

Medici di medicina generale protagonisti attivi per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione dell'epatite C: un ruolo cruciale definito dal decreto legge sullo screening HCV

Alessandro Rossi¹, Loreta A. Kondili², Massimo Andreoni³, Francesco Paolo Russo⁴, Salvatore Petta⁵, Ignazio Grattagliano¹, Claudio Cricelli¹

¹ SIMG; ² Responsabile Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti Virali, Istituto Superiore di Sanità; ³ Direttore Scientifico SIMIT, Università di Roma Tor Vergata; ⁴ UOC Gastroenterologia, Dipartimento Scienze Chirurgiche Oncologiche Gastroenterologiche, Azienda Ospedale/Università Padova; ⁵ Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia, PROMISE, Università di Palermo

Premesse

L'epatite virale è un importante problema di salute pubblica, una patologia rilevante che richiede una risposta immediata a tutto campo in quanto responsabile di gravi complicanze determinanti alti costi di gestione per il Sistema Nazionale Sanitario (SSN). Con una stima di prevalenza nel 2015 compresa tra il 0,74 e 1,7% (297.000-670.000 individui), l'Italia è stata tra i Paesi europei con il maggior numero di persone con infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV). Con un elevato numero delle persone già trattate che hanno eliminato il virus dell'epatite C, Italia è stata in avanguardia nella corsa verso l'eliminazione dell'infezione da HCV, tuttavia il numero dei pazienti diagnosticati e trattati è previsto di essere esaurito tra l'anno 2023-2025 lasciando un cospicuo sommerso non diagnosticato.

Un argomento fondamentale per raggiungere l'eliminazione di HCV entro il 2030 come indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è appunto l'identificazione delle persone infette, ma non sintomatiche

e pertanto non a conoscenza del loro stato di infezione e di malattia. Per identificare questi soggetti è fondamentale avviare un programma di screening della popolazione. Esistono molteplici strategie di screening applicabili al caso specifico dell'HCV, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), sulla base di studi recenti, ha avanzato proposte operative volte all'effettuazione di screening intensificato nella popolazione nata tra il 1968 e il 1987 (coorti ad alta prevalenza d'infezione non nota e alto rischio di trasmissione) ed estensione successiva dello screening ai nati tra il 1948 e il 1967, molti dei quali hanno avuto la malattia diagnosticata e ormai trattata e guarita.

La disponibilità di cure altamente efficaci e gravate da minimi effetti collaterali, e l'evidenza che il trattamento antivirale abbia importanti vantaggi in termini di riduzione del rischio di evoluzione della malattia epatica e minore incidenza delle complicanze a essa correlate, impone dunque di ricercare l'infezione HCV in alcuni gruppi di persone (Tab. I) oltre alle coorti sopra citate.

Il decreto attuativo screening gratuito per l'infezione da HCV

Il Ministero della Salute, con la legge di conversione n. 8 del 28 febbraio 2020 del decreto-legge 30 dicembre 2019 n. 162 articolo 25, ha predisposto per eliminare il virus HCV, in via sperimentale per gli anni 2020 e 2021, uno screening nazionale gratuito destinato ai nati negli anni dal 1969 al 1989, ai soggetti seguiti dai servizi pubblici per le tossicodipendenze (SerT) e ai soggetti detenuti in carcere. Il Decreto attuativo renderà disponibili 71,5 milioni di euro, già stanziati con la legge n.8 del 28 febbraio 2020 (art. 25 sexies riguardante gli screening per il biennio 2020 e 2021).

Come riportato nel decreto attuativo "Screening HCV", approvato dalla Conferenza Stato Regioni a dicembre 2020: per la coorte di nascita dal 1969 al 1989, è richiesta una chiamata attiva effettuata con la collaborazione dei medici di medicina generale (MMG) e del Servizio di Prevenzione territoriale.

Conflitto di interessi

Alessandro Rossi dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Rossi A, Kondili LA, Andreoni M, et al. Medici di medicina generale protagonisti attivi per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione dell'epatite C: un ruolo cruciale definito dal decreto legge sullo screening HCV. Rivista SIMG 2021;28(1):27-30.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

TABELLA 1.**Soggetti ad alto rischio di infezione da HCV.**

- Soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasma derivati
- Soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev
- Soggetti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore
- Soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso
- Soggetti sottoposti a tatuaggi e/o piercing
- Soggetti con insufficienza renale cronica in terapia dialitica
- Soggetti con infezione da HIV
- Detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie
- Conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette
- Soggetti con comportamenti sessuali a rischio e in particolare omosessuali maschi (MSM)
- Soggetti che abbiano condiviso rasoï, spazzolini da denti, forcicine con soggetti HCV infetti
- Soggetti nati da madri HCV positive
- Soggetti con alterazione delle transaminasi

Secondo le specifiche riportate nel decreto, lo screening verrà effettuato:

- attraverso il test sierologico, con la ricerca di anticorpi anti HCV (HCV Ab) e il reflex test (se il test per HCV Ab risulta positivo, il laboratorio eseguirà immediatamente, sullo stesso campione, la ricerca dell'HCV RNA o dell'antigene – HCV Ag);
- attraverso un test capillare rapido e conferma successiva dell'HCV RNA nel caso di risultato positivo.

