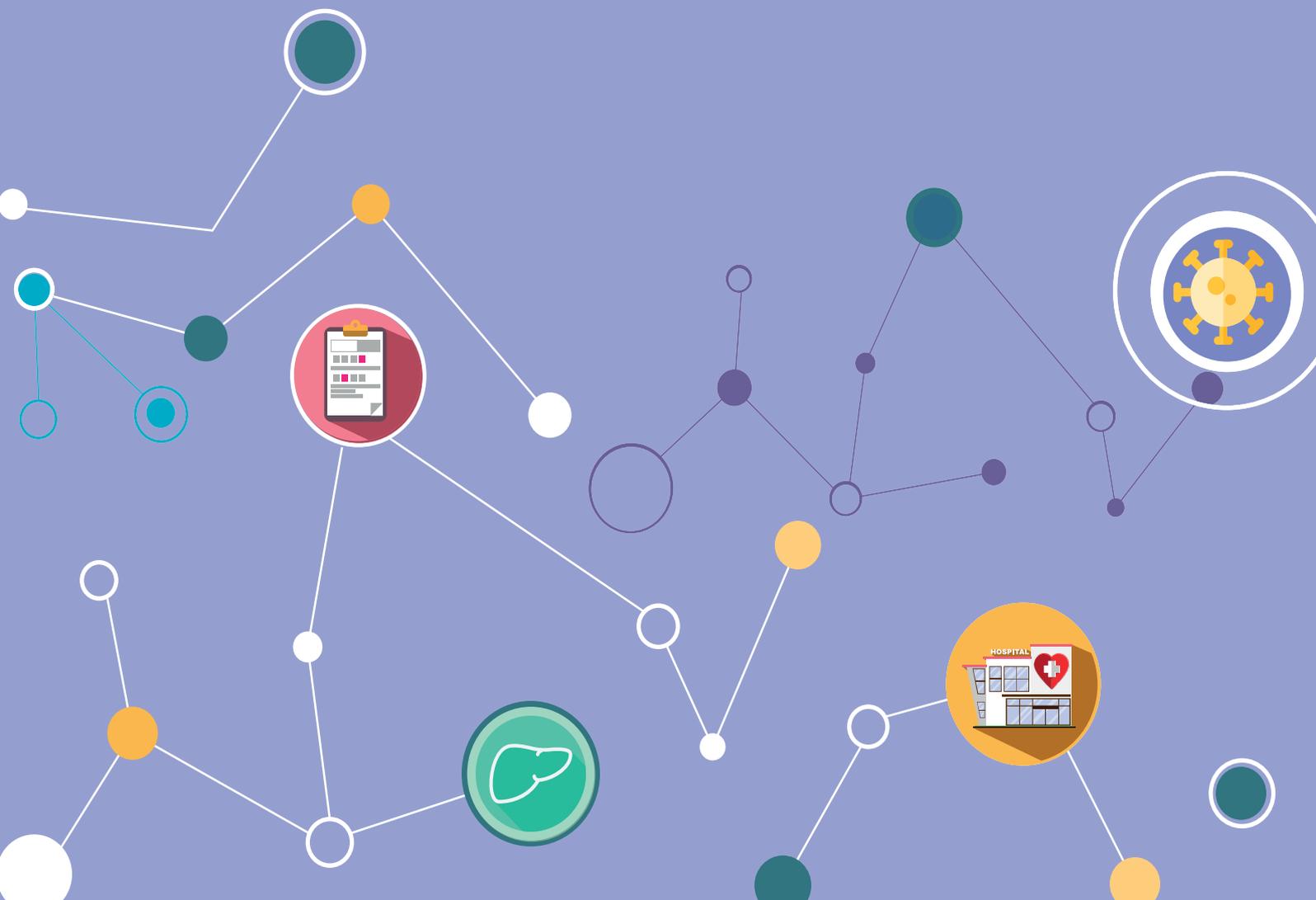


Epidemiologia dell'infezione cronica da HCV in Toscana

Luglio 2017



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità



Epidemiologia dell'infezione cronica da HCV in Toscana

Luglio 2017

A cura di:

Cristina Stasi, Caterina Silvestri, Pasquale Pepe, Simone Bartolacci, Fabio Voller
Osservatorio di Epidemiologia, ARS Toscana

Roberto Berni, Cristina Orsini
Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica, ARS Toscana

Francesco Cipriani
Dipartimento di prevenzione, Azienda USL Toscana centro

Editing e impaginazione:

Silvia Fallani
Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica, ARS Toscana

TEMI TRATTATI

CAPITOLO 1

Quadro epidemiologico, vie di trasmissione e trattamenti **5**

- 1.1 Epidemiologia dell'epatite C 5
 - 1.2 Trasmissione dell'epatite C 6
 - 1.3 Trattamenti e criteri AIFA 7
-

CAPITOLO 2

Monitoraggio epidemiologico delle epatiti virali all'interno della popolazione toscana in carico ai Servizi specialistici **11**

- 2.1 Materiali e metodi della rilevazione 11
 - 2.2 Risultati 12
-

CAPITOLO 3

Il calcolo dei soggetti con infezione cronica da HCV utilizzando i flussi sanitari correnti **19**

1. QUADRO EPIDEMIOLOGICO, VIE DI TRASMISSIONE E TRATTAMENTI

1.1 Epidemiologia dell'epatite C

Le revisioni sistematiche di survey con biomarcatori suggeriscono che i soggetti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) sono circa 71 milioni¹, cioè sono cronicamente infettati con HCV e sono ad aumentato rischio di sviluppare cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare, nonostante lo screening dei donatori di sangue, che è iniziato nei primi anni '90, abbia ridotto la diffusione di HCV nella popolazione². L'incidenza di carcinoma epatocellulare aumenta in entrambi i sessi con l'età. Nei pazienti HCV-positivi, il rischio cumulativo di sviluppare carcinoma epatocellulare nel gruppo d'età compreso tra 40 e 74 anni è del 21,6% tra i maschi e dell'8,7% tra le femmine³. Inoltre, 3-4 milioni di persone sono infettate ogni anno. Bruggmann et al. (2014)⁴, in una recente revisione sistematica, mostrano che in alcuni paesi (Australia, Austria, Belgio, Brasile, Canada, Repubblica Ceca, Danimarca, Egitto, Inghilterra, Francia, Germania, Portogallo, Spagna, Svezia, Svizzera, Turchia) la prevalenza dei pazienti HCV-RNA (indicatore di presenza di materiale genetico del virus nel sangue) positivi varia ampiamente, con un range che va dallo 0,3% in Austria, Inghilterra e Germania all'8,5% in Egitto.

Secondo quanto recentemente pubblicato da Gower et al. (2014)⁵, la prevalenza globale di persone che sono state infettate da HCV (presenza di anticorpi anti-HCV) è pari all'1,6% (range:1,3-2,1%), valore che raggiunge il 2,0% se consideriamo la sola popolazione di età superiore ai 15 anni. Il test degli anticorpi anti-HCV rimane positivo anche se l'infezione è guarita, mentre una minima percentuale può essere invece falsamente positiva.

