



Quaderno

di **ReAdfiles**

SimplyC Popolazioni speciali: difficilmente accessibili, semplicemente curabili

Semplificare per eliminare: dalla teoria all'esperienza sul campo
Giovanni B. Gaeta

L'approccio test & treat per i pazienti PWID
Massimo Andreoni

**I Ser.D. come presidi sul territorio:
il ruolo dei Servizi nell'eliminazione di HCV**
Felice A. Nava

Microeradicazione di HCV per superare le barriere in carcere
Sergio Babudieri

Migranti: tra inconsapevolezza e paure
Giuliano Rizzardini

Con il supporto non condizionato di



Coordinamento Scientifico

Massimo Andreoni

UOC Malattie Infettive, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma

Sergio Babudieri

SC Malattie Infettive e Tropicali – Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari
Direttore Scientifico Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPE)

Giovanni Battista Gaeta

UOC Malattie Infettive, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli

Felice A. Nava

U.O. Sanità Penitenziaria dell’Azienda ULSS 16 di Padova, FeDerSerD Veneto

Giuliano Rizzardini

I Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Semplificare per eliminare: dalla teoria all’esperienza sul campo

Giovanni Battista Gaeta

L’Italia si colloca all’avanguardia nel trattamento dell’epatite cronica da HCV grazie alle reti regionali dei centri prescrittori e non ultimo alla efficace contrattazione che ha ridotto il costo dei farmaci. Ad oggi siamo prossimi a 180.000 pazienti trattati (1), con un tasso di risposta stimato del 95-96% che tiene conto dei trattamenti subottimali disponibili nella prima fase (2014-2015). Fino al marzo 2017 sono stati trattati i pazienti con priorità clinica (cirrosi/fibrosi avanzata, crioglobulinemia, ecc.) e, solo da quella data, sono stati ammessi al trattamento tutti i pazienti con infezione cronica da HCV. Questa nuova fase storica ha fatto emergere la necessità di raggiungere gruppi di pazienti *difficili*, spesso anche ad alto rischio di trasmettere l’infezione, per i quali l’accesso ai centri prescrittori e l’aderenza al percorso terapeutico poteva essere problematico.

Alcuni di questi gruppi difficili sono ben identificabili e l’entità del problema può essere quantificata con buona approssimazione (persone afferenti ai Ser.D., carcerati); altri gruppi hanno contorni meno netti, come omosessuali maschi o sex worker, per i quali sono indispensabili strategie di approccio diversificate. Ancora diversa è la situazione per i migranti, tra i quali la prevalenza dell’infezione da HCV dipende dal livello di endemia dei paesi di provenienza ed è spesso inferiore rispetto all’area di arrivo; nel complesso in Europa il contributo dei migranti al numero di infezioni croniche da HCV è stimato tra 5% e 14% (2,3). In generale, lo screening dovrebbe includere HIV e HBsAg.

Il comune denominatore per il trattamento dei gruppi difficili è la necessità di una politica di *test*

La semplificazione di tutte le fasi del processo di screening e trattamento è un approccio indispensabile per estenderne i benefici della cura dall’individuo alla comunità e raggiungere la meta dell’eliminazione di HCV

& *treat* che possa avvalersi di una semplificazione della fase di screening virologico e clinico e della fornitura dei farmaci al di fuori dei centri prescrittori (Ser.D., carceri, centri territoriali). In altri termini, occorre prendere atto che è richiesto un approccio coordinato di medicina pubblica, in parallelo all’approccio basato sulle esigenze cliniche che ha caratterizzato i primi anni di trattamento, se vogliamo perseguire l’obiettivo di estendere il beneficio della cura dall’individuo alla comunità e raggiungere la meta dell’eliminazione del virus. Questo shift del paradigma del trattamento è consentito dalle conoscenze e dagli strumenti tecnici e passa necessariamente attraverso la semplificazione di tutte le fasi del percorso terapeutico; occorre uno sforzo organizzativo e regolatorio per rendere accessibile il processo di cura ad una platea sempre più numerosa.

Screening e percorso pre-terapeutico

La proporzione di soggetti non consapevoli del proprio stato di infezione da HCV si stima intorno al 25% della popolazione generale degli infetti (4); proporzioni più elevate sono documentate tra i soggetti afferenti ai Ser.D. o nelle carceri.

La ricerca degli anticorpi anti-HCV è il test di screening nelle categorie con fattori di rischio; nei casi

Modelli di protocolli semplificati per lo screening e la cura di pazienti con infezione cronica da HCV

Regime	Standard	Semplificato	Ultra-Semplificato*
Screening	Anti-HCV HCV-RNA (PCR) Genotipo Test funzione epatica e renale Fibroscan Ecografia	Anti-HCV (test rapido) HCV-RNA Genotipo Creatinina, ALT Emocromo APRI, FIB-4 Ecografia (se cirrosi)	Anti-HCV (test rapido) HCV-RNA (test rapido) <i>oppure</i> HCV core antigen Creatinina, ALT, Emocromo APRI, FIB-4
Terapia	Scelta tra i farmaci di prima linea	Scelta tra i farmaci di prima linea	Farmaci multigenotipici

*Preferibilmente in pazienti non cirrotici

Tabella 1

La valutazione della fibrosi con APRI o F14, escludendo l'esecuzione del genotipo pre-terapia in caso di difficoltà di esecuzione e in assenza di cirrosi, consentirebbe di proporre un protocollo ulteriormente semplificato

positivi è necessario praticare la ricerca di HCV RNA e del genotipo di HCV per individuare i soggetti infetti e procedere alla scelta del trattamento (Tabella 1). E' da notare che un numero crescente di persone risulta anti-HCV positivo in assenza di infezione in seguito alla risposta ad un precedente trattamento o più raramente in seguito a guarigione spontanea.

Nella sua formulazione classica, la fase pre-terapeutica comporta l'esecuzione dei test di funzione epatica, renale (creatinina e calcolo di eGFR), la valutazione dello stadio di fibrosi mediante la valutazione della stiffness epatica e l'ecografia. Il test salivare per la ricerca di anti-HCV ha mostrato una buona sensibilità e fornisce la risposta in circa 20 minuti; nei casi positivi è sempre necessario lo step di ricerca di HCV RNA. Anche in questo caso è possibile effettuare un test rapido (circa due ore), il quale tuttavia richiede una apparecchiatura dedicata e personale addestrato.

L'EASL (5) prospetta l'utilizzo del test per la ricer-

ca di *HCV-core antigen*, che ha sensibilità minore rispetto alla PCR per HCV RNA, ma comporta il vantaggio di riunire in un unico test lo screening e l'individuazione dei soggetti viremici; resta la necessità del test per la determinazione del genotipo.

In un'indagine in 27 Ser.D. della Campania (Figura 1), su 14.630 soggetti seguiti erano stati testati per anti-HCV 9.931 (67.9%), dei quali risultati positivi 3.796 (38.2%); a fronte di questa soddisfacente attività di screening, dei 2.759 soggetti HCV RNA positivi solo 787 (28.5%) erano stati trattati (*Tavolo tecnico Regionale, unpublished*). Quali le barriere al trattamento? La difficoltà riportata più frequentemente era l'esecuzione dell'esame con il Fibroscan, disponibile solo presso i centri prescrittori, talora distanti dal Ser.D. o con liste di attesa e non completamente gratuito. Allo stato, l'obiettivo importante non è discriminare i vari stadi di fibrosi, ma individuare i pazienti con cirrosi, ai quali deve essere offerto un percorso di sorveglianza post-terapia ed eventualmente un trattamento presso i centri specialistici. A questo scopo è possibile utilizzare per la valutazione della fibrosi test basati su comuni esami di laboratorio, quali APRI o FIB4, dotati di buona sensibilità e specificità, permettendo così una prima e determinante semplificazione del percorso (Tabella 1);

un presupposto essenziale è l'adeguamento della scheda AIFA, che ad oggi prevede obbligatoriamente l'inserimento del valore di stiffness. Tale adeguamento è stato ufficialmente richiesto da più parti.

Un approfondimento merita l'esecuzione del genotipo di HCV. Il test resta un caposaldo nella gestione dei pazienti nei centri specialistici in quanto consente un utilizzo mirato delle tre associazioni terapeutiche disponibili in Italia per i trattamenti di prima linea e, a livello più generale, di monitorare il quadro epidemiologico, in particolare l'introduzione di sottotipi, oggi estremamente rari, dotati di profili di resistenza particolari (6). Il know-how derivante dallo studio dei genotipi e dal profilo di resistenza dei virus circolanti deve costituire il substrato culturale da tradursi in input operativi per problemi di sanità pubblica.

Se la priorità deve essere l'eliminazione nei gruppi a rischio, alla luce di queste considerazioni, è possibile proporre un protocollo pre-terapeutico ulteriormente semplificato, che consenta di trat-

tare senza l'esecuzione del genotipo in circostanze ben definite, ove sia di difficile attuazione per motivi di logistica, e in assenza di cirrosi (Tabella 1). In questi casi è indispensabile l'utilizzo di uno schema terapeutico multigenotipico.

Monitoraggio della terapia

I farmaci attuali sono dotati di elevata efficacia, di straordinaria tollerabilità e consentono un trattamento dalla durata di 8-12 settimane.

Il monitoraggio clinico e virologico della terapia può quindi essere ridotto agli esami al basale e alla verifica di efficacia 12-24 settimane dopo la fine del ciclo terapeutico.

Il vero nodo nel trattare i pazienti *difficili* resta il link alla terapia e la compliance. Per entrambi, è essenziale la distribuzione del farmaco presso la struttura di afferenza del paziente in stretta connessione temporale con la fase di screening (*test & treat*). Esperienze riportate in letteratura ci dicono che la motivazione dei pazienti è elevata, anche se in molti casi il campione dei trattati appare

A fronte di una soddisfacente attività di screening rimane alto il rischio di mancato collegamento del paziente difficile con la cura, legato all'esecuzione dell'esame con Fibroscan

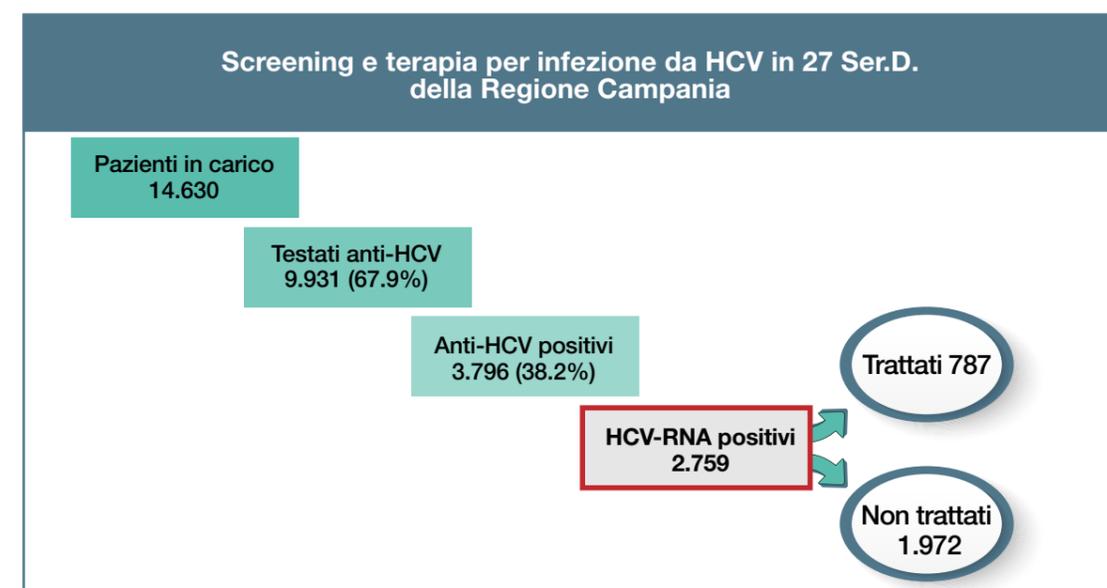


Figura 1

preselezionato proprio in virtù della motivazione. Più variegata può essere la platea dei pazienti in un trattamento offerto universalmente; in taluni casi una DOT (*Directly Observed Therapy*) può essere considerata.

