

Fellowship Program

Relazione finale

Titolo del progetto:

Realizzazione ed implementazione di un sistema di sorveglianza e di precoce “presa in cura” dei pazienti con HCV afferenti alla AOU Federico II

Area di interesse e Settore tematico: Terapia epatiti croniche HCV relate - Area di ricerca clinico-terapeutica

Ente partecipante e Direttore scientifico dell'Ente: Università di Napoli “Federico II” - Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

Ricercatore principale e Ente di appartenenza: Prof.ssa Filomena Morisco

Co-ricercatori e relativi Enti di appartenenza:

- Prof. Giuseppe Portella, Professore Ordinario di Patologia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli “Federico II”

- Dott.ssa Maria Guarino, Dirigente Medico UOC Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Napoli “Federico II”

- Dott.ssa Valentina Cossiga, PhD student presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli “Federico II”;

- Dott. Andrea Fiorentino, assistente in formazione presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli “Federico II”;

- Dott.ssa Giuseppina Pontillo, assistente in formazione presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli “Federico II”;

- Dott. Michele Cennamo, assistente in formazione presso il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli “Federico II”.

Razionale scientifico:

L’infezione da virus dell’epatite C (HCV) rappresenta una delle cause principali di epatite cronica, cirrosi ed epatocarcinoma (HCC). Si stima che circa 71 milioni di persone nel mondo siano cronicamente infette da questo virus e che la mortalità per infezione da HCV sia, negli ultimi anni, aumentata (1).

La via parenterale è la principale via di trasmissione dell’HCV e, nei paesi occidentali, le fonti principali di infezione sono attualmente costituite da tossicodipendenti e dagli strumenti con cui vengono praticati tatuaggi, piercing, agopuntura, interventi odontoiatrici o strumenti non adeguatamente sterilizzati (2).

A partire dal 2014 sono utilizzati, per il trattamento dell’infezione da HCV, i farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs) che hanno elevati tassi di successo (risposta virologia sostenuta in oltre il

95% dei casi), breve durata e pochi o nulli effetti collaterali rispetto ai precedenti trattamenti a base di interferone (3). Pertanto, attualmente i DAA sono diffusamente utilizzati nella pratica clinica, consentendo la guarigione dell'infezione nella gran parte dei pazienti.

Gli avanzamenti terapeutici per l'infezione da HCV hanno portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a definire dei target di eliminazione dell'HCV, quali una riduzione del 65% della mortalità e dell'80% dell'incidenza entro il 2030. Questi obiettivi possono essere raggiunti solo attraverso il miglioramento di strategie di prevenzione della trasmissione, di strumenti per la diagnosi su larga scala e il precoce trattamento degli individui infetti identificati (4).

Nel 2016 il nostro gruppo (*Morisco et al. J. Med. Virology 2017*) ha condotto uno studio epidemiologico dal quale è emerso che, nell'area metropolitana di Napoli, la prevalenza di HCV è circa il 3% e che circa il 22% dei soggetti infetti non era a conoscenza della sua infezione, costituendo un'inconsapevole fonte di infezione (5).

Il riscontro occasionale dell'infezione da HCV è molto comune e spesso avviene in ospedale, quando vengono praticati gli anticorpi anti-HCV (HCV-Ab) routinariamente o prima di interventi chirurgici o terapie immunosoppressive. Tuttavia, molto spesso il paziente non è immediatamente messo al corrente del problema e non è indirizzato direttamente ai centri di riferimento per intraprendere la terapia antivirale. Questa mancanza di diretta "presa in cura" determina notevole ritardo nella consapevolezza della malattia e della possibilità di intraprendere cure efficaci determinando in alcuni casi progressione della malattia e sviluppo di cirrosi.

Sulla base di queste premesse emerge l'importanza di effettuare una presa in carico del paziente, una volta identificato, e di orientarlo verso l'approfondimento diagnostico e la cura. Questa modalità di approccio favorisce l'aderenza del paziente che segue un percorso semplificato e personalizzato al suo problema, direttamente in connessione con l'ospedale già da lui frequentato.

Presentazione del progetto

Obiettivi:

1. Realizzazione di un PDTA aziendale per l'identificazione e il precoce "presa in cura" dei pazienti con infezione da HCV afferenti all'AOU "Federico II" di Napoli.
2. Numero assoluto e prevalenza dei pazienti con infezione attiva da HCV (HCV-RNA positivo) e quindi suscettibili di trattamento antivirale
3. Tra questi ultimi, percentuale dei pazienti inconsapevoli dell'infezione
4. Percentuale di pazienti avviati alla terapia antivirale

5. Percentuale di pazienti che raggiungono la risposta virologica sostenuta

L'obiettivo dello studio sarà considerato raggiunto se la percentuale di adesione al protocollo sarà $\geq 80\%$ e la terapia efficace in $>90\%$ dei trattati.

