condotte in condizioni non sterili e dagli anni '70 fino a oggi legata all'uso promiscuo di aghi e siringhe contaminati. Quest'ultimo elemento rimane allo stato attuale il più importante, tanto da rendere le persone che fanno uso di droghe per via iniettiva (PWID) il maggiore *reservoir* dell'epidemia di HCV in tutto il Mondo.

Come è noto l'HCV può causare sia una infezione acuta che cronica e in ambedue i casi i consumatori di sostanze rappresentano un target particolarmente vulnerabile (Sperarman et al, 2019; Westbrook et al., 2014). Considerato che le infezioni acute sono di solito asintomatiche e presentano tassi di mortalità limitati in assenza di co-morbidità, sono molti i consumatori di sostanze che non sono consapevoli di avere avuto una infezione acuta e successivamente un'infezione cronica tanto da trasmettere la malattia. Nei consumatori di sostanze con infezione cronica molti sono coloro che sviluppano, a causa della presenza di fattori concomitanti (steatosi, consumo di alcol e sostanze, co-infezioni virali), con una certa velocità, la progressione di malattia con comparsa di cirrosi e di gravi complicanze come l'HCC. I consumatori di sostanze rappresentano perciò un target prioritario nei programmi di eliminazione di HCV per almeno 2 ragioni che sono: 1. l'ampia diffusione della malattia; 2. il *burden* per i sistemi sanitari in termini di conseguenze negative a medio e lungo termine.

La Cabina di regia per l'avvio del programma di eliminazione dell'epatite C (HCV) istituita con DGR n. 791 del 08/06/2018 ha promosso presso il CORIS – Consorzio per la Ricerca Sanitaria – la realizzazione, all'interno di una collaborazione pubblico privato di un progetto di ricerca di interesse regionale in modo da favorire lo sviluppo di un *point-care* capace di realizzare, attraverso un percorso facilitato, la presa in carico e il trattamento dei consumatori di sostanze con HCV. Il suddetto progetto prevede il coinvolgimento delle Aziende ULSS 6 Euganea (capofila), Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana, Azienda ULSS 3 Serenissima e Azienda ULSS 8 Berica, come dettagliato dalla Delibera del DG dell'Azienda ULSS 6 Euganea n. 855 del 04/10/2019 e si fonda sulla creazione di *point of care* multidisciplinari all'interno dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P. capaci, attraverso un percorso *fast-track*, di prendere in carico il paziente HCV positivo compiendo diagnosi e trattamento *on site* (eliminando così la barriera del *linkage to care*). In sintesi, il modello presentato nel progetto CORIS consta di 3 fasi: la prima di screening e di counseling; la seconda di valutazione epatologica e di inizio del trattamento; la terza di follow-up. Successivamente all'approvazione di detto progetto presso il CORIS la cabina di regia regionale nella seduta 20/11/20, alla luce della persistenza dell'emergenza Sar-CoV-2 e del suo impatto sui sistemi sanitari e dalla possibilità di meglio utilizzare i fondi nazionali messi a per lo screening per HCV (come da Legge n. 8 del 28/02/2020), ha approvato l'indicazione di realizzare, attraverso un PTDA, un percorso facilitato di *point of care* per i consumatori di sostanze HCV positivi capace di trattare il paziente presso il luogo di prossimità (Ser.D., carcere, ecc.), attraverso un piano di cura redatto dal medico specialista dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P. senza che lo stesso si sposti per raggiungere lo specialista HCV presso il centro prescrittore di riferimento (salvo per i casi clinici più complessi). In tal modo la maggior parte dei pazienti HCV + potranno essere trattati presso i servizi di prossimità secondo quando indicato e prescritto dai medici specialisti HCV dei centri prescrittori.

## 2. SCOPO

Scopo del presente documento è realizzare, sulle basi sopra descritte, un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PTDA) per i consumatori di sostanze e delle persone detenute sulla base dei percorsi facilitati di *point of care* nei diversi setting di intercettazione precoce.

### 3. NORMATIVA

DGR n. 791 del 08 giugno 2018 *“Avvio nella Regione del Veneto di un programma di eliminazione dell’epatite C (HCV). Istituzione Cabina di Regia”*.

D.L. n. 162 del 30 dicembre 2019 *“Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica”*, convertito dalla Legge n. 8 del 28/02/2020

DGR n. 70 del 26 gennaio 2021 *“Recepimento dell’Intesa Stato-Regioni sullo schema di decreto del Ministro della Salute, di concerto con il Ministro dell’Economia e delle Finanze, per lo “Screening nazionale gratuito per l’eliminazione del virus HCV” (Rep. Atti n. 216/CSR del 17/12/2020)”*

Decreto Ministeriale del 14 maggio 2021 *“Esecuzione dello screening nazionale per l’eliminazione del virus HCV”*

Decreto del Direttore Programmazione Sanitaria n. 09 del 02 agosto 2021 *“Gruppo di lavoro per la realizzazione di un Percorso terapeutico diagnostico assistenziale (PDTA) facilitato di point of care finalizzato allo screening e al linkage to care per i consumatori di sostanze e le persone detenute affette da epatite C (HCV) all’interno delle azioni sviluppate dalla Cabina di Regia regionale per l’eliminazione di HCV costituita ai sensi della DGR n. 791 del 08/06/18”*

Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 84 del 25 agosto 2021 *“Gruppo di lavoro multidisciplinare per la definizione di indirizzi regionali tecnico-organizzativi, per l’avvio e il monitoraggio dello screening HCV, di cui all’art. 25 -sexies del decreto legge del 30 dicembre 2019 n. 162”*

*Conferenza Unificata 29/03/2022 Intesa ai sensi dell’art. 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento “Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per l’infezione da virus dell’epatite C”*

#### 4. POPOLAZIONI TARGET

##### 4.1. Lo screening

***Lo screening per HCV è il primo step del processo diagnostico e di cura e avviene secondo quanto indicato dalle evidenze scientifiche in base ai modelli territoriali di presa in carico e ai setting di cura (WHO, 2016, WHO, 2017).***

##### **Primo livello Screening HCV- popolazioni target**

Lo screening HCV è offerto ai consumatori di sostanze e alle persone detenute (nel presente documento identificate quali “popolazione target”), indipendente dalla coorte di nascita e dalla nazionalità.

Il primo livello di screening nella popolazione target è effettuato con la rilevazione degli anticorpi anti-HCV (HCVAbs) nel siero o nel plasma mediante metodo immunoenzimatico (codice nel Catalogo Veneto del Prescrivibile: 91.19.5\_0), con codice di esenzione per patologia 014 per i consumatori di sostanze e F01 per le persone detenute.

In caso di positività dell’HCVAbs il soggetto viene preso in carico dagli operatori sanitari dei Ser.D. e delle UU.OO. per la Tutela della Salute delle Persone con limitazione della libertà (T.S.P.) per il completamento dell’inquadramento diagnostico (al fine di identificare i pazienti con viremia e quindi stabilire se l’infezione è in atto o è risolta) con la ricerca di HCV RNA secondo il modello di *Point of care* definito dal presente PDTA (vedi dopo).

L’utilizzo del *reflex test*, cioè della ricerca dell’HCV RNA nel campione acquisito per la ricerca degli HCVAbs, consente di aumentare la proporzione di pazienti positivi agli anticorpi testati per viremia e che ricevono il successivo *linkage to care*.

Per la popolazione target dei consumatori di sostanze il test di screening con sierologia verrà offerto ogni 6 mesi e ogni qual volta i soggetti riferiscano di aver compiuto comportamenti a rischio (come l’uso endovenoso di sostanze).

La popolazione target difficile da raggiungere (*hard to reach*<sup>1</sup>) attraverso lo screening con sierologia per HCV su prelievo venoso viene sottoposta a screening con test rapido, secondo quanto previsto dal DM del 14/05/2021, cioè in via preferenziale eseguendo il test su sangue intero con prelievo capillare o, sulla base della valutazione del contesto epidemiologico locale in presenza di prevalenza per HCV > 30%, direttamente con l’HCV RNA test rapido (c.d. RNA finger stick) (Fig. 4).

---

<sup>1</sup> Per popolazione *hard to reach* si intendono le persone che hanno difficoltà, per proprie caratteristiche, ad accedere a un servizio o a una offerta terapeutica. Nel caso specifico sono soggetti che non accedono direttamente agli ambulatori prelievi oppure che per vari motivi rifiutano un prelievo del sangue.