Follow-up post-trattamento

L'estrema efficacia e tollerabilità dei trattamenti consente una modulazione del follow-up post-trattamento basata sulle disponibilità del centro e le esigenze del paziente. Un punto critico è l'offerta della sorveglianza clinica ed ecografica ai pazienti con cirrosi, da effettuarsi presso un

centro specialistico. In assenza di cirrosi, la verifica dell'efficacia virologica può essere offerta 12-24 settimane dopo la fine del trattamento; un controllo in corso di trattamento può rappresentare un incentivo motivazionale. La reinfezione nei soggetti con perduranti comportamenti a rischio è un fenomeno ben segnalato e quantificato.

Al di fuori di strategie di *harm reduction*, è evidente che il rischio diminuisce riducendo la numerosità del pool dei soggetti infetti nel più breve tempo possibile (7). Quest'ultimo rappresenta uno degli incentivi qualificanti di un progetto di semplificazione terapeutica.

L'approccio test & treat per i pazienti PWID

Massimo Andreoni

Il consumo di droghe, in particolare se per via endovenosa, rappresenta il fattore di rischio più importante per la trasmissione del virus dell'epatite C (HCV). Le Nazioni Unite hanno stimato che al Mondo vi sono circa 12 milioni di consumatori di sostanze che si iniettano droghe per via endovenosa altrimenti detti PWID (*People Who Inject Drugs*) e, di questi, circa 6 milioni sono HCV positivi (1). Dati europei evidenziano che il 67% dei PWID, cioè un numero corrispondente a circa 3 milioni di soggetti, siano anti-HCV positivi (2) e che il 49% dei PWID infetti non è diagnosticato (3). In Italia la prevalenza totale di soggetti che fanno uso di droghe iniettabili è stimata tra 0.5-1% della popolazione totale e la percentuale di PWID positivi al test per gli anticorpi anti-HCV è tra il 40-60%. L'HCV è maggiormente diffuso tra i consumatori più adulti di droghe iniettabili rispetto ai più giovani, evidenziando così l'accumulo del rischio nel corso degli anni. Inoltre, l'uso iniettivo di sostanze è responsabile del 23% delle nuove infezioni (4) ed è stato calcolato che ogni PWID con infezione da HCV è in grado di infettare in tre anni almeno 20 altri consumatori (5).

PWID, maggiore serbatoio dell'HCV

Questi dati pertanto documentano come i PWID rappresentino attualmente il maggiore serbatoio della malattia e la principale fonte di infezione; per tali ragioni è su questa popolazione che si devono concentrare gli interventi finalizzati al controllo all'eliminazione di questa malattia. I dati della *Relazione al Parlamento sullo Stato delle Tossicodipendenze, 2017* riportano che in Italia nel 2016 i Ser.D. (Servizi per le Dipendenze) hanno avuto in carico 143.271 utenti: circa il doppio sono i con-

Dati italiani indicano la necessità da parte dei Ser.D. di implementare l'attività di screening e diagnosi dell'infezione da HCV nei soggetti consumatori di droghe iniettabili

sumatori problematici che non sono in carico ai Servizi che necessiterebbero di un trattamento. In altri termini, in Italia vi sarebbero almeno 450.000 consumatori ad alto rischio di infezione da HCV. Un recente studio di natura epidemiologica condotto su 21 Ser.D. italiani, che ha coinvolto 543 consumatori di sostanze, ha dimostrato che il 63.9% degli utenti sono anti-HCV positivi (6). Secondo questo dato si può ipotizzare che in Italia, fra i 150.000 utenti già in trattamento nei Ser.D., almeno 90.000 siano HCV positivi; dato che potrebbe superare i 270.000 soggetti, se si considera che circa 300.000 sono gli utenti ancora non trattati dai Ser.D. Sempre i dati della Relazione al Parlamento del 2017 indicano che i Ser.D. hanno testato per HCV nel 2016 solo il 20.5% dei loro utenti; di questi il 9% è risultato positivo, confermando che è indispensabile che i Ser.D. implementino l'attività di screening e di diagnosi dell'infezione da HCV. L'opportunità che oggi abbiamo di farmaci (DAA) in grado di eliminare nel paziente l'infezione da HCV ha permesso di sviluppare modelli integrati di trattamento con la necessità di implementare lo screening, prevenire le reinfezioni attraverso l'incremento delle azioni di riduzione del danno e migliorare la qualità della vita dei pazienti. I dati della letteratura oggi indicano che nei PWID il tasso di risposta virologica sostenuta (SVR) con i DAA è del tutto sovrapponibile alla popolazione infetta generale (7). Studi di modelliz-

Caratteristiche principali dei PWID, del Linkage To Care e dell'Engagement in Care	
CONTINUUM IN CARE	N (%)
LINKAGE TO CARE	80
Tossicodipendenza	
Attiva	58 (72,5)
OST	22 (27,5)
ENGAGEMENT IN CARE	40
Tossicodipendenza	
Attiva	27 (67,5)
OST	13 (22,5)
Durata tossicodipendenza > 10 anni	30 (75)
Polidrug users	16 (40)
Genotipo	
GT3	13 (32,5)
GT1	19 (47,5)
Altro	8 (20)
Fibrosi	
F0-F1	24 (60)
F2	5 (12,5)
F3	3 (7,5)
F4	8 (20)
Precedenti trattamenti	
Naive	36 (90)
Epatite B (HBV)	
Anti-HBc+	17 (42,5)
HBsAg+	1 (2,5)
Trattamenti	
Sofosbuvir/Velpatasvir	19 (47,5)
Glecaprevir/Pibrentasvir	21 (52,5)

Tabella 1

Una rete di professionisti sanitari e il metodo di screening rapido hanno dato a un elevato numero di PWID contattati l'opportunità di avviare un accurato follow-up medico

zazione suggeriscono che il trattamento antivirale potrebbe svolgere un ruolo importante nel prevenire l'epatite C nei PWID riducendo il rischio di trasmissione del virus (8). Uno degli aspetti più critici del trattamento dell'epatite C nelle popolazioni a rischio può essere il tema della reinfezione. Studi compiuti durante l'era interferonica hanno valutato che il rischio di reinfezione nei PWID è basso e corrisponde ad un tasso di 2.4 per 100 soggetti/anno (9). È stato anche dimostrato che i tassi più bassi sono nel nord-Europa dove sono più diffuse e meglio applicate le azioni di riduzione del danno

personale l'accesso al percorso di diagnosi/cura. La UOC di Malattie Infettive dell'Università di Tor Vergata ha condotto uno studio in partnership con EpaC ONLUS e CNCA (*Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza*) finalizzato a validare una rete territoriale di screening e referral per PWID, fornendo un modello per l'eradicazione dell'HCV. Gli obiettivi del progetto sono stati:

- valutare i singoli step della cascata di cura nella popolazione tossicodipendente;
- valutare la sieroprevalenza di HCV tramite l'utilizzo del test rapido sierologico nella popo-

(9). Questi studi indicano che il trattamento dell'epatite C può avere un impatto sinergico agli strumenti della prevenzione, in particolare se combinato con gli interventi di riduzione del danno quali il trattamento sostitutivo con oppiacei e i programmi di scambio di aghi e siringhe pulite. La situazione attuale in Italia pone in evidenza come importanti criticità e ostacoli impediscano attualmente l'accesso alle cure per il trattamento dell'epatite C per le popolazioni a rischio. Le maggiori sono quelle che riguardano la bassa percentuale di screening e la mancanza, in via sistematica, di un'organizzazione integrata interdisciplinare per la presa in carico del paziente con HCV.

I PWID rappresentano, quindi, la popolazione HCV positiva a più complessa gestione, caratterizzata da un'alta percentuale di soggetti cosiddetti *Out of Care*, ovvero al di fuori del circuito assistenziale come i Ser.D., e da un basso *Linkage to Care* cioè di difficile inserimento nel modello di *Continuum of Care*. Tutto ciò è determinato dalla persistenza di molte barriere difficili da affrontare associate al paziente, al medico e alle strutture sanitarie che impediscono a queste

lazione tossicodipendente contattata;

- valutare l'efficacia della terapia nella coorte, prendendo in considerazione la percentuale di pazienti che hanno raggiunto SVR12.

L'analisi qualitativa di ricerca degli Ab anti-HCV è stata eseguita attraverso il test rapido OraQuick in modalità finger-stick non autosomministrato, ma condotto in tutte le sue fasi dallo staff del CNCA in collaborazione con il personale medico della UOC di Malattie Infettive del Policlinico Tor Vergata. I soggetti tossicodipendenti che si sono sottoposti al test rapido anticorpale HCV Oraquick nel periodo di riferimento 15/09/2017 - 30/01/2018 sono stati 829. I risultati dello screening della coorte di PWID analizzata rivelano una sieroprevalenza del 21.4% equivalente a 178 soggetti su 829 con preliminare positività alla ricerca degli Ab anti-HCV tramite test rapido.

I risultati dello studio pilota

Nella **tabella 1** sono riportati i dati degli 80/178 (45%) pazienti che si sono recati presso la UOC di Malattie Infettive (*Linkage to Care*) risultati positivi al test rapido. La conferma diagnostica di epatite cronica C attiva è avvenuta nel 76.3% dei pazienti (n = 61/80). La valutazione dell'epatopatia cronica HCV-relata, è stata eseguita nell'86.9% (n = 53/61) e di questi il 75.5% ha iniziato terapia con i DAA (n = 40/53).

I pazienti riferivano una storia di tossicodipendenza da più di 10 anni nel 75% dei casi; 27/40 pazienti erano tossicodipendenti attivi, 15/40 pazienti erano stabilmente in terapia sostitutiva (OST). Dal punto di vista clinico si trattava di pazienti prevalentemente con fibrosi lieve F0-F1 (60%) mentre il 27.5% aveva una fibrosi di grado F3-F4. Il genotipo virale era di tipo 1 per il 47.5% dei casi e genotipo 3 per il 32.5%. Durante il trattamento, tre pazienti hanno interrotto l'assunzione della terapia precocemente: due pazienti per scarsa compliance al trattamento per lo scompenso della comorbidità psichiatrica e in un caso per avvenuta detenzione del paziente. Valori di HCV-RNA undetectable sono stati ot-

Obiettivo dello studio era creare una rete territoriale per dimostrare la fattibilità dell'approccio test & treat, valutando tutti i momenti della cascata di cura nella popolazione tossicodipendente

tenuti sia nel 100% della popolazione PWID per *protocol analysis* sia all'EOT che all'SVR12.

Lo studio ha dimostrato che la sieroprevalenza HCV tra i PWID è stata del 21.4%, quasi dieci volte superiore rispetto alla popolazione generale: lo screening e il trattamento della popolazione di PWID fragile e ad alto rischio dovrebbero quindi essere considerati una priorità di salute pubblica. È interessante notare che il progetto ha contribuito a rivelare che ancora una parte ampia dei PWID non ha eseguito lo screening per l'infezione. La complessa rete di professionisti sanitari creata per questo progetto pilota e il metodo di screening rapido e non invasivo utilizzato hanno dato ai PWID l'opportunità di avviare un accurato follow-up medico; le alte percentuali di pazienti contattati e trattati hanno mostrato l'efficacia della procedura di screening capillare e della corsia preferenziale riservata. Tale modello ha dimostrato l'importanza della sorveglianza epidemiologica e dello screening a tappeto nelle popolazioni chiave per far emergere il sommerso ed avere una stima realistica dell'impegno da impiegare in questo campo. Il progetto pilota ha interessato la popolazione più difficile, dal punto di vista della tossicodipendenza e sociale, dimostrando la fattibilità di un approccio che consente l'offerta del test a persone poco raggiungibili. Diversamente, l'offerta della terapia ha raggiunto livelli meno soddisfacenti rispetto alla numerosità dei pazienti trattati e all'emergenza del problema in questa popolazione. Ancora una volta, emerge la priorità di *agganciare* al trattamento i gruppi di pazienti a maggiore svantaggio sociale ed economico in modo efficace e rapido con interventi mirati a semplificare il processo di cura, riducendo tempi di diagnosi e numero di visite, per raggiungere gli obiettivi di eradicazione di HCV entro il 2030 fissati dall'OMS.