Metodi:

Studio clinico prospettico, monocentrico, teso ad individuare precocemente i pazienti con infezione da HCV afferenti alla AOU Federico II e a segnalarli e/o indirizzarli presso i centri di cura della stessa AOU per effettuare la terapia antivirale.

Sperimentazione finalizzata “non a interesse privato o a fini di lucro”, ma per interesse pubblico.

dal 1 Maggio 2020 ad oggi - il laboratorio di virologia dell'AOU “Federico II”, in caso di positività degli anticorpi anti-HCV, procederà, dopo consenso informato del paziente, alla successiva esecuzione del test quantitativo dell'HCV-RNA, ed in caso di positività, invierà con un sistema telematico un alert ai centri di cura con indicazione del reparto di provenienza del paziente. Il paziente sarà, quindi, contattato e preso in carico per effettuare la visita medica, per inquadrare la patologia e le indicazioni al trattamento.

Saranno valutati tutti i pazienti che aderiranno al percorso proposto. Pertanto, l'unico criterio di esclusione è costituito dalla non adesione al percorso proposto, fermo restando che anche in caso di non adesione allo studio il paziente sarà comunque edotto circa il suo problema e gli saranno fornite tutte le informazioni e spiegazioni del caso.

Per tutti i soggetti arruolati sarà compilato un questionario precodificato per la raccolta delle informazioni socio-demografiche, per l'eventuale esposizione pregressa a fattori di rischio noti, per la presenza di comorbidità.

Sarà, quindi, effettuata la visita clinica, il fibroscan, l'ecografia addome ed eventualmente ulteriori esami per valutare la severità di malattia e proseguire l'iter diagnostico-terapeutico.

Lo studio si svolgerà presso l'UOC di Gastroenterologia ed Epatologia, l'UOC di Malattie Infettive e l'UOSD di Virologia dell'AOU “Federico II”. L'informativa per il soggetto, il modulo di consenso informato e l'informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali verranno sottoposti ai pazienti prima di effettuare la selezione dei partecipanti allo studio. L'arruolamento allo studio sarà effettuato da un medico e prevede:

- 1) raccolta di informazioni inerenti all'anagrafica, all'eventuale esposizione pregressa a fattori di rischio noti ed alla presenza di comorbidità;
- 2) esecuzione di HCV-RNA quantitativo, visita clinica, fibroscan, ecografia addome ed eventualmente ulteriori esami per valutare la severità di malattia e proseguire l'iter diagnostico-terapeutico.

Criteri di inclusione

- Pazienti con positività degli anticorpi anti-HCV di età superiore ai 18 anni afferenti all'AOU Federico II
- Firma del modulo consenso informato e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali.

Criteri di esclusione

- Non adesione allo studio

Risultati:

Sulla scorta degli obiettivi del progetto di seguito elencati:

1. Realizzazione di un PDTA aziendale per l'identificazione e il precoce "presa in cura" dei pazienti con infezione da HCV afferenti all'AOU "Federico II" di Napoli.
2. Numero assoluto e prevalenza dei pazienti con infezione attiva da HCV (HCV-RNA positivo) e quindi suscettibili di trattamento antivirale
3. Tra questi ultimi, percentuale dei pazienti inconsapevoli dell'infezione
4. Percentuale di pazienti avviati alla terapia antivirale
5. Percentuale di pazienti che raggiungono la risposta virologica sostenuta

Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2021 sono stati effettuati 32.870 test per anticorpi anti-HCV, di cui 583 con riscontro di positività per HCV-Ab con prevalenza dell' 1.7%.

Tra i 583 pazienti Anti-HCV positivi si è rilevato:

- 134 (22%) pazienti HCV-RNA negativi
- 152 (26%) pazienti HCV-RNA positivi
- 297 (50.9%) pazienti per i quali non è stato possibile effettuare l'HCV-RNA.

Tra i 152 pazienti HCV-RNA positivi, 88 già erano a conoscenza del loro stato (57%)

Tra i 152 pazienti positivi, 42 pazienti (27,6) sono stati avviati alla terapia antivirale, tutti con SVR.

Discussione e possibili sviluppi:

Dai dati raccolti nel nostro progetto si evince che la prevalenza di infezione attiva da HCV tra i pazienti ricoverati risulta essere inferiore rispetto al passato. Il dosaggio di HCV Ab nei pazienti ricoverati e la sorveglianza attiva al fine di identificare i pazienti con infezione attiva "sommersa" costituisce una strategia efficace per il "linkage-to-care".

Bibliografia:

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2: 161-176.

2. European Association for the Study of Liver. EASL recommendation on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69: 461-511.
3. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017;166: 637-648.
4. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve WHO targets for the elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2: 325-336.
5. Morisco F, Loperto I, Stroffolini T, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in southern Italy: Tail of a cohort infected in past decades. *J Med Virol* 2017;89: 291-297.

Strategia di divulgazione dei risultati:

invio abstracts a congressi nazionali e internazionali