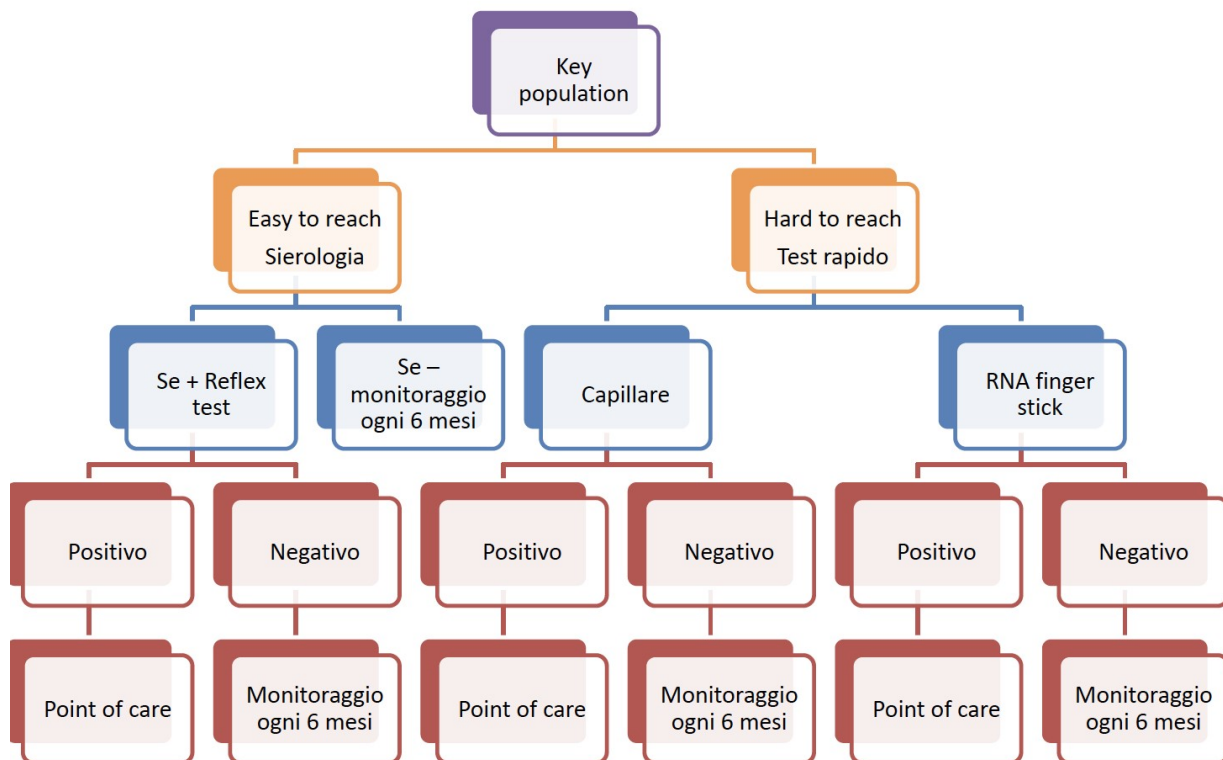


Fig. 4. Schema di screening delle key population.

Al termine dello screening come definito D.L. n. 162 del 30/12/2019 i test rapidi entreranno nella usuale offerta diagnostica dei Ser.D. e delle carceri, secondo le modalità previste dal presente PDTA.

Sono esclusi dallo screening per le popolazioni target:

- i soggetti in trattamento con i farmaci indicati per la terapia dell'Epatite C ;
- i soggetti che hanno ricevuto il trattamento con farmaci DAAs negli ultimi 6 mesi.

### Secondo livello Screening HCV- popolazione target

I soggetti risultati positivi al test di primo livello (sierologia HCV) o ai test rapidi verranno presi in carico, secondo una logica multidisciplinare, utilizzando i percorsi facilitati di *Point of care* diversificati in base al setting di cura (vedi dopo). Nelle more della definizione di tali indicazioni, i soggetti risultati positivi devono essere indirizzati ai centri specialistici di secondo livello individuati, secondo le modalità organizzative locali in essere.

#### 4.2. Le modalità di accesso dello screening

Per l'accesso allo screening HCV della *popolazione target*, sono possibili diverse modalità che possono integrarsi tra loro (Fig. 5).

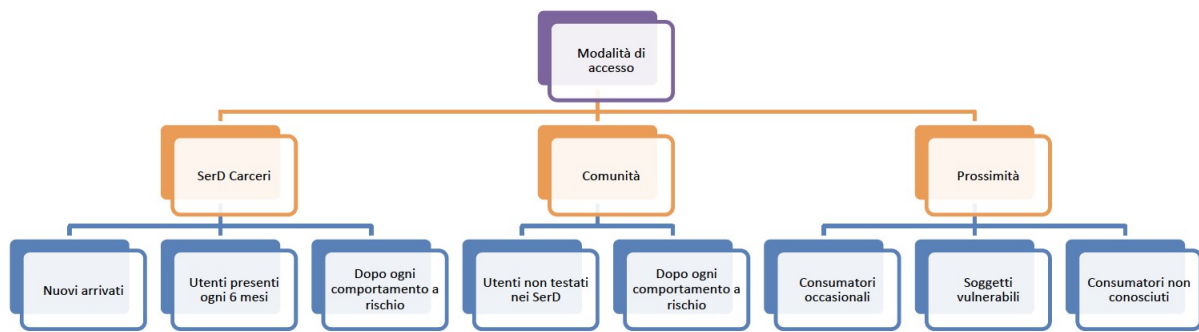


Fig. 5. Modalità di accesso allo screening per le popolazioni vulnerabili.

Più in generale i consumatori di sostanze e/o i soggetti con comportamenti a rischio anche non in carico ai servizi e presenti nel territorio sono persone per cui lo screening HCV è indicato secondo quanto prescritto nel presente PDTA.

#### *Modalità A: Offerta di screening agli utenti presenti presso i Ser.D. e le carceri*

L'attività di screening, nelle modalità sopra esposte, viene offerta ai soggetti che accedono per la prima volta ai Ser.D., ai nuovi arrivati presso le carceri e per tutti gli utenti in carico presso entrambi i servizi secondo le modalità e i tempi definiti dal presente PDTA.

L'esito dello screening verrà gestito dagli operatori sanitari dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P. e in caso di positività la persona viene presa in carico dai precedenti servizi utilizzando il percorso facilitato di Point of care come di seguito presentato.

#### *Modalità B: Offerta screening agli utenti presenti presso le Comunità terapeutiche*

L'attività di screening nelle modalità sopra esposte viene offerta ai consumatori di sostanze presenti nelle Comunità terapeutiche che non sono stati sottoposti a screening presso i Ser.D. di riferimento.

L'esito dello screening viene gestito dagli operatori delle Comunità terapeutiche e/o dei Ser.D. e in caso di positività la persona viene presa in carico dai precedenti servizi e indirizzata ai centri specialistici di secondo livello individuati, utilizzando il percorso facilitato di Point of care come di seguito presentato.

#### *Modalità C: Offerta screening in occasione dello svolgimento di attività di prevenzione di prossimità*

In occasione dello svolgimento delle attività di prevenzione di prossimità organizzate dai Ser.D. o da altre organizzazioni, in attuazione a quanto previsto dal DPCM 12.01.27 art. 28, comma 1, i soggetti intercettati che consumano sostanze e/o presentano fattori di vulnerabilità possono essere sottoposti a screening con test rapidi. L'esito dello screening viene gestito dagli operatori di prossimità e in caso di positività la persona viene presa in carico dai servizi sanitari di riferimento e indirizzata ai centri specialistici di secondo livello individuati (per la programmazione della visita specialistica necessaria e anche per l'eventuale rilascio dell'esenzione 016 e/o altra esenzione e lo sviluppo del percorso diagnostico-terapeutico ritenuto più appropriato) (AISF, 2020; EASL, 2020), utilizzando il percorso facilitato di Point of care come di seguito presentato.