I Ser.D. come presidi sul territorio: il ruolo dei Servizi nell'eliminazione di HCV

Felice A. Nava

Il consumo patologico di sostanze è una malattia multifattoriale cronica ad andamento recidivante che comporta lo sviluppo di comportamenti a rischio che possono facilitare il contagio e la diffusione di malattie infettive come l'epatite C. E' per questa ragione che la storia dei Servizi per le Dipendenze (Ser.D.) da sempre si intreccia con l'evoluzione e i progressi compiuti nel campo delle malattie infettive.

Oggi almeno tre sono gli elementi che impongono un *warning* per i Ser.D. nell'area dell'infettivologia:

- i dati epidemiologici che confermano come alcune malattie infettive sono largamente diffuse nei consumatori di sostanze;
- la necessità di implementare la diagnosi e il trattamento delle patologie infettive nei consumatori di sostanze;
- il bisogno di applicare in maniera sistematica e completa le misure di prevenzione e di riduzione del danno negli ambiti specialistici per la cura e il trattamento delle dipendenze patologiche.

I dati epidemiologici delle malattie infettive nei consumatori di sostanze: l'epatite C, una priorità di Sanità pubblica per i Ser.D.

Il comportamento a più elevato rischio (ma non l'unico) per la trasmissione dell'epatite C nei consumatori di droghe è l'iniezione di sostanze per via endovenosa. I consumatori di sostanze per via endovenosa (i cosiddetti PWID, *People Who Inject Drugs*) con epatite C sono circa 6 milioni nel mondo (1), cioè almeno circa il 10% dei soggetti che attualmente sarebbero positivi al virus in tutto

I PWID con epatite C costituiscono almeno il 10% circa dei soggetti attualmente HCV positivi in tutto il mondo, rappresentando il principale serbatoio di malattia e una priorità in termini di sanità pubblica

il pianeta. In Italia non esistono dati epidemiologici certi sulla prevalenza dell'HCV fra i 150.000 pazienti in carico ai Ser.D., anche se si suppone che siano almeno 90.000 i soggetti HCV positivi in carico ai servizi e almeno 180.000 i consumatori di sostanze positivi al virus e non ancora in trattamento (2). In termini epidemiologici i consumatori di sostanze con infezione da HCV rappresentano una priorità per il trattamento per almeno tre ragioni che sono dovute al fatto che:

- i consumatori di sostanze rappresentano attualmente il maggiore serbatoio della malattia (un PWID può infettare entro 3 anni dal contagio almeno 20 altri consumatori) (3);
- esiste ancora una elevata morbilità e mortalità fra i consumatori di sostanze HCV positivi, essendo quest'ultima una categoria di soggetti ancora poco raggiunta dai trattamenti (4);
- i farmaci ad azione diretta (DAA - *Direct Antiviral Agents*) risultano altrettanto efficaci anche nei consumatori di sostanze (con una risposta virologica sostenuta- SVR > 95%) (5).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha indicato nel 2030 l'obiettivo temporale per l'eliminazione dell'HCV nel mondo, intendendo per

eliminazione una riduzione delle nuove infezioni dell'80%, una diminuzione del numero delle morti correlate all'HCV del 65%, un incremento delle diagnosi del 90% e un aumento dei trattamenti dell'80% (6).

Il trattamento dell'HCV nei consumatori di sostanze diventa perciò una priorità in termini di sanità pubblica per ridurre la circolazione del virus e contribuire all'eliminazione della malattia.

I dati dell'OMS indicano infatti che dei circa 1.7 milioni di nuove infezioni ogni anno, almeno il 23% avviene fra i consumatori di sostanze (7).

Attualmente esistono numerose barriere che limitano il trattamento dei consumatori di sostanze con HCV (2), fra cui tra le più importanti vi sono le attuali difficoltà organizzative dei Ser.D. per lo screening e il trattamento e la ridotta capacità dei sistemi sanitari di prendere in carico in maniera integrata gli utenti con patologie complesse e croniche, come lo sono i consumatori di sostanze con co-morbilità.

La presa in carico del consumatore di sostanze con HCV: l'ottimizzazione dei percorsi nei Ser.D.

Le evidenze empiriche dimostrano che attualmente il *patient's journey* del consumatore di sostanze con HCV all'interno dei Ser.D. può essere ulteriormente ottimizzato, soprattutto per quanto riguarda la fase di *screening* e di *linkage to care*. Attualmente il consenso della comunità scientifica è unanime nel definire che la presa in carico del consumatore di sostanze con HCV debba riconoscere almeno 4 step che sono: lo screening, il referral, il trattamento e le azioni di prevenzione della reinfezione (2) (Figura 1). In quest'ottica i Ser.D. hanno, come priorità l'obiettivo di trattare i soggetti positivi al virus in carico ai Servizi attraverso tre azioni principali che sono:

- favorire lo screening e il trattamento;
- abbassare la circolazione dell'infezione (cioè la riduzione del viral load) fra i consumatori di sostanze;

I Ser.D. hanno come obiettivo prioritario di favorire l'offerta di test e trattamento, abbassare la circolazione di HCV tra i PWID e prevenire la reinfezione nei soggetti già trattati



Figura 1

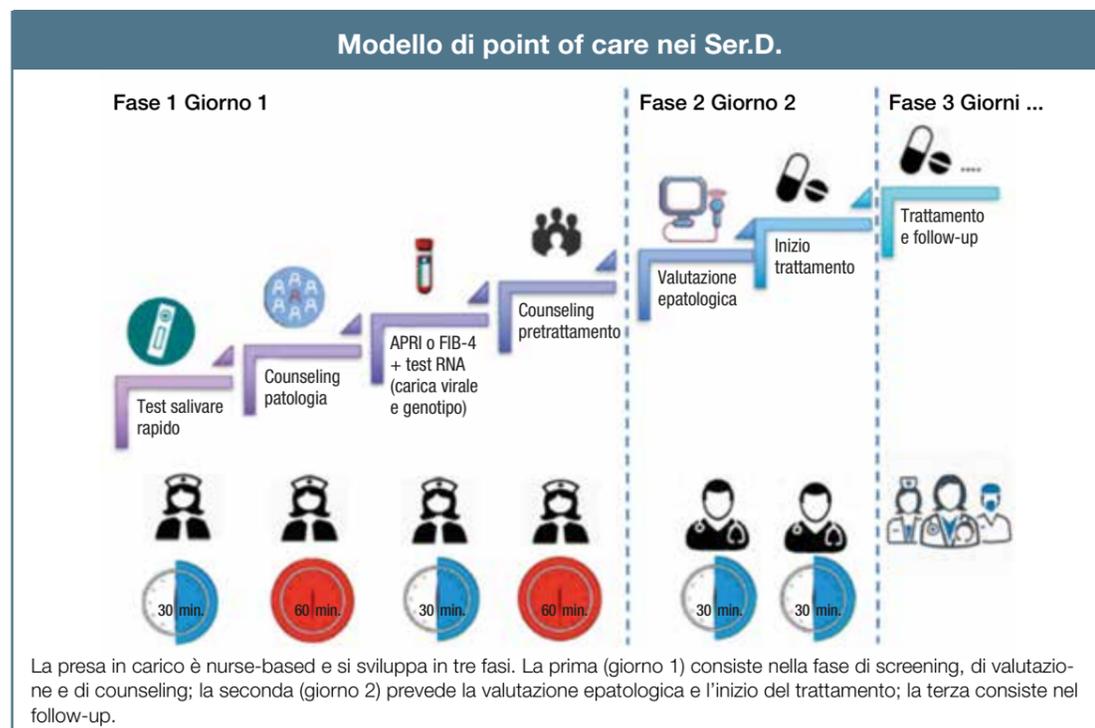


Figura 2

prevenire la reinfezione fra i soggetti che sono stati trattati.

Per raggiungere i suddetti obiettivi i Ser.D. devono costruire dei modelli operativi di presa in carico specifici che abbiano le caratteristiche di facilitare lo screening e il trattamento per i consumatori di sostanze in carico ai Servizi e, per coloro che non sono ancora in trattamento, organizzare dei modelli di emersione sul territorio, in particolare per i consumatori di sostanze occasionali e vulnerabili. Per i Ser.D. il modello più efficace per trattare i pazienti in carico è quello del cosiddetto *point of care* (Figura 2) che permette di offrire lo screening a tutti i soggetti in carico ai Servizi.

Il *point of care* si basa sul concetto di *test & treat* ed è capace di offrire, per il consumatore con HCV, in un stesso luogo (il Ser.D.) e in tempi predefiniti lo screening, il trattamento, il management e il follow-up.

La costruzione di un modello di cura efficace dell'HCV per i consumatori di sostanze deve cioè prevedere una logica che sia in grado di costruire un modello di presa in carico che si sviluppi su tre

Il modello point of care consente di offrire lo screening a tutti i soggetti in carico ai Servizi e trattamento, management e follow-up nello stesso luogo e in tempi predefiniti a tutti i soggetti HCV positivi

punti fondamentali che sono: la costruzione del luogo e del setting di *dove* può avvenire la presa in carico; la realizzazione di un percorso strutturato, cioè di *cosa* il sistema è in grado di fornire per la presa in carico; di *come* il percorso, in termini di management clinico, può essere gestito e valutato.

In altre parole, la presa in carico del consumatore di sostanze deve avvenire nei Ser.D. attraverso il concetto del *one-stop-shop*. In questo senso il *point of care* all'interno del Ser.D. avrebbe i vantaggi di:

- strutturare in maniera sistematica e ordinata il processo di screening e di diagnosi;
- offrire il trattamento ed il management clinico all'interno dello stesso servizio di riferimento del consumatore di sostanze;

- potenziare la presa in carico in una ottica di integrazione dei trattamenti, offrendo nello stesso luogo di cura le terapie agoniste, le azioni di prevenzione di riduzione del danno e i servizi di supporto ai bisogni della persona;
- gestire il paziente in maniera integrata e olistica attraverso un lavoro di *case manager* (basato sulla figura professionale dell'infermiere).

In quest'ottica il modello del *point of care* sarà in grado di garantire il trattamento nei Ser.D., con un percorso preordinato, sequenziale e rapido e con la gestione di un *case manager* infermieristico, capace di lavorare in maniera olistica per l'integrazione delle competenze specialistiche e

il raggiungimento degli outcome comuni.