Diversa, pertanto, è la prevalenza delle persone che, oltre ad essere state infettate, risultano HCV-RNA positive. In questo caso, infatti, il valore globale stimato è 1,1% (range: 0,9-1,4%) e 1,4% se consideriamo soltanto le persone di età superiore a 15 anni.

Per quanto riguarda il dato italiano, uno studio pubblicato Ansaldi et al. (2005)⁶ presenta dati di sieroprevalenza lievemente diversi. In questo caso, a differenza del lavoro di meta-analisi svolto dai colleghi statunitensi, gli autori hanno utilizzato la banca sierologica nazionale del progetto "European Sero-Epidemiology Network - ESEN" testando i campioni provenienti da 18 regioni italiane per anti-HCV, HCV-RNA e tipizzazione genotipica. L'analisi, svolta per età e area geografica, mostra una prevalenza

1 World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>

2 Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine. *J Infect Public Health*. 2016;9:389-95.

3 Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, Oshima A, Shibata H, Tanaka H, et al. Prospective study on the risk of hepato-cellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine amino-transferase level at donation and interaction with hepatitis B virus. *Int J Cancer* 2004;112:1075-80.

4 Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, Marinho RT, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014; 21: 5-33.

5 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61: S45-S57.

6 Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, Rota MC, Durando P, Gasparini R, Icardi G. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol* 2005; 76: 327-332.

complessiva di anti-HCV del 2,7% di cui il 52,2% HCV-RNA positivi, con un gradiente nord-sud che varia da 1,3% a 4,6% e un maggior interessamento della popolazione di età superiore ai 30 anni.

1.2 Trasmissione dell'epatite C

La trasmissione di HCV ha subito notevoli cambiamenti che riflettono sia l'evoluzione della medicina, con la clonazione del virus dell'epatite C, che i cambiamenti socio-sanitari. Le principali vie di trasmissione di HCV sono la via parenterale, la via parenterale inapparente, l'esposizione occupazionale. Prima del 1985, il virus dell'epatite C era il principale responsabile delle epatiti post-trasfusionali, molto frequenti prima della sua scoperta. L'incidenza delle epatiti C post-trasfusionali è notevolmente diminuita a seguito dell'esclusione, avvenuta nel 1985, dalla donazione di sangue delle persone HIV positive. Dopo il 1989, con la clonazione del virus dell'epatite C, l'introduzione dello screening dei donatori per la ricerca di HCV ha ridotto i casi di infezione. Inoltre, dal 1993, la disponibilità di test più sensibili ha ulteriormente ridotto questa prevalenza. In Italia, nel 2013 la prevalenza di donatori FT (First Time donors) risultati positivi per HCV era di 80.8/100.000 mentre l'incidenza nei repeat tested donors risultava di 2.5/100.000⁷.

La trasmissione di HCV per via parenterale avviene anche attraverso l'emodialisi ed è più evidente nelle popolazioni in via di sviluppo. Secondo dati recenti, il range è compreso tra l'8,5% e il 62,7%⁸ nei paesi in via di sviluppo, mentre i dati relativi al mondo industrializzato hanno mostrato una prevalenza di pazienti anti-HCV positivi che varia tra il 2,6% e il 22,9%⁹.

L'infezione da HCV è molto diffusa nei tossicodipendenti, nei quali è frequente anche la coinfezione con l'HIV. La tossicodipendenza è il fattore di rischio prevalente per la trasmissione di HCV, sia in Europa che negli Stati Uniti. Una recente revisione sistematica della letteratura, volta a stimare la prevalenza di infezione da HCV, ha identificato eleggibili i report su anti-HCV di IDUs¹⁰ (injecting drug users) per 77 paesi su 152 considerati, circa 82% della popolazione mondiale stimata di IDUs. I risultati mostrano che la prevalenza di HCV nei tossicodipendenti è superiore all'80% in 12 paesi tra cui l'Italia, tra il 60 e l'80% in 25 paesi tra cui gli Stati Uniti d'America e l'Asia, tra il 40 e il 60% in 24 paesi tra cui l'Australia e la Gran Bretagna, mentre risulta inferiore al 40% in 16 paesi, tra cui la Turchia.

Seppur meno frequente rispetto all'infezione da HBV, la modalità di trasmissione per via sessuale assume una notevole importanza e giustifica la diffusione dell'infezione anche in persone che non hanno avuto nessun tipo di esposizione nota al virus. La trasmissione eterosessuale di HCV risulta compresa tra 0 e 0,6% per anno. Più alta fra gli eterosessuali con partner multipli o in persone in cui coesiste un'infezione sessualmente trasmessa (0,4-1,8% per anno)^{11,12,13,14}.

7 Rapporti ISTISAN 14/26, 2013. Transfusion transmitted infection in Italy: blood donors epidemiological surveillance. Report 2013.

8 Fabrizi F, Martin P, Mess P. Control of HCV, HBV and HIV Infections in Hemodialysis. *G Ital Nefrol* 30(4). pii: gin/30.4.11.

9 Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney international* 2004;65:2335-42.

10 Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378(9791):571-83.

11 Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, Zanetti A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855-9.

12 Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Ozaras R, Demir K, Avsar E, Mert A, Besisik F, Kaymakoglu S, Senturk H, Cakaloglu Y, Kalayci C, Okten A, Tozun N. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:821-4.

13 Terrault NA. Sexual activity as risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S99-105.

14 Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, Gish RG, Busch MP, Reingold AL, Alter MJ. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57:881-9.

Recentemente l'epatite C è ritenuta un'infezione emergente fra le infezioni sessualmente trasmesse fra gli uomini che fanno sesso con gli uomini (MSM), soprattutto nei soggetti HIV positivi. Infatti, i soggetti con HIV sono ad alto rischio di contrarre HCV. La coinfezione di HCV con l'HIV è frequente ed è dovuta alla comune via di trasmissione, la prevalenza è compresa tra il 9,2% ed il 37,3%¹⁵. A questo proposito, un sondaggio svolto nel Regno Unito sulla diffusione dell'HIV, ha rivelato un aumento dei nuovi casi di HCV in MSM con dati che sono passati da 6,9 casi per 1000 HIV positivi/anno nel 2002 a 11,6 nel 2006, aumento che non sembra essere dovuto ad un cambiamento della politica di esecuzione del test¹⁶.

Il trend in aumento è stato confermato anche attraverso l'analisi della coorte svizzera che mostra un aumento di 18 volte l'incidenza di nuovi casi di HCV nei MSM da 0,2 (95% CI: 0,08-0,54) per 100 persone/anno nel 1998 a 4,1 (95% CI: 2,57-6,18) nel 2011¹⁷.

Negli studi europei il genotipo predominante nei MSM è il genotipo 1a (59%), con un'inaspettata alta prevalenza di genotipo 4d (23%)¹⁸.