## 5. IL POINT OF CARE

Il Point of care nel presente percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) si deve intendere come un percorso facilitato tale da favorire l'accesso alle cure e il lavoro multi-disciplinare. Le evidenze scientifiche hanno messo in evidenza come il modello di point of care può ridurre per i consumatori di sostanze con HCV le barriere del trattamento e favorire il *linkage to care* (Lazarus et al., 2021). In questa ottica le buone pratiche cliniche indicano come l'accesso alle cure possa essere facilitato attraverso lo sviluppo di percorsi facilitati di prossimità di *point of care* in grado di facilitare che utilizzano i test rapidi (come l'RNA finger stick, il test capillare, il reflex test), gli strumenti ematici di valutazione della fibrosi e i FibroScan mobili (per le attività di monitoraggio e follow-up) (National Institute for Health and Care Excellence, 2020).

Il Point of care presentato nel presente PDTA ha lo scopo di sviluppare un percorso facilitato di prossimità per i consumatori di sostanze e le persone detenute con infezione da HCV secondo le predette logiche in modo che possa essere di riferimento anche per il progetto CORIS, nonché essere applicato in maniera omogenea nella pratica clinica presso tutte le Aziende ULSS della Regione del Veneto.

Gli elementi fondamentali del *Point of care* del presente PDTA sono:

- lo screening;
- la valutazione del paziente con infezione da HCV;
- il piano di cura e il trattamento;
- il monitoraggio del trattamento;
- il follow-up post trattamento;
- le azioni di riduzione del danno.

### 5.1. Le attività di screening

Le attività di screening avverranno nelle modalità sopra definite e come di seguito rappresentato in termini di appropriatezza (Tab. 1).

<b>Tab. 1. Indicazioni per l'utilizzo consigliato delle diverse tipologie di test rapidi nei diversi setting di cura.</b>			
	<i>Test salivare</i>	<i>Test capillare</i>	<i>RNA Finger stick</i>
<i>SerD e carcere</i>		X (se prevalenza di positività attesa < 30%)	X (se prevalenza di positività attesa > 30%)
<i>Comunità terapeutiche</i>	X		
<i>Prossimità nei programmi outreach</i>	X		

Il test RNA Finger stick verrà fornito all'Azienda ULSS 3 Serenissima, dell'Azienda ULSS 6 Euganea e dell'Azienda ULSS 9 Scaligera che presentano i centri con il maggior numero di utenti in carico e una più elevata prevalenza di positività. Il personale sanitario che utilizzerà il test RNA Finger stick dovrà essere adeguatamente addestrato.

### 5.2. La valutazione del paziente con infezione da HCV

La valutazione del paziente con infezione da HCV avviene presso il Ser.D. e le UU.OO. T.S.P. da parte delle rispettive équipe sanitarie e consta della valutazione virologica, della storia della malattia e della stadiazione della malattia.

La valutazione virologica comprende:

- la determinazione del genotipo HCV e HCV RNA con test PCR in modo da fornire la quantificazione della carica virale. Ove la determinazione del genotipo potrebbe ridurre il *linkage to care* ed il tasso di trattamento dell'infezione, la determinazione del genotipo può non essere ritenuta necessaria.

La valutazione della storia della malattia comprendere:

- la valutazione dei pregressi trattamenti antivirali (a base di interferone o DAAs) e tipo di risposta alla terapia;
- l'anamnesi mirata a valutare la presenza di co-morbidità, il consumo di alcol e l'assunzione di farmaci, integratori, fitoterapici, sostanze d'abuso, ecc. (le interazioni farmacologiche possono essere consultate presso la pagina web dell'Università di Liverpool - [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org));
- valutazione dei valori di glicemia, e della funzione renale mediante dosaggio della creatinina sierica e calcolo del eGFR;
- l'esecuzione dei marcatori HbsAg, HBcAb (per identificare i soggetti per cui è raccomandato il monitoraggio delle aminotransferasi durante la terapia), HBsAg (per identificare i soggetti da sottoporre a vaccinazione anti-epatite B), Anticorpi anti-HDV se HBsAg +, Anticorpi anti-HIV ed anti-HVA Ig totali nei soggetti a rischio di acquisizione dell'epatite A in cui è consigliata la vaccinazione.

La stadiazione della malattia comprende:

- l'esecuzione di test ematochimici (emocromo, AST/ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale/diretta, INR, proditogramma elettroforetic);
- la valutazione della fibrosi epatica mediante stiffness epatica misurata con lo strumento Fibroscan (se disponibile presso i SerD o le UU.OO. TSP, o score non invasivi quali APRI e FIB-4 che sono basati su biomarcatori sierici (WHO, 2017). Gli indici APRI e FIB-4 consentono di stimare in maniera non invasiva la fibrosi epatica attraverso il calcolo di un punteggio.

- APRI (Aspartase aminotransferase-to-Platelet Ratio Index): è l'indice del rapporto tra AST e piastrine. La formula per calcolare il punteggio APRI è:  $APRI = (AST/AST \text{ valore massimo normale}) \times 100 / \text{conta piastrinica } (10^9/L)$ . Per tale calcolo la maggior parte degli esperti consiglia di utilizzare 40 IU/L come valore per il limite superiore di normalità dell'AST. E' possibile trovare un calcolatore online gratuito al seguente indirizzo: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>
- FIB-4 (Fibrosis-4): è basato sulla combinazione di 4 parametri - età, AST, ALT e piastrine. La formula per calcolare il punteggio FIB-4 è:  $FIB-4 = \text{età (anni)} \times AST \text{ (IU/L)} / \text{conta piastrinica } (10^9/L) \times [ALT \text{ (IU/L)}]^{1/2}$ . E' possibile trovare un calcolatore online gratuito al seguente indirizzo: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

### 5.3. Cenni sui regimi terapeutici disponibili

I regimi terapeutici con DAAs attualmente disponibili differiscono fra loro per le combinazioni di principi attivi, in alcuni casi con differente farmacocinetica e appartenenza a classi farmacologiche differenti (inibitori delle proteasi, inibitori delle polimerasi, inibitori della proteina NS5A), per il numero delle compresse che il paziente deve assumere giornalmente, per la durata del trattamento, per le interazioni con altri farmaci e per il profilo di sicurezza in relazione alla funzione renale ed alla severità della malattia del fegato.

In base ai suddetti parametri e alle condizioni cliniche del paziente la terapia viene prescritta, secondo logiche di appropriatezza, dai medici specialisti dei centri prescrittori. La scelta della terapia da parte del medico prescrittore, a parità di efficacia e sicurezza, deve tener conto anche del criterio di economicità e sostenibilità per il sistema sanitario.

I regimi terapeutici attualmente disponibili sono (Tab. 2):

- Elbasvir/Grazoprevir, associazione precostituita comprendente un inibitore di NS5A (Elbasvir) +

un inibitore della proteasi NS3/4° (Grazoprevir), indicata nel trattamento dei soggetti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 e 4;

- Sofosbuvir/Velpatasvir, associazione preconstituita comprendente un inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B (polimerasi virali) del virus dell'epatite (Sofosbuvir) ed un inibitore di NS5A (Velpatasvir), indicata nel trattamento di tutti i pazienti con infezione da HCV (azione pan-genotipica) sopra i 6 anni;
- Glecaprevir/Pibrentasvir, associazione preconstituita comprendente un inibitore di NS5A (pibrentasvir) ad un inibitore della proteasi NS3/4A (glecaprevir), indicata nel trattamento di tutti i pazienti con infezione da HCV (azione pan-genotipica) sopra i 12 anni;
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, associazione preconstituita comprendente un inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B (polimerasi virale) del virus dell'epatite C (Sofosbuvir), un inibitore di NS5A (Velpatasvir) ed un inibitore della proteasi NS3/4A (voxilaprevir), indicata nel trattamento dei pazienti sopra i 12 anni con infezione da HCV (azione pan-genotipica), ma raccomandato solo per i pazienti con precedente fallimento ad altri DAAs, inclusi i soggetti falliti ad un inibitore dell'NS5A.