Il consumo di sostanze è diventato epidemico e i comportamenti a rischio non interessano soltanto i consumatori abituali o patologici, ma anche quelli occasionali. Quest'ultimi coincidono con quelli che oggi definiamo essere i soggetti a rischio presenti in *general population* e che possono presentare, per un consumo anche occasionale di sostanze, soggetti a rischio elevato non riconoscibili (*masked high risk people*). Questa categoria di soggetti, possono rappresentare, anche se consumatori occasionali, insieme ai cosiddetti PWID, uno dei serbatoi più importanti della malattia. Per questa ragione è utile che i Ser.D. offrano per le popolazioni *vulnerabili* al consumo di sostanze, degli *outreach program-*

Il modello check point è funzionale all'emersione di HCV tra i soggetti presenti nella popolazione generale, che il consumo occasionale di sostanze rende poco riconoscibili ed esposti a rischio elevato

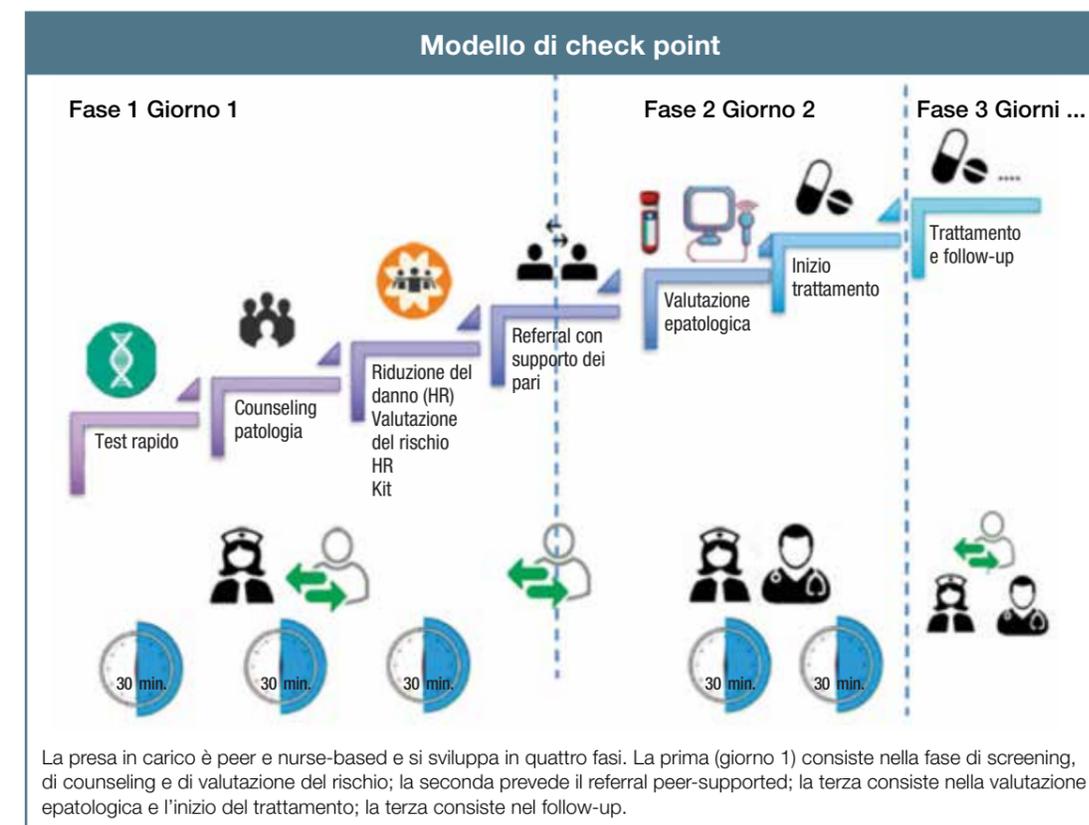


Figura 3

me capaci di fornire lo screening, la valutazione del rischio, il *counseling* e, per i soggetti positivi, l'accompagnamento ai centri specialistici per il trattamento. Per questa azione possono essere utili lo sviluppo di *check point* capaci di offrire dei percorsi *fast-track* di trattamento per i soggetti positivi (Figura 3).

In questo senso i *check point* possono essere sviluppati e gestiti da equipe integrate di operatori sanitari di base (infermieri e educatori sanitari) con il supporto di *peer*.

In altre parole, i Ser.D. per l'eliminazione di HCV e la riduzione della circolazione dell'infezione (*viral load reduction*) devono agire su almeno due sistemi che sono:

- lo screening e il trattamento dei consumatori di sostanze già in carico all'interno dei Ser.D. con i *point of care*, e
- l'emersione, attraverso percorsi *outreach*, dei soggetti HCV positivi fra i consumatori vulnerabili e occasionali con i *check point*.

I Ser.D. nelle azioni di prevenzione della reinfezione: l'implementazione delle azioni di riduzione del danno

Il tema della reinfezione è di cruciale importanza nel trattamento dell'HCV nei consumatori di sostanze. Uno studio recente condotto sulla reinfezione nell'era dei DAA ha dimostrato che il tasso di reinfezione nei PWID è di 1.4/100 persone per anno (PYs) e che risulta più elevato fra coloro che sono nati prima del 1975 (10.2/100 PYs) e che sono co-infetti con HIV (5.7/100 PYs) (8). Lo stesso studio rivela che la somministrazione della terapia agonista è uno dei fattori più protettivi nei PWID per ridurre il tasso di reinfezione (8). Gli studi hanno dimostrato che la terapia agonista è in grado di prevenire il tasso incidente di HCV (8).

La somministrazione della terapia agonista e i programmi di scambio di siringhe hanno dimostrato di essere sinergici nel ridurre il rischio di reinfezione tra i PWID

Le evidenze scientifiche hanno evidenziato che la combinazione della somministrazione della terapia agonista (OST) e di un programma di scambio di siringhe (NSP- *needle exchange syringe programme*) (9) è sinergica nel ridurre il rischio di infezione. In particolare, il precedente studio di metanalisi ha dimostrato che i NSP sono associati ad una riduzione del 56% del rischio di acquisizione di HCV in Europa, ma non negli Stati Uniti, e che la riduzione del tasso di infezione raggiunge il 74% se le azioni di NSP sono associate con quelle di OST (9).

Gli indicatori dell'OMS segnalano come la distribuzione di meno di 100 siringhe per PWID per anno e la somministrazione di < 20 dosi di OST per PWID per anno non sono in grado di coprire in maniera efficace il rischio di contagio fra i consumatori. In base a ciò si stima che attualmente meno dell'1% dei PWID al mondo vive in Paesi dove vi è una sufficiente copertura di azioni di riduzione del danno (10).

Le evidenze dimostrano inoltre come i consumatori di sostanze abbiano un ridotto accesso alle cure per la presenza di stigma e discriminazione. Del resto un altro importante ostacolo all'accesso alle cure sono le politiche di criminalizzazione al consumo di sostanze che sono in grado di ridurre la fruizione e l'efficacia delle azioni di riduzione del danno, specie nelle popolazioni a rischio.

Conclusioni

I Ser.D. riconoscono un ruolo cruciale nel sistema della presa in carico dei consumatori di sostanze con HCV ma soprattutto rappresentano il luogo dove costruire dei modelli efficaci di trattamento capaci di favorire l'eliminazione di HCV. In questo senso le azioni che i Ser.D. devono compiere sono quelle di orientare il loro modello di intervento in una ottica di *inside e outreach treatment* per l'obiettivo di trattare in via prioritaria i consumatori di sostanze positivi già in carico ai servizi e successivamente permettere l'emersione dei consumatori occasionali e vulnerabili.

In quest'ottica, le azioni di riduzione del danno finalizzate alla prevenzione delle reinfezioni devono

essere trasversali a tutte le fasi di presa in carico ed essere integralmente applicate, così come suggerite dall'OMS. In questo senso, i Ser.D. devono entrare in una ottica di sistema in grado di gestire e ottimizzare le risorse disponibili integrando la cura dei consumatori nella rete assistenziale, riducendo lo stigma e la discriminazione che accompagna i tossicodipendenti.

La presenza di un sistema sanitario universalistico impone l'osservanza di due elementi: il diritto e la garanzia dell'accesso alle cure e il ritorno di salute, sia in termini di efficacia che di efficienza del sistema. In altre parole, esiste un paradigma in ambito sanitario fra accesso alle cure e ottimizzazione delle cure per cui non si può pensare di ridurre l'accesso alle cure senza determinare un aumento dei costi sanitari.

Molte restano le barriere che limitano il trattamento dei consumatori di sostanze nei Ser.D. I criteri di trattamento AIFA che attualmente prevedono in maniera *rigida*, indipendentemente dai setting e dalle categorie degli utenti, dei passaggi diagnostici obbligatori per l'inizio del trattamento (come la necessità della definizione del genotipo e dell'utilizzo del Fibroscan), ma che in una ottica

L'obbligo di stabilire genotipo e grado di fibrosi prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere posticipato dopo l'assunzione della prima dose di terapia per favorire l'applicazione dei modelli *point of care* e *check point* nei Ser.D.

di personalizzazione dei percorsi possono essere posticipate alle fasi successive all'assunzione della prima dose di trattamento, limitano di fatto l'applicazione dei modelli di *point of care* e di *check point* nei Ser.D., riducono il numero dei consumatori di sostanze trattati per HCV e determinano un incremento dei costi sanitari. Le azioni di riduzione del danno che finalmente sono entrati nei LEA ancora non trovano delle risorse adeguate e espongono i consumatori di sostanze non ancora infetti a un rischio significativo di contagio e coloro che sono guariti ad un rischio di reinfezione.

In una ottica di efficacia e di efficienza clinica i Ser.D. devono perciò poter sviluppare le proprie competenze di prevenzione e di trattamento delle patologie correlate diventando l'*hub* di un sistema integrato e proattivo all'interno della rete assistenziale delle aziende sanitarie.

Microeradicazione di HCV per superare le barriere in carcere

Sergio Babudieri

Una significativa maggiore prevalenza di infezione da HCV rispetto alla popolazione generale è da tempo e diffusamente riportata nella letteratura internazionale all'interno delle mura penitenziarie (1).

Questo dato, costante in tutti i rilevamenti nei paesi occidentali, è da riferirsi non tanto ad un incrementato rischio di trasmissione dell'infezione durante la carcerazione, quanto all'aumentata frequenza con cui soggetti ad aumentato rischio di infezione sul territorio, con problemi di emarginazione socio-economica, di tossicodipendenza e di malattie psichiatriche, accedono a misure correzionali.

Quando liberi, gli stessi soggetti risentono spesso di un difficile accesso alle cure, per cui possono evolvere con maggiore frequenza verso stadi avanzati della malattia da HCV, quali la cirrosi e l'insufficienza epatica, fino all'epatocarcinoma. Il periodo detentivo offre, potenzialmente, un'importante opportunità d'informazione, diagnosi e trattamento dell'infezione da HCV, con conseguente beneficio sia per il singolo paziente che per l'intera comunità, riducendo il rischio di ulteriore trasmissione dell'infezione ad altri, una volta riacquisita la libertà (2).

Il sistema penitenziario italiano al 31/03/2019 ospitava un totale di 60.611 detenuti, contro i 50.514 posti letto dichiarati disponibili dal Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria del Ministero della Giustizia, con un sovraffollamento del 20.0%. Di questi il 34.9% aveva una storia attiva o pregressa di tossicodipendenza per via iniettiva (PWID - *People Who Inject Drugs*) ed il

Il tasso di accettazione del test di screening oscilla tra il 56 e l'82% presso la popolazione detenuta in Italia, mentre i tassi di prevalenza dell'infezione da HCV sono del 75% tra i detenuti PWID e del 22% tra i non-PWID

33.7% erano stranieri (3).

Studi epidemiologici relativi alla diffusione dell'infezione da HCV tra i detenuti in Italia (4-7), indicano un tasso di accettazione del test di screening tra il 56.3% e 82.4% e di prevalenza tra il 32.8% e il 38.0%, similmente a quella rilevata in altri paesi europei (8-11). La prevalenza aumenta notevolmente (fino al 75%) tra i pazienti PWID attivi o pregressi, mentre risulta più bassa (22%) nei pazienti non-PWID.

Lo sviluppo di percorsi organizzativi strutturati e stabili

L'avvento dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) e i target attualmente presentati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nell'ambito del progetto di eliminazione delle epatiti virali (12), contribuiscono a rendere l'eradicazione dell'HCV fattibile e possibile in questa popolazione a rischio e di difficile trattamento (Figura 1).