Tocca alle Regioni definire queste modalità coinvolgendo i MMG in modo tale di rendere efficace l'intervento di screening.

La terapia

Si ritiene che non esistano controindicazioni al trattamento antivirale con i nuovi farmaci ad azione diretta contro il virus e che tutti i pazienti con infezione cronica abbiano dei vantaggi clinici dall'ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR). Pertanto, tutti i pazienti con infezione HCV andrebbero valutati per il trattamento antivirale. Non esiste un limite di età per l'accesso al trattamento. Solo nei pazienti con limitata aspettativa di vita per patologie extraepatiche in cui l'ottenimento della SVR non modifichi la sopravvivenza, il trattamento antivirale può non essere indicato.

L'obiettivo del trattamento antivirale è il raggiungimento della SVR, ossia la non rilevanza di HCV RNA nel sangue del paziente

12 settimane dopo il completamento del trattamento antivirale. La SVR corrisponde alla guarigione, è confermata a distanza di 5 anni in oltre il 99% dei casi, e determina una migliorata sopravvivenza, un ridotto tasso di complicanze epatiche e un miglioramento della qualità di vita.

La corretta sorveglianza dopo eliminazione del virus

I pazienti con fibrosi avanzata che ottengono la SVR devono continuare a essere seguiti presso il centro specialistico, in cooperazione con i MMG. La sorveglianza per l'epatocarcinoma (HCC) deve essere effettuata mediante l'esecuzione della ecografia del fegato, associata o meno al dosaggio plasmatico dei livelli di alfa-fetoproteina, a cadenza semestrale. È indicato anche un monitoraggio della funzione di sintesi epatica, mediante l'esecuzione degli esami di laboratorio e la valutazione clinica che consentano di calcolare i punteggi degli score di Child-Pugh e di MELD.

I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata e senza comorbidità 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 al basale pre-terapia antivirale che presentino comorbidità di danno epatico (es. sindrome metabolica, diabete,

obesità, steatosi epatica, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, autoimmunità, coinfezioni virali) rimangono a rischio di progressione della fibrosi. È opportuno il monitoraggio non invasivo della fibrosi epatica annuale tramite esecuzione di esami biochimici della funzione epatica, ecografia addome superiore e Fibroscan.

I pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (in particolare: sindrome crioglobulinemica), indipendentemente dalla presenza di cofattori di danno epatico, necessitano di periodico controllo specialistico ambulatoriale, anche dopo la SVR.

Posizione della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

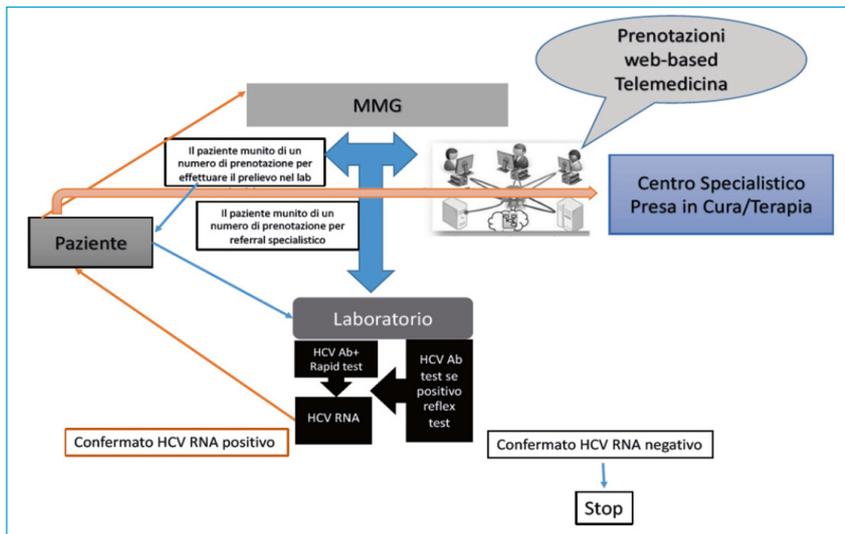
“Prevenire è meglio che curare”, dovrebbe essere la “forma mentis” alla base di ogni progetto di vita. E su questo il MMG ha un ruolo importante in quanto è la prima figura a venire a contatto con la persona sana prima che diventi paziente, proprio quando la prevenzione avrebbe senso. Tra i compiti del MMG rientra l'adesione alle attività e agli obiettivi, concordati a livello regionale e aziendale con le organizzazioni sindacali maggiormente rappresentative. Tali accordi prevedono le modalità di attuazione dei programmi, le forme di verifica e gli effetti del raggiungimento, o meno, degli obiettivi. Questo punto deve trovare piena applicazione come compito del MMG nell'ambito dell'obiettivo dell'OMS per il 2030.