**Tab. 1** – Sintesi antivirali ad azione diretta (DAA – *Direct Antiviral Agents*) rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale, indicati per il trattamento dell'epatite C cronica

ATC	Principio attivo	Registro AIFA	Classe e regime di fornitura	Innovatività	Genotipo°
J05AP5 4	Elbasvir-Grazoprevir (Zepatier®)	Si	A-PHT, RNRL	/	1, 4
J05AP5 5	Sofosbuvir-Velpatasvir (Epclusa®)	Si	A-PHT, RNRL	/	1, 2, 3, 4, 5, 6
J05AP5 6	Sofosbuvir-Velpatasvir- Voxilaprevir (Vosevi®)	Si	A-PHT, RNRL	/	1, 2, 3, 4, 5, 6
J05AP5 7	Glecaprevir-Pibrentasvir (Maviret®)	Si	A-PHT, RNRL	Solo per pazienti tra 12- 18 anni (fino al 03.07.2023)	1, 2, 3, 4, 5, 6
° EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2020;73(5):1170-1218.					

#### 5.4. Il piano di cura e il trattamento

La valutazione virologica, della storia della malattia e della stadiazione della malattia viene condotta dal medico specialista dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P.. Questi una volta completata la valutazione, come sopra descritta, compilano il piano di cura (vedi allegato) contenente tutte le informazioni sanitarie relative al paziente e lo inviano allo specialista HCV (presso il centro prescrittore di riferimento), anche utilizzando gli strumenti di telemedicina.

Il medico specialista HCV valutato il piano di cura predisponde:

- il trattamento;
- ulteriori approfondimenti diagnostici;
- che il paziente gli venga riferito in via “tradizionale”.

Una volta che lo specialista HCV prescrive il trattamento il paziente verrà gestito per le fasi di trattamento, monitoraggio del trattamento e del follow-up del post-trattamento dai sanitari dell'equipe dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P., salvo diversa indicazione del medico specialista HCV.

Il trattamento con DAAs, prescritto dai medici specialisti HCV, è indicato per tutti i consumatori di sostanze elegibili alla cura, anche se consumatori attivi e/o in trattamento con farmaci agonisti, con i regimi terapeutici indicati dalle *best practices* e dalle evidenze scientifiche.



### 5.5. Il monitoraggio dei pazienti in trattamento con DAAs

Il monitoraggio dei pazienti in trattamento con DAAs viene effettuato dai medici specialisti dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P., come indicato dai medici specialistici HCV, secondo le indicazioni presentate in Tab. 3.

<b>Tab. 3. Indicazioni per il monitoraggio del trattamento per il consumatore di sostanze HCV positivo</b>			
	<i>Tempo 0</i>	<i>Settimana 4, 8</i>	<i>Settimana 12 dopo fine terapia</i>
<i>Valutazione progressi trattamenti antivirali</i>	X		
<i>Valutazione co-morbidità, co-infezioni e farmacoterapia</i>	X		
<i>Genotipo HCV</i>	X		
<i>HCV RNA carica virale</i>	X		X
<i>Emocromo, glicemia, creatinina, AST/ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale/diretta, INR, albumina</i>	X	X (facoltativa su indicazione dello specialista HCV)	X
<i>APRI e/o FiB-4 e/o Fibroscan</i>	X		

### 5.6. Il follow-up post-trattamento

La SVR dopo almeno 12 settimane dal completamento della terapia antivirale con DAAs equivale alla guarigione dell'infezione. L'ottenimento della SVR determina un arresto della progressione della malattia e in alcuni casi ad una regressione della fibrosi.

La gestione del follow-up post-trattamento viene personalizzata in base alle co-morbidità presenti, alle terapie concomitanti e allo stadio della malattia epatica dal medico specialista HCV e viene condotta dai medici specialisti dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P.

La sorveglianza dei pazienti con fibrosi epatica avanzata o con cirrosi che ottengono la SVR, con manifestazioni extraepatiche da HCV (sindrome crioglobulinemica, malattie linfoproliferative, nefropatia, ecc.), viene eseguita direttamente dagli specialisti HCV secondo le raccomandazioni AISF (<http://www.webaisf.org/documento-hcv-2020/>).

La sorveglianza dei pazienti con fibrosi assente, lieve o moderata che ottengono la SVR avviene con le seguenti modalità:

- i pazienti con fibrosi epatica assente o lieve moderata (METAVIR stadi F0-F2) e senza co-morbidità al basale pre-terapia antivirale, a causa della bassissima probabilità di progressione della malattia epatica e di sviluppo di HCC, non hanno indicazioni a proseguire con il follow-up epatologico;
- i pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata (METAVIR stadi F0-F2) al basale pre-terapia antivirale e che presentino co-morbidità a causa di danno epatico (es. sindrome metabolica, obesità, steatosi epatica, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, autoimmunità, co-infezioni virali) rimangono a rischio di progressione della fibrosi. Il monitoraggio non invasivo dell'eventuale progressione della fibrosi epatica può essere proposto annualmente con screening ecografico e con un monitoraggio delle co-morbidità come indicato dallo specialista.

La reinfezione è un *warming* importante per i consumatori di sostanze, specie se PWID. Per questo motivo tutti i consumatori di sostanze guariti devono eseguire almeno ogni 6 mesi il controllo di HCV RNA sierico. Si ricorda che in tutti i pazienti che presentano un incremento dei valori di transaminasi dopo l'ottenimento della SVR è consigliabile

effettuare un test (real-time PCR) per la determinazione di HCV RNA, al fine di documentare una possibile reinfezione da parte del virus.

### **5.7. La rilevazione dei dati delle attività di screening e linkage to care**

Il Decreto interministeriale del 14/05/2021 recante *“Esecuzione dello screening regionali per l’eliminazione del virus dell’HCV”* stabilisce che ogni Regione deve inviare al Ministero della Salute un report semestrale che monitori l’algoritmo del percorso di screening e di linkage to care per le persone HCV positive che consumano sostanze e/o che sono detenute. Detta attività deve essere accuratamente programmata da parte dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P. che dovranno trasmettere semestralmente e puntualmente alla Regione la suddetta rilevazione. L’attività di monitoraggio delle attività di screening e di linkage to care si devono comunque considerare come una iniziativa permanente di rilevazione regionale che va oltre al periodo di attività di screening gratuito come previsto dal Decreto Legge n. 166 del 30/12/19 recante *“Disposizioni urgenti in materia di proroga dei termini legislativi di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica”*.

### **5.8. Il Point of care nei diversi setting di prossimità**

Il Point of care presso i Ser.D. e le carceri

Gli elementi fondamentali del Point of care presso i Ser.D. e le carceri sono (Fig. 6):

- la fase dello screening che avviene ad opera del personale infermieristico utilizzando i test rapidi (di preferenza test capillare e test RNA finger stick, come più sopra specificato);
- la fase di counseling sulla malattia e sul trattamento effettuato dal personale infermieristico;
- la fase del prelievo ematico (per la valutazione virologica e ematochimica, come più sopra specificato);
- la fase della valutazione clinica da parte del medico del Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P., la compilazione del piano di cura e l’invio di quest’ultimo allo specialista HCV (del centro prescrittore di riferimento);
- la fase di prescrizione del trattamento da parte dello specialista HCV;
- la fase di monitoraggio del trattamento e di follow-up post-trattamento da parte dell’equipe sanitaria degli operatori dei Ser.D. e delle UU.OO. T.S.P. (come più sopra specificato).

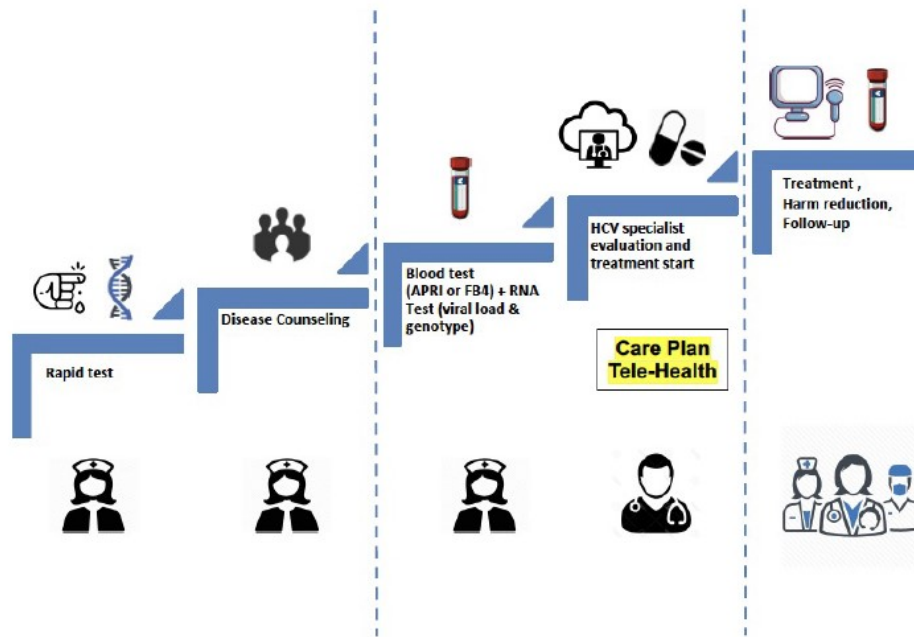


Fig. 6. Point of care presso i Ser.D. e le carceri. Il Point of care è diviso in 3 fasi: la prima fase di screening e di *counseling*; la seconda fase di valutazione, di compilazione del piano di cura e della prescrizione del trattamento e la terza fase di trattamento e di monitoraggio del post-trattamento.