Se per raggiungere questo ambizioso e fondamentale obiettivo disponiamo oggi di farmaci così potenti da garantire l'eradicazione di HCV nella quasi totalità dei casi e così tollerabili da non riscontrare praticamente mai effetti collaterali significativi, non abbiamo al momento parallelamente sviluppato percorsi organizzativi strut-

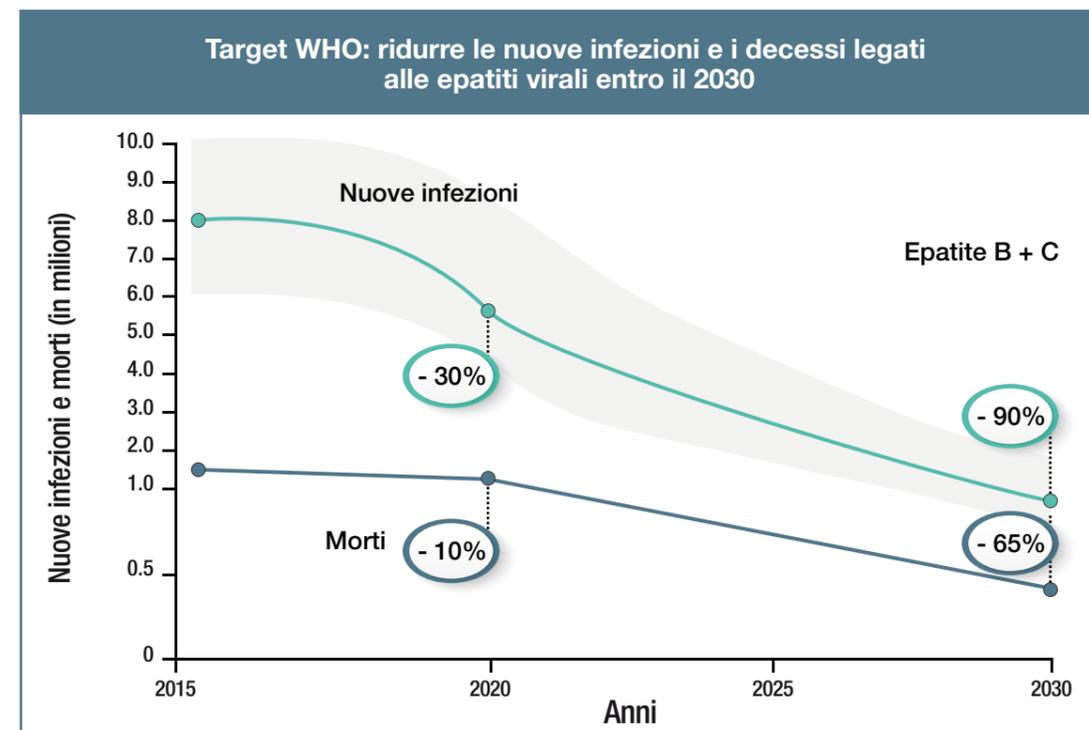


Figura 1

turati e stabili per l'individuazione, la stadiazione clinica e l'avvio alle terapie antivirali della massa critica e non precisamente quantificabile dei pazienti HCV viremici che non ne sono consapevoli. Questo tipo di problemi appare ancora più complesso all'interno delle mura penitenziarie.

Per questi motivi, pertanto, è mandatorio individuare metodologie interdisciplinari condivise con tutte le professionalità operanti all'interno degli Istituti Penitenziari, per implementare l'accesso alle cure anti-HCV di una popolazione difficile quale quella detenuta. L'applicazione di interventi mirati volti a migliorare la possibilità di diagnosi tempestiva di tale infezione, con programmi di *counseling*, educazione sanitaria e prevenzione, insieme all'applicazione di percorsi che assicurino la stadiazione clinica, l'eventuale eleggibilità ai nuovi farmaci anti-HCV altamente attivi e l'inizio del trattamento, appaiono indispensabili per raggiungere gli obiettivi posti da WHO a livello mondiale e dal Ministero della Salute in Italia. Nonostante l'assistenza alle persone detenute sia transitata con il DPCM 1/4/2008 (GU Serie

Per implementare l'accesso alle cure anti-HCV nella popolazione detenuta è indispensabile individuare metodologie interdisciplinari condivise con tutte le professionalità operanti negli Istituti Penitenziari

Generale n.126 del 30-05-2008) su *Modalità e criteri per il trasferimento al Servizio Sanitario Nazionale delle funzioni sanitarie, dei rapporti di lavoro, delle risorse finanziarie e delle attrezzature e beni strumentali in materia di sanità penitenziaria* dalle competenze del Ministero della Giustizia a quelle del Ministero della Salute, le barriere ad un controllo diffuso delle infezioni in questo ambito appaiono ancora estese.

In particolare, l'organizzazione della Sanità Penitenziaria appare ancora molto variegata tra le diverse regioni e spesso anche tra i singoli Istituti Penitenziari della stessa regione, mostrando spesso notevoli e diversificati problemi, fra cui carenze nell'offerta sia diagnostica che terapeutica, nei tempi di risposta degli esami richiesti,

nell'utilizzo di strumenti disponibili ma obsoleti, insieme ad una scarsa sinergia con i Servizi territoriali per la continuità assistenziale e terapeutica.

In molti Istituti Penitenziari sono segnalate carenze di organico dell'area sanitaria, con conseguente insufficienza nel rapporto numerico tra medici di reparto e pazienti detenuti. Sarebbe auspicabile poter contare su un personale sanitario numericamente più consistente, con mansioni e competenze per i diversi ruoli specifiche per l'ambiente penitenziario.

Tra la maggior parte dei decisori dei Servizi Sanitari Regionali italiani, non appare recepita la riflessione sulla necessità, ovviamente anche in termini di investimento di risorse, di dotare tutti i presidi sanitari penitenziari di nuove strumentazioni per la diagnosi e il trattamento nell'ambito dell'assistenza specialistica, in modo da ridurre il crescente uso, con conseguente importante spesa, delle traduzioni di pazienti detenuti dagli Istituti ai relativi presidi ospedalieri territoriali.

In particolare, facendo riferimento all'infezione cronica da HCV con le sue possibili evoluzioni in epatite cronica attiva e cirrosi epatica nei suoi diversi stadi clinici, che presenta una elevata massa critica di pazienti detenuti da diagnosticare, stadiare clinicamente ed avviare al trattamento antivirale con probabilità di guarigione vicine al 100%, appare evidente che i suddetti problemi organizzativi rappresentano senza dubbio una limitazione reale al trattamento diffuso intramoenia ed all'eradicazione di massa di HCV, nei luoghi dove appaiono maggiormente concentrati i serbatoi umani dell'infezione.

Inoltre, oltre un terzo della popolazione giornalmente detenuta è in attesa di giudizio e, pertanto, soggetta a numerosi e rapidi rientri in libertà spesso seguiti da altrettanto rapidi nuovi ingressi anche a breve distanza nello stesso o in altro carcere. Appare concretamente necessario prevedere l'implementazione di sistemi informatici per il mantenimento delle informazioni sanitarie raccolte ad ogni detenzione, che possano torna-

Si stima che la massa critica di detenuti viremici, che necessita di interventi sanitari efficaci e di terapia eradicante con DAA, non sia inferiore alle 20.000 persone, ossia il 70% dei sieropositivi anti-HCV

re immediatamente disponibili ad ogni eventuale nuovo ingresso.

Tutte queste e molte altre esigenze organizzative specifiche per una gestione adeguata dei Servizi Sanitari in favore delle Persone Detenute, sono state recepite solo da poche regioni virtuose, ma è assolutamente necessario che possano essere diffuse il più possibile a tutto il Sistema Penitenziario Nazionale.

Le stime derivanti dai menzionati dati di prevalenza della letteratura internazionale, coniugati con i dati ufficiali sulle presenze del Ministero della Giustizia, fanno ritenere che annualmente nell'ambito penitenziario italiano transitino non meno di 30.000 pazienti anti-HCV positivi. I detenuti fra questi realmente viremici, consapevoli o inconsapevoli che siano, dovrebbero rappresentare circa il 70% dei sieropositivi anti-HCV e non essere inferiori a 20.000. Questa dovrebbe essere la massa critica da affrontare con interventi sanitari efficaci e da sottoporre a terapia eradicante con DAA.

Il rischio della dilatazione dei tempi

Perché ognuno di questi pazienti detenuti ed HCV-RNA positivi possa essere rapidamente diagnosticato, informato, educato della propria malattia, stadiato per la propria fibrosi epatica secondo METAVIR, inserito da uno Specialista autorizzato nel Registro AIFA per il trattamento con DAA, avviato alla terapia e monitorato per almeno 12 settimane dopo la fine della stessa (End Of Treatment – EOT) per la verifica del raggiungimento della eradicazione virale (Sustained Virological Response – SVR), il tutto entro il momento del suo ritorno in libertà, sarà necessario raggiungere una grande organizzazione in ognu-

no dei 190 Istituti Penitenziari Italiani.

A questo proposito, è opportuno segnalare come il principale rischio insito nell'organizzazione sanitaria di ogni singolo Istituto Penitenziario sia la dilatazione dei tempi tra ognuno di questi passaggi e l'aumento dei costi di gestione, inclusi quelli per la traduzione di ogni paziente detenuto dal carcere all'ospedale di riferimento territoriale, per l'esecuzione degli esami ematici e diagnostici fondamentali per la stadiazione clinica.

Anche lo screening per l'individuazione di tutti i pazienti-detenuti anti-HCV positivi può risultare difficoltoso in quegli Istituti Penitenziari dove non venga eseguito il prelievo ematico all'ingresso a tutti i nuovi giunti e la verifica della sua esistenza o meno nei diari clinici di tutti i detenuti trasferiti da altre carceri. I percorsi necessari a superare tutte queste difficoltà oggettive, insite e radicate all'interno dell'ambiente penitenziario, necessitano pertanto

La micro-gestione di tutti i passaggi necessari per il raggiungimento della SVR nei pazienti detenuti negli Istituti Penitenziari italiani è l'approccio che consente di superare le difficoltà oggettive insite e radicate nell'ambiente penitenziario