L'eliminazione definitiva dell'infezione da HCV è oggi un obiettivo raggiungibile a livello mondiale ma è cruciale che si definiscano politiche sanitarie per far emergere il sommerso e simultaneamente garantire l'accesso al trattamento a tutti gli individui infetti. Lo screening, nel caso dell'infezione da HCV, ha quindi come obiettivo finale “la cura”, ossia l'eliminazione dell'infezione che si realizza attraverso un immediato “linkage to care”. I percorsi indicativi per le Regioni sono riportati nel decreto attuativo di recente pubblicazione; alle società scientifiche spetta il compito di divulgare l'informativa e accompagnarla con direttive specifiche.

Con i mezzi terapeutici a disposizione, la prevenzione, ossia la diagnosi precoce,

FIGURA 1.

Flow-chart dello screening della coorte di nascita 1969-1989 attraverso il MMG.



prima che i pazienti arrivino in cirrosi, è importante sia in termini di eliminazione che di miglioramento dello stato di salute delle persone e della società. L'indicazione dello screening per presenza di fattori di rischio non è semplice e fattibile in tutte le realtà e, come molti studi dimostrano, non è sempre efficace nello scoprire il sommerso. Grazie alle proposte della SIMG è stato reso possibile avvicinarsi al paziente, più che avvicinare il paziente allo studio medico, tramite diverse iniziative finalizzate alla micro-eliminazione in popolazioni difficili da raggiungere e da trattare in cui sono presenti fattori di rischio per infezioni come HIV ed epatiti virali.

La riorganizzazione della medicina territoriale e il suo potenziamento sono diventate nel periodo della pandemia una priorità dell'agenda politica. La creazione di reti di assistenza territoriale vede i MMG in primo piano sia nel contenimento della pandemia, ma anche nell'erogazione di altri servizi. Tutto il percorso riorganizzativo deve essere propedeutico anche alla realizzazione dei target fissati dall'OMS per l'eliminazione dell'infezione da HCV entro l'anno 2030.

Il MMG ha un ruolo fondamentale nella prevenzione e un ruolo di sentinella, in quanto potrà sicuramente snellire e aiutare le altre figure professionali attuando un lavoro fondamentale di screening, prevenzione e monitoraggio sul territorio. È di estrema

importanza la costruzione dei PDTA sia a livello del piano nazionale delle epatiti virali che a livello regionale. Lo screening va visto come un percorso complessivo necessario per gli obiettivi di eliminazione all'interno del piano nazionale e di quelli regionali. È necessaria la costruzione di una rete di servizi che includa MMG, laboratori di riferimento e medicina specialistica, interconnessi tra loro per consentire: 1) un percorso semplice e rapido per l'individuo idoneo allo screening gratuito, 2) una rapida presa in carico qualora si identifichi l'infezione, 3) un percorso di follow-up post terapia presso il MMG indicato soprattutto in pazienti con altri cofattori di progressione del danno del fegato e altre cronicità.

I MMG non sono prescrittori ma devono essere considerati come attivi protagonisti in tutto il processo dal *counselling, pre-screening/screening/linkage* to care del paziente. Non si deve perdere il contatto con il paziente ai fini di uno screening attivo sia per gli aventi diritto, che per le popolazioni con evidenti fattori di rischio indipendentemente dalle fasce d'età e per il loro eventuale follow-up post terapia (sopra riportati). Al MMG più che allo specialista importa conoscere e registrare in cartella anche il test negativo ai fini di un inquadramento completo del paziente e un corretto e appropriato follow-up laddove il soggetto sia esposto a fattori di rischio.

Il decreto necessita di essere richiamato a livello regionale in più passaggi sia per il finanziamento dei test di screening che per procedere con accordi integrativi che rendano omogeneo il ruolo di MMG sul territorio nazionale e che garantiscano equità di accesso ai percorsi terapeutico-assistenziali a livello nazionale. In tal senso la *governance* dei processi che servono per realizzare questo importante obiettivo deve essere ben delineata nel piano nazionale e omogenizzata a livello regionale. È indispensabile che si prevedano in modo strutturato attività formative sulle attività dei MMG, con percorsi chiari e definiti, uguali per tutte le Regioni e su questo le società scientifiche e in particolare SIMG dovrebbero avere un ruolo chiave. Infatti, come società scientifica abbiamo il compito di formazione dei MMG, propedeutica a una migliore gestione delle risorse e all'integrazione tra medicina di territorio e quella specialistica.

Le Regioni devono predisporre per i MMG una mappatura dei laboratori pubblici specializzati che garantiscano i test di primo livello e nel caso di conferma, immediatamente il *reflex testing*, in un singolo passaggio, per garantire quindi percorsi semplificati di screening e per garantire la possibilità di accedere a un centro di cura vicino alla propria residenza.

Serve creare dei network tra MMG e strutture specialistiche distribuite sul territorio regionale implementando un modello di comunicazione tra le due reti dell'assistenza, quella territoriale e quella ospedaliera. Il MMG deve essere direttamente inserito in rete attraverso un'agenda informatizzata e gestire la prenotazione della visita di presa in cura autonomamente, con l'obiettivo di garantire in tempi rapidi l'appropriatezza diagnostica e terapeutica. Per realizzare in modo efficiente i suddetti passaggi è necessario uno strumento informatico che identifichi gli aventi diritto allo screening e che colleghi tutti i passaggi in modo informatizzato, *web-based*. Un tale collegamento avvantaggerebbe il paziente che viene indirizzato direttamente verso un percorso ben delineato e abbasserebbe notevolmente i tempi di intervento, passaggio cruciale per le persone non ancora a conoscenza della presenza di infezione prima dello screening.

Lo screening della coorte di nascita 1969-1989 attraverso qualsiasi contatto con un ospedale

Per realizzare uno screening anche nelle strutture sanitarie, come previsto dal decreto attuativo, è auspicabile inserire nei centri di prenotazione di qualsiasi visita ambulatoriale, per i ricoveri ordinari, quelli di Day hospital e del pronto soccorso, un codice univoco di screening per le coorti di nascita aventi diritto. Il MMG può prescrivere lo screening presso una struttura ospedaliera in qualsiasi richiesta per una visita specialistica sia della coorte avente diritto dello screening gratuito che per le persone che presentino fattori di rischio (sopra riportate). Sebbene in questo modo non emergerebbe l'infezione nelle fasce più giovani di popolazione e in quelli che non hanno bisogno di ospedalizzazioni, tale approccio è importante per identificare pazienti potenzialmente a rischio infettivo, veicolandoli pertanto, subito al trattamento.

Nessun sistema può avere successo senza una consapevolezza delle persone. È fonda-

mentale che il piano regionale di eliminazione preveda in modo sistematico il potenziamento della formazione e informazione. È necessario intraprendere campagne divulgative informative, anche attraverso la distribuzione di locandine negli studi dei MMG e altre forme di pubblicizzazione. Come luoghi di screening possono essere di supporto anche altre strutture, come le farmacie aderenti all'iniziativa, nel caso dell'applicazione dei test rapidi. Le farmacie possono essere di supporto sia per la sensibilizzazione che come luoghi di test rapido purché siano collegate alla rete clinico assistenziale per garantire un processo di screening collegato al test di conferma con il laboratorio di riferimento e la presa in cura per i positivi, senza causare perdite nella cascata di cura.

Bibliografia di riferimento

Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of hepatitis C virus infection in Italy: a population-based survey. *Eur J Intern Med* 2018;53:79-84.

Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale dei

farmaci anti-HCV disponibili in Italia Documento HCV 2020 - AISF - Associazione Italiana Studio del Fegato (webaisf.org).

European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2020;73:1170-1218.

Kondili LA, Blach S, Razavi H, Craxi A. Tailored screening and dedicated funding for direct acting antiviral drugs: how to keep Italy on the road to hepatitis C virus elimination? *Ann Ist Super Sanità* 2020;56:325-9.

Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver Int* 2020;40:1545-55.

Kondili LA. HCV Screening in Italy: why and how. EASL International Liver foundation Newsletter. https://easl-iff.org/wp-content/uploads/2020/07/Kondili_HCV-Screening-in-Italy-Why-and-How.pdf

Legge N. 8, 28 febbraio 2020. Articolo 25 sexies - Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV (Gazzetta Ufficiale n. 51 del 29.02.20, Supplemento ordinario n. 1).

WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016, World Health Organization. www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/