#### Il Point of care presso le Comunità terapeutiche

Gli elementi fondamentali del Point of care presso le Comunità terapeutiche sono (Fig. 7):

- la fase dello screening che avviene ad opera del personale infermieristico della Comunità terapeutica e/o del Ser.D. utilizzando i test rapidi (anche di tipo salivare);
- la fase di counseling sulla malattia e sul trattamento effettuato dal personale infermieristico della Comunità terapeutica e/o del Ser.D.;
- la fase del *referral* del paziente risultato positivo al test presso il Ser.D. di riferimento per l'approfondimento diagnostico;
- la fase della valutazione clinica da parte del medico del Ser.D., la compilazione del piano di cura e l'invio di quest'ultimo allo specialista HCV (del centro prescrittore di riferimento);
- la fase di prescrizione del trattamento da parte dello specialista HCV;
- la fase di monitoraggio del trattamento e di follow-up post-trattamento da parte dell'equipe sanitaria degli operatori dei Ser.D. (come più sopra specificato, con il supporto degli operatori delle Comunità terapeutiche).

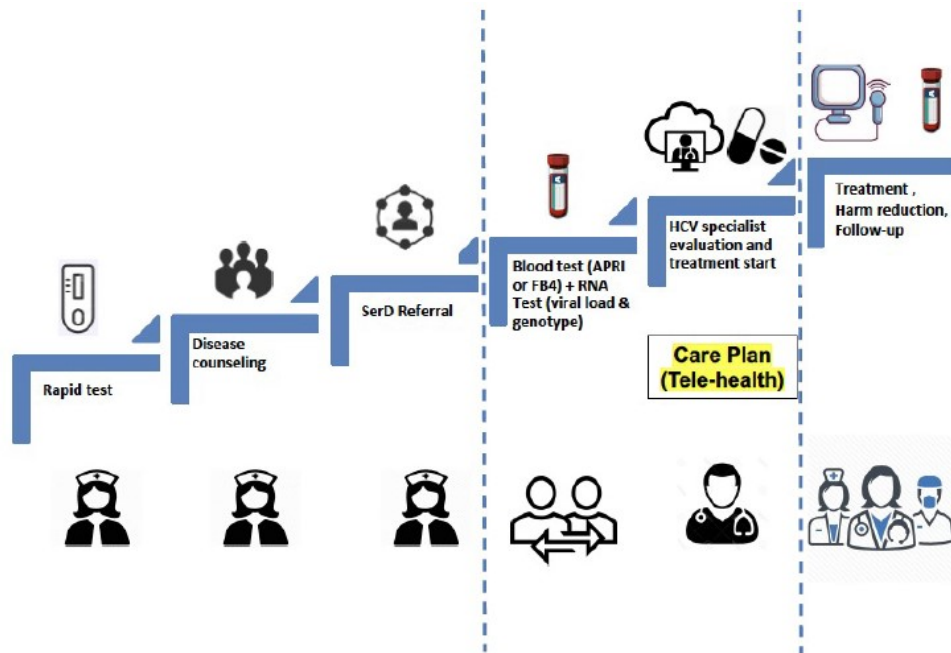


Fig. 7. Point of care presso le Comunità terapeutiche. Il Point of care è diviso in 3 fasi: la prima fase di screening, di counseling e di referral presso il Ser.D. di riferimento; la seconda fase di valutazione, di compilazione del piano di cura da parte del medico del Ser.D. e della prescrizione del trattamento da parte del medico specialista HCV e la terza fase di trattamento e di monitoraggio del post-trattamento da parte dell'equipe sanitaria del Ser.D. (con il supporto delle Comunità terapeutiche).

#### Il Point of care presso i setting di prossimità

Gli elementi fondamentali del Point of care presso i setting di prossimità sono (Fig. 8):

- la fase dello *screening* che avviene ad opera degli operatori sanitari di prossimità utilizzando i test rapidi (anche di tipo salivare);
- la fase di *counseling* sulla malattia e sul trattamento effettuato dal personale sanitario di prossimità;
- la fase del referral del paziente risultato positivo al test presso il centro sanitario più appropriato di riferimento (Ser.D., centro specialistico, ecc.) per l'approfondimento diagnostico (con il supporto di un *patient navigator*);
- la fase della valutazione clinica da parte del medico del Ser.D. o di altro centro specialistico e l'invio di quest'ultimo allo specialista HCV (del centro prescrittore di riferimento);
- la fase di valutazione del trattamento da parte dello specialista HCV;
- la fase di monitoraggio del trattamento e di follow-up post-trattamento da parte dell'equipe sanitaria degli operatori dei Ser.D. e/o di prossimità come più sopra specificato.

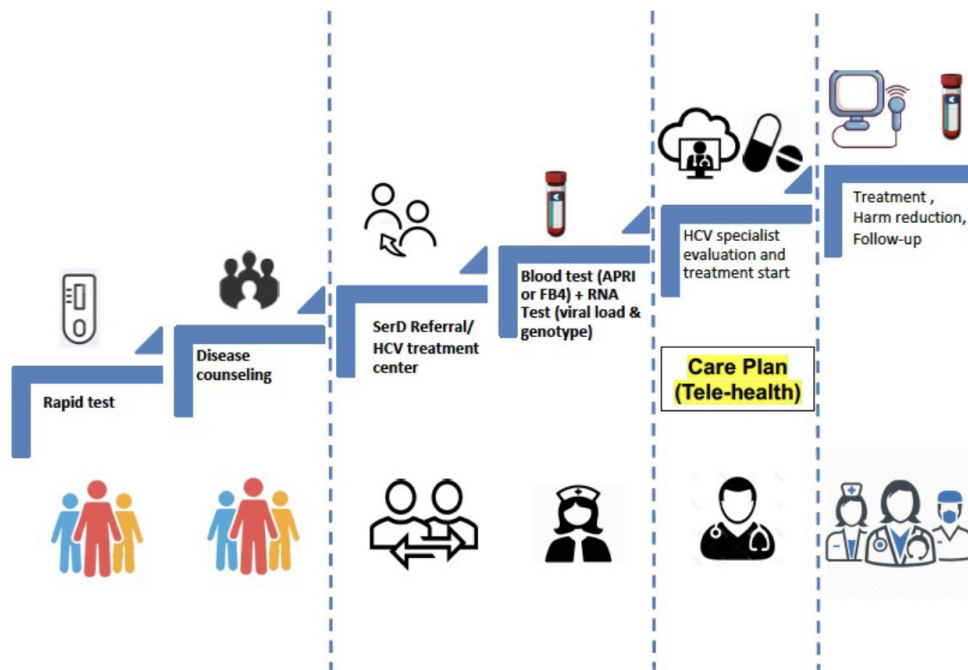


Fig. 8. Point of care di prossimità. Il Point of care è diviso in 4 fasi: la prima fase di screening, di counseling e di referral presso il Ser.D. e/o altro centro clinico di riferimento; la seconda fase di valutazione, di compilazione del piano di cura dal parte del medico del Ser.D. e/o di altro centro clinico; la terza fase di prescrizione del trattamento da parte del medico specialista HCV; la quarta fase di trattamento e di monitoraggio del post-trattamento da parte dell'equipe sanitaria di prossimità e/o del Ser.D. o di altro centro clinico di prossimità.