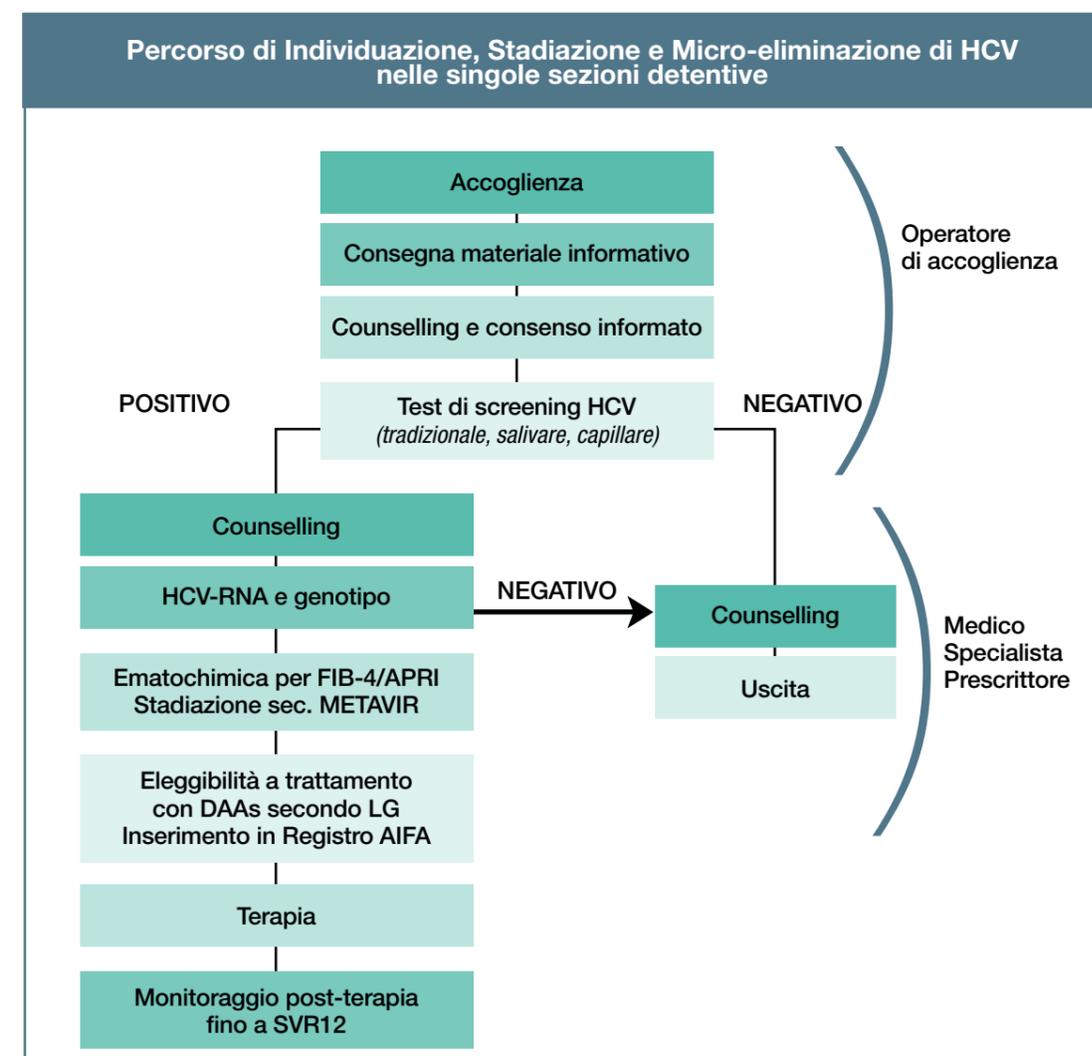


Figura 2

di una *micro-gestione* di tutti i passaggi necessari al raggiungimento della SVR in ognuno dei 190 Istituti Penitenziari, che preveda l'individuazione dei dati sierologici di ogni persona detenuta, organizzando il lavoro in modo progressivo in ogni sezione detentiva, in modo che il lavoro sia concentrato su gruppi di pazienti e non sulla totalità. In questo modo, prevedendo in modo analitico la descrizione di ogni informazione necessaria alla raccolta dei dati indispensabili alla dimostrazione sia dell'esecuzione dell'intervento, potranno essere progressivamente individuati i pazienti HCV viremici che necessitano di essere avviati alla terapia, creando aree intramurarie *libere da HCV* sempre più vaste in ogni singolo carcere, in modo da disporre di un monitoraggio continuo sull'efficacia degli interventi in termini di *micro-eradicatione di HCV*.

Per raggiungere tali obiettivi, appare necessario:

- promuovere un modello di co-working per

implementare la diagnosi di infezione da HCV tra i detenuti negli Istituti Penitenziari Italiani e per ridurre la percentuale di quelli inconsapevoli di tale infezione;

- individuare i motivi della mancanza di trattamento e cure tra i pazienti HCV-viremici noti, per i quali sono necessarie consulenze specialistiche e continuo sostegno anche psico-sociale oltre che clinico;
- attuare tra tutti i pazienti detenuti, la stessa flow-chart clinico-diagnostica per l'infezione da HCV (Figura 2);
- ampliare l'educazione alla necessità di salute per aumentare l'adesione ai programmi di screening;
- identificare tutti i pazienti-detenuti HCV-viremici candidabili alla terapia antivirale con DAA;
- stadiarli ed avviarli all'accesso alle cure, con l'inserimento nel Registro AIFA.

Migranti: tra inconsapevolezza e paure

Giuliano Rizzardini

Poverty creates conditions that favour the spread of infectious diseases and prevents affected populations from obtaining adequate access to prevention and care. Ultimately, these diseases... disproportionately affect people living in poor or marginalized communities: così viene descritto lo stretto legame tra povertà e malattie infettive nel *Global Report for Research on Infectious Diseases of Poverty* pubblicato qualche anno fa con il supporto delle agenzie dedicate delle Nazioni Unite (1). Secondo questo rapporto le malattie infettive sono una delle principali cause di morbilità e mortalità tra i poveri. Circa 3 miliardi di persone al mondo vivono, oggi, con meno di 2 dollari al giorno e sono, appunto, quelli che hanno maggior rischio di contrarre queste malattie. E la fuga dalla povertà, assieme alla fuga dalla guerra, è una delle cause principali di emigrazione. Si stima che siano quasi 250 milioni le persone che oggi vivono in un paese diverso da quello d'origine, con un incremento di quasi il 60% delle persone che hanno lasciato il proprio paese dal 1990 al 2015. Nel 2015 il 3.3% dell'intera popolazione mondiale, di fatto, rappresentava i migranti.

Flussi migratori e salute

I flussi migratori verso l'Europa sono una realtà quotidianamente descritta su tutti i media: al 1° gennaio 2017, i cittadini residenti in uno Stato membro dell'Unione Europea (UE) e aventi la cittadinanza di un paese terzo, erano 21.6 milioni, pari al 4.2 % della popolazione dei 28 paesi della UE (UE-28). Rispetto al paese di nascita, il numero di persone nate al di fuori dell'UE-28 e dimoranti in uno Stato membro della UE al 1° gennaio 2017 era di 36.9 milioni. In termini asso-

Si stima che gli stranieri in Italia abbiano raggiunto la quota di circa 6 milioni di persone, con una tendenza dei flussi migratori in diminuzione dal 2018

luti il numero più elevato di stranieri residenti nella UE al 1° gennaio 2017 si registra in Germania (9.2 milioni di persone), Regno Unito (6.1 milioni), Italia (5.0 milioni), Francia (4.6 milioni) e Spagna (4.4 milioni). Gli stranieri residenti in questi cinque Stati membri rappresentano complessivamente il 76% del totale di stranieri nell'UE-28, mentre la popolazione degli stessi cinque Stati membri rappresenta il 63% della popolazione dell'UE-28 (2). Venendo al nostro Paese, il *Ventiquattresimo Rapporto Fondazione ISMU* (3) stima che la popolazione straniera in Italia, al 1° gennaio 2018, abbia raggiunto quota 6 milioni e 108mila. In realtà, nel 2018 i fenomeni migratori verso l'Europa e, in particolare, verso l'Italia sono molto diminuiti: il 2018 ha visto il primato degli arrivi di immigrati passare dall'Italia alla Spagna, dove sono giunte oltre 45mila persone da gennaio a ottobre; in Italia, invece, nello stesso periodo sono sbarcati 21 mila migranti, un numero inferiore anche rispetto a quello che riguarda la Grecia.

Tra i problemi legati al fenomeno dell'immigrazione, quello della salute è, se non il principale, uno dei più importanti, tanto da essere oggetto di una recentissima pubblicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sullo stato della salute di rifugiati e migranti nella Regione europea dell'OMS, che include 53 paesi (4). Di quanto riportato nel suddetto rapporto vogliamo sottolineare un paio di aspetti:

- migranti e rifugiati, in genere, godono di buona

salute ma possono essere esposti a vari rischi durante il viaggio o il soggiorno nei paesi intermedi o di destinazione a causa delle condizioni di vita spesso precarie, dei cambiamenti nell'alimentazione e dello stress;

- in ogni caso, è importante tutelare la salute di rifugiati e migranti perché quello alla salute è un diritto fondamentale, perché l'assistenza sanitaria è il modo migliore per salvare vite umane, tagliare costi sanitari e proteggere la salute delle popolazioni residenti e perché, in molti casi, migranti e rifugiati contribuiscono attivamente allo sviluppo dei paesi ospitanti.

Relativamente alle malattie trasmissibili, lo stesso rapporto dell'OMS evidenzia che:

- rifugiati e migranti possono essere più vulnerabili alle malattie infettive nei luoghi di origine, transito e destinazione per esposizione a infezioni, mancanza di accesso all'assistenza sanitaria, discontinuità delle cure e condizioni di vita sfavorevoli;
- il rischio di trasmettere malattie trasmissibili alla popolazione ospite nella Regione europea da parte di rifugiati e migranti è molto basso;
- le vaccinazioni di recente introduzione, come quelle contro papillomavirus e influenza, possono essere scarsamente proposte e impiegate tra i rifugiati e migranti in Europa;
- rifugiati e migranti da aree a elevata prevalen-

Migranti e rifugiati possono essere più vulnerabili alle infezioni nei paesi ospiti dove, per mancanza di assistenza sanitaria, discontinuità delle cure e condizioni di vita sfavorevoli, sono più esposti al rischio di mortalità rispetto alla popolazione ospite

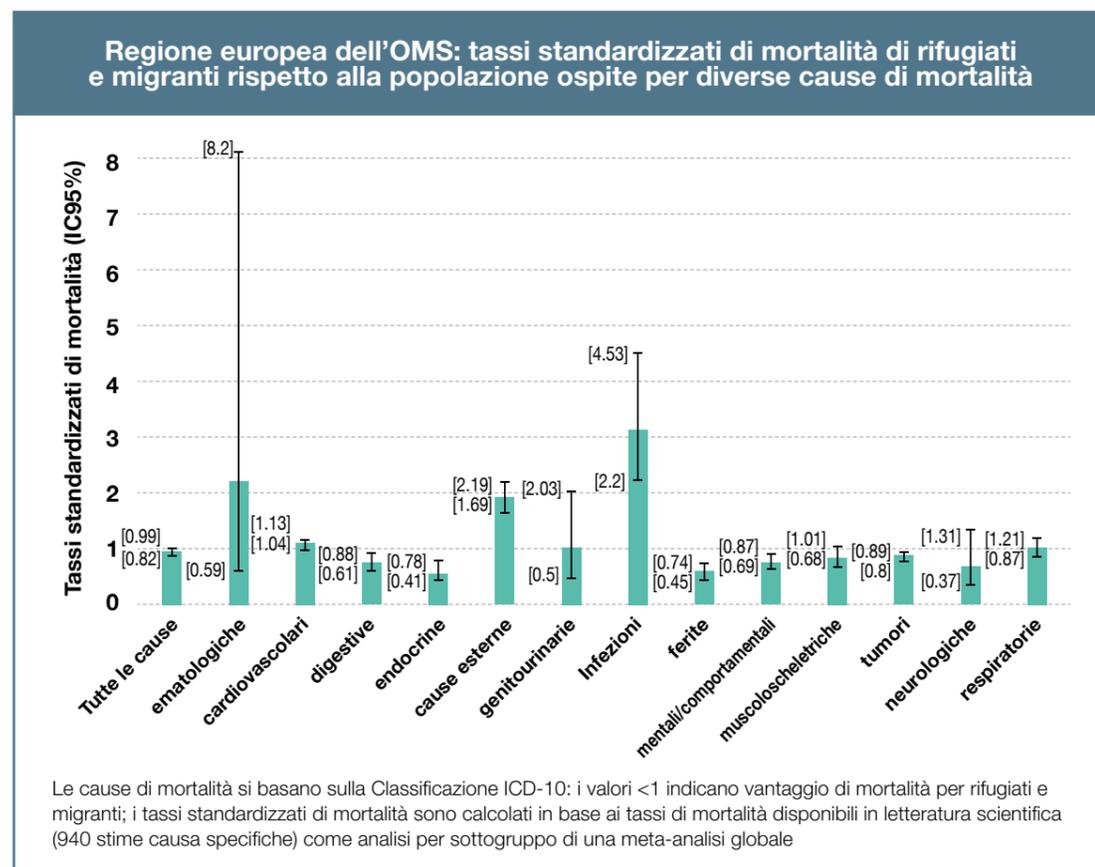


Figura 1

za di TB sono esposti a un maggior rischio di infezione, legato alle condizioni di vita del paese di origine, vissute durante il viaggio e lavorative nel paese ospite. Particolarmente problematica è l'infezione tubercolare latente perché può rimanere non diagnosticata;

- un'importante quota dei rifugiati e migranti con HIV presenti nella Regione hanno contratto l'infezione nel paese di destinazione. Rifugiati e migranti hanno maggiori probabilità di ricevere diagnosi tardiva di HIV;
- le infezioni da HBV e HCV sono più frequenti tra rifugiati e migranti da paesi ad alta endemia; la prevalenza di queste infezioni tra le popolazioni di rifugiati e migranti varia nei diversi Stati membri;
- le infezioni tropicali e le parassitosi di non comune riscontro nella Regione possono essere introdotte dalle migrazioni da aree endemiche; sono tuttavia anche un rischio per i viaggiatori diretti verso le stesse aree e per rifugiati, migranti e loro progenie che visitano i paesi di origine.