Secondo una recente meta-analisi, la trasmissione verticale risulta del 5,8% (95% IC = 4,2%-7,8%) per i bambini di madri con anticorpi anti-HCV positivi e HCV-RNA dosabile. Prevalenza che arriva fino al 10,8% (95% CI, 7,6% -15,2%) per i bambini di donne sieropositive¹⁹.

Negli studi sulla trasmissione orizzontale il limite è dato dalle esigue conoscenze sui genotipi virali. Nella trasmissione intrafamiliare vengono chiamati in causa sia la trasmissione non sessuale mediata dallo stretto contatto con oggetti domestici contaminati sia la trasmissione sessuale. E' per tale motivo che la prevalenza riportata nei diversi studi risulta estremamente variabile²⁰.

Sono causa di trasmissione inapparente tutte le situazioni in cui vi è rischio di contaminazione con sangue infetto. In aggiunta ai pazienti, gli operatori sanitari possono essere a rischio di contrarre l'infezione da HCV in caso di esposizione accidentale al sangue di soggetti infetti. Gli studi riportano un rischio medio dopo esposizione parenterale pari a 1,9%²¹.

1.3 Trattamenti e criteri AIFA

L'obiettivo primario del trattamento dell'infezione cronica da HCV, è quello di raggiungere una risposta virologica sostenuta (SVR), definita come assenza di HCV RNA, a 12 e a 24 settimane dopo la sospensione del trattamento. Risalgono a poco tempo fa le terapie con interferone pegilato (Peg-IFN) - α (2a o 2b) in combinazione con ribavirina (RBV) che rappresentavano lo "standard of care" per l'infezione cronica da HCV. Tuttavia, il trattamento con Peg-IFN- α e RBV aveva un'efficacia limitata. Nello specifico, 48 settimane di terapia con Peg-IFN e RBV raggiungevano una SVR solo nel 41,8% dei pazienti con l'infezione

15 Karageorgopoulos DE, Allen J, Bhagani S. Hepatitis C in human immunodeficiency virus co-infected individuals: Is this still a "special population"? *World J Hepatol* 2015;7:1936-52.

16 Giraudon I, Ruf M, Maguire H, Charlett A, Ncube F, Turner J, Gilson R, Fisher M, Bhagani S, Johnson M, Barton S. Increase in diagnosed newly acquired hepatitis C in HIV-positive men who have sex with men across London and Brighton, 2002-2006: is this an outbreak? *Sex Transm Infect.* 2008;84:111-5.

17 Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Günthard HF, Clerc O, Calmy A, Stöckle M, Bernasconi E, Furrer H, Rauch A. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 2012;55:1408-1416.

18 van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, Vogel M, Baumgarten A, Chaix ML, Fisher M, Gotz H, Matthews GV, Neifer S, White P, Rawlinson W, Pol S, Rockstroh J, Coutinho R, Dore GJ, Dusheiko GM, Danta M. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009;136:1609-17.

19 Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014 Sep 15;59:765-73.

20 Indolfi G, Nesi A, Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 2013;85:608-14.

21 Henderson DK. Managing Occupational Risks for Hepatitis C transmission in the Health Care Setting. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 546-568.

cronica da HCV genotipo 1²². In particolare eventi avversi rilevanti correlati al trattamento in atto sono stati spesso causa di scarsa aderenza e prematura interruzione del trattamento. Inoltre, i pazienti che avevano avuto un'assente o parziale risposta a una precedente terapia con Peg-IFN e RBV o che non erano disposti ad assumere questo tipo di terapie, non avevano a disposizione trattamenti alternativi. Va inoltre sottolineato che i coinfezioni con HIV e quelli che presentavano comorbidità con patologie cardiache, malattie renali croniche, insufficienza renale, trapianto di rene, patologie psichiatriche, trapianto di fegato e malattie epatiche HCV-relate, i trattamenti con Peg-IFN e RBV potevano essere controindicati. La recente introduzione di agenti ad azione antivirale diretta (DAAs) ha completamente cambiato lo scenario del trattamento dell'infezione da HCV.

Molti regimi INF e RBV free sono una combinazione dei nuovi DAAs. Questi nuovi regimi hanno una durata minore del trattamento e un buon profilo di sicurezza, sono gravati da minori effetti collaterali e forniscono elevate percentuali di SVR.

Per la prima volta, anche l'OMS, ha prodotto delle linee guida per lo screening, l'assistenza sanitaria e il trattamento dei pazienti con infezione da HCV. Queste raccomandazioni, destinate in primo luogo ai decisori politici nei Ministeri della Sanità che lavorano nei paesi a basso e medio reddito, forniscono piani di trattamento specifici per i vari paesi europei e programmi di trattamento per le malattie infettive. Inoltre hanno anche lo scopo di supportare le agenzie non governative e gli operatori sanitari nella definizione di elementi e dei servizi necessari per il trattamento di pazienti affetti da HCV, risultando utili anche per i medici che gestiscono pazienti con HCV.

Le raccomandazioni dell'Associazione europea per lo studio del fegato²³ pubblicate nel 2015, avevano posto l'accento sulle finalità del trattamento dei pazienti con infezione da HCV al fine di prevenire la necro-infiammazione, la fibrosi, la cirrosi, la cirrosi scompensata, l'epatocarcinoma, le manifestazioni extraepatiche gravi e la morte. Tuttavia, poiché non tutti i pazienti con infezione da HCV potevano essere trattati nell'immediato, l'EASL suggeriva di dare priorità al trattamento in base allo stadio di fibrosi, al rischio di progressione verso una malattia più avanzata, alla presenza di manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate e rischio di trasmissione di HCV (iniezione di sostanze stupefacenti, pratiche sessuali ad alto rischio come rapporti sessuali di uomini che fanno sesso con gli uomini, donne in età fertile che desiderano una gravidanza, pazienti in emodialisi, e detenuti). Pertanto risulta prioritario il trattamento di pazienti con fibrosi avanzata (Metavir con score F3-F4), inclusi i pazienti con cirrosi scompensata, che hanno una controindicazione all'uso di IFN ma che possono essere trattati con regimi IFNfree.

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco, tramite la Commissione Tecnico Scientifica, ha individuato nel 2015 i criteri di rimborsabilità prioritaria al trattamento con i nuovi DAAs (recentemente sostituiti con 11 nuovi criteri) sulla base dei risultati emersi dai lavori del Tavolo tecnico epatite C istituito presso l'Agenzia.

I criteri di prioritizzazione individuavano i seguenti gruppi di pazienti:

- Criterio 1. Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.
- Criterio 2. Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
- Criterio 3. Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B).

22 Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, et al. High Sustained Virologic Response Rates in Rapid Virologic Response Patients in the Large Real-World PROPHEYS Cohort Confirm Results From Randomized Clinical Trials. *Hepatology* 2012;65 (6): 2039-2050.