## 6. LE AZIONI DI RIDUZIONE DEL DANNO (HARM REDUCTION)

Tutti i consumatori di sostanze, specie se con infezione da HCV devono ricevere interventi di riduzione del danno (*harm reduction*) sia nelle fasi pre- che post-trattamento secondo le indicazioni fornite dall'OMS.

Le azioni di riduzione del danno hanno l'obiettivo di ridurre le conseguenze negative dell'uso, compreso la riduzione del contagio e della diffusione delle malattie infettive (Lev-Ran et al., 2014; Marlatt, 1998). In altre parole, l'approccio delle misure di riduzione del danno è ridurre le conseguenze negative di determinati comportamenti, piuttosto che ridurre di per sé il comportamento problematico e/o disfunzionale legato al consumo. Il concetto di fondo su cui si basano le azioni di riduzione del danno è che i comportamenti disfunzionali, come per es. il consumo patologico di sostanze, fanno parte dei comportamenti dell'uomo e non possono essere eliminati per cui è bene controllarli. E' su questi presupposti che le azioni di riduzione del danno devono entrare nelle agende delle politiche di sanità pubblica al fine di aumentare l'efficacia dei percorsi *evidence based* e ridurre il costo degli interventi sanitari e determinare per gli stessi un ritorno di salute (Riley, O'Hare, 2000; Single, 1995; Lenton, single, 1998; Heather, 1995).

Le azioni di riduzione del danno oltre a essere degli strumenti di programmazione sanitaria e di prevenzione rappresentano anche uno strumento operativo che può essere introdotto e applicato in molte discipline e contesti clinici. Del resto, anche recentemente il Ministero della Salute ha introdotto le azioni di riduzione del danno per i consumatori di sostanze all'interno dei LEA (DPCM del 12 gennaio 2017), sebbene tali prestazioni tuttora non siano ampiamente e diffusamente applicate a livello nazionale, come risulta anche dalla recente

relazione annuale al Parlamento sulle tossicodipendenze del 2021 che indica che sono in alcune Regioni sono attivi specifici interventi.

Tatarsky e Marlatt (2010) hanno indicato come le azioni di riduzione del danno possono essere degli specifici interventi clinici e operativi che possono essere applicati in molti percorsi clinici attraverso cui instaurare con la persona una efficace relazione terapeutica e guidare lo sviluppo dei trattamenti, soprattutto se difficili da attuare e/o interessano target specifici di popolazione difficili da raggiungere. Gli stessi autori hanno individuato i principi e le assunzioni su cui si basano gli interventi di riduzione del danno e che sono:

1. i comportamenti disfunzionali sono sempre meglio corretti nei contesti in cui la persona vive;
2. gli interventi efficaci sono sempre quelli centrati sui bisogni della persona;
3. ogni persona ha sempre dei punti di forza su cui lavorare per cui il consumo di sostanze attivo non rappresenta un limite alle offerte di cura anche per le patologie correlate;
4. lo stigma è sempre un fattore limitante i trattamenti;
5. i comportamenti problematici sono sempre “adattativi” per cui necessitano di interventi multidisciplinari e continuativi nel tempo;
6. i comportamenti problematici determinano sempre delle conseguenze negative;
7. il pregiudizio limita l’inizio e il proseguo dei trattamenti;
8. l’obiettivo primario dei programmi di intervento deve essere l’inizio del trattamento;
9. il trattamento deve iniziare il più precocemente possibile e quando il paziente è pronto;
10. la persona deve sempre entrare in un circuito di promozione del cambiamento guidato dal terapeuta;
11. la relazione efficace e collaborativa con la persona è sempre l’ingrediente indispensabile per promuovere il trattamento;
12. gli obiettivi e le strategie emergono dal processo terapeutico (che deve per questo essere sempre garantito, sostenuto e monitorato).

Le azioni di riduzione del danno riconoscono precise indicazioni e applicazioni e seguono un rigoroso metodo scientifico (Logan, Marlatt, 2010). Le principali azioni di riduzione del danno, anche in riferimento ai consumatori di sostanze, sono quelle di prevenzione, di intervento e di mantenimento. Le azioni di prevenzione hanno l’obiettivo di prevenire l’inizio dell’uso e sappiamo come questo non sia sempre un obiettivo raggiungibile; essi si basano sugli interventi di psico-educazione, di *counseling* e di *screening*. Le azioni di intervento si basano fondamentalmente sull’uso di strumenti, anche farmacologici, che permettono la cura e il *recovery*; l’esempio più significativo è rappresentato dalla terapia oppiacea sostitutiva (OST) e/o dagli interventi di prevenzione dell’overdose. Le azioni di mantenimento prevedono i cosiddetti programmi finalizzati alla riduzione della conseguenze negative e della reinfezione e consistono in programmi come lo scambio di siringhe e la fornitura di condom (Wodak, Cooney, 2006, Strathdee, Vlahov, 2001).

In questo contesto negli ultimi anni, soprattutto nel campo del trattamento dell’infezione da HIV, sono stati pubblicati numerosi “*pacchetti formativi e operativi*” sul tema del trattamento dell’infezione da HIV nei consumatori di sostanze per via iniettiva (PWID) da parte di numerose organizzazioni internazionali come il WHO, l’UNAIDS, l’UNODC, l’Economic and Social Council, l’UN Commission on Narcotic Drugs, il Global Fund e il PEOFAR che hanno individuato le azioni principali delle misure di riduzione del danno da sviluppare nei contesti di prevenzione e clinici e che sono rappresentati:

1. dai programmi di scambio di siringhe;
2. dalla terapia oppiacea sostitutiva e gli altri trattamenti *based evidence* per il trattamento delle dipendenze;
3. dal *testing* e dal *counseling* per l’HIV;

4. dalla terapia antivirale;
5. dalla prevenzione e il trattamento delle malattie sessualmente trasmissibili;
6. dai programmi di distribuzione di condom per le persone che usano sostanze e per i loro partner;
7. dalle campagne di informazione, educazione e comunicazione per le persone che usano sostanze;
8. dalla prevenzione, vaccinazione, diagnosi e trattamento delle epatiti virali;
9. dalla prevenzione, diagnosi e trattamento per la tubercolosi.

Su queste basi appare evidente come le azioni di riduzione del danno possono rappresentare un elemento essenziale, anche di tipo multidisciplinare, per contribuire alla riduzione dell'infezione da HIV, della tubercolosi e delle epatiti virali nel mondo (WHO Europe, 2020). Dall'altra parte esse possono rappresentare anche, come abbiamo detto, degli strumenti di programmazione anche per ottimizzare i costi sanitari.

La letteratura ha anche tracciato quelli che possono essere nei consumatori di sostanze e nei soggetti vulnerabili gli obiettivi delle misure di riduzione del danno che sono:

- la prevenzione dell'overdose;
- la facilitazione dell'accesso alle cure anche in prossimità;
- lo sviluppo di interventi centrati sui bisogni della persona;
- la riduzione dello stigma;
- la prevenzione e il trattamento delle patologie infettive correlate;
- la fornitura di strumenti di riduzione del danno (harm reduction kit);
- le *skill* per minimizzare i comportamenti a rischio (come l'uso iniettivo i comportamenti sessuali non protetti).

La letteratura ha ampiamente messo in evidenza come i programmi di misura di riduzione del danno possono ridurre la trasmissione e la diffusione delle malattie infettive anche nei più diversi *setting* di cura (Hawk et al., 2017). Un interessante studio di metanalisi ha dimostrato, per esempio, come i programmi di scambio di siringhe, insieme alla terapia oppiacea sostitutiva, possono ridurre significativamente la trasmissione e la diffusione nella comunità dell'infezione da HCV nei soggetti vulnerabili (Platt et al., 2017).

Sebbene esistano chiare evidenze che dimostrano l'efficacia delle azioni di riduzione del danno, gli indicatori epidemiologici attualmente utilizzati, anche a livello europeo, per monitorare la diffusione e la qualità delle azioni presenti sul territorio risultano di difficile applicazione e di scarsa efficacia e di non facile applicabilità nei programmi d'intervento (Wiessing et al., 2017).

Del resto, le evidenze dimostrano come le misure di azione di riduzione del danno rimangano, soprattutto nel contesto italiano, poco applicate in qualsiasi tipo di *setting*, con gravi conseguenze sia per le persone che per la società (Michel et al., 2017; Relazione annuale al parlamento, 2021), anche in termini di costi. Le azioni di riduzione del danno devono essere quindi applicate durante l'intero percorso di cura del consumatore di sostanze, nei diversi *setting* di intercettazione precoce e rappresentano un elemento indispensabile, insieme ai trattamenti farmacologici, per l'eliminazione di HCV sia nei soggetti vulnerabili che nella popolazione generale.