Inoltre, riprendendo i risultati di uno studio di *Alldridge e coll.* (5) pubblicato su *Lancet*, il rapporto dell'OMS sottolinea come le malattie infettive siano causa di maggiore mortalità tra i migranti rispetto alla popolazione ospite della UE (Figura 1). Rispetto all'infezione cronica da HCV, l'incremento in mortalità dipende essenzialmente da situazioni di ritardo o mancata diagnosi. Si è stimato che la diagnosi di HCV nei migranti avviene in media 10 anni dopo l'arrivo nel paese ospite (6) così che questi pazienti sono generalmente più anziani, con maggiore probabilità di presentare malattia avanzata ed epatocarcinoma (HCC) dei non migranti al momento della diagnosi (7).

Il rapporto dell'OMS sulla salute di rifugiati e migranti in Europa (4), richiamando alcuni dati epidemiologici di un rapporto dell'ECDC (8), sottolinea inoltre come le infezioni da HCV in rifugiati e migranti possano variare soprattutto in base al paese di provenienza. Il riscontro di epatite C è più frequente in rifugiati e migranti provenienti dall'Africa

In Italia rifugiati e migranti, anche irregolari, sono affetti da epatite C in percentuali più contenute di quanto supposto e prossime all'1%

sub-Sahariana, dall'Asia e dall'Europa dell'Est. In particolare la più alta sieroprevalenza è stata osservata in migranti di vecchia data, con riscontro di anticorpi anti-HCV variabile tra il 2.2 e il 5.6% (6). In assoluto, da questi rapporti si può stimare che nella popolazione migrante ci siano 300-900 mila soggetti con epatite cronica C. Per quanto riguarda il nostro paese qualche tempo fa un lancio di agenzia (9) indicava come il 20-25% dei migranti che arrivano sulle coste italiane fosse affetto da epatite C, aprendo la porta alle polemiche sulla presa in carico o meno di questi soggetti da parte dei diversi sistemi sanitari regionali.

In realtà, i numeri derivati da uno studio palermitano in corso di pubblicazione riducono nettamente queste percentuali, portandole a circa l'1% (*Tullio Prestileo, comunicazione personale*). Altri studi pubblicati in letteratura attestano percentuali non dissimili. *Sagnelli e coll.* hanno documentato un tasso del 4.1% di soggetti anti-HCV positivi in 1.727 rifugiati/migranti irregolari di zone urbane del napoletano e del casertano, screenati tra il 2012 e il 2015; 31 di questi 70 erano HCV RNA positivi. Nella regione Campania, la sieroprevalenza di HCV risultava del 3.6% in 2681 migranti arruolati tra il 1999 e il 2009, mentre in Puglia era del 3.6% in 529 rifugiati osservati nel 2008 (10).

L'esperienza del Poliambulatorio OSF di Milano

L'associazione *Opera San Francesco per i poveri* (OSF) è una delle realtà che a Milano si occupa della salute dei migranti; con un Poliambulatorio, nato per assicurare il diritto alla salute a tutti coloro che hanno difficoltà o non hanno diritto ad usufruire delle prestazioni fornite dal Servizio Sanitario Nazionale, si rivolge a tutti gli emarginati italiani ed immigrati che, esclusi dal sistema produttivo e da una rete di relazioni sociali solida, vivono una condizione nella quale effettuare visite e trattamenti di

Popolazione afferta (dal 01/03/2005 al 31/12/2018)
al Poliambulatorio suddivisa per classi di età e genere

Classe età	Femmine	% femmine	Maschi	% maschi	Totale	%
0-9	487	1.53%	593	1.46%	1080	1.49%
10-15	614	1.93%	683	1.68%	1297	1.79%
16-24	1767	5.55%	2223	5.47%	3990	5.51%
25-45	15266	47.97%	23074	56.78%	38340	52.91%
46-64	11035	34.67%	12044	29.64%	23079	31.85%
Over 65	2658	8.35%	2017	4.96%	4675	6.45%
Totale	31827	100.00%	40634	100.00%	72461	100.00%

Tabella 1

Popolazione afferta (dal 01/03/2005 al 31/12/2018)
al Poliambulatorio suddivisa per aree geografiche ONU

Aree geografiche ONU	Femmine	% femmine	Maschi	% maschi	Totale	%
Sud America	11009	34.59%	7408	18.23%	18417	25.42%
Europa dell'Est	9076	28.52%	5785	14.24%	14861	20.51%
Nord Africa	2224	6.99%	11094	27.30%	13318	18.38%
America Centrale	3860	12.13%	2017	4.96%	5877	8.11%
Asia del Sud	895	2.81%	4708	11.59%	5603	7.73%
Africa Occidentale	840	2.64%	3875	9.54%	4715	6.51%
Europa del Sud	1643	5.16%	2928	7.21%	4571	6.31%
Africa Orientale	970	3.05%	1549	3.81%	2519	3.48%
Sud Est Asiatico	564	1.77%	308	0.76%	872	1.20%
Asia Occidentale	328	1.03%	450	1.11%	778	1.07%
Africa Centrale	232	0.73%	346	0.85%	578	0.80%
Asia Orientale	91	0.29%	62	0.15%	153	0.21%
Europa del Nord	40	0.13%	47	0.12%	87	0.12%
Europa Occidentale	18	0.06%	26	0.06%	44	0.06%
Asia Centrale	23	0.07%	13	0.03%	36	0.05%
Nord America	11	0.03%	15	0.04%	26	0.04%
n.n.	2	0.01%	2	0.00%	4	0.01%
Australia e Nuova Zelanda	1	0.00%	1	0.00%	2	0.00%
Totale	31827	100.00%	40634	100.00%	72461	100.00%

I dati di una delle diverse realtà che operano a Milano con i migranti con difficoltà/impossibilità ad accedere al SSN indicano che nel 2018 sono stati individuati 11 pazienti con epatite cronica C rispetto ad oltre 50 mila prestazioni erogate

cura diventa troppo oneroso. Da marzo 2005 a dicembre 2018, sono afferti al Poliambulatorio oltre 70 mila persone, di cui il 56% di sesso maschile (Tabella 1), provenienti da svariate aree geografiche (Tabella 2).

Presso il Poliambulatorio sono state erogate 54.289 prestazioni singole nel 2018 (Figura 2), individuando, per quanto concerne la diagnosi di malattie infettive, un totale di 11 pazienti con epatite cronica C: 8 con fibrosi F1-2 e 3 con fibrosi F3-4. Inoltre, un progetto specifico in donne gravide, inviate a screening per sifilide, HIV, HBV e HCV, ha evidenziato che solo 3 (provenienti da Brasile, Camerun e Ucraina) su 304 donne screenate nel 2016 sono risultate anti-HCV positive, ma tutte HCV-RNA negative. Se i numeri sono questi, nell'ottica delle strategie di microeliminazione dell'epatite C in vista del raggiungimento degli obiettivi di eliminazione dell'epatite C per il

2030 dell'OMS, sarà necessario discutere a fondo sulla possibilità di trattare anche i migranti. In effetti, alcuni studi hanno dimostrato la costo-efficacia degli screening per epatite C tra i migranti, ma ad oggi solo pochi paesi in Europa hanno attuato un tale politica (11); nessuno studio ha valutato invece la possibile costo-efficacia di un intervento terapeutico a seguito dello screening.

Certo è che se il gol dell'eradicazione di HCV deve essere perseguito, saranno necessarie politiche di maggior inclusione di questa specifica popolazione nei programmi nazionali di trattamento. Ancora una volta per quanto riguarda il nostro paese potrà esserci utile l'esperienza siciliana, che ha dimostrato come le percentuali di successo della terapia con gli antivirali ad azione diretta in questa popolazione siano perfettamente sovrapponibili a quelli osservati nella popolazione autoctona (Tullio Prestileo, comunicazione personale).