23 European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatology* 2015; 63:199-236.

QUADRO EPIDEMIOLOGICO, VIE DI TRASMISSIONE E TRATTAMENTI

- Critério 4. Epatite cronica con fibrosi Metavir F3 (o corrispondente Ishak).
- Critério 5. In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di un'attesa in lista di almeno 2 mesi.
- Critério 6. Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi Metavir ≥ 2 (o corrispondente Ishak).
- Critério 7. Epatite cronica con fibrosi Metavir F0-F2 (o corrispondente Ishak).

Al fine di garantire il più ampio accesso a questi trattamenti innovativi, l'AIFA è comunque impegnata in una continua e tempestiva verifica delle nuove evidenze scientifiche e delle possibilità di una rimodulazione dei vigenti criteri di eleggibilità al trattamento con i DAAs.

I nuovi criteri di trattamento sono i seguenti²⁴:

- Critério 1. Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.
- Critério 2. Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
- Critério 3. Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).
- Critério 4. Epatite cronica con fibrosi Metavir F3 (o corrispondente Ishak).
- Critério 5. In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.
- Critério 6. Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
- Critério 7. Epatite cronica con fibrosi Metavir F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
- Critério 8. Epatite cronica con fibrosi Metavir F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
- Critério 9. Operatori sanitari infetti.
- Critério 10. Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.
- Critério 11. Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

Inoltre, sarà possibile inserire nei Registri anche i pazienti che, in seguito al fallimento di regimi di trattamento senza interferone, abbiano necessità di essere ritrattati con un'associazione di almeno 2 farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (DAAs).

²⁴ Aggiornamento epatite C. Available at: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>

2. MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DELLE EPATITI VIRALI ALL'INTERNO DELLA POPOLAZIONE TOSCANA IN CARICO AI SERVIZI SPECIALISTICI

Al fine di caratterizzare i pazienti con infezione cronica da HCV in carico ai servizi specialistici di gastroenterologia ed epatologia, malattie infettive e medicina interna della regione Toscana, l'Agenzia regionale di sanità, nel corso del 2015, ha svolto una prima indagine epidemiologica informatizzata. Ottenuto il parere favorevole di tutti i Comitati Etici, ha avviato una rilevazione informatizzata presso le 15 Unità Operative aderenti allo scopo di delineare il quadro epidemiologico non solo dei pazienti in carico ma anche dei pazienti eleggibili a terapia con DAAs. La rilevazione, terminata il 31 dicembre 2015, ha raccolto le informazioni socio demografiche e cliniche relative a 4.654 persone affette da epatiti virali croniche (HBV e HCV), la diagnosi è stata specificata in 4.015 pazienti, di cui 2.919 HCV, 1.096 HBV.

2.1 Materiali e metodi della rilevazione

Il disegno dello studio è osservazionale prospettico ed ha previsto il coinvolgimento di tutti i pazienti con epatopatia cronica HBV e HCV che afferivano agli ambulatori per le epatiti virali delle U.O. aderenti nel periodo indice (1 gennaio-31 dicembre 2015)²⁵.

Tutte le strutture aderenti sono state dotate di una scheda clinica informatizzata, precedentemente discussa e condivisa con i clinici, contenente le principali informazioni socio-demografiche, cliniche e terapeutiche di tutti i pazienti affetti da HCV e HBV cronica. Nello specifico, oltre alla parte socio demografica, sono state raccolte alcune determinazioni ematochimiche, come i marcatori virali (HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV) e il dosaggio della viremia (HCV-RNA e HBV-DNA), e strumentali (ecografia epatica, biopsia epatica e/o fibroscan). A questo seguivano dati circa l'eventuale eleggibilità ai nuovi farmaci (antivirali ad azione diretta per l'epatite C), a trapianto di fegato o la terapia già in atto. L'implementazione dell'archivio informatizzato è stato effettuato con il linguaggio di programmazione Python (distribuito con licenza open source). L'applicativo ha garantito la sicurezza attraverso l'utilizzo di credenziali per l'accesso. In ogni caso le informazioni anagrafiche nel database sono state opportunamente cifrate. Il software realizzato, non solo ha permesso l'inserimento guidato e controllato delle informazioni attraverso form pre-inserite, ma ha consentito anche di esportare un file pronto per l'invio.

Il file esportato (contenente le informazioni minime e "anonime") dal sistema, è stato inviato ad ARS via

25 U.O. Epatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; Centro Manifestazioni Sistemiche da Virus Epatitici (Ma-SVE), U.O. Medicina Interna ed Epatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; U.O. Gastroenterologia clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; U.O. Malattie Infettive ed Epatologia, Ospedale di Lucca; U.O. Malattie Infettive ed Epatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Siena; U.O. Malattie Infettive, Santa Maria Annunziata, Firenze; U.O. Malattie Infettive, Ospedale di Grosseto; U.O. Malattie Infettive, Ospedale di Prato; U.O. Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Universitario Careggi, Firenze; U.O. Gastroenterologia e Malattie del Ricambio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; U.O. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; U.O. Chirurgia Epatica e del Trapianti di Fegato, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; U.O. Medicina Interna, Ospedale San Jacopo, Pistoia; U.O. di Malattie Infettive ed Epatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Siena; U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale San Giuseppe, Empoli; U.O. Medicina Interna ed Epatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze.

web attraverso un canale protetto (SSL); l'utente, connettendosi e identificandosi ad una pagina web dell'Agenzia, ha potuto eseguire l'upload del file.

Ogni paziente è stato correttamente informato dal personale sanitario e gli è stato richiesto il rilascio del consenso informato al trattamento dei dati che sono stati utilizzati in modalità completamente anonima. Dato che il presente rapporto tratta specificatamente l'infezione cronica da HCV, non presenteremo le informazioni riguardanti l'infezione da HBV.

2.2 Risultati

Complessivamente i pazienti affetti da HCV visitati nel corso del 2015 dai Servizi aderenti allo studio sono stati 2.919 di cui 2.737 (93,8%) già in carico al Servizio mentre il restante 6,2% (N=182) sono nuovi pazienti.