**BIBLIOGRAFIA**

AISF, Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, 2020. Documento di indirizzo dell'Associazione italiana per lo studio del fegato per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia. Aggiornamento del 14 Dicembre 2020.

Andreoni M., Coppola N., Craxi A., Faggioli S., Gardini I., Mangia A., Nava F.A., Pasqualetti P., 2022. Meet-Test-Treat for HCV management: patients' and clinicians' preferences in hospital and drug addiction services in Italy. *BMC Infect. Dis.*, 22(1):3. doi: 10.1186/s12879-021-06983-y.

Andriulli A., Stroffolini T., Mariano A., Valvano M.R., Grattagliano I., Ippolito A.M., Grossi A., Brancaccio G., Coco C., Russo M., Smedie A., Petrini E., Martini S., Gaeta G.B., Rizzetto M., 2018. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: a population-based survey in five metropolitan areas. *Eur. J. Intern. Med.*, 53: 79-84.

Axelrod D.A., Schnitzler M.A., Alhamad T., Gordon F., Bloom R.D., Hess G.P., Xiao H., Nazzari M., Segev D.L., Dharnidharka V.R., Naik A.S., Lam N.N., Ouseph R., Kasiske B.L., Durand C.M., Lentine K.L., 2018. The impact of direct-acting antiviral agents on liver and kidney transplant costs and outcomes. *A. J. Transplant.*, 18(10): 2473-2482.

European Association for the Study of the Liver, 2020. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. final update of the series. *J. Hepatol.*, 73(5): 1170-1218.

Eurostat, 2018. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20190726-1> (accesso web 24 aprile, 2022)

Gardini I., Bartoli M., Conforti M., Mennini F.S., Marcellusi A., 2019. Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy. *PLoS One*, 14(10):e0223668.

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? *J. Int. AIDS Soc.*, 20(1): 22146. DOI: 10.7448/IAS.20.1.22146.

Hatzakis A, Lazarus JV, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Boucher C, Busoi CS, Deuffic-Burban S, Chhatwal J, Esmat G, Hutchinson S, Malliori MM, Maticic M, Mozalevskis A, Negro F, Papandreou GA, Papatheodoridis GV, Peck-Radosavljevic M, Razavi H, Reic T, Schatz E, Tozun N, Younossi Z, Manns MP, 2020. Securing sustainable funding for viral hepatitis elimination plans, 2020. *Liver Int.*, 40(2): 260-270.

Hawk M, Coulter RWS, Egan JE, Fisk S, Reuel Friedman M, Tula M, Kinsky S., 2017. Harm reduction principles for healthcare settings. *Harm Reduct J.*, 14(1):70. doi: 10.1186/s12954-017-

Heather N., 1995. Groundwork for a research programme on harm reduction in alcohol and drug treatment. *Drug Alcohol Rev.*, 14: 331-336.



Kondili L.A., Gamkrelidze I., Blach S., Marcellusi A., Galli M., Petta S., Puoti M., Vella S., Razavi H., Craxi A., Mennini F.S., Piter Collaborating Group (2020). Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver International*, 40: 1545-1555.

Kondili L.A., Andreoni A., Alberti A., Lobello S., babudieri S., Roscini A.S., Merolla R., Marrocco W., Craxi A., 2021. Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: a mathematical model by route of transmission and fibrosis progression. *Epidemics*, 34: 100442.

Kondili L.A., Aghemo A., Andreoni M., Galli M., Rossi A., Babudieri S., Nava F., Leonardi C., Mennini F.S., Gardini I., Russo F.P., 2022. Milestones to reach hepatitis C virus (HCV) elimination in Italy. From free-of-charge screening to regional roadmaps for an HCV-free nation. *Dig. Liver Dis.*, 54(2): 237-242.

Lazarus J.V., Picchio C.A., Guy D., Aleman S., James C., Nava F.A., Øvrehus A., Turnes J., Ward J.W., Ustianowski A., 2021. Hepatitis C standards of care: a review of good practices since the advent of direct-acting antiviral therapy. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 45: 101564.

Lee M.H., Yang H.I., Yuan Y., L'Italien G., Chen C.J. (2014). Epidemiology and Natural History of Hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 20(28): 9270-9280. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9270.

Lenton S., Single E., 1998. The definition of harm reduction. *Drug Alcohol Rev.*, 14: 287-290.

Lev-Ran S., Nitzan U., Fenning S., 2014. Examining the ethical boundaries of harm reduction: from addictions to general psychiatry. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.*, 51: 175-181.

Lev-Ran S., Nitzan U., Fennig S., 2014. Examining the ethical boundaries of harm reduction: from addictions to general psychiatry. *Isr. J. Psychiatr. Relat. Sci.*, 51(3): 175-180.

Logan D.E., Marlatt G.A., 2020. Harm reduction therapy: a practice-friendly review of research. *J. Clin. Psychol.*, 66:2021-214.

Marlatt G., 1998. Harm reduction: pragmatic strategies for managing high-risk behaviors. New York, NY: Guilford.

Maticic M. (2018). Presentation at 2nd European Union (EU). HCV Policy summit. [www.hcvbrusselssummit.eu/images/summits/summit2018/HCV\\_Policy\\_Summit\\_2018\\_-\\_Master\\_Slide\\_deck.pdf](http://www.hcvbrusselssummit.eu/images/summits/summit2018/HCV_Policy_Summit_2018_-_Master_Slide_deck.pdf).

Michel L., Lions C., Van Malderen S., Schiltz J., Vanderplasschen W., Holm K., Kolind T., Nava F., Weltzien N., Moser A., Jauffret-Roustide M., Maguet O., Carrieri P.M., Brentari C., Stover H., 2015. *BMC Public Health*, 15: 1093.

Molinaro S., Resce G., Alberti A., Andreoni M., D'Egidio P.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. *Drig. Alcohol Rev.*, 38(6): 644-655.

Nava F.A., Alberti A., Andreoni M., Babudieri M., barberini G., d'Egidio P.F., Leonardi C., Lucchini A., 2018a, For a program of eradication of hepatitis C in the population at risk (drug users and convicts). *Acta Biomed.*, 89(Suppl. 10): 33-41.

Nava F.A., Lucchini A., Trevisi L., 2018b. Modello integrato di presa in carico del PWID con HCV: ritorno di salute e costi evitabili per il sistema sanitario. *ReAdfiles*, 19: 35-38.

Nava F.A., Lucchini A., riglietta M., Cammarata L., Fasciani P., tavanti G., Trotta P., trevisi L., 2020a. Barriers for HCV treatment in Italian Drug Abuse Services: data from a multicentric observational study (SCUDO Project). *Mission – Italian Quarterly Journal of Addiction Medicine*, 54, 24-28.

Nava F.A., Chiesa A., Strepparala G, Pennisi G, vitali R.G, Trevisi L., Lucchini A., 2020b. The earlier the better. The cost of health services in treating PWIDs with chronic hepatitis C: results from a non-interventional study. *Mission – Italian Quarterly Journal of Addiction Medicine*, 54, 44-49.

Nava F.A., Trevisi L., Lucchini A., 2021. Costo-beneficio del trattamento con i farmaci antivirali ad azione diretta nei consumatori di sostanze con epatite C. una valutazione del percorso di point of care. *Mission – Italian Quarterly Journal of Addiction Medicine*, 55, 8-17.

Nava F.A., Bassetti G, Cristofolletti M., Fornaini M., Geraci R., Paties M., Poggi C., Tolio S., Pileri C., 2021. Hepatitis delta is a public health concern in the community setting: the role of prison health care units in limiting the spread of infection in general population. *Mission – Italian Quarterly Journal of Addiction Medicine*, 56, 43-46.

Platt L., Minozzi S., Reed J., Vickerman P., Hagan H., French C., Jordan A., Degenhardt L., Hope V., Hutchinson S., Maher L., Palmateer N., Taylor A., Bruneau J., Hickman M. 2017. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*, 113: 545-563.