Numero di diagnosi effettuate nell'anno 2018
suddivise per Classificazione ICD-9

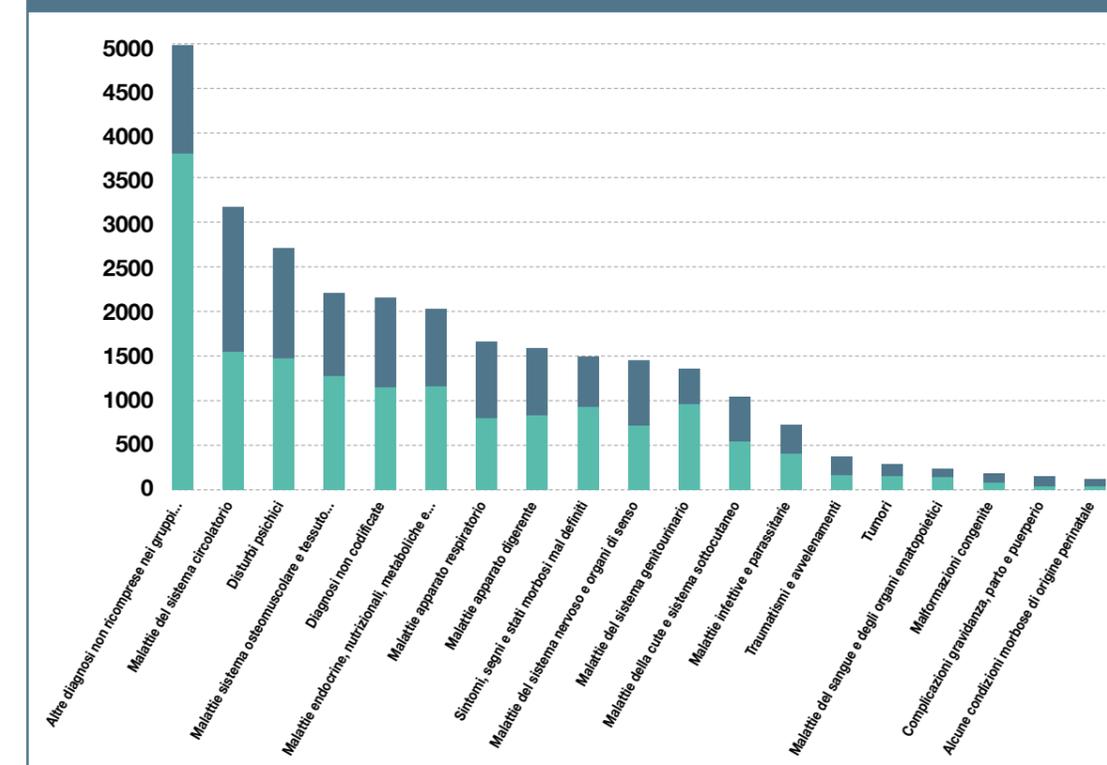


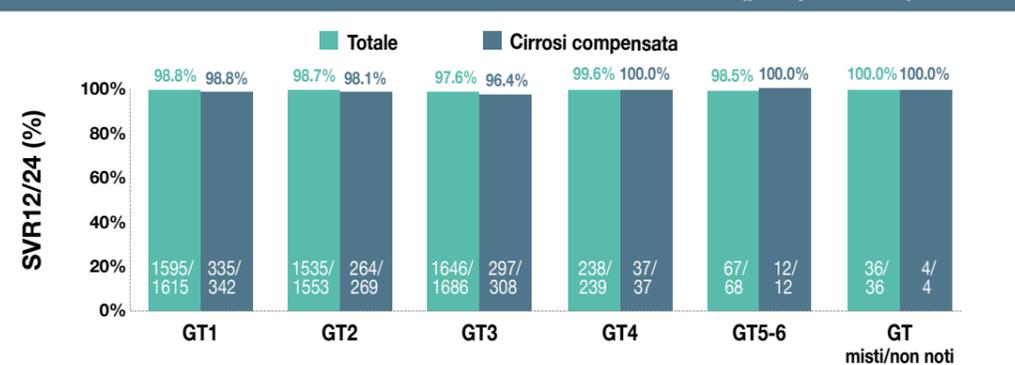
Figura 2

EASL 2019: SOF/VEL e implementazione delle strategie di test & treat

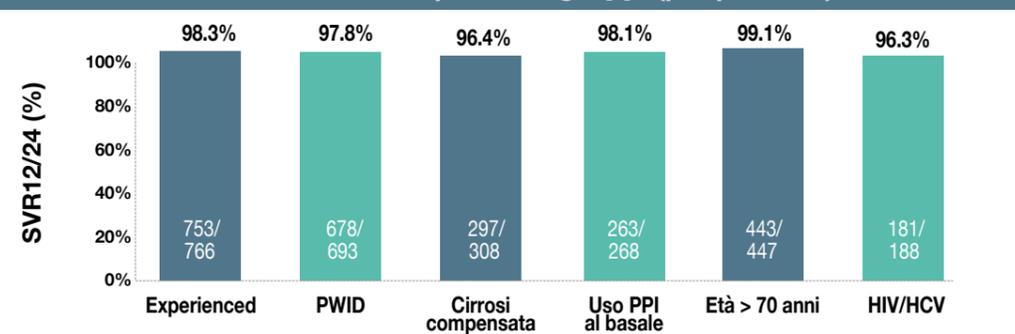
L'avvento dei regimi pangenotipici è stato accolto nelle linee guida EASL come occasione concreta per semplificare l'approccio terapeutico all'infezione da HCV, facilitando l'accesso e riducendo i costi del trattamento. L'analisi integrata dei dati di 12 studi clinici, condotti in condizioni di *real life* con SOF/VEL, conferma che la semplicità è la chiave per raggiungere gli obiettivi posti in essere dall'OMS per il 2030. Presentati all'ultimo congresso dell'EASL di Vienna, i risultati si riferiscono al trattamento di oltre 5.500 pazienti GT1-6, diversi gradi di fibrosi fino alla cirrosi compensata, naive o experienced a peg-IFN/RBV+/-PI, mono-, HIV co-infetti e PWID provenienti da 12 centri clinici di 8 paesi di Nord America ed Europa, tra cui l'Italia. I pazienti sono stati trattati in base agli *standard of care* locali così come la diagnosi di cirrosi compensata è stata fatta secondo la pratica clinica dei diversi paesi. Il 33% dei pazienti trattati era GT3, il 21% con cirrosi compensata, il grado di fibrosi non era noto per il 13%; il 54% era F0-F2.

All'analisi *per protocol*, il tasso di SVR ha riguardato il 98.5% (5134/5214) dei pazienti trattati. Elevati tassi di SVR sono stati raggiunti indipendentemente da genotipo, grado di fibrosi/presenza di cirrosi e altre caratteristiche dei pazienti (precedente trattamento, terapie concomitanti, età avanzata, coinfezione da HIV). Per gli autori, l'efficacia, la semplicità e il gestibile profilo DDI osservato nell'ampia corte di pazienti trattati in condizioni di *real life* dimostra che 12 settimane di trattamento con SOF/VEL semplificano la *cascade of care* dell'infezione da HCV, potendo contribuire all'implementazione della strategie *test & treat*.

Tassi di SVR 12/24 in base allo stadio di fibrosi (per protocollo)



Tassi di SVR 12/24 per sottogruppi (per protocollo)



Mangia A, et al. Global real world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as a simple, effective regimen for the treatment of chronic hepatitis C patients: integrated analysis of 12 clinical practice cohorts. J Hepatol. 2019;70(suppl1):e2.

Bibliografia

Semplificare per eliminare: dalla teoria all'esperienza sul campo

1. AIFA. Disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/registri-aifa-1%E2%80%99a-agenzia-fornisce-informazioni-sui-dati-dei-trattamenti-con-i-nuovi-farma-320>
2. Stornaiuolo G, Cuniato V, Cuomo G, et al. Active recruitment strategy in disadvantaged immigrant populations improves the identification of human immunodeficiency but not of hepatitis B or C virus infections. Dig Liver Dis. 2014; 46:62-6.
3. Falla AM, Ahmad AA, Duffell E, et al. Estimating the scale of chronic hepatitis C virus infection in the EU/EEA: a focus on migrants from anti-HCV endemic countries. BMC Infect Dis. 2018; 18(1):42.
4. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas. Eur J Intern Med. 2018; 53:79-84.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>
6. Fourati S, Rodriguez C, Hezode C, et al. Frequent antiviral treatment failures in patients infected with hepatitis C virus genotype 4, subtype 4r. Hepatology. 2018; 69:513-523.
7. Midgard H, Weir A, Palmateer N, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. J Hepatol. 2016; 65(1 Suppl):S33-S45.

L'approccio test & treat per i pazienti PWID

1. UN World Report, 2016, http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf
2. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lan-

cet. 2011; 378(9791):571-83.

3. Wiessing L, Ferri M, Grady B, et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. PLoS One. 2014; 28;9(7):e103345.
4. WHO Global Hepatitis Report, 2017; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng>.
5. Magiorkinis G, Sypsa V, Magiorkinis E, et al. Integrating phylodynamics and epidemiology to estimate transmission diversity in viral epidemics. PLoS Comput Biol. 2013; 9(1):e1002876.
6. Stroffolini T, D'Egidio PF, Aceti A, et al. DAVIS Drug Addicted, HCV Prevalence in Italy an Epidemiological, Observational, Cross-Sectional, Multicenter Study Participating Centers. Hepatitis C virus infection among drug addicts in Italy. J. Med. Virol. 2012; 84: 1608-1612.
7. Bielen R, Moreno C, Van Vlierberghe H, et al. Belgian experience with direct acting antivirals in people who inject drugs. Drug Alcohol Depend. 2017; 177:214-220.
8. Martin, NK, Vickerman, P, Miners, A, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. Hepatology, 2012; 55(1), pp. 49-57.
9. Aspinall EJ, Corson S, Dogle JS, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin. Infect. Dis., 2013; 57 Suppl 2:S80-9.

I Ser.D. come presidi sul territorio: il ruolo dei Servizi nell'eliminazione di HCV

1. Grebely J, Larney S, Peacock A, et al. Global regional, and country-level estimates of hepatitis C infection among people who have recently injected drugs. Addiction 2018; 2019; 114(1):150-165.
2. Nava FA, Alberti A, Andreoni M, et al. For a program

- of eradication of hepatitis C in the population at risk (drug users and convicts). *Acta Biomed* 2018; 89 Suppl. 10: 33-41.
3. Magiorkinis G, Sypsa V, Magiorkinis E, et al. Integrating phylodynamics and epidemiology to estimate transmission diversity in viral epidemics. *PLoS Comput Biol*. 2013; 9(1):e1002876.
 4. Hajarizadeh B, et al. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 553-562.
 5. Dore GJ, Field JJ. Hepatitis C virus therapeutic development in pursuit of "perfectovir". *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1829-1836.
 6. WHO. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
 7. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=9D2B94EF276C56A25A92DB-7819BAF7C8?sequence=1>
 8. Rossi C, Butt ZA, Wong S, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *J Hepatol* 2018; 69(5): 1007-1014.
 9. Platt L, Minozzi S, Read J, et al. 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* 2018; 113(3): 545-563.
 10. Larney S, Peacock A, Leung J, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: systematic review. *Lancet Global Health* 2017; 5(12): e1208-e1220.
 2. Freudenberg N. Jails, prisons, and the health of urban populations: a review of the impact of the correctional system on community health. *J Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2001; 78: 214-235.
 3. Ministero della Giustizia – Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria "Detenuti presenti - aggiornamento al 31 marzo 2019" accessed 08/04/2019 https://www.giustizia.it/giustizia/it/mg_1_14_1.page?facetNode_1=1_5_41&contentId=ST183060&previousPage=mg_1_14
 4. Babudieri S, Longo B, Sarmati L, et al. Correlates of HIV, HBV, and HCV infection in a prison inmate population: Results from a multicentre study in Italy. *J Med Virol* 2005; 76 (3); 311-17
 5. Vescio M F, Longo B, et al. Correlates of hepatitis C virus seropositivity in prison inmates: a meta-analysis. *Epidemiol Community Health* 2008; 62:305-313 Evidence-based policy and practice.
 6. Almasio P.L. Babudieri S, Barbarini G, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). *Dig Liver Dis*. 2011; 43(8):589-95
 7. Sagnelli E, Starnini G, Sagnelli C, et al. SIMSPE Group. Blood born viral infections, sexually transmitted diseases and latent tuberculosis in Italian prisons: a preliminary report of a large multicenter study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Dec;16(15):2142-6.
 8. Arrada A, Zak Dit Zbar O, Vasseur V. Prevalence of HBV and HCV infections and incidence of HCV infection after 3, 6 and 12 months detention in La Santé prison, Paris. *Ann Med Interne* 2001 Nov;152 Suppl 7:6-8.
 9. Hedouin V, Gosset D. Infection with hepatitis C virus in a prison environment. A prospective study in Loos-lez-Lille, France. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998 Jan;22(1): 55-58.
 10. Christensen PB Krarup HB, Niesters HG, et al. Prevalence and incidence of bloodborne viral infections among Danish prisoners. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(11):1043-1049.
 11. Malliori M, Sypsa V, Psychogiou M, et al. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in

Microeradication di HCV per superare le barriere in carcere

1. Puisis M, Levine WC, Mertz KJ. Overview of sexually transmitted diseases. In: Puisis M (ed) *Clinical practice in correctional medicine*. St. Louis, Missouri: Mosby, 1998, pp127-133.

- Greek prisons. *Addiction* 1998; 93(2):243-51.
12. Hatzakis A. Achieving WHO Recommendations for HCV in the European Union. Presented at the Polaris Symposium, Barcelona, Spain, April 13 2016.

Migranti: tra inconsapevolezza e paure

1. TDR, Global Report for Research on Infectious Diseases of Poverty 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564489_eng.pdf
2. Migration and migrant population statistics. <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/15226.pdf>
3. Fondazione ISMU. Ventiquattresimo Rapporto sulle migrazioni 2018. <http://www.ismu.org/ventiquattresimo-rapporto-sulle-migrazioni-2018/>
4. WHO Report on the health of refugees and migrants in the WHO European Region: no public health without refugee and migrant health. 2018. <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/report-on-the-health-of-refugees-and-migrants-in-the-who-european-region-no-public-health-without-refugee-and-migrant-health-2018>
5. Aldridge RW, Nellums LB, Bartlett S et al. Global patterns of mortality in international migrants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018; 392: 2553-66
6. Greenaway C, Thu Ma A, Kloda LA, et al. The seroprevalence of hepatitis C antibodies in immigrants and refugees from intermediate and high endemic countries: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One*. 2015;10: e0144567.
7. Greenaway C, Makarenko I, Chakra CNA, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of hepatitis C screening for migrants in the EU/EEA: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(9):2013
8. European Centre for Disease Prevention and Control Epidemiological assessment of hepatitis B and C among migrants in the EU/EEA. 2016 <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/epidemiological-assessment-hepatitis-B-and-C-among-migrants-EU-EEA.pdf>.
9. https://www.adnkronos.com/2015/10/27/dei-migranti-arrivo-italia-positivo-epatite_D0DG5NLWY7Q-4vqeVFo8NGM.html
10. Coppola N, Alessio L, Onorato L, et al. Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. *Infectious Diseases of Poverty*. 2019;8:17
11. Miners AH, Martin NK, Ghosh A, et al. Assessing the Cost-Effectiveness of Finding Cases of Hepatitis C Infection in UK Migrant Populations and the Value of Further Research. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014; 21: 616-623.

EDITORE

Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Scientifico: A. Lazzarin
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: Effetti srl
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: F. Reborà, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

© Effetti srl 2019

Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale,
con qualunque mezzo, sono riservati.