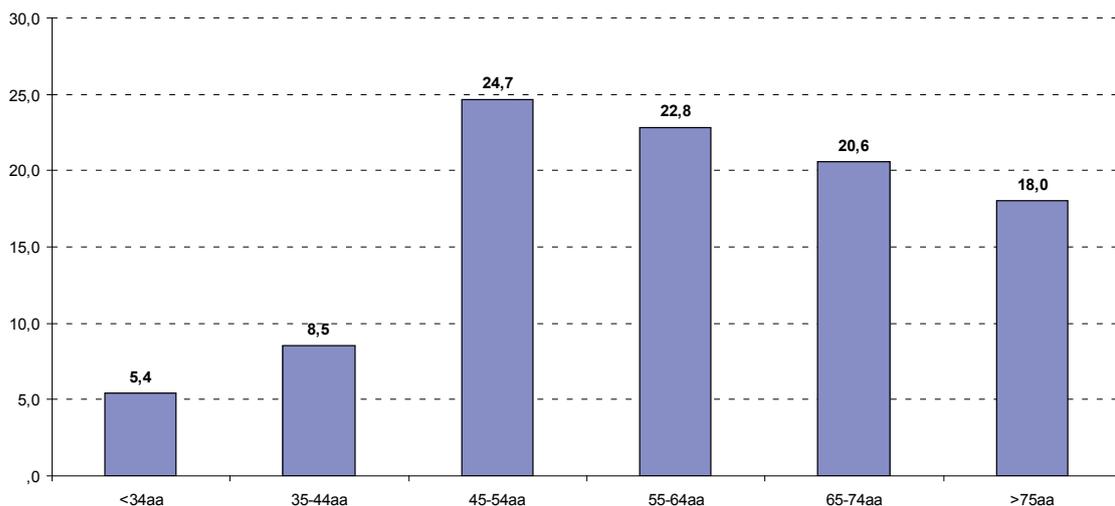
Analizzando l'anno di prima diagnosi e di primo accesso ai Servizi specialistici, emerge chiaramente che circa il 90% ha avuto luogo a partire dal 1990 a seguito della clonazione, con tecniche di ingegneria genetica, di HCV avvenuta nel 1989.

Le caratteristiche socio-demografiche caratterizzano la nostra popolazione come composta prevalentemente dal genere maschile (54%) rispetto al genere femminile (46%).

L'andamento per età mostra un maggior interessamento degli over45enni (Figura 2.1), confermando anche i risultati di diversi studi che hanno dimostrato un'alta prevalenza di infezione da HCV nei pazienti di età superiore ai 45 anni, corrispondenti a quelli nati negli anni a maggior rischio per l'abuso di droga.

Figura 2.1

Distribuzione % calcolata sul totale dei rispondenti per fascia di età dei pazienti con epatite cronica HCV correlata visitati in Toscana nelle U.O. aderenti -anno 2015



Tutte le vie di trasmissione sono ben rappresentate, tuttavia la percentuale maggiore è relativa a fattori di rischio non ben conosciuti (Tabella 2.1). In linea con le principali vie di trasmissione dell'HCV, fra i fattori di rischio conosciuti i principali risultano l'uso di droghe per via endovenosa e l'uso di fattori della coagulazione e trasfusioni di sangue.

MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DELLE EPATITI VIRALI DELLA POPOLAZIONE TOSCANA IN CARICO AI SERVIZI SPECIALISTICI

Tabella 2.1

Distribuzione (N. e %) delle modalità di trasmissione dell'infezione da HCV nei pazienti provenienti dalle U.O. aderenti - analisi a risposta multipla* - Toscana, anno 2015

Modalità di trasmissione	N.	% di casi
Sostanze stupefacenti	330	20,7
Fattori di coagulazione	211	13,3
Rapporti sessuali	122	7,7
Piercing e tatuaggi	114	7,2
Verticale	33	2,1
Nosocomiale/odontoiatriche	328	20,6
Indeterminata	803	50,5

* % calcolata sul numero di casi

In linea con quanto emerso dai dati di Marcellin et al. (2012), su 549 pazienti (Tabella 2.2) già sottoposti a precedenti trattamenti con Peginterferone + Ribavirina, il 61,4% è risultato sustained virological responders (ovvero pazienti che hanno ottenuto la negativizzazione di HCV-RNA sierico in terapia durante il precedente trattamento, mantenuta a fine terapia e nelle 12 (SVR-12) e 24 settimane (SVR-24) dopo la sospensione della terapia). Secondo gli Autori, infatti, il precedente trattamento conduceva ad una risposta virologica sostenuta (SVR) a 24 settimane dal termine del trattamento mediamente nel 49,4% indipendentemente dal genotipo.

Tabella 2.2

Distribuzione (N. e %) degli esiti di trattamento nei pazienti HCV già sottoposti a trattamento con INF+RBV provenienti dalle U.O. aderenti - Toscana, anno 2015

Esiti del trattamento*	N.	%
NR	79	19,2
PR	12	2,9
Relapser	68	16,5
SVR	253	61,4
Totale	412	100
Missing	137	

* Abbreviazioni:

NR: Pazienti che durante il precedente trattamento non hanno avuto una riduzione di HCV-RNA sierico $< 2 \log(10)$ alla 12 settimana di trattamento rispetto ai valori iniziali

PR: Pazienti che durante il precedente trattamento hanno avuto una riduzione di HCV-RNA sierico $> 2 \log(10)$ alla 12 settimana di trattamento rispetto ai valori iniziali, ma non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico

REL: Pazienti che alla fine del precedente trattamento hanno avuto la negativizzazione di HCV-RNA sierico, ma successivamente hanno ripresentato positività di HCV-RNA sierico

SVR: Pazienti che durante il precedente trattamento hanno ottenuto la negativizzazione di HCV-RNA sierico in terapia, mantenuta a fine terapia e nelle 12 (SVR-12) e 24 settimane (SVR-24) dopo la sospensione della terapia

In accordo con Gill et al. (2016)²⁶, fra le comorbilità segnalate dai clinici, il diabete e la sindrome metabolica risultano le più rappresentate (Tabella 2.3). Infatti, l'epatite cronica HCV correlata è associata ad un rischio di insulino-resistenza e diabete di tipo 2 circa quattro volte superiore a quanto osservato nella popolazione

26 Gill K, Ghazian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. Hepatol Int 2016 May;10(3):415-23.

MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DELLE EPATITI VIRALI DELLA POPOLAZIONE TOSкана IN CARICO AI SERVIZI SPECIALISTICI

generale; a malattia cardiovascolare presente nel 17-37% dei pazienti e ad un aumentato rischio di morte per eventi cerebrovascolari. Attualmente, i nuovi criteri AIFA prevedono il trattamento dei pazienti HCV che hanno come comorbidità il diabete in trattamento farmacologico, l'HIV e altre comorbidità a rischio di progressione del danno epatico, sebbene con stadio di fibrosi non avanzata o assente.

Tabella 2.3

Distribuzione (N. e %) delle comorbidità nei pazienti HCV provenienti dalle U.O. aderenti – analisi a risposta multipla* - Toscana, anno 2015

Comorbidità	N.	% di casi
HIV	64	7,5
Diabete	177	20,8
Sindrome Metabolica	132	15,5
Cardiopatía ischemica	53	6,2
Broncopneumopatie	24	2,8
Allergie	15	1,8
Nefropatie	23	2,7
Altro	579	68,1

* % calcolata sul numero di casi

La definizione del genotipo presenta ancora una certa importanza ai fini del trattamento antivirale, sebbene i DDA siano efficaci anche su genotipi che in passato erano difficili da trattare.

I dati nazionali riportati in una recente revisione sistematica²⁷ mostrano un'elevata diffusione del genotipo 1b (57,5%) e del genotipo 2 (26,0%) seguiti dai genotipi 1a (4,2%) e dai genotipi 4 (3,8%) e 3 (3,6%). Pur confermando la stessa distribuzione, i risultati provenienti dai Servizi toscani (Tabella 2.4) rivelano una prevalenza inferiore nei due principali genotipi (1b=47,4%; 2=16,5%) e valori più elevati nel genotipo 3 (15,4%), 1a (14,2%) e 4 (6,4%).

Tabella 2.4.

Distribuzione (N. e %) dei principali genotipi HCV nei pazienti provenienti dalle U.O. aderenti – Toscana, anno 2015

Genotipo	N.	%
1a	224	14,2
1b	751	47,4
2	261	16,5
3	243	15,4
4	102	6,4
Altro	2	0,1
Totale	1.583	100

Fra i principali esami diagnostici a cui i pazienti con HCV vengono sottoposti, troviamo l'ecografia epatica e l'elastografia. L'ecografia del fegato consente di fare diagnosi e monitoraggio delle malattie croniche di fegato, includendo anche la diagnosi di tumori del fegato e l'identificazione dei segni di ipertensione

27 Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 61:S45-S57.

MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DELLE EPATITI VIRALI DELLA POPOLAZIONE TOSCANA IN CARICO AI SERVIZI SPECIALISTICI

portale. L'elastografia, invece, si riferisce ad un varietà di tecniche che sono in grado di caratterizzare le proprietà meccaniche dei tessuti con metodi non invasivi. La validazione di questo metodo nella diagnosi di fibrosi lieve e severa, ha ridotto notevolmente l'utilizzo della biopsia epatica e, attualmente, l'elastografia (mediante Fibroscan) viene utilizzata per decidere le priorità cliniche in base allo stadio della fibrosi²⁸ (alcuni criteri AIFA individuano specifici cut-off di stiffness per il trattamento con DAA). Le irregolarità della superficie del fegato, micro e macro-nodularità, sono considerati i segni più sensibili e riproducibili di cirrosi epatica.

Analizzando la struttura epatica dei pazienti che afferiscono ai Centri specialistici, i risultati tratti da 1.679 ecografie epatiche mostrano che il 55,2% dei pazienti hanno una struttura alterata. Nello specifico, il 35,6% risulta lievemente alterata (segno di epatopatia cronica) mentre il 19,5% presenta un struttura nodulare (segno di presenza di cirrosi) (Tabella 2.5).

Allo stesso modo, abbiamo indagato i risultati ottenuti dall'esecuzione dell'elastografia che mostra la presenza di Stiffness >10 kPa, compatibile con uno stadio di fibrosi F3 mediante score METAVIR, nel 37,1% dei casi. Mediante fibroscan la presenza di cirrosi epatica è stata rilevata nel 13,4% dei pazienti (Tabella 2.6).

Tabella 2.5

Prevalenza (N. e %) della struttura epatica all'ecografia del fegato nei pazienti HCV provenienti dalle U.O. aderenti - Toscana, anno 2015

Struttura epatica	N.	%
Conservata	753	44,9
Lievemente alterata	598	35,6
Nodulare	328	19,5
Totale	1.679	100

Tabella 2.6

Prevalenza (N. e %) della classe di Stiffness nei pazienti HCV provenienti dalle U.O. aderenti - Toscana, anno 2015

Classi di Stiffness	Elastografia	
	N.	%
< 10	712	62,9
Tra 10 e 13	268	23,7
> 13	151	13,4
Totale	1.131	100

La severità della cirrosi epatica è stata valutata in base alla classificazione di Child-Pugh.

La classificazione di Child-Pugh è una metodica non invasiva che prende in considerazione i parametri laboratoristici (bilirubina, albumina e INR) e le caratteristiche cliniche (presenza/assenza e grado di encefalopatia e ascite). In base a quanto riportato dai clinici, la maggior parte dei pazienti HCV in carico alle U.O. aderenti sono in classe di Child A, quindi con una severità della cirrosi epatica in una fase iniziale (Tabella 2.7).

²⁸ Stasi C, Milani S. Evolving strategies for liver fibrosis staging: Non-invasive assessment. World J Gastroenterol 2017 Jan 14;23(2):191-196.

Tabella 2.7

Prevalenza (N. e %) della classe di Child nei pazienti HCV provenienti dalle U.O. aderenti – Toscana, anno 2015

Classe di Child	N.	%
A	622	91,9
B	48	7,1
C	7	1
Totale	677	100

I pazienti HCV sottoposti a biopsia epatica risultano 343 (28,3% dei rispondenti). Il 51,2% delle biopsie epatiche sono state eseguite prima del 2007, ovvero prima che entrasse nella pratica clinica l'utilizzo dell'elastografia epatica. Il metodo di classificazione è stato compilato nell'85% dei casi con una netta prevalenza nell'utilizzo dello score Ishak (71,4%), che fornisce una migliore definizione della fibrosi epatica, rispetto allo score Metavir (28,6%) (Tabella 2.8).

Tabella 2.8

Distribuzione secondo score Metavir e Ishak dello stadio di fibrosi epatica nei pazienti HCV sottoposti a biopsia epatica provenienti dalle U.O. aderenti – Toscana, anno 2015

Score di classificazione			
Metavir		Ishak	
	N.		N.
F0	23	S0	30
F1	23	S1	51
F2	16	S2-S3	77
F3	14	S4-S5	44
F4	8	S6	8
Totale	84	Totale	210

Una volta esaminata la metodologia utilizzata, al fine di valutare il numero di pazienti con malattia epatica più severa (ovvero cirrosi epatica), abbiamo considerato i pazienti con score di Child, Stiffness > 13, presenza di cirrosi istologica (con score Metavir – F4 - o Ishak – S5-6) e struttura epatica nodulare (escludendo i casi doppi).

Adottando questi criteri, 957 pazienti affetti da HCV sono risultati cirrotici (32,8% del totale) mentre i pazienti con segni di ipertensione portale sono 786 e risultano presenti prevalentemente nelle fasce di età superiori ai 45 anni (92,3%).

I pazienti eleggibili e quelli già in terapia sono risultati 1.070, di cui già in terapia 485 ed eleggibili 585 (54,7%).

Come da tabella 2.9, la maggior parte dei soggetti già in trattamento con DAA risulta in terapia con Sofosbuvir in associazione ad altri antivirali.

MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DELLE EPATITI VIRALI DELLA POPOLAZIONE TOSCANA IN CARICO AI SERVIZI SPECIALISTICI

Tabella 2.9

Distribuzione (N.) dei farmaci prescritti nei pazienti HCV già sottoposti a terapia provenienti dalle U.O. aderenti – Toscana, anno 2015

Farmaco prescritto	N. di pazienti con HCV cronica
Boceprevir	20
Daclatasvir	14
Interferone	57
Interferone pegilato	199
Ribalvirina	298
Simeprevir	49
Sof. Ledipasvir	11
Sofosbuvir	177
Telaprevir	41
Viekirax	36
Non specificato	110
Altro	12

L'associazione fra farmaco prescritto e genotipo (Tabella 2.10) mette in evidenza che i trattamenti sono uniformemente distribuiti, compreso il genotipo 1 che prima risultava difficile da trattare con INF e RBV.

Tabella 2.10

Distribuzione (N.) dei farmaci prescritti nei pazienti HCV già sottoposti a terapia provenienti dalle U.O. aderenti – analisi per genotipo – Toscana, anno 2015

Descrizione farmaco	Genotipi							
	1a	1b	2	3	4	Altro genotipo	Non noto	Non specificato dal clinico
Boceprevir	4	14	1					1
Daclatasvir	1	5		4	1			3
Interferone	9	18	9	11	3		5	2
Interferone pegilato	35	74	39	27	9		7	8
Ribalvirina	50	100	58	49	15		9	17
Simeprevir	9	27			8		1	4
Sof. Ledipasvir	4	5			2			
Sofosbuvir	23	60	26	44	12	1	2	9
Telaprevir	12	25					1	3
Viekirax	9	14			2			11
Non specificato	21	54	8	16	3	2	2	4
Altro	2	8	1	1				

Dall'analisi dei pazienti risultati già in trattamento, emerge che il 55,2% dei trattamenti sono stati effettuati in pazienti con diagnosi clinico/strumentale di cirrosi.

Allo stesso modo, l'analisi dei pazienti risultati eleggibili a trattamento, mette in evidenza che il 50,7% dei trattamenti erano indicati per cirrosi epatica.

MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DELLE EPATITI VIRALI DELLA POPOLAZIONE TOSCANA IN CARICO AI SERVIZI SPECIALISTICI

In conclusione, da questi dati emerge che la fascia d'età più coinvolta è quella dei baby – boomers, a maggior rischio di aver contratto tale infezione; che con la ridefinizione dei criteri AIFA si sta procedendo verso una riduzione notevole della prevalenza di HCV. Questa strategia, grazie anche ad un costo notevolmente ridotto dei farmaci rispetto al 2015, potrebbe permettere di trattare tutti i pazienti con HCV noti al SSR.

3.

IL CALCOLO DEI SOGGETTI CON INFEZIONE CRONICA DA HCV UTILIZZANDO I FLUSSI SANITARI CORRENTI

In base ai risultati ottenuti dallo studio epidemiologico svolto nel 2015 presso le strutture ambulatoriali specialistiche della regione Toscana, abbiamo cercato di stimare le persone con infezione cronica da HCV in carico al Sistema sanitario regionale (SSR) e giungere, così, a una stima più precisa dei pazienti sottoponibili ai nuovi trattamenti farmacologici.

A questo proposito abbiamo svolto un'ulteriore analisi utilizzando i principali flussi sanitari correnti in nostro possesso.

Nello specifico, abbiamo utilizzato i seguenti flussi informativi:

Anagrafe assistibili: codici esenzione 070.54 Epatite C

Farmaci erogati direttamente: Codice atc Ribavirina "J05AB04", Daclatasvir "J05AX14", Sofosbuvir "J05AX15", Simeprevir "J05AE14", Dasabuvir "J05AX16", Viekirax "J05AX67", Sofusbuvir e Ledipasvir "J05AX65", Pegintron "L03AB10", Pegasys "L03AB11"

Farmaci erogati dalle strutture ospedaliere: Codice atc "J05AB04" Ribavirina

Schede di dimissione ospedaliera: codici Epatite acuta C (ICD9-CM: 070.41 e 070.51), Epatite cronica C (ICD9-CM: 070.44 e 070.54), Tumori primitivi del fegato (ICD9-CM: 155.0), Cirrosi (ICD9-CM:571.5).

Metodologia: utilizzando il codice identificativo universale (IDUNI) attribuito dalla Regione Toscana ad ogni cittadino residente sul proprio territorio, abbiamo individuato (in ogni flusso informativo) le persone a cui è stato assegnato almeno uno dei codici sopra elencati. Una volta individuate, per mezzo dell'IDUNI, è stato possibile mettere in relazione i diversi flussi informativi (operazione di linkare) "pulendo" la nostra popolazione dalle persone presenti in più flussi. Questo ci ha permesso di "contare" ogni persona un'unica volta.

I risultati ottenuti sono i seguenti:

1. residenti in Toscana con codice esenzione per infezione cronica da HCV e vivi al 31.12.2016 = 16.399;
2. residenti in Toscana trattati con Peginterferone+Ribavirina e/o Daclatasvir, Sofosbuvir, Simeprevir, Dasabuvir, Viekirax, Sofusbuvir+Ledipasvir dal 2003 al 2016 e vivi al 31.12.2016 = 10.985;
3. residenti in Toscana ricoverati negli ultimi 16 anni (2000-2016) e vivi al 31.12.2016 con diagnosi primaria o secondaria di epatite acuta C, epatite cronica C = 14.805.

Estrapolando da questi dati le persone presenti in più flussi informativi, raggiungiamo il numero complessivo di 28.707 (vive al 31.12.2016). Trattandosi di persone già in carico al Sistema Sanitario Regionale (SSR), possiamo considerarle come HCV-RNA positive (Tabella 3.1).

Anche in questo caso, la caratterizzazione per genere ed età mostra il maggior interessamento del genere maschile (maschi:56,7%; femmine:43,3%) e l'elevato coinvolgimento della popolazione di età superiore ai 45 anni (l'84% del totale).

IL CALCOLO DEI SOGGETTI CON INFEZIONE CRONICA DA HCV UTILIZZANDO I FLUSSI SANITARI CORRENTI

L'incremento con l'età dei livelli di prevalenza riflette un chiaro effetto coorte, e cioè un'infezione che ha avuto una larga diffusione negli anni '80, prevalentemente attraverso l'utilizzo di siringhe contaminate da sangue infetto nella popolazione tossicodipendente e, negli anni '50 e '60, mediante la messa in atto di pratiche sanitarie (come l'uso di siringhe di vetro non adeguatamente sterilizzate) in grado di favorire il contagio.

Tabella 3.1

Stima della popolazione residente in Toscana (N. e %) HCV-RNA in carico al SSR per genere e classi di età - anno 2016 -
Fonte: ARS

Età	Maschi		Femmine		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
0-14	64	0,4	56	0,5	120	0,4
15-34	716	4,4	587	4,7	1.303	4,5
35-44	1.989	12,2	1.168	9,4	3.157	11
45-54	5.816	35,7	2.643	21,3	8.459	29,5
55-64	3.572	21,9	2.076	16,7	5.648	19,7
65-74	2.024	12,4	2.361	19	4.385	15,3
75+	2.098	12,9	3.537	28,5	5.635	19,6
Totale	16.279	100	12.428	100	28.707	100
	56,7		43,3			

Dato che uno dei nostri obiettivi è quello di stimare il numero di persone residenti in Toscana potenzialmente sottoponibili ai nuovi trattamenti farmacologici (antivirali ad azione diretta - DDA), riteniamo importante tener presente che una quota di pazienti, già sottoposta a trattamento con Peginterferone+Ribavirina e/o con DAAs, ha raggiunto buoni risultati e quindi può essere considerata guarita. A questo proposito, sapendo che vi è una diversa risposta al trattamento farmacologico in base al genotipo virale, applichiamo i valori della suddivisione genotipica rilevata in Toscana attraverso lo studio svolto nel 2015 ai pazienti sottoposti a terapia con antivirali e calcoliamo i pazienti che hanno beneficiato del trattamento escludendoli dalla nostra coorte.

Proiettando la distribuzione genotipica ottenuta attraverso la rilevazione svolta presso i Servizi specialistici della regione Toscana sulla popolazione HCV-RNA positiva conosciuta al Sistema sanitario regionale, otteniamo i seguenti risultati (Tabella 3.2).

Tabella 3.2

Stima della distribuzione (N.) dei genotipi nella popolazione residente in Toscana HCV-RNA in carico al SSR - anno 2016 -
Fonte: ARS

Genotipo	Popolazione HCV-RNA conosciuta al SSR
1b (47,4%)	13.607
1a (14,2%)	4.076
2 (16,5%)	4.737
3 (15,4%)	4.421
4 (6,4%)	1.837
Altro (0,1%)	28
Totale	28.707

IL CALCOLO DEI SOGGETTI CON INFEZIONE CRONICA DA HCV UTILIZZANDO I FLUSSI SANITARI CORRENTI

La necessità di calcolare la prevalenza dei differenti genotipi è legata alla differente risposta al trattamento con Peginterferone+Ribavirina. Per il calcolo di tale risposta in base al genotipo, abbiamo utilizzato i dati riportati in un recente studio pubblicato su Hepatology nel 2012²⁹. Secondo gli Autori il precedente trattamento conduceva ad una risposta virologica sostenuta (SVR) a 24 settimane dal termine del trattamento nel 41,8% dei pazienti con genotipo 1, nel 71,4% di quelli con genotipo 2, nel 60,6% di quelli con genotipo 3 e del 41,0% genotipo 4. I nuovi farmaci ad azione diretta, presentano mediamente una risposta virologica sostenuta dell'89% indipendentemente dal genotipo e dalla durata del trattamento³⁰.

Applicando questo calcolo, i pazienti (vivi al 31.12.16) trattati con Peginterferone+Ribavirina (n=7.164) che hanno beneficiato della terapia, e quindi non necessitano di ulteriori trattamenti, sono 3.545 persone mentre fra i trattati con DAAs risultano 3.462 (Tabella 3.3).

Alla luce di questi risultati, la coorte di pazienti in carico al SSR che risultano HCV-RNA positivi, e potenzialmente ancora da sottoporre a terapia, è composta da 21.700 persone.

Tabella 3.3

Pazienti in carico al SSR sottoposti a terapia con PegInt+RBV e totale suddivisi per genotipo e con DAAs – Fonte: ARS su dati Marcellin 2012 e su dati Ferreira 2017

Genotipo	HCV-RNA trattati con PegInt+RBV	HCV-RNA trattati con PegInt+RBV con SVR a 24 sett. dal trattamento*	HCV-RNA trattati con DAA	HCV-RNA trattati DAA con SVR a 12 sett.
1b (47,4%)	3.395	1.844	3.890	3.462
1a (14,2%)	1.017			
2 (16,5%)	1.183	845		
3 (15,4%)	1.103	668		
4 (6,4%)	459	188		
Altro (0,1%)	7	-		
Totale	7.164	3.545		

* Il genotipo 1 viene considerato indipendentemente dal sottotipo

Come sappiamo, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) aveva individuato nel 2015 una serie di criteri per l'erogazione dei DAA ai pazienti con epatite cronica HCV correlata³¹. Fra questi, il criterio 4 dell'AIFA prevedeva il trattamento dei pazienti con epatite cronica con stadio di fibrosi Metavir \geq a F3 (o corrispondente Ishak o corrispondente Stiffness >10). Lo stadio di fibrosi, infatti, rappresenta il più importante predittore di progressione di malattia e fino ad oggi ne ha condizionato le scelte terapeutiche. I nuovi criteri attualmente prevedono il trattamento di tutti i pazienti, compresi quelli con stadio di fibrosi Metavir <F3. Pertanto, ipotizzando di aver fino ad ora trattato tutte le persone con stadio di fibrosi più avanzato, le 21.700 persone da trattare dovrebbero presentare uno stadio meno avanzato di fibrosi (Metavir <F3).

Se, grazie all'utilizzo dei flussi sanitari, è possibile stimare la quota di persone affette da HCV in carico

29 Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, et al. High Sustained Virologic Response Rates in Rapid Virologic Response Patients in the Large Real-World PROPHECY Cohort Confirm Results From Randomized Clinical Trials. Hepatology 2012;65 (6): 2039-2050.

30 Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. Clin Drug Investig. 2017 (in press).

31 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicato-il-nuovo-algoritmo-la-terapia-dell%E2%80%99epatite-c-cronica>

al SSR, molto più difficile risulta il calcolo delle persone che, pur avendo le stesse condizioni cliniche, sfugge al Sistema sanitario.

A questo proposito, abbiamo applicato la metodologia statistica del “cattura-ricattura”. Questo metodo consente di stimare la quota mancante di popolazioni nascoste (come ad esempio i malati di AIDS, epatiti, tossicodipendenti, prostitute, etc.) a partire da una serie di liste rappresentanti la parte visibile della popolazione di cui si vuole stimare la numerosità totale. Vi sono in letteratura varie metodiche statistiche che consentono di fare ciò. Noi abbiamo utilizzato il modello log lineare che consente di trattare sia una possibile dipendenza tra le fonti di cattura considerate, sia correggere le stime per eventuali covariate (sesso ed età).

Applicando il metodo cattura-ricattura, abbiamo stimato che le persone con epatite cronica HCV correlata presenti nella popolazione Toscana, ma non conosciute ai servizi (mai esenti, mai trattate, mai ricoverate), sono 27.817.

Di conseguenza, se sommiamo le 21.700 persone con epatite cronica HCV conosciute al SSR con le 27.817 sconosciute, otteniamo 49.517 persone presenti sul territorio regionale con epatite cronica HCV correlata che corrisponde ad una prevalenza sul nostro territorio pari a 1,3%, in linea con quanto riportato in letteratura.

Sapendo che la prevalenza più elevata è presente nella popolazione nata dal 1946 al 1964 (cosiddetti baby boomer), si può ragionevolmente supporre che la prevalenza maggiore di HCV fra i non noti al SSR, sia presente nelle persone di età compresa fra i 50 ed i 70 anni.

Finito di stampare in Firenze
da Litografia IP srls
Novembre 2017