Polaris Observatory, 2019. [www.polarisobservatory.com](http://www.polarisobservatory.com)

Polaris Observatory HCV Collaborators, 2022. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 15: S2468-1253(21)00472-6.

Ponziani F.R., Gasbarrini A., Pompili M., Burra P., Fagioli S., 2011. Management of hepatitis C virus infection recurrence after liver transplantation: an overview. *Transplant. Proc.*, 43(1): 291-5.

Ponziani F.R., Mangiola F., Binda C., Zocco M.A., Siciliano M., Grieco A., Rapaccini G.L., Pompili M., Gasbarrini A., 2017. Future of liver disease in the era of direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C. *World J. Hepatol.*, 9879: 352-367.

Relazione annuale al Parlamento sulle tossicodipendenze, 2021.

<http://www.politicheantidroga.gov.it/it/attivita/relazioni-annuali-al-parlamento/relazione-annuale-al-parlamento-sul-fenomeno-delle-tossicodipendenze-in-italia-anno-2021-dati-2020/>

Riley D., O'Hare P., 2000. Harm reduction: history, definition and practice. In: Inciardi J.A., Harrison L.D. Editors. Harm reduction: National and international perspectives. Thousand Oaks, Cal.: Sage.

Rumbold G., Hamilton M., 1998. Addressing drug problems: The case for harm minimization. In: Hamilton M., Kellehear A., Rumbold G. Editors. Drugs in Australia: A harm minimization approach. Singapore: Oxford University.

Single E., 1995. Defining harm reduction. *DrugAlcohol Rev.*, 14: 287-290.

Spearman C.W., Dusheiko G.M., Hellard M., Sonderup M., 2019. Hepatitis C., 2019. *Lancet*, 394: 1451-1466.

Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Assadi R, Bhala N, Cowie B, Forouzanfour MH, Groeger J, Hanafiah KM, Jacobsen KH, James SL, MacLachlan J, Malekzadeh R, Martin NK, Mokdad AA, Mokdad AH, Murray CJL, Plass D, Rana S, Rein DB, Richardus JH, Sanabria J, Saylan M, Shahrzaz S, So S, Vlassov VV, Weiderpass E, Wiersma ST, Younis M, Yu C, El Sayed Zaki M, Cooke GS., 2016. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013., *Lancet*, 388(10049):1081-1088.

Stöver H., Meroueh F., Marco A., Keppler K., Saiz de la Hoya P., Littlewood R., Wright N., Nava F., Alam F., Walcher S., Somaini L., 2019. Offering HCV treatment to prisoners is an important opportunity: key principles based on policy and practice assessment in Europe. *BMC Public Health*, 19(1): 30.

Strathdee S.A., Vlahov D., 2001. The effectiveness of needle exchange programs. A review of the science and policy. *AIDS Science*, 1: 1-31.

Stroffolini T, D'Egidio PF, Aceti A, Filippini P, Puoti M, Leonardi C, Almasio PL; DAVIS Drug Addicted, HCV Prevalence in Italy an Epidemiological, Observational, cross-Sectional, Multicenter Study Participating Centers, 2012. *J. Med. Virol.*, 84(10): 1608-12.

Tatarsky A., Marlatt G.A., 2010. State of art in harm reduction psychotherapy: an emerging treatment for substance misuse. *J. Clin. Psychol.*, 66: 117-122.

Taylor J.L., Johnson S., Cruz R., Gray J.R., Schiff D., Bagley S.M., 2021. Integrating harm reduction into outpatient opioid use disorder treatment setting. *J. Gen. Inter. Med.* DOI: 10.1007/s11606-021-06904-4.

Westbrook R.H., Dusheiko G., 2014. Natural history of hepatitis C. *J. Hepathol.*, 61(1 Suppl.9): S58-68.

WHO, 2016. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version.

WHO, 2017. Guidelines on hepatitis B and C testing.

WHO, 2018. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection.

WHO Europe, 2020. Intersectoral collaboration to end HIV, tuberculosis and viral hepatitis in Europe and central Asia. A framework for action to implement the United Nations Common Position. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

Wiessing L., Ferri M., Belackova V., Carrieri P., Friedman S.R., Folch C., Dolan K., Galvin B., Vickerman P., Lazarus J.V., Mravcik V., Kretzschmar M., Sypsa V., Sarsa-Renedo A., Uuskula A., Paraskevis D., Mendao L., Rossi D., van Gledel N., Mitcheson L., Paoli L., Diaz Gomez C., Mihet M., Dascalu N., Knight J., Hay G., Kalamara E., Simon R., EUBEST working group, Comiskey C., Rossi C, Griffiths P., 2017. Harm Reduction Journal., 14:19

Wodak A., Cooney A., 2006. Do needle syringe programs reduce HIV infection among injection drug users: a comprehensive review of the international evidence. Subst. Use Misuse, 41: 777-813.

<b>PIANO DI CURA POINT OF CARE HCV</b>	
<b>Centro di presa in carico (Unità operativa)</b>	
Azienda Sanitaria:	
Medico referente della presa in carico:	
Recapito telefonico:	
e.mail	
<b>Centro prescrittore (Unità operativa)</b>	
Azienda Sanitaria:	
Presidio Ospedaliero di:	
Medico prescrittore:	
Recapito telefonico:	
e.mail	
<b>Nome e Cognome del/della paziente:</b>	
Data di nascita (giorno/mese/anno)	
C.F.:	
Sesso: M F	
Azienda ULSS di residenza:	
<b>SCHEDA DI ELEGIBILITA' (a cura del medico con presa in carico del paziente)</b>	
<p>Si attesta che secondo quanto indicato dal PDTA è stata effettuata:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la valutazione virologica</li> <li>la valutazione della storia della malattia</li> <li>la stadiazione della malattia</li> </ul> <p>In base ai suddetti elementi il paziente è elegibile per essere inviato al medico specialista HCV per il trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>si</li> <li>no</li> <li>necessita di ulteriori approfondimenti diagnostici</li> <li>ha i criteri ma rifiuta l'invio al medico specialista HCV</li> <li>altro (specificare)</li> </ul> <p>Altre indicazioni:</p>	
<b>SCHEDA DI TRATTAMENTO (a cura del medico specialista HCV)</b>	
<p>Il paziente ha i criteri per ricevere il trattamento antivirale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>si</li> <li>no</li> <li>altro (specificare)</li> </ul> <p>Farmaco prescritto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Elbasvir-Grazoprevir (Zepatier®)</li> <li>Sofosbuvir-Velpatasvir (Epclusa®)</li> <li>Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir (Vosevi®)</li> <li>Glecaprevir-Pibrentasvir (Maviret®)</li> <li>Altro (specificare) _____</li> </ul> <p>Inizio della terapia:</p> <p>Il percorso del trattamento e il follow-up dello stesso può essere gestito dal medico che ha in carico il paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>si</li> <li>no</li> <li>altro (specificare)</li> </ul>	

Se no indicare le modalità di trattamento e follow-up dello stesso presso il medico specialista HCV:

Altre indicazioni:

**SCHEDA DI FOLLOW-UP DEL TRATTAMENTO (a cura del medico con presa in carico)**

Si attesta che secondo le indicazioni del PDTA è stato effettuato il follow-up del trattamento secondo le seguenti modalità:

- tempo 0

valutazioni pregressi trattamenti antivirali

valutazione co-morbidità, co-infezioni e farmacoterapia

genotipo HCV

HCV RNA carica virale

Emocromo, glicemia, creatinina, AST/ALT, GGT, fosfatasi alcalina, biliribina totale/diretta, INR, albumina

APRI e/o FiB-4 e/o Fibroscan

- tempo 4, 8 settimane dopo inizio del trattamento (solo se indicato dallo specialista HCV)

Emocromo, glicemia, creatinina, AST/ALT, GGT, fosfatasi alcalina, biliribina totale/diretta, INR, albumina

- 12 settimane dopo fine del trattamento

HCV RNA carica virale

Emocromo, glicemia, creatinina, AST/ALT, GGT, fosfatasi alcalina, biliribina totale/diretta, INR, albumina

**FOLLOW-UP POST TRATTAMENTO (a cura del medico specialista HCV)**

Il paziente necessita di un follow-up post-trattamento specialistico:

si

no

Se si indicare le modalità:

Se no indicare le modalità di follow-up post-trattamento da parte del medico che ha in carico il paziente: