



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE CLINICHE**

**CICLO XXXIV**

**COORDINATORE Prof. Lorenzo Cosmi**

Epidemiological survey of the prevalence of the two major hepatitis viruses, HBV and HCV and the inclusion of subjects with chronic infection into accessible and fair therapeutic/care treatment.

**Settore Scientifico Disciplinare MED/09**

**Dottorando**

Dott. Lorini Serena

*(firma)*

**Tutore**

Prof. Zignego Anna Linda

*(firma)*

**Coordinatore**

Prof. Cosmi Lorenzo

*(firma)*

Anni 2018/2021

## INDICE

<b>Introduzione</b> .....	4
<b>Cap.1 Il virus dell'epatite B (HBV)</b> .....	5
1.1 Struttura del virus e trasmissione.....	5
1.2 L'Infezione da HBV.....	8
1.3 Incidenza nel mondo.....	9
1.4 Prevalenza dell'HBV in popolazioni di soggetti svantaggiati e senza fissa dimora...	11
1.5 Vaccino e campagne vaccinali.....	14
1.6 Terapie Farmacologiche.....	16
<b>Cap.2 Il virus dell'epatite C (HCV)</b> .....	20
2.1 Struttura del virus e trasmissione.....	20
2.2 L'Infezione da HCV.....	22
2.3 Incidenza nel mondo.....	23
2.4 Prevalenza dell'HCV in popolazioni di soggetti svantaggiati e senza fissa dimora..	26
2.5 Terapie Farmacologiche.....	30
<b>Cap.3 SARS-CoV-2 e COVID-19</b> .....	35
3.1 La pandemia da SARS-CoV-2.....	35
3.2 Partecipazione al progetto Secondi e associazioni coinvolte.....	37
<b>Cap.4 Scopo del lavoro</b> .....	39
<b>Cap.5 Metodi</b> .....	41
5.1 Sede degli screening.....	41
5.2 Intervista anamnestica.....	42
5.3 Test Rapidi per HBV e HCV.....	42
5.4 Inquadramento terapeutico nei soggetti con test rapido positivo .....	43
5.5 Tamponi rapidi per SARS-CoV-2.....	44
<b>Cap.6 Risultati</b> .....	45
6.1 Screening per HBV e HCV: descrizione del campione .....	44
6.1.1 Descrizione dei soggetti HBsAg e/o anti-HCV positivi.....	48
6.1.2 Linkage-to-care e presa in carico dei soggetti HBsAg e/o anti-HCV positivi.....	50
6.2 Screening per SARS-CoV-2.....	57
6.3 L'importanza del supporto dell'assistenza sociale nel pre- e post <i>linkage to care</i> .....	59

<b>Cap.7 Discussione .....</b>	<b>62</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>71</b>

## INTRODUZIONE

I virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV) rappresentano la principale causa di malattia cronica del fegato nel mondo <sup>1</sup>. Infatti, le infezioni croniche da HBV e HCV determinano un danno cronico progressivo che, da uno stadio di epatite, può evolvere verso la cirrosi e quindi verso il carcinoma epatocellulare (HCC). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), circa 500 milioni di persone nel mondo sono affette da epatite virale cronica, dato che rende l'HBV e l'HCV due dei dieci cosiddetti "infectious killers" a livello globale <sup>1</sup>. Le patologie croniche causate dall'infezione da HBV e HCV sono responsabili di circa 1,3 milioni di morti ogni anno <sup>2,3</sup>, inoltre il cancro del fegato è il quinto tumore più comune negli uomini e il nono nelle donne, con una mortalità annua di circa 750.000 soggetti <sup>4,5</sup>.

La malattia cronica del fegato è asintomatica fino agli ultimi stadi e le stime suggeriscono che tra il 40% e l'80% delle persone affette non sia a conoscenza del proprio stato di infezione <sup>6</sup>. A causa dell'elevata prevalenza di malattia cronica del fegato nei paesi in via di sviluppo, questi presentano una maggior morbilità e mortalità: ad esempio si stima che il 5-10% degli adulti nell'Asia orientale e nell'Africa subsahariana possa avere un'infezione cronica da HBV <sup>6</sup>. Nel 2016 l'OMS ha annunciato l'obiettivo di raggiungere l'eliminazione delle epatiti virali come problema di salute pubblica entro il 2030 <sup>7</sup>. Il raggiungimento di questo obiettivo richiede un'azione globale, ma persistono forti differenze tra le politiche di eliminazione dell'HBV e dell'HCV adottate dai vari paesi<sup>8</sup>.

Inoltre, in particolari gruppi della popolazione (es. senzatetto, persone in povertà, migranti) che non rientrano nei percorsi di screening istituzionali, esistono problemi relativi alla sanità (ad esempio la disuguaglianza in salute) che stanno diventando di crescente interesse per la salute pubblica. La prevenzione, l'identificazione e la gestione temporale delle infezioni causate dai due maggiori virus epatitici, rappresentano interventi di sanità necessari con l'obiettivo di rendere accessibili le cure a tutti. Questi interventi sono necessari per migliorare

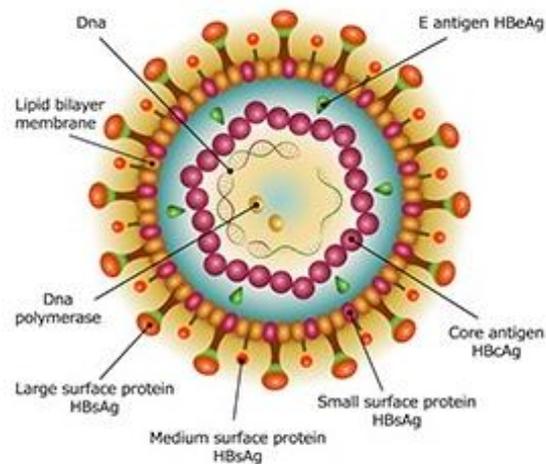
le condizioni di vita dei soggetti vulnerabili e aiuteranno a fermare, sia a livello regionale che nazionale, la diffusione delle malattie causate dall'HBV e dall'HCV nelle comunità che, in conformità con le direttive dell'OMS <sup>7</sup>, sono destinate all'eradicazione nel prossimo futuro.

## **1. Il virus dell'epatite B (HBV)**

### **1.1 Struttura del virus e trasmissione**

L'HBV è un virus con genoma a DNA che appare alla microscopia elettronica come una particella sferica con doppio rivestimento ed un diametro di circa 42nm <sup>9</sup>. Il guscio interno (nucleocapside) del virione infettivo è un capsido icosaedrico composto da 240 subunità della proteina del core (proteina c). Il nucleocapside contiene al suo interno il complesso di replicazione virale composto dal genoma di DNA circolare parzialmente a doppio filamento, attaccato in modo covalente a una copia della polimerasi virale <sup>9</sup>. Il nucleocapside è racchiuso in un guscio esterno, un derivato dalla membrana del reticolo endoplasmatico dell'ospite, in cui sono incorporati tre domini: L (grande), M (medio) e S (piccolo), che compongono l'antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg) (Fig1). Nel sangue di persone infette si può osservare, oltre ai virioni completi, un numero molto elevato di particelle costituite solo dal rivestimento proteico esterno, ma vuote internamente <sup>9</sup>. I numerosi legami disolfuro intra- e intermolecolari all'interno dei domini S contribuiscono alla stabilità strutturale dei virioni e sono uno dei motivi dell'elevata resistenza dell'HBV all'inattivazione per disidratazione e stress da calore <sup>10</sup>.

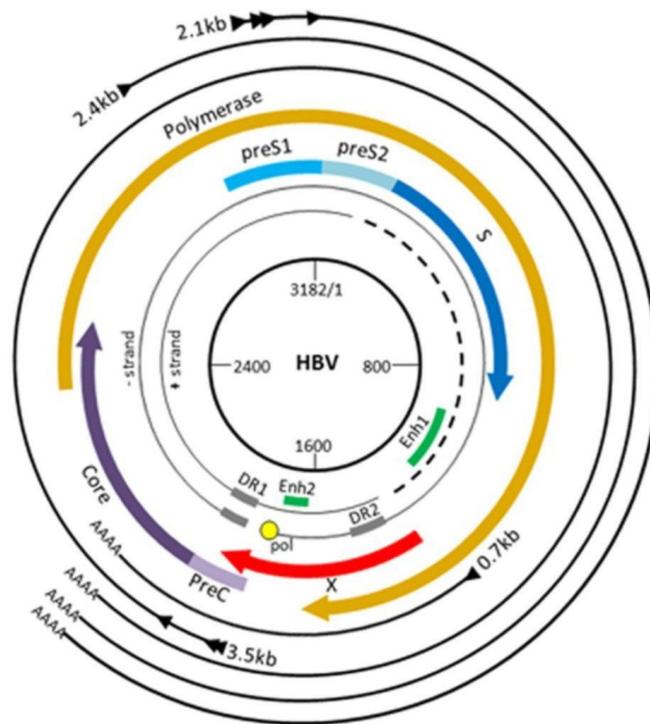
**Figura 1. Struttura del virus dell'epatite B**



**Figura 1 didascalia:** Virione maturo del virus dell'epatite B. Lo strato più esterno presenta gli antigeni virali in superficie, più internamente il nucleocapside in cui è possibile osservare racchiuso il genoma a DNA parzialmente a doppio filamento del virus e la polimerasi.

Il genoma virale codifica quattro frame aperti di lettura (ORF) sovrapposti da cui vengono prodotte le proteine virali funzionali: C (regioni pre-core e core), P, S (regioni pre-S1, pre-S2, S) e X <sup>11</sup>. Le proteine del core che compongono il nucleocapside prendono il nome di HBcAg e HBeAg e sono prodotti dalle regioni ORF-C. La proteina X (HBxAg) è codificata da ORF-X e ha molteplici funzioni che supportano vari stadi della replicazione virale tra cui la trasduzione del segnale, la riparazione del DNA, l'attivazione delle vie di trascrizione e l'inibizione della degradazione delle proteine insieme alla partecipazione al potenziale oncogenico dell'HBV <sup>11</sup> (Fig 2).

**Fig2. Genoma del virus dell'epatite B.**



**Fig 2 didascalia.** Il genoma dell'HBV è costituito da un filamento completo (- strand) ed un filamento incompleto (+ strand), si possono notare le 4 regioni ORF (Core, Polymerase, S, X). Le linee tondeggianti in nero sono i trascritti genomici e subgenomici prodotti dalla RNA polimerasi II.

L'HBV può essere trasmesso dalla madre al bambino alla nascita (trasmissione perinatale) o attraverso la trasmissione orizzontale (esposizione a sangue infetto), in particolare da un bambino infetto a un bambino non infetto durante i primi 5 anni di vita <sup>12</sup>.

L'epatite B si può trasmettere anche attraverso ferite da ago, tatuaggi, piercing ed esposizione a sangue infetto e fluidi corporei, come saliva e fluidi mestruali, vaginali e seminali. La trasmissione del virus quindi può avvenire anche attraverso il riutilizzo di aghi e siringhe contaminati o oggetti appuntiti sia in ambito sanitario, nella comunità o tra persone che fanno uso di droghe iniettabili. La trasmissione sessuale è molto diffusa tra le persone non vaccinate che hanno più partner sessuali <sup>12</sup>.

## 1.2 L'Infezione da HBV

L'HBV può sopravvivere al di fuori del corpo umano per almeno 7 giorni. Durante questo periodo, il virus può comunque causare infezione in una persona non protetta dal vaccino. Il periodo di incubazione varia da 30 a 180 giorni <sup>12</sup>. Dopo aver contratto l'HBV, c'è un periodo di latenza (periodo di incubazione) di 4-7 settimane prima che l'HBV DNA e l'HBsAg diventino rilevabili nel siero o nel fegato.

La presenza di HBsAg indica un'infezione acuta o cronica ed è il primo marker sierologico ad apparire. L'infezione può persistere dando luogo ad un'epatite B cronica <sup>12</sup>; per la definizione di infezione cronica occorre che l'HBsAg persista oltre i sei mesi. La presenza di HBeAg indica una replicazione attiva, mentre la sua assenza può anche indicare mutazioni nella regione pre-core che ne impediscono la produzione <sup>11</sup>. La risposta anticorpale a HBeAg (anti-HBe) correla sia con l'infezione non replicativa (HBV DNA negativo nel siero), che con la presenza di mutazioni nella regione pre-core dell'HBeAg ed HBV DNA nel siero. L'anticorpo contro l'HBcAg (anti-HBc) di tipo IgM può essere presente nell'infezione acuta e in fase di riattivazione dell'infezione, mentre in caso di una passata esposizione all'HBV si osserveranno Ig di tipo G <sup>11</sup>. I soggetti HBsAg-negativi, ma con anticorpi anti-HBV (anti-HBs e/o anti-HBc) sono considerati avere avuto in passato un'infezione palese successivamente risolta. Tuttavia, in questi pazienti l'infezione può rimanere latente, per poi riattivarsi in circostanze speciali (immunosoppressione, mutazione spontanea) insieme al riemergere di HBsAg circolante. I pazienti che sono solo anti-HBs positivi solitamente sono stati vaccinati e sono immuni <sup>11</sup>.

La forma acuta della malattia può risolversi spontaneamente con negativizzazione dell'HBsAg o, in rari casi, può portare ad un'epatite fulminante con scompenso del fegato <sup>13</sup>. Nell'infezione acuta dell'adulto il livello di HBV DNA aumenta esponenzialmente nel siero fino a livelli massimi di  $10^8$ - $10^9$  copie virali per ml e successivamente diminuisce prima dell'esordio della forma clinica <sup>13</sup>. Una percentuale compresa tra lo 0,1% e l'1% dei pazienti con infezione acuta da HBV sviluppa un'insufficienza epatica acuta <sup>14</sup>. Generalmente la terapia antivirale non è

necessaria nei casi di infezione acuta in quanto si risolvono spontaneamente nel 95% degli adulti, inoltre non ci sono prove chiare che la terapia precoce con agenti antivirali in caso di infezione acuta riduca il rischio di cronicità o acceleri il recupero <sup>14</sup>. Lo sviluppo della forma cronica dell'infezione è comune nei bambini infettati dalla madre o che hanno contratto l'infezione prima dei 5 anni di età <sup>12</sup>. Infatti, l'infezione da HBV contratta in età adulta porta epatite cronica in meno del 5% dei casi, mentre se è contratta durante l'infanzia e prima infanzia porta a epatite cronica in circa il 95% dei casi a causa dell'immaturità del sistema immunitario <sup>13</sup>.

### **1.3 Incidenza nel mondo**

In un recente lavoro Veracruz e colleghi hanno analizzato l'andamento dell'incidenza dell'infezione acuta da HBV dal 2010 al 2019 osservando una diminuzione del 19,3% e, contestualmente, le cirrosi HBV correlate sono diminuite del 15% <sup>15</sup>. Nonostante la forte riduzione negli anni, l'OMS ha stimato che nel 2019 le persone affette da epatite B cronica fossero circa 296 milioni e che ci siano circa 1.5 milioni di nuovi infetti ogni anno. Inoltre è stato calcolato che i morti a causa di cirrosi o HCC HBV correlati siano stati circa 820.000 nel 2019 <sup>12</sup>. Un dato molto importante del lavoro di Veracruz e colleghi mostra che nel 2019, stratificando per fasce d'età, la più alta incidenza di epatite B acuta si è registrata nella fascia fra 25 e 49 anni <sup>15</sup>.

Come già riportato, si stima che il 5-10% della popolazione adulta nell'Asia orientale e nell'Africa subsahariana abbia un'infezione cronica da HBV <sup>6</sup>. Infatti l'infezione da HBV è endemica in Asia, nelle isole del Pacifico, in Africa, nell'Europa del sud e in America latina <sup>16</sup>. In particolare, nel sud-est asiatico, l'infezione da HBV è responsabile mediamente del 50-60% delle morti fegato-correlate e rappresenta per questo un grave problema di salute pubblica. Si stima che nel 2018, 80 milioni di soggetti con infezione cronica da HBV fossero cinesi <sup>17</sup>. Uno

studio dell'osservatorio Polaris ha calcolato la prevalenza dell'HBsAg nel mondo nel 2016 e ha stimato che in Cina si attestasse al 6,1% <sup>18</sup>.

Una metanalisi del 2014 ha avuto come obiettivo quello di effettuare una stima accurata della prevalenza dell'HBV in Nigeria, un paese con un'alta prevalenza di infezione. Gli autori hanno analizzato 46 studi, per un totale di 34376 soggetti. Il tasso di prevalenza dell'HBV tra il 2000 e il 2013 era del 13,6%, in particolare si attestava al 14% tra i donatori di sangue, al 14,1% per le donne in gravidanza e il 14% nei bambini <sup>19</sup>. Sulla base di questa metanalisi, più recentemente è stato condotto un lavoro tra le donne in gravidanza per valutare il tasso di prevalenza tra il 2014 e il 2021 <sup>20</sup>. Sono stati analizzati 20 studi per un totale di 26548 donne e il dato che è emerso è che la prevalenza dell'infezione era del 6,49%. È interessante notare come tale dato non variasse stratificando la popolazione in base all'età o ai fattori di rischio, ma seguisse il tasso di scolarizzazione, con una percentuale di soggetti positivi più bassa nel sottogruppo con grado di istruzione più elevato <sup>20</sup>.

Un lavoro che ha coinvolto dieci paesi europei (Germania, Lussemburgo, Italia, Romania, Belgio, Repubblica Ceca, Slovenia, Finlandia, Irlanda e Olanda) ha analizzato la prevalenza di marcatori dell'infezione da HBV in campioni di siero collezionati dal 1996 al 2003 in bio-banche nazionali <sup>21</sup>. È emerso un alto tasso di positività all'HBsAg (5,6%) in Romania, mentre negli altri paesi il dato si attestava allo 0,1% <sup>21</sup>. Uno studio successivo di Gheorghe e colleghi condotto in Romania su 17600 soggetti ha attestato il tasso di positività al 4,4% osservando un trend in diminuzione dalle fasce di età più alte ai più giovani, con la prevalenza più alta nella fascia 50-59 anni <sup>22</sup>.

In Albania dal 2004 al 2006 sono stati testati 3880 campioni di siero di soggetti non vaccinati residenti in aree rurali e urbane con età media di 26 anni e stratificati in base alle caratteristiche sociali (ragazzi in età scolastica, militari, donne in stato di gravidanza, donatori di sangue, studenti) <sup>23</sup>. La vaccinazione obbligatoria dei nuovi nati è stata introdotta nel paese nel 1995 e studi precedenti avevano stimato la prevalenza dell'HBsAg tra il 13% e il 22% nella

popolazione generale <sup>23</sup>. Nel lavoro di Resuli e colleghi, la positività all'HBsAg e agli anticorpi anti HBs è stata rispettivamente del 9,5% e del 28,7%; in particolare la presenza dell'HBsAg è risultata elevata nel sottogruppo di ragazzi in età scolastica (11,8%) e nel sottogruppo dei militari (10,6%) <sup>23</sup> sottolineando l'importanza e l'efficacia della vaccinazione. Uno studio retrospettivo ha valutato la prevalenza dell'HBsAg in un gruppo molto ampio di campioni di donatori di sangue raccolti dal 1999 al 2009, confermando anche in questa popolazione una prevalenza elevata, del 7,9% <sup>24</sup>. Questi dati classificano ancora l'Albania come un paese ad alta endemicità, anche se si può comunque osservare una forte diminuzione dopo l'introduzione della vaccinazione obbligatoria per i nuovi nati.

Come si può osservare, la prevalenza dei marcatori dell'HBV a livello mondiale è correlata all'endemicità dell'infezione e può cambiare in maniera sostanziale tra aree geografiche diverse. Negli Stati Uniti d'America, ad esempio, la prevalenza dell'HbsAg nella popolazione generale è attestata allo 0.3-0.4% <sup>25</sup>.

I dati disponibili per la popolazione generale difficilmente tengono in conto quella parte della popolazione che vive ai margini e rischiano di sottostimare la diffusione dell'infezione da HBV.

#### **1.4 Prevalenza dell'HBV in popolazioni di soggetti svantaggiati e senza fissa dimora.**

Come precedentemente descritto, la prevalenza dei marcatori dell'HBV nel mondo è correlata all'endemicità dell'infezione e differisce sostanzialmente tra le aree geografiche. Inoltre anche le caratteristiche delle popolazioni vulnerabili variano a seconda delle aree geografiche e bisogna tener conto del fatto che ogni area geografica ha un contesto sociale diverso e le strategie di campagne di screening, nonché i bisogni e le barriere sanitarie legate alla cura e alla gestione del percorso clinico, potrebbero richiedere un adeguamento all'ambiente sociale locale. I dati disponibili in letteratura sulla distribuzione dell'HBV nelle popolazioni vulnerabili riportano la divisione nei seguenti sottogruppi: veterani con e senza fissa dimora <sup>26</sup>, giovani senz'atletto gay o bisessuali <sup>27</sup>, consumatori di droghe <sup>28</sup>. Per attestare la prevalenza

dell'HBV viene valutata la presenza di diversi biomarcatori. Ad esempio, Noska e colleghi hanno riportato la presenza dell'HBsAg nell' 1.8% dei veterani senzatekto e nell'1.32% dei veterani non-senzatekto che afferivano ai servizi offerti dai diversi centri del Dipartimento degli affari per i Veterani (DaV) <sup>26</sup>. Da notare che il tasso di HBV-positività includeva sia i soggetti con un campione sierologico HBV positivo sia coloro che avevano indicato di essere HBV positivi nella cartella clinica, senza la conferma di un test di laboratorio. Nonostante il numero totale di soggetti screenati sia molto elevato (128.262 nel gruppo dei senza tetto e 1.499.203 nel gruppo dei non-senzatekto), i test per l'HBV erano stati effettuati in un numero molto più basso di soggetti rispetto a quelli per l'HCV e HIV. Questo dato probabilmente è riconducibile alle politiche del DaV, che ha molti più programmi di trattamento disponibili per l'HCV e l'HIV che per l'HBV <sup>26</sup>.

Prendendo in considerazione altri possibili fattori di rischio come l'abuso di droghe e i rapporti sessuali non protetti, uno studio del 2013 condotto in California, nell'area di Hollywood, ha analizzato la prevalenza dell'HBV in un gruppo di senzatekto con orientamento gay e bisessuale e di cui il 92% aveva o aveva fatto uso di droghe endovena <sup>27</sup>. Gli autori hanno arruolato 267 uomini e rilevato la presenza di anticorpi anti-HBs nel 52%. Nonostante il basso numero di partecipanti, il tasso di positività è elevato ed evidenzia la mancanza di educazione riguardo la prevenzione in una popolazione vulnerabile alle infezioni.

Un altro studio effettuato su sex-workers di genere femminile, condotto tra marzo 2001 e aprile 2003 a Miami, Florida, ha evidenziato il 53.3% di positività alla presenza degli anticorpi anti HBc <sup>29</sup>. Tutti i partecipanti erano, al momento dello studio, senzatekto o lo erano stati precedentemente. L'utilizzo di droghe iniettabili è stato confermato come un forte fattore di rischio insieme all'età e all'aver passato 10 o più anni nel mondo della prostituzione <sup>29</sup>. Come riportato, questo screening ha valutato la presenza degli anti-HBc, il che rende plausibile che i dati relativi ad un'infezione attiva fossero più bassi<sup>29</sup>.

Infatti, un'analisi più recente di Khouzam e colleghi ha riportato dati retrospettivi di uno screening condotto nel 2003 nell'area di Skid Row a Los Angeles e ha rilevato che, a dispetto di una presenza degli anti-HBc nel 30.9% dei partecipanti, la positività all'HBsAg è stata confermata solo nel 2.9% dei senzاتetto<sup>30</sup>. Inoltre, gli autori hanno confermato una coinfezione da HCV e HIV rispettivamente nel 0.5% e 0.1% degli individui. Il rischio era più elevato in coloro che avevano usato droghe iniettabili nei 12 mesi precedenti, avevano una storia di abuso di oppioidi, molteplici partner sessuali e una recente attività sessuale svolta in cambio di soldi o droghe, confermando questi comportamenti come i principali fattori di rischio della trasmissione dell'HBV<sup>30</sup>.

Stessi risultati in termini di fattori di rischio sono stati ottenuti da un'analisi epidemiologica effettuata a Philadelphia, Pennsylvania, nel 2018 sui 438 utilizzatori di droghe endovena<sup>28</sup>. Su 337 test sierologici effettuati, il 24,3% è risultato positivo agli anti-HBc mentre solo l'1.9% era HBsAg positivo<sup>28</sup>. Il principale fattore/comportamento di rischio era l'utilizzo di droghe iniettabili (72,5%), l'essere senza fissa dimora (55,8%), aver storia di incarcerazione (87%) e l'aver effettuato tatuaggi in condizioni di scarsa igiene e sicurezza (58,8%). Inoltre, come affermato anche dai precedenti studi<sup>27</sup>, la mancanza di conoscenza relativamente alla patologia dell'HBV e alle strategie di prevenzione, evidenziava la necessità di aumentare gli screening e le campagne di informazione in queste popolazioni a rischio<sup>28</sup>.

Come già affermato, le caratteristiche delle popolazioni vulnerabili variano principalmente in base all'area geografica.

Uno screening effettuato a Parigi, Francia, ha coinvolto un gruppo di senzاتetto insieme a sex-workers (principalmente di nazionalità cinese) e a soggetti che facevano uso di droghe per endovena<sup>31</sup>. Gli autori di questo lavoro non hanno analizzato separatamente i dati del sottogruppo dei soggetti senzاتetto rispetto agli altri, ma tra 341 partecipanti, il tasso di prevalenza degli anticorpi anti HBV e dell'HBsAg era del 6,51%<sup>31</sup>. Una campagna simile condotta a Londra ha raggiunto un largo numero di soggetti vulnerabili e tra 346 partecipanti,

289 hanno riportato esperienza di vita da senzatetto e il 53,5% era senza fissa dimora al momento dell'intervista <sup>32</sup>. Questo studio aveva come obiettivo quello di aumentare la conoscenza riguardo alla disponibilità della vaccinazione per l'HBV in questo gruppo della popolazione <sup>32</sup>. Solo il 52% dei partecipanti ha ricevuto la vaccinazione completa e questo dato implica un 48% suscettibile all'infezione.

L'aderenza ai protocolli di vaccinazione è un altro dato importante da analizzare. Uno studio brasiliano, condotto tra soggetti senza fissa dimora a Goiania <sup>33</sup>, ha mostrato che solo il 19,5% dei partecipanti presentava un profilo sierologico compatibile con una precedente immunizzazione, confermando la bassa frequenza della vaccinazione nelle popolazioni svantaggiate in questa regione e in altre <sup>33,34</sup>.

In Italia, uno studio su una piccola popolazione di 52 persone senzatetto, più giovani dei cosiddetti baby-boomer nati tra il 1946 e il 1964 e che sono considerati a rischio infezione per età, ha evidenziato che solo il 26,9% era vaccinato per l'HBV, un numero molto basso se considerata la giovane età della popolazione osservata <sup>35</sup>.

### **1.5 Vaccino e campagne vaccinali**

Il vaccino per l'HBV è composto da una concentrazione molto elevata di HBsAg. Inizialmente era purificato a partire da plasma di soggetti con infezione cronica, successivamente si è ottenuto mediante la tecnica del DNA ricombinante: il gene virale codificante l'HBsAg viene combinato in un plasmide inserito in una cellula di lievito o di mammifero, in questo modo la proteina viene secreta nel terreno di coltura e quindi purificata <sup>36</sup>. La concentrazione di HBsAg varia tra 5-40 g/dose in base al produttore e all'età della popolazione per il quale viene prodotto. All'HBsAg vengono aggiunti degli adiuvanti, in genere alluminio fosfato <sup>37</sup>.

Il vaccino per l'HBV è disponibile dal 1982 e dal 1992 l'assemblea mondiale della sanità ne ha raccomandato l'inserimento nei programmi di immunizzazione nazionale. Dall'inizio degli anni 2000 il vaccino per l'HBV viene co-somministrato insieme ad altri 5 vaccini: difterite, tetano, pertosse, poliomielite e *heamophilus influenzae*. Questo metodo di somministrazione

ha ridotto il numero di iniezioni nei bambini, aumentando la disponibilità sia da parte dei genitori che dei pediatri e portando ad un aumento di compliance ai programmi vaccinali <sup>38</sup>.

Dal 2001, 142 paesi hanno introdotto il vaccino per l'HBV nei loro programmi e in molte zone si è osservata una riduzione nel tasso dei portatori dal 15-20% fino a meno dell'1% <sup>36</sup>. Dati provenienti dalla popolazione di Taiwan, in cui l'infezione da HBV rappresentava un grosso problema di salute pubblica, hanno evidenziato che l'introduzione del vaccino ha contribuito a ridurre il tasso di incidenza di tumore del fegato nei bambini <sup>39</sup>. In particolare, a Taiwan è stata effettuata una vaccinazione di massa, che ha interessato tutte le fasce della popolazione dai nuovi nati agli adulti, portando alla riduzione del tasso di sieropositività nei nuovi nati dal 17%, osservato prima dell'introduzione della vaccinazione, al 0,5-1,7% <sup>39</sup>.

A livello mondiale è stato stimato che circa l'87% dei nuovi nati nel primo anno di età ha ricevuto tutti e tre i richiami della vaccinazione <sup>18</sup>. In Europa, la vaccinazione anti-HBV infantile è di routine in 20 dei 27 paesi (Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Cipro, Estonia, Francia, Germania, Ungheria, Italia, Malta, Lettonia, Lussemburgo, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Polonia). In 12 (60%) di questi paesi, vale a dire Belgio, Cipro, Estonia, Francia, Germania, Italia, Malta, Lettonia, Romania, Polonia e Lussemburgo, la vaccinazione è prevista non solo nell'infanzia ma anche nei bambini più grandi e negli adolescenti. In Italia, la vaccinazione è iniziata nel 1983 ed è stata inizialmente indirizzata alle persone a più alto rischio di infezione da HBV, in particolare operatori sanitari, utilizzatori di droghe per via endovenosa, bambini nati da madri portatrici di HBsAg e pazienti emodializzati. A partire dal 1991 è diventata obbligatoria per i nuovi nati e per gli adolescenti e attualmente il tasso di protezione è vicino al 100% nei bambini sani e oltre il 95% negli adulti sani <sup>40</sup>. Nel Regno Unito, Norvegia e in Svezia la vaccinazione nell'infanzia è stata introdotta più recentemente ed è obbligatoria dal 2017 <sup>41</sup>. Tre paesi non hanno ancora introdotto l'immunizzazione universale contro l'epatite B: Danimarca, Finlandia, Islanda <sup>41</sup>. In Danimarca e Finlandia è raccomandata l'immunizzazione passiva con immunoglobuline nei neonati da

madri HBV positive e successivamente solo in categorie a rischio. Dati relativi al 2019 riportano una prevalenza dell'HBV inferiore all'1% in Islanda e attualmente non è raccomandata alcuna vaccinazione <sup>42</sup>. Questi paesi hanno un'endemicità molto bassa e considerano l'epatite B un problema di salute pubblica limitato che non giustifica spese aggiuntive (World Health Organization. 2019. Documenting the impact of hepatitis B immunization: best practices for conducting a serosurvey). In Albania la vaccinazione è obbligatoria per i nuovi nati dal 1995 e il tasso di positività all'HBsAg è passato da circa il 20% al 9.5% <sup>23</sup>. Molti paesi hanno implementato i loro programmi di vaccinazione inserendo il vaccino per l'HBV in tempi più recenti, ad esempio, in Pakistan, il vaccino è stato inserito nel programma vaccinale solo nel 2002 e prevede la somministrazione della prima dose all'età di 6 settimane, mentre in Bangladesh è stata introdotto durante il biennio 2003-2005 <sup>17</sup>. Altri paesi come il Giappone hanno promosso delle politiche pubbliche di test HBsAg obbligatori per le donne in gravidanza già dal 1985, in modo da prevenire la trasmissione da madre a figlio e dal 1986 i bambini che nascevano da madri HBsAg-positive ricevevano la vaccinazione HBV e la terapia immunoprofilattica alla nascita <sup>17</sup>.

## **1.6 Terapie farmacologiche**

Nonostante l'esistenza del vaccino da quasi 3 decenni, l'infezione cronica da HBV è ancora diffusa e continua a rappresentare un importante problema di salute pubblica. L'endpoint ottimale del trattamento sarebbe l'eradicazione del DNA circolare covalentemente chiuso (cccDNA) che si trova all'interno degli epatociti e del DNA dell'HBV integrato nel genoma dell'ospite. Questo endpoint non è raggiungibile con le terapie attuali e gli sforzi si concentrano sul raggiungimento della perdita di HBsAg ed HBV-DNA negatività nel siero, con o senza sieroconversione ad anticorpi anti-antigene di superficie dell'epatite B (anti-HBs), risoluzione del danno epatico residuo e un rischio ridotto di cirrosi e HCC <sup>43</sup>.

Le indicazioni per il trattamento sono generalmente simili sia per i soggetti HBeAg-positivi che negativi e si basano sulla combinazione di tre criteri <sup>44</sup>:

- Livelli sierici di HBV DNA >2.000 (o >20.000 UI/mL, secondo alcune linee guida, in soggetti HBeAg positivi);
- Livelli sierici di alanina amino transferasi (ALT) sopra il limite di normalità;
- Fibrosi epatica avanzata o marcatori non invasivi che mostrano una necroinfiammazione attiva da moderata a severa e/o almeno moderata fibrosi.

Inoltre viene raccomandato di tenere in considerazione l'esistenza di situazioni particolari di rischio (rischio di HCC per familiarità, rischio di riattivazione dell'HBV), la presenza di manifestazioni extraepatiche dell'infezione ed il rischio di trasmissione dell'infezione <sup>45</sup>.

Nei pazienti con HCC HBV-correlato, gli obiettivi della terapia sono in primo luogo sopprimere la replicazione dell'HBV per indurre la stabilizzazione della malattia epatica indotta dal virus e prevenirne la progressione e, in secondo luogo, ridurre il rischio di recidiva tumorale dopo terapie potenzialmente curative. Anche la stabilizzazione dell'infezione virale può essere considerata un prerequisito per l'applicazione sicura ed efficace dei trattamenti per l'HCC <sup>45</sup>.

Nei pazienti con epatite B acuta, l'obiettivo principale del trattamento è prevenire il rischio di insufficienza epatica acuta o subacuta. Anche il miglioramento della qualità della vita mediante la riduzione della durata dei sintomi associati alla malattia e la riduzione del rischio di cronicità possono essere considerati obiettivi importanti del trattamento <sup>45</sup>.

I pazienti che non sono candidati alla terapia antivirale devono essere monitorati con valutazioni periodiche dei livelli sierici di ALT e dell'HBV DNA nonché della gravità della fibrosi epatica mediante marker non invasivi. Secondo l'Associazione Europea per lo studio del fegato (EASL) i pazienti con infezione HBV cronica HBeAg-positiva che rimangono non trattati dovrebbero idealmente avere determinazioni delle ALT almeno ogni 3 mesi,

determinazioni dell'HBV-DNA ogni 6-12 mesi e valutazione della fibrosi epatica ogni 12 mesi<sup>45</sup>.

I trattamenti attualmente approvati, Interferone Peghilato (PEG-INF) e analoghi nucleos(t)idici (NA), sono efficaci nell'inibire la replicazione virale e ridurre le complicanze dell'infezione cronica da HBV, ma non sono curativi e nel caso degli NA devono essere somministrati a lungo termine, se non a tempo indeterminato, a causa della persistenza del cccDNA nel nucleo dell'epatocita <sup>43</sup>. In contrasto con la terapia con NA, l'uso del PEG-INF come terapia primaria è stato limitato a causa della sua scarsa efficacia e tollerabilità. Tuttavia, a differenza dei NA, la terapia con PEG-IFN ha una durata finita. Per pazienti HBeAg positivi e HBeAg-negativi che hanno buone probabilità di sierconversione, si raccomandano 48 settimane di PEG-IFN. Negli studi clinici di fase III, solo un terzo dei pazienti HBeAg-positivi e il 10% dei pazienti HBeAg-negativi ha ottenuto una risposta prolungata dopo 48 settimane di trattamento con PEG-INF. L'efficacia sembrava essere migliorata in quei pazienti che avevano già sviluppato un'apparente risposta immunitaria contro l'HBV. Monitorare l'andamento dell'HBsAg durante il trattamento consente di individuare precocemente i non responder, consentendo la cessazione anticipata e migliorando sia il rapporto costo-efficacia che la tollerabilità di questo trattamento. La terapia con NA al contrario migliora e ripristina la funzione anche nei pazienti con grave malattia epatica scompensata <sup>43</sup>.

La lamivudina (LAM) è stato il primo antivirale autorizzato per HBV ed è attualmente usata in molti paesi asiatici grazie al basso costo e all'elevata sicurezza a lungo termine. La sua più grande limitazione è data dall'elevata frequenza di resistenza, ma è stato osservato che nei pazienti che riducono la carica virale sotto valori di 1000 copie/mL entro 12 settimane dall'inizio del trattamento, è improbabile che sviluppino resistenza <sup>44,46</sup>. Un altro NA, simile alla LAM è la telbivudina. La dose di 600 mg di telbivudina è stata confrontata con la dose di 100 mg al giorno di LAM e si è rivelata superiore in termini di efficacia che di ridotta incidenza di resistenza. Potrebbe essere probabilmente un'opzione per i pazienti con una bassa carica

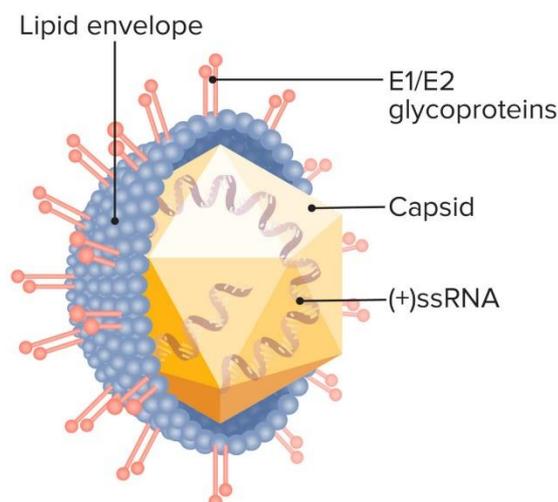
virale, per i quali ci si può aspettare che siano negativi entro 12 o 24 settimane dall'inizio della terapia <sup>47</sup>. Relativamente al dosaggio, l'entecavir è il più potente antivirale disponibile. Uno studio asiatico ha dimostrato che circa l'83-92% dei pazienti trattati con 0,5 mg ogni giorno, presentava HBV-DNA non rilevabile <sup>44</sup>. Un altro farmaco simile alla LAM è l'emtricitabina: non è autorizzato per il trattamento dell'HBV da solo nella maggior parte dei paesi, ma è disponibile in combinazione con tenofovir. Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) è il farmaco più efficace, e al momento non è stata segnalata alcuna resistenza, nonostante sia autorizzato da circa 10 anni. TDF ed entecavir rappresentano i due trattamenti di prima scelta universalmente raccomandati. Una recente meta-analisi che ha analizzato 15 studi per un totale di 61787 pazienti, ha valutato l'efficacia di questi trattamenti ed ha evidenziato come la terapia con TDF sia associata ad un rischio significativamente più basso di sviluppare HCC <sup>48</sup>. TDF ha mostrato problemi di sicurezza legata al rene e al metabolismo osseo ed è stata sviluppata una diversa formulazione, tenofovir alafenamide (TAF), che ha dimostrato un profilo di efficacia migliore e minori effetti renali e ossei <sup>49</sup>.

## 2. Il virus dell'epatite C (HCV)

### 2.1 Struttura del virus e modalità di trasmissione

L'HCV è stato identificato nel dicembre del 1989 come responsabile delle epatiti non A non B; appartiene alla famiglia dei Flaviviridae ed è l'unico virus appartenente al genere degli Hepacivirus. La particella virale è composta da un involucro lipoproteico, l'envelope, che avvolge un capsid, costituito dalla proteina core; all'interno del capsid è racchiuso il genoma virale a RNA <sup>50</sup>.

**Figura 3. Struttura del virus dell'epatite C.**



**Figura 3 didascalia.** Virus dell'epatite C. Lo strato più esterno presenta il rivestimento lipidico con le glicoproteine di membrana E1/E2, più internamente il nucleocapsid in cui è possibile osservare racchiuso il genoma a RNA a singolo filamento.

L'HCV-RNA è caratterizzato da una significativa variabilità genetica ed è stato stimato che sia soggetto a mutazioni la cui frequenza è pari a circa 103 sostituzioni per sito per anno. L'alto tasso di mutazione fa sì che nell'ospite si ritrovino delle forme virali (che differiscono tra loro per poche mutazioni), definite "quasi-specie"<sup>50</sup>. L'HCV-RNA, difatti, nella maggior parte dei casi, si presenta come una popolazione di molecole di RNA che differiscono nel siero, nel fegato e nelle cellule mononucleate del sangue periferico.

Il genoma è costituito da una molecola di RNA a singolo filamento di polarità positiva (quindi di tipo messaggero) di 9600 nucleotidi contenente un singolo ORF (open reading frame). Alle estremità sono presenti due regioni non codificanti a funzione regolatrice 5'-NTR e 3'-NTR (Non-Translated Region), rispettivamente di 341 e 230 nucleotidi di lunghezza. L'ampia regione centrale codifica per una poliproteina di 3010 aminoacidi. Tale poliproteina viene processata, a livello co- e post-traduzionale, da proteasi cellulari e virali, dando origine a proteine strutturali (il core C, e le glicoproteine dell'envelope virale, E1 e E2) e non strutturali (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, che intervengono nel clivaggio della poliproteina e nella replicazione virale) <sup>50</sup>.

L'inizio della traduzione è permesso dalla presenza di sequenze IRES (Internal Ribosome Entry Site) nella regione 5'-UTR, altamente conservata, che dirigono il legame del ribosoma (subunità 40S) all'RNA <sup>51</sup> (Fig 4).

**Figura 4 Struttura del genoma del virus dell'epatite C.**

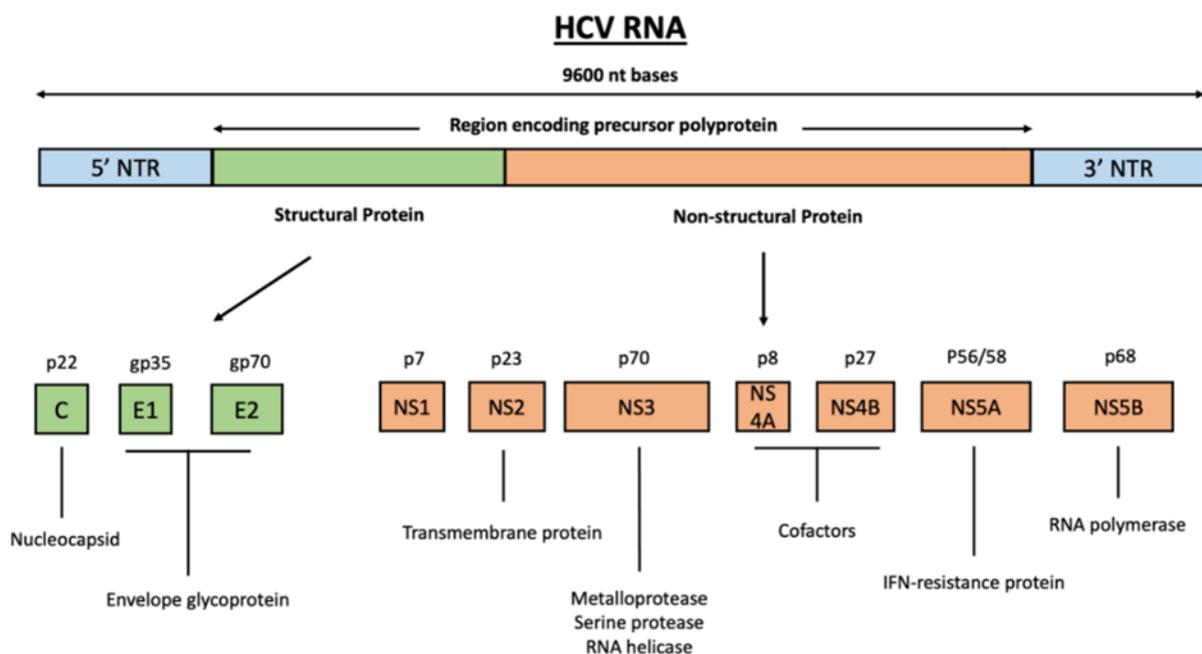


Figura 4 didascalia. Organizzazione del genoma del virus dell'HCV. In verde i geni che codificano per le proteine strutturali, in arancione i geni che codificano per le proteine non strutturali e in azzurro le regioni non codificanti a funzione regolatrice (From Pascut D. et al., Cancers 2021).

L'infezione da HCV si trasmette, in parte, analogamente all'infezione da HBV, in modo molto efficace entrando in contatto con sangue infetto. Nei paesi industrializzati la diffusione dell'infezione è stata favorita, prima dell'identificazione dell'HCV, dall'utilizzo di trasfusioni di sangue e terapie per via endovenosa, e dall'iniezione di sostanze stupefacenti da parte di soggetti tossicodipendenti.

Il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, l'utilizzo di dispositivi medici usa e getta e la disponibilità di test di laboratorio per lo screening dei donatori di sangue a partire dagli inizi degli anni '90 hanno ridotto ai minimi la probabilità di contrarre l'infezione nei paesi industrializzati <sup>52</sup>. Altre pratiche che comportano l'utilizzo di aghi come i tatuaggi e l'agopuntura devono essere effettuate con materiale sterile, altrimenti possono rappresentare delle possibili vie di trasmissione.

La trasmissione verticale da madre a figlio risulta rara, può comunque verificarsi sia durante la vita intrauterina che durante il parto o nel periodo perinatale <sup>53</sup>. La presenza del virus nel latte materno non è stata dimostrata, e, al momento, non esistono controindicazioni per l'allattamento al seno <sup>53</sup>.

## **2.2 Infezione da HCV**

L'infezione da HCV è caratterizzata da forme acute prevalentemente asintomatiche ed un'elevata frequenza di evoluzione verso la forma cronica <sup>54</sup>.

La forma acuta si manifesta nei primi 45 giorni dal contagio, ma nell'80-90% dei casi è asintomatica. Nel 10-20% dei casi sintomatici, i segni clinici non permettono di distinguere tale epatite da altre varianti eziologiche; i sintomi comprendono artralgie, cefalee, febbre moderata, marcata astenia e, solo nel 10% dei casi, ittero. Durante l'epatite acuta, l'innalzamento delle transaminasi sieriche (ALT; AST: Aspartate Amino Transferase), marker di distruzione epatocitaria, è moderato (aumento di un fattore 10 oltre i valori normali) <sup>55</sup>. La guarigione è rappresentata da un livello normale e duraturo delle transaminasi, e

dall'impossibilità di rintracciare l'RNA virale nel siero dopo almeno 6 mesi dall'infezione, mentre si osserva la persistenza di anticorpi anti-HCV per il resto della vita <sup>56</sup>.

Nel 50-85% dei casi si osserva l'evoluzione verso un'infezione cronica. Anche allo stadio cronico i pazienti restano spesso asintomatici; tuttavia, si osserva un aumento delle transaminasi, la presenza di anticorpi anti-HCV e del genoma virale nel siero <sup>56</sup>.

La caratteristica principale dell'epatite cronica da HCV è l'accumulo di gocce lipidiche all'interno degli epatociti (steatosi), fenomeno più frequente che nelle altre epatiti croniche virali (50-70% dei casi) e soprattutto osservato in caso di genotipo 3; inoltre si osserva un'importante fibrosi e degli aggregati o dei noduli linfoidi nello spazio portale. Talvolta sono riscontrabili anche delle alterazioni dei canalicoli biliari interlobulari <sup>56</sup>.

Mentre alcuni soggetti con un'epatite cronica da virus C hanno una malattia benigna senza un potenziale evolutivo importante, altri presentano un'evoluzione rapida verso la cirrosi; il rischio di una tale evoluzione è stato valutato intorno al 20%, 10-20 anni dopo il contagio in Europa e nell'America del Nord, mentre è più elevato in Giappone. Tra i principali fattori di rischio che partecipano allo sviluppo di una cirrosi, è importante citare: la durata dell'infezione virale (superiore ai 20 anni), l'età al momento del contagio (oltre i 40 anni), la coesistenza di altre cause epatolesive come abuso di alcool, farmaci e dismetabolismo (i.e. obesità, accumulo di ferro, diabete di tipo 2 e resistenza all'insulina), le coinfezioni con altri virus epatitici o con HIV, le alterazioni del sistema immunitario <sup>56</sup>.

### **2.3 Incidenza nel mondo**

Come già osservato per l'HBV, anche la prevalenza dell'infezione da HCV varia da regione a regione. A livello mondiale, dal 2010 al 2015, l'incidenza di infezioni acute è diminuita per tornare ad aumentare fino al 2019, attestandosi a 73,9 casi ogni 100.000 persone <sup>15</sup>. Nel 2019 l'incidenza della cirrosi HCV correlata era significativamente più elevata negli uomini che nelle donne, così come l'incidenza dell'HCC HCV correlato <sup>15</sup>. Nonostante il numero di

soggetti infetti sia fortemente diminuito dopo l'introduzione dei farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs), l'OMS ha stimato che nel 2019 i soggetti con infezione cronica fossero 58 milioni, con 1,5 milioni di nuovi casi ogni anno. Inoltre, si stima che nel 2019 la mortalità per cirrosi o HCC HCV correlati sia stata di 290.000 soggetti (WHO HCV).

Un recente lavoro del 2019 ha stimato l'incidenza nella popolazione generale negli Stati Uniti d'America <sup>57</sup>. I ricercatori hanno analizzato i dati del triennio 2013-2016 ottenuti da un'indagine condotta dal National Health and Nutrition Examination Survey in cui vengono effettuati sia esami fisici per le principali patologie che interviste per stabilire lo stato di salute e nutrizionale negli adulti e nei bambini e hanno stimato una prevalenza degli anticorpi anti HCV nei soggetti sopra i 18 anni di età del 1,5% corrispondente a circa 3,7 milioni di soggetti, nonché una percentuale di soggetti con infezione attiva nella stessa fascia di età dello 0,9%, (circa 2,1 milioni di persone) <sup>57</sup>. Un lavoro più recente è stato condotto su 58,7 milioni di campioni da 14,7 milioni di donatori di sangue conservati dal 2007 al 2016 dalla Croce Rossa Americana che si occupa di raccogliere e distribuire circa il 40% delle donazioni di sangue su tutto il territorio americano <sup>58</sup>. È stata analizzata la prevalenza dell'HCV oltre che dell'HBV e dell'HIV e nonostante i dati abbiano evidenziato che il tasso di prevalenza dell'HCV è diminuito del 53% nel periodo di tempo considerato, con una forte riduzione dal 2013-2014, la prevalenza ogni centomila donazioni resta più alta rispetto al virus B e al virus dell'HIV (rispettivamente 11,47, 5,85, 1,65). Sulla base dei dati ottenuti dalla loro casistica, i ricercatori hanno stimato che il rischio per il ricevente di contrarre l'infezione da HCV sia di 1 ogni 2,6 milioni di donazioni<sup>58</sup>.

Nell'area del sud-est Asiatico l'infezione cronica da HCV è responsabile del 15% delle morti per cirrosi (rispetto al 37,5% negli USA e 32,6% in Europa) e il 10% delle morti per tumore del fegato (37,1% negli USA e 37,2% in Europa) <sup>17</sup>. Come si può osservare, la diffusione dell'infezione da HCV cambia moltissimo da zona a zona e all'interno delle stesse aree anche rispetto alla diffusione dell'HBV. Dal 1992 al 2006 la prevalenza in Cina è passata dal 3,2% al

0,42% con numeri più elevati nel nord del paese rispetto al sud <sup>17</sup>. Nel 2008 la prevalenza dell'HCV in Pakistan si attestava al 4,8% <sup>59</sup> mentre un'indagine più recente stima la prevalenza nella popolazione adulta all' 11,55% <sup>60</sup>. Questi dati rendono il Pakistan un paese ad elevata endemicità per l'HCV, cosa che risulta dovuta soprattutto alla mancanza di screening dei donatori di sangue. Infatti, le trasfusioni sono uno dei principali fattori che contribuiscono alla diffusione poiché la maggior parte dei donatori di sangue viene pagata e molti sono soggetti che fanno uso di droghe endovena aumentando così il rischio di esposizione all'HCV. Questo avviene principalmente nel settore privato a causa della mancanza di supervisione da parte del governo locale e di regolamenti permissivi <sup>60</sup>.

In Europa molti studi di prevalenza sono antecedenti all'introduzione delle terapie con i DAA che hanno drasticamente ridotto la diffusione del virus. Ad esempio in Croazia nel 2013 si stimava la presenza di 35.000-45.000 soggetti con infezione cronica <sup>61</sup> dato fortemente ridotto a 20.000 in uno studio successivo <sup>62</sup>. Dall'introduzione delle terapie con i DAA nella zona dell'Europa Centrale (Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Ungheria, Lettonia, Lituania, Polonia e Slovacchia) si stimano 400.000 soggetti in attesa di trattamento <sup>62</sup>. Mentre nell'Unione Europea si calcolano 5,6 milioni di persone con infezione cronica con una prevalenza stimata dell'1,1%, che può variare ampiamente tra i paesi. In particolare, si stima che circa 21 paesi europei rendano conto dell'80% delle infezioni da HCV (tra cui Francia, Germania, Grecia, Italia, Polonia, Romania, Spagna e Regno Unito) <sup>63</sup>. È interessante notare che la maggior parte dei pazienti ha un'età compresa tra 45 e 60 anni (con un'età media di 54 anni) suggerendo la possibilità di attuare screening mirati per questa parte della popolazione <sup>63</sup>.

Secondo le stime dell'OMS del 2017 nell'Est Europa, si contano circa 15,2 milioni di casi. In Georgia, un paese considerato ad elevata prevalenza, nel 2015 è stato avviato il primo programma di eliminazione dell'HCV che aveva come obiettivo quello di ridurre del 90% il numero di soggetti con infezione <sup>64</sup>. È stato quindi condotto uno studio nazionale per rilevare la prevalenza dell'HCV e monitorare i progressi con l'avanzamento del programma: i risultati

hanno stimato la presenza di anti-HCV e HCV-RNA rispettivamente del 7.7% e del 5.9%, a fronte di una popolazione totale di circa 3,7 milioni di soggetti <sup>64</sup>.

Anche in questo caso gli studi sulla popolazione generale non tengono conto delle fasce della popolazione esposte a maggior rischio per stile di vita e condizioni socio-economiche.

#### **2.4 Prevalenza dell'HCV in popolazioni di soggetti svantaggiati e senza fissa dimora.**

Studi precedenti disponibili in letteratura hanno analizzato la sieroprevalenza di anticorpi anti-HCV (anti-HCV) in persone svantaggiate e senza fissa dimora. In generale tutti gli studi mostrano approcci di screening simili tra loro, ma i risultati in termini di percentuale di positività, fattori di rischio e collegamento alla cura sono molto diversi, in quanto dipendono dai contesti sociali locali. In altre parole, le caratteristiche dei gruppi di soggetti senza fissa dimora variano in base alle diverse aree geografiche e questo può spiegare alcune delle discrepanze emerse dai vari report.

Uno screening effettuato dal 2002 al 2003 nell'area Skid Row di Los Angeles, California <sup>65</sup>, ha riportato una sieroprevalenza di anti-HCV del 52.5% su 198 uomini senz'altro che sono stati testati al Centro Medico locale. Questa percentuale risulta essere molto elevata se confrontata con il dato nazionale (1.7% negli adulti <sup>57</sup>), ed è attribuibile all'elevata presenza di soggetti che facevano uso di droghe per endovena tra i partecipanti ai test. Un dato interessante emerso da questo studio è che la durata del periodo di permanenza "in strada" era un fattore di rischio per la positività all'HCV <sup>65</sup>. Lo stesso gruppo di ricerca ha condotto un altro screening nel 2012 su 534 senz'altro, sia uomini che donne, che vivevano nella stessa area di Los Angeles <sup>66</sup>. Nonostante i risultati evidenziassero una prevalenza di anti-HCV più bassa rispetto al lavoro precedente (26.7%), l'utilizzo di droghe e la durata del periodo senza fissa dimora si sono confermati essere i principali fattori di rischio. Infatti, il 70% dei soggetti HCV positivi ha vissuto senza fissa dimora per una durata significativa di tempo e il 77.6% erano consumatori di droghe.

Un quadro più generale è stato delineato dal lavoro di Strehlow e colleghi che ha incluso differenti cliniche mediche per i senzatetto <sup>67</sup>. Sono infatti stati scelti otto diversi centri da diverse aree urbane con l'obiettivo di coprire un territorio più vasto negli Stati Uniti d'America. In totale sono stati testati 387 senzatetto e più del 70% erano uomini. La prevalenza totale degli anti-HCV era del 31%, di cui il 70% erano utilizzatori di droghe endovena e solo il 15.5% ha affermato di non farne uso. Queste osservazioni confermano i precedenti risultati riguardo all'utilizzo di droghe endovena come primo fattore di rischio indipendente per l'HCV tra le persone senzatetto negli Stati Uniti. Tra gli utilizzatori di droghe endovena, altri fattori di rischio includevano l'incarcerazione e almeno 3 anni di abuso di droghe mentre tra i soggetti che non ne facevano uso, i principali fattori di rischio includevano i tatuaggi e l'incarcerazione <sup>67</sup>. Tutti i partecipanti di questo studio hanno ricevuto un incentivo economico.

Il DaV è la struttura principale che fornisce assistenza medica sia per l'HCV che per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e assiste veterani sia senza fissa dimora che con un domicilio <sup>26</sup>. Noska e collaboratori hanno effettuato un'analisi di prevalenza dell'HCV analizzando in modo approfondito il database del DaV, stratificando la popolazione dei veterani in coloro che avevano un domicilio e coloro che vivevano in strada. Hanno preso in considerazione il tasso di viremia, ovvero la presenza di HCV-RNA nel siero, dato riportato sulla cartella clinica dei soggetti afferenti al DaV. Il tasso di positività era di 15.3% nel gruppo dei senzatetto e scendeva a 4.5% nel sottogruppo dei soggetti con domicilio fisso. La validità di questi dati è supportata dalla dimensione della popolazione: 242.740 veterani senzatetto e 5.424.685 veterani con domicilio <sup>26</sup>. Inoltre, la prevalenza dell'HCV è più elevata di quella calcolata per la popolazione generale americana <sup>68</sup>.

Dal 2001 al 2004, Schwarz e collaboratori hanno analizzato la sieroprevalenza degli anti-HCV nelle famiglie senzatetto nell'area del Maryland, Baltimora, con l'obiettivo di definire il tasso di positività nei bambini e nelle persone che si prendevano cura di loro <sup>69</sup>. Le famiglie

selezionate per lo studio erano composte da uno o più bambini che vivevano con un soggetto che faceva le veci di un genitore, in un riparo per senzatetto o in una casa di transizione, ovvero alloggi temporanei per senzatetto. Infatti, se l'esposizione alle droghe è un rischio plausibile per chi si prende cura dei bambini, per loro il rischio viene dal potenziale contatto con il sangue infetto di familiari positivi. Tra i 336 bambini testati (età 2-18), nessuno è risultato positivo mentre il 19% dei 168 caregivers presentava anti-HCV circolanti. Di questi circa il 60% non era a conoscenza del proprio stato e il 70% ha ammesso di aver fatto uso di droghe in passato <sup>69</sup>. Pereira e collaboratori hanno riportato i risultati di un programma di screening effettuato nel Brasile Centrale, in cui hanno trovato il 2.5% di prevalenza dell'HCV su un totale di 481 uomini senzatetto testati, mentre la prevalenza nazionale si attesta al 1.15% <sup>70</sup>. Un dato interessante riguarda l'utilizzo di droghe endovena che è segnalato solo per l'8.7% dei partecipanti, mentre sono riportate alte percentuali di uso di cocaina (37.1%) e crack (53.1%) che non sono considerati fattori di rischio elevato per l'infezione da HCV <sup>70</sup>. In questo studio brasiliano la sieroprevalenza dell'HCV nei senzatetto è stata associata con l'età, la mancanza di una vita in famiglia, l'utilizzo di droghe endovena, il numero di partner sessuali e la storia di infezioni sessualmente trasmissibili <sup>70</sup>.

Nei paesi europei il contesto di esclusione sociale è differente e la relazione tra l'essere senza fissa dimora e la presenza di infezione da HCV ha aspetti diversi.

Uno studio condotto nel 2002 aveva lo scopo di determinare la prevalenza dell'HCV e i fattori di rischio nella seconda più grande comunità di senzatetto del Regno Unito, presente nella città di Oxford. Infatti, la città di Oxford offre ottime possibilità alle persone in situazioni di difficoltà socio-economiche e la maggior parte dei soggetti senza fissa dimora che vive in quella zona si avvale della presenza di strutture messe a disposizione. Uno screening effettuato sul luogo, che ha coinvolto 98 soggetti, ha dato una stima di prevalenza dell'HCV del 26.5% <sup>71</sup>. I principali fattori di rischio erano un utilizzo di droghe endovena pregresso o attuale, l'età superiore ai 20 anni e la condivisione di oggetti per l'iniezione di droghe <sup>71</sup>. Come incentivo

alla partecipazione allo screening è stato offerto un voucher di 5 sterline a ciascun partecipante<sup>71</sup>.

Una campagna di screening per l'HCV è stata effettuata in 8 centri per la salute a Lione, Francia, tra il giugno 2003 e marzo 2004 <sup>72</sup>. Sahajian e colleghi hanno studiato un gruppo di persone in difficoltà economiche con situazioni abitative precarie, bassi introiti economici e/o impieghi irregolari <sup>72</sup>. I test sono stati effettuati su 944 adulti, 44 dei quali (4.7%) sono risultati anti-HCV positivi. Tra questi, 24/44 (55%) presentava HCV-RNA circolante, anche se non sono state fornite altre informazioni circa l'eventuale terapia ed il suo esito.

In Italia non sono stati effettuati studi per indagare la prevalenza dell'HCV tra senza tetto e soggetti in difficoltà economica. Alcune informazioni a riguardo sono state riportate in uno studio condotto nei dormitori comunali della città di Padova relativamente allo stato di salute dei soggetti senza fissa dimora che afferivano ai dormitori <sup>73</sup>. Dato che l'accertamento della positività ad infezioni virali non era un obiettivo specifico di questo studio, e le interviste erano condotte di notte, in condizioni non ottimali, su 59 soggetti intervistati, otto hanno riferito di essere HCV-positivi senza aggiungere altri dettagli in merito.

Alcuni studi italiani hanno valutato il tasso di positività ad HCV in particolari contesti sociali come quelli dei rifugiati/migranti, dei carcerati e dei sex-workers. Poiché queste popolazioni si sovrappongono parzialmente con quelle dei dormitori e delle mense popolari è utile un accenno sui dati disponibili a livello mondiale rilevati in questi contesti.

Una recente campagna di screening effettuata in sette centri clinici di tre regioni del sud Italia ha attestato la prevalenza degli anti-HCV all' 1.6% su 3839 immigranti testati, la maggior parte dei quali (65%) era originaria dell'ovest dell'Africa <sup>74</sup>. Cuomo e collaboratori hanno testato 304 migranti afferenti al centro immigrati dell'area di Modena, nel nord dell'Italia, per un panel di malattie infettive, attestando il tasso di prevalenza dell'HCV al 3.3% <sup>75</sup>. In un lavoro precedente, condotto presso un centro per richiedenti asilo a Bari, nel sud dell'Italia, sono stati

testati 529 rifugiati, la maggior parte dei quali provenienti dall'Africa (510/529), e si è osservata una prevalenza più elevata dell'infezione da HCV (4.5%) <sup>76</sup>.

Fiore e colleghi hanno recentemente descritto un programma di screening dell'HCV condotto con successo in otto prigioni di cinque diverse regioni italiane e che aveva come obiettivo quello di proporre un modello per l'eliminazione dell'HCV in questi contesti <sup>77</sup>. Sono state testate 2376 persone, il 23% dei quali erano precedenti consumatori di droghe endovena e la prevalenza dell'anti-HCV si è attestata al 10.4% <sup>77</sup>. L'infezione cronica è stata confermata nel 41% dei soggetti, l'84% di loro ha ricevuto il trattamento e il 98% dei soggetti trattati ha ottenuto risposta virologica sostenuta (SVR) <sup>77</sup>.

Uno screening condotto nella città di Palermo, in Sicilia, su 239 sex-workers ha portato all'identificazione di un solo soggetto anti-HCV positivo (0.41%) <sup>78</sup>. Questa bassa prevalenza probabilmente è da spiegarsi con l'origine geografica delle donne che si sono sottoposte ai test, provenienti tutte da regioni a bassa prevalenza di infezione HCV (i.e. Nigeria).

## **2.5 Terapie farmacologiche**

Il trattamento dell'epatite C ha subito una rapida evoluzione negli ultimi quindici anni. Ancora nella seconda metà degli Anni Novanta il solo trattamento disponibile era interferone- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) in monoterapia, con un'efficacia limitata ed un rapporto costo/beneficio non vantaggioso. A partire dal 2002, lo Standard of Care (SOC) è stato rappresentato invece da IFN- $\alpha$  in associazione con Ribavirina (RBV), per periodi variabili fra 6 e 12 mesi a seconda del genotipo e della carica virale. L'introduzione del PEG-INF, sempre in associazione con la RBV, ha portato ad un aumento dell'efficacia al 40% per il genotipo 1 e fino al 75% per i genotipi 2 e 3 considerati cumulativamente. Ha inoltre migliorato i tassi di risposta per quei pazienti con alta carica virale al baseline. Importante anche notare come molti degli effetti collaterali associati alla terapia IFN-based diminuissero con l'uso di PEG-IFN <sup>79,80</sup>.

Sulla base della risposta alla terapia con IFN si distinguono tre categorie di pazienti:

1. pazienti con risposta virologica sostenuta ('sustained virologic responder', SVR): vengono così definiti i pazienti che mostrano una negativizzazione della viremia e che rimangono HCV-RNA negativi nel siero per almeno 6 mesi dall'interruzione del trattamento;
2. pazienti con totale risposta alla terapia, ma con ricaduta dopo la sospensione: questi pazienti, definiti relapser, rispondono inizialmente alla terapia, ma, dopo settimane o mesi dalla cessazione del trattamento, presentano nuovamente l'HCV-RNA positività nel siero;
3. pazienti che non rispondono alla terapia: in questi pazienti, definiti "non responders", l'HCV-RNA sierico rimane determinabile durante la terapia.

Il trattamento con INF è stato soppiantato dall'introduzione dei nuovi Farmaci ad Azione Antivirale Diretta (DAAs- Direct Acting Antivirals). L'avvento dei primi DAAs per l'HCV risale al 2012-2013, con la commercializzazione di Boceprevir (BOC, VICTRELIS®) e Telaprevir (TLV, INCIVO®), da associare alla terapia con PEG-IFN e RBV <sup>81</sup>. Le due molecole presentano lo stesso meccanismo di azione: sono inibitori della proteasi NS3 dell'HCV e bloccano la replicazione virale nelle cellule. La loro associazione alla terapia standard nei pazienti con genotipo 1, mai trattati con antivirali, ha consentito di ottenere percentuali di risposta virologica sostenuta del 67-75%, a fronte del 40-44% della SOC <sup>81</sup>.

A Maggio del 2014 l'European Medicines Agency (EMA) ha approvato il primo inibitore della proteasi di seconda generazione, il Simeprevir (SMV, OLYSIO®), attivo su NS3/4A. Il SMV ha mostrato vantaggi significativi rispetto a BOC e TLV in termini di dosaggio che di effetti collaterali <sup>82,83</sup>. Nel Gennaio 2015 l'EMA ha approvato un regime terapeutico di associazione con tre DAA, la terapia, cosiddetta 3D, si avvale di: VIEKIRAX®, formulazione a dose fissa dell'inibitore della proteasi NS3/4A Paritaprevir potenziato da Ritonavir (PTV/r), in combinazione con l'inibitore di NS5A Ombitasvir (OBV) e Dasabuvir (DSV, EXVIERA®), l'inibitore non nucleosidico di NS5B, con o senza RBV. Gli studi hanno dimostrato che il 98%

dei pazienti con HCV di genotipo 1 poteva essere curato con questo regime terapeutico e che più del 95% dei pazienti con genotipo 1a raggiungeva l'SVR <sup>84-87</sup>.

La proteina non strutturale NS5A gioca un ruolo cruciale nell'assemblaggio dei complessi di replicazione e nel packaging virale. In contrasto con quanto accade per gli inibitori delle proteasi, il blocco di NS5A è possibile anche a concentrazioni picomolari e dunque questi farmaci sono quelli che, ad oggi, hanno mostrato alta efficacia antivirale <sup>88</sup>. Per questo motivo, attualmente, gli inibitori di NS5A fanno parte della quasi totalità dei regimi terapeutici DAA IFN-free. Ad Agosto del 2014 l'EMA ha approvato, in base ai risultati di trial di fase II, il primo inibitore di NS5A, Daclatasvir (DCV), in combinazione con Sofosbuvir (DAKLINZA®), per il trattamento di pazienti non cirrotici con HCV GT1 e GT4, e, in associazione alla RBV, anche per il GT3 <sup>89</sup>. Con questo regime terapeutico, dopo 24 settimane, l'SVR era raggiunta anche nel 98% dei pazienti nei quali era fallita la terapia con BOC o TLV. A partire da Novembre del 2014, Ledipasvir (LDV) è disponibile in combinazione a dose fissa con Sofosbuvir (HARVONI®), per il trattamento dei genotipi 1, 3 e 4. Gli studi ION hanno valutato quale potesse essere la durata ottimale della terapia per i pazienti naïve e per quelli precedentemente trattati con o senza RBV <sup>90,91</sup>. Per i pazienti naïve, non cirrotici e con carica virale <6 milioni UI/mL, sono sufficienti 8 settimane di HARVONI®. Per quasi tutti gli altri pazienti lo standard è 12 settimane, mentre solo pochi soggetti con cirrosi avanzata necessitano di 24 settimane di terapia. In un'analisi retrospettiva su più di 500 pazienti con cirrosi compensata, un trattamento aggiuntivo con RBV non ha mostrato benefici significativi <sup>92</sup>. L'aggiunta di RBV permetterebbe comunque di accorciare la terapia da 24 a 12 settimane in alcuni pazienti cirrotici. L'altro inibitore di NS5A, Ombitasvir (OBV), è invece in commercio dal 2015, come parte della terapia 3D.

Sofosbuvir (SOF, SOVALDI®) è un profarmaco, inibitore nucleotidico di NS5B. L'EMA ne ha approvato la commercializzazione nel 2014, con ampie indicazioni, vista la sua efficacia pan-genotipica. Tra i pazienti naïve con o senza cirrosi epatica, che avevano ricevuto SOF e RBV

per 12 settimane nello studio di fase III FISSION, il tasso di SVR è stato del 96% per il GT2 e del 56% per il GT3<sup>93</sup>. Nello studio FUSION, invece, l'efficacia della stessa terapia, è stata testata nei pazienti precedentemente trattati: l'SVR veniva raggiunta nell'86% dei casi per il GT2 e nel 30% dei casi per il GT3; prolungando la terapia a 16 settimane, le percentuali salivano a 97% e 62%, rispettivamente<sup>94</sup>. Questi risultati suggerivano la necessità di un regime esteso per i pazienti precedentemente trattati, ma indicavano anche che un periodo di 16 settimane era ancora troppo breve per i pazienti con GT3. Tra i pazienti (precedentemente trattati e non) a cui erano stati somministrati SOF e RBV nello studio di fase III VALENCE, l'SVR è stato raggiunto nel 92% dei GT2 trattati per 12 settimane e nell'85% dei GT3 trattati per 24 settimane (ma la percentuale sale al 91% se si considerano i pazienti non cirrotici)<sup>95</sup>.

I DAA hanno quindi preso campo molto velocemente dalla loro approvazione e attualmente rappresentano la SOC. L'EASL ha recentemente rilasciato l'ultimo aggiornamento delle linee guida per il trattamento per l'HCV sulla base dei regimi approvati dai singoli paesi<sup>96</sup>. I regimi attualmente disponibili sono rappresentati da SOF alla dose di 400mg una volta al giorno per 12 o 24 settimane, SOF in combinazione con velpatasvir somministrato come unica pasticca contenente 400mg di SOF e 100mg di velpatasvir; SOF/velpastasvir/voxilaprevir somministrato come unica pasticca contenente 400mg di SOF e 100mg di velpatasvir e 100mg di voxilaprevir, questa combinazione non dovrebbe essere somministrata in caso di moderato o grave scompenso epatico<sup>96</sup>. Oltre a queste sono disponibili altre 2 combinazioni: Glecaprevir/pibrentasvir come unica pasticca contenente 100 mg di glecaprevir e 40 mg di pibrentasvir, la dose raccomanda è di 3 pasticche una volta al giorno. La combinazione di 100 mg di grazoprevir e 50mg di elbasvir è consigliata con assunzione giornaliera; anche per questa l'utilizzo dovrebbe essere evitato nei pazienti con cirrosi e moderato o grave scompenso epatico<sup>96</sup>. Il trattamento urgente deve essere preso in considerazione nei pazienti con fibrosi significativa o cirrosi, inclusa la cirrosi scompensata; pazienti con manifestazioni extraepatiche clinicamente significative (es. vasculite associata a crioglobulinemia mista HCV-correlata,

nefropatia HCV da immunocomplessi circolanti e linfoma non Hodgkin a cellule B); pazienti con recidiva di HCV dopo trapianto di fegato; pazienti a rischio di una rapida evoluzione della malattia epatica a causa di comorbidità (trapiantati di organi solidi o cellule staminali, HBV e umani coinfezione da virus dell'immunodeficienza [HIV], diabete); e individui ad alto rischio di trasmissione di HCV (persone che si iniettano droghe, uomini che hanno rapporti sessuali con uomini ad alto rischio per il tipo di pratiche sessuali, donne in età fertile che desiderano una gravidanza, pazienti in emodialisi, soggetti incarcerati). Il trattamento non è raccomandato nei pazienti con un'aspettativa di vita limitata a causa di comorbidità <sup>96</sup>. L'utilizzo di farmaci che inducono il citocromo come carbamazepina, fenitoina e fenobarbital è controindicato con tutti i regimi, a causa del rischio di concentrazioni significativamente ridotte di DAA e quindi l'alto rischio di fallimento virologico. Nei pazienti che non possono cambiare anticonvulsivante la terapia rimane problematica e sono necessari ulteriori dati nel trattamento di tali pazienti con DAA.

Tutti i pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV pregressa o attuale (HBsAg, anti-HBc e anti-HBs), per anticorpi anti-HIV e per gli anticorpi totali contro il virus dell'epatite A (HAV). Per i pazienti che non sono immuni dovrebbe essere proposta la vaccinazione HBV e HAV. Consumo di alcol e abuso di sostanze dovrebbe essere valutato e quantificato e dovrebbe essere fornita una consulenza <sup>96</sup>.

### 3. SARS-CoV-2 e COVID-19

#### 3.1 La pandemia da SARS-CoV-2

All'inizio di gennaio 2020, un nuovo coronavirus, SARS-CoV-2, è stato identificato come l'agente infettivo che ha causato un'epidemia di polmonite virale (COVID-19) a Wuhan, Cina, dove i primi casi accertati sono stati registrati nel dicembre 2019 <sup>97,98</sup>.

I sintomi più comuni dell'infezione da SARS-CoV-2, chiamata nella forma clinicamente manifesta COVID-19 (COronaVirus Disease 19) includono: febbre, tosse secca e difficoltà respiratoria, a cui si aggiungono altri sintomi tipici di un'infezione da virus influenzale (raffreddore e mal di testa) e sintomi particolari come ageusia e l'anosmia.

L'infezione può provocare una polmonite severa, la cosiddetta ARDS (acute respiratory distress syndrome), insufficienza renale e morte <sup>99</sup>.

I sintomi principali si manifestano generalmente tra 2 e 14 giorni dopo l'esposizione al virus, con una media complessiva di 5 giorni e il contagio da persona a persona avviene principalmente tramite aerosol respiratorio e contatto con soggetti anche asintomatici <sup>100</sup>.

L'epidemia si è rapidamente diffusa in più di 150 paesi nel mondo nei primi mesi del 2020, tanto che l'11 marzo 2020, il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato lo stato di pandemia, in conseguenza del forte incremento di casi riscontrati al di fuori della Cina (<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>). Come è noto, l'Italia è stata particolarmente coinvolta durante i primi mesi della diffusione della pandemia, con particolare riferimento al nord del paese, in cui, dopo il primo caso accertato nel comune di Codogno (Lodi) il 21 febbraio 2020, si è avuta una rapida diffusione dalle conseguenze molto pesanti in termini di decessi.

Le rigide misure di lockdown adottate nei primi mesi della pandemia dal governo in carica hanno contribuito a limitare il numero di vittime e un ulteriore controllo, in particolare dei casi di polmonite severa, si è avuto con l'introduzione della vaccinazione.

Infatti, a partire dalla fine del mese di dicembre 2020, nel nostro paese, è iniziata una campagna vaccinale, prima dedicata alle categorie più fragili per età, esposizione lavorativa e patologia, e poi gradualmente estesa a tutta la popolazione secondo criteri legati ai rischi connessi al contagio.

Nonostante che le politiche di gestione sanitaria/prevenzione (applicazione di norme sull'uso di strumenti come mascherine e certificazione verde-greenpass, restrizioni alla circolazione etc), abbiano contribuito, insieme all'importante impatto della campagna vaccinale, al controllo della pandemia nel nostro paese, l'infezione da SARS-CoV-2 continua a rappresentare una condizione di alto rischio per alcune categorie di persone, in particolare per i soggetti considerati fragili.

In questa situazione sanitaria, considerata sotto controllo, ma non ancora risolta, le persone senza fissa dimora costituiscono l'anello debole della sorveglianza epidemiologica del COVID-19, al pari di quanto avviene per altre malattie trasmissibili come le infezioni da HCV e HBV, sfuggendo ai sistemi tradizionali di contact-tracing e di cure sanitarie.

Nessuna indagine è ad oggi disponibile sull'incidenza di SARSCoV-2 nei soggetti con residenza irregolare o in condizioni di estrema marginalità sociale (senzatetto, ROM, tossicodipendenti senza reti familiari, sex workers di strada, ecc..), in particolare in coloro che non sono registrati tra gli assistiti del Servizio Sanitario Regionale (SSR) e dei medici di medicina generale e sono esclusi dai normali circuiti di prevenzione e cura.

Osservazioni preliminari internazionali indicano una maggiore incidenza di SARS\_CoV\_2 in alcuni gruppi etnici socio-economicamente svantaggiati (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20073148v2> ).

Queste popolazioni risultano ad oggi invisibili rispetto ai monitoraggi del SARS-CoV2, ma anche di altri agenti infettanti per i quali esistono oggi cure molto efficaci, anche fino all'eradicazione definitiva. Come è noto, la possibilità di contenere focolai di SARS-Cov2 senza dover ricorrere a misure estreme di lockdown è affidata al successo nell'identificazione tempestiva dei casi positivi e dei loro contatti (contact-tracing), con isolamento domiciliare od ospedaliero e cure tempestive, ed è evidente la difficoltà per i servizi di Igiene, Prevenzione e Nutrizione delle AUSL a tracciare casi senza fissa dimora o in condizioni di estrema marginalità, che, per loro natura, sfuggono al SSR (<https://www.scienzainrete.it/articolo/regolarizziamo-fretta-600000-immigrati-irregolari/accademia-dei-lincei-gruppo-economia-e>).

### **3.2 Partecipazione al progetto Secondi e associazioni coinvolte**

Durante lo svolgimento del progetto di dottorato di ricerca, il centro MaSVE, presso cui ho svolto lo studio descritto in questa tesi, ha partecipato come partner universitario al "Bando Ricerca COVID 19 Toscana", classificandosi al primo posto tra i progetti finanziati. Il progetto di screening virologico SARS-CoV-2, HBV e HCV, coordinato dal Dipartimento di Epidemiologia dell'Azienda USL Toscana Centro (Unità di coordinamento 1), ci ha visti partecipare come prima Unità Operativa (Unità 2 partner universitario) e ha previsto la creazione di una rete attiva di intervento che ha coinvolto le Associazioni di volontariato che si occupano di stranieri irregolari e soggetti in condizioni di marginalità sociale ed abitativa nell'area metropolitana fiorentina.

Infatti, nell'area metropolitana fiorentina alcune Associazioni di volontariato - Anelli Mancanti, Caritas-Stenone, Croce Rossa Italiana, Medici per i Diritti Umani-MEDU, CAT Cooperativa sociale, Corpo Italiano di Soccorso Ordine di Malta-CISOM, Fondazione Bartolomei - sono da tempo impegnate in una capillare attività di contatto con popolazioni marginali per assicurare almeno livelli minimi di assistenza ed aiuto sanitario e supporto

sociale. Queste associazioni operano sul territorio cercando un contatto con i soggetti immigrati, vulnerabili e marginali, con servizi territoriali e soprattutto con unità di strada e dispongono di mezzi mobili (camper) per potersi spostare sul territorio. Il loro intervento ha quindi rappresentato un'integrazione alle giornate di screening on-site previste dal progetto di dottorato e di cui mi sono occupata con il team del centro MaSVE, in quanto il compito di tali associazioni era quello di "agganciare" i soggetti marginali in situazioni e contesti particolari, soprattutto durante le uscite notturne organizzate in inverno per l'emergenza freddo e per fornire regolare assistenza e supporto durante tutto l'anno.

#### 4. SCOPO DEL LAVORO

Come precedentemente riportato, i problemi sanitari (inclusa la disuguaglianza in salute) in particolari gruppi di soggetti (es. migranti, senzatetto, soggetti svantaggiati) rappresentano un tema di crescente interesse e tali popolazioni possono rappresentare serbatoi di infezione da HBV e HCV tra le persone vulnerabili.

Lo scopo iniziale di questo lavoro è stato effettuare degli screening virologici per HBV e HCV nei luoghi frequentati da persone che vivono, per diverse ragioni, in condizioni di marginalità, con l'obiettivo di:

- Promuovere la tutela della salute e agevolare l'accesso ai servizi socio-sanitari per gruppi particolarmente vulnerabili della popolazione, in un'ottica generale di tutela dei diritti e di equità;
- Attuare un piano globale di eradicazione/prevenzione della diffusione dei virus epatitici maggiori nell'intera comunità, includendo anche cittadini migranti residenti e non residenti sul territorio, privi di iscrizione al SSN e, più in generale, soggetti in condizioni di disagio economico;
- Eseguire un'indagine epidemiologica pilota, finalizzata all'acquisizione di conoscenza e consapevolezza della diffusione delle epatiti virali in un gruppo di soggetti in condizioni di disagio economico e sociale, che spesso non accedono ai canali ufficiali di assistenza sanitaria;
- Sensibilizzare e informare coloro che si sono sottoposti agli screening sulle strategie di prevenzione di malattie infettive trasmissibili (epatiti virali) e sulla possibilità di poter disporre di canali semplificati di accesso al monitoraggio clinico e alle cure.

Quindi, in un secondo tempo, in corso di realizzazione del progetto di dottorato, con il deflagrare del problema dell'infezione da SARS-CoV-2, è risultato molto importante

implementare lo screening virologico per HBV e HCV con la ricerca dei soggetti positivi al SARS-CoV-2, con lo scopo di:

- procedere con le misure di isolamento e sorveglianza;
- procedere alla presa in carico clinica di eventuali soggetti positivi;
- limitare la circolazione del virus in comunità chiuse e realizzare uno studio epidemiologico sulla diffusione di tale virus nelle popolazioni marginali.

## 5. METODI

### 5.1 Sede degli Screening

Da gennaio 2019 a dicembre 2021 sono stati svolti degli screening in diverse realtà toscane che offrono sostegno ai soggetti fragili e/o che si trovano in condizioni di disagio sociale ed economico. Nel dettaglio, le giornate di screening sono stati svolte nei seguenti luoghi:

- Centro Caritas di Firenze, in via Baracca, Firenze;
- Centro La Pira, in via del Carmine, Prato;
- Mensa della Misericordia di Sesto Fiorentino, in piazza San Francesco, Sesto Fiorentino;
- Scuola di Italiano per stranieri San Vincenzo, in via del Carmine, Prato;
- Centro islamico "Borgo Allegri" in via Borgo Allegri, Firenze;
- "Casa Renato", viale Borgo Valsugana 2, Prato;
- Centro Attavante, una struttura di accoglienza diurna per persone detenute, in misura alternativa, in messa alla prova e per persone che hanno concluso la pena, in via Attavante, Firenze;
- Help Center ACISJF (Associazione Cattolica Internazionale a Servizio della Giovane Firenze), in via Valfonda, Firenze;
- Centro Sociale Il Muretto, in Piazza Ilaria Alpi e Miran Hrovatin, Firenze;
- Centro Distribuzione generi alimentari Chiesa di Santa Maria al Pignone, Via Felice Cavallotti, Firenze

Gli eventi screening hanno avuto una durata di 5 giorni presso le mense di Firenze e Prato che distribuiscono un elevato numero di pasti e di 3 giorni presso la mensa della Misericordia di Sesto Fiorentino a cui afferisce un numero di utenti più limitato, alla scuola d'italiano per stranieri, al centro islamico, al centro sociale il Muretto e al Centro Distribuzione presso la Chiesa di Santa Maria al Pignone. Gli screening presso Casa Renato, centro Attavate e Help Center ACISJF sono stati effettuati in una giornata.

Il personale sanitario del team includeva un medico, tre biologi e un infermiere.

Il fatto che l'infermiere fosse madrelingua araba e gli altri membri del gruppo parlassero fluentemente inglese e francese, ha reso possibile, in molte occasioni, l'interazione con gli utenti dei vari centri. Dopo una breve intervista eseguita per compilare una scheda di anamnesi ed informare i partecipanti riguardo allo scopo dello screening, coloro che accettavano di essere sottoposti ai test firmavano un consenso informato. Il consenso informato era disponibile in più lingue (italiano, inglese, francese, cinese, albanese, arabo e spagnolo). Lo studio riportato in questa tesi è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki del 1975 e ha ricevuto l'approvazione del comitato etico locale (codice: 1886\_bio).

## **5.2 Intervista anamnestica**

Ogni soggetto che accettava di eseguire i test di screening veniva sottoposto ad un'intervista anamnestica, utile per determinare possibili fattori di rischio per l'infezione da HCV e HBV come, ad esempio, un precedente utilizzo di droghe per via endovenosa, l'utilizzo di cocaina per via nasale, rapporti sessuali non protetti, esposizione familiare, precedenti interventi e trasfusioni di sangue. Nel questionario erano incluse anche domande circa lo stile di vita come ad esempio: abuso di alcol, fumo di sigaretta, uso di droghe per via endovenosa o intranasale.

## **5.3 Test Rapidi per HBV e HCV**

Sono stati effettuati test rapidi per rilevare l'HBsAg e la positività agli anti-HCV su sangue intero mediante puntura del dito.

I test utilizzati sono immunocromatografie su membrana, un metodo piuttosto comune per questo tipo di rilevazioni rapide che consentono di ottenere un risultato attendibile in pochi minuti e in modo non invasivo.

Il test rapido HBsAg è un test a sandwich qualitativo, in fase solida, a due sieri, per la rilevazione dell'HBsAg nel sangue intero. La membrana è pre-rivestita con anticorpi anti-HBs nella regione della linea test della cassetta. Durante il test, il campione reagisce con la particella

rivestita di anticorpi anti-HBs. La miscela migra cromatograficamente verso l'alto, sulla membrana, per azione capillare per poi reagire con gli anticorpi diretti contro gli anti-HBs della miscela, fissati sulla membrana stessa. La reazione causa la formazione di una linea colorata che indica un risultato positivo. Come controllo, una banda colorata apparirà nella regione del controllo indicando che è stato aggiunto un volume di campione adeguato e che si è verificata l'adesione alla membrana. L'assenza della linea di controllo invalida il test che deve essere ripetuto.

Nei test rapidi per HCV la membrana è pre-rivestita con l'antigene ricombinante dell'HCV sulla regione della linea del test a cassetta. Durante il test, il sangue viene miscelato con apposito tampone e migra sulla membrana cromatografica per capillarità. Se nel campione di sangue sono presenti anti-HCV questi reagiscono con l'antigene coniugato con l'oro e la reazione fa comparire una linea colorata. La presenza della banda colorata indica ovviamente un risultato positivo, mentre la sua assenza indica un risultato negativo. Come controllo, in una diversa zona della membrana appare una linea colorata. Anche in questo caso l'assenza della linea di controllo invalida il test che deve essere ripetuto.

Ai soggetti che risultavano positivi all'HBsAg o agli anti-HCV veniva proposto un appuntamento presso il Centro MaSVE di Firenze, per una visita di inquadramento e per procedere con le valutazioni di secondo livello, al fine di accertare la positività per HBV-DNA e HCV-RNA e quindi valutare l'opportunità o meno di intervento terapeutico.

#### **5.4 Inquadramento terapeutico nei soggetti con test rapido positivo**

La strategia di fornire un appuntamento immediatamente dopo aver comunicato il risultato dei test aveva l'obiettivo facilitare il "linkage to care".

Nel corso della prima visita venivano effettuati test di approfondimento diagnostico di tipo epato-virologico. Fondamentale era la valutazione della presenza di replicazione virale, dei suoi livelli e dei principali marcatori di funzionalità epatica (di attività citolitica, di

coniugazione, di attività protidosintetica e di colestasi). Nel caso di replicazione virale, si passava quindi all'approfondimento con ecografia dell'addome superiore ed elastometria epatica ed alla valutazione del trattamento. Questo veniva previsto per tutti i pazienti HCV RNA-positivi, mentre per i pazienti HBV DNA-positivi si valutava l'opportunità di trattamento immediato o monitoraggio nel tempo, secondo le linee guida attuali, prendendo però in dovuta considerazione il rischio di diffusione dell'infezione in considerazione delle condizioni di vita spesso rilevate <sup>45</sup>.

### **5.5 Tamponi Rapidi per SARS-CoV-2**

Per quanto riguarda l'infezione da SARS-CoV-2, a partire da gennaio 2021 sono stati eseguiti test antigenici rapidi al fine di valutare la positività attuale al virus, dal momento che il test sierologico rapido su sangue intero avrebbe dato solo un'indicazione di un contagio pregresso. Il test antigenico rapido viene effettuato mediante tampone naso-faringeo, con prelievo in entrambe le narici e rileva la presenza di proteine virali.

Detto test antigenico rapido, utile per rilevare una positività in corso, risulta indispensabile per attivare un percorso di ulteriore accertamento con tampone molecolare e, quindi, i protocolli di quarantena e isolamento previsti dalla normativa vigente.

## 6. RISULTATI

### 6.1 Screening per HBV e HCV: descrizione del campione

La campagna di screening ha coinvolto 563 soggetti: 268 contattati presso mense popolari (Caritas, La Pira, Misericordia), 125 presso una scuola di italiano per stranieri, 68 presso un centro islamico, 17 presso il centro diurno Casa Renato, 9 presso il centro diurno Attavante, 24 presso l'Help Center ACISJF, 28 presso centro sociale di distribuzione spesa bisettimanale il Muretto, 24 presso il centro di distribuzione spesa della parrocchia Santa Maria al Pignone. Il numero totale dei test effettuati e i relativi casi positività, sono riportati nella Tabella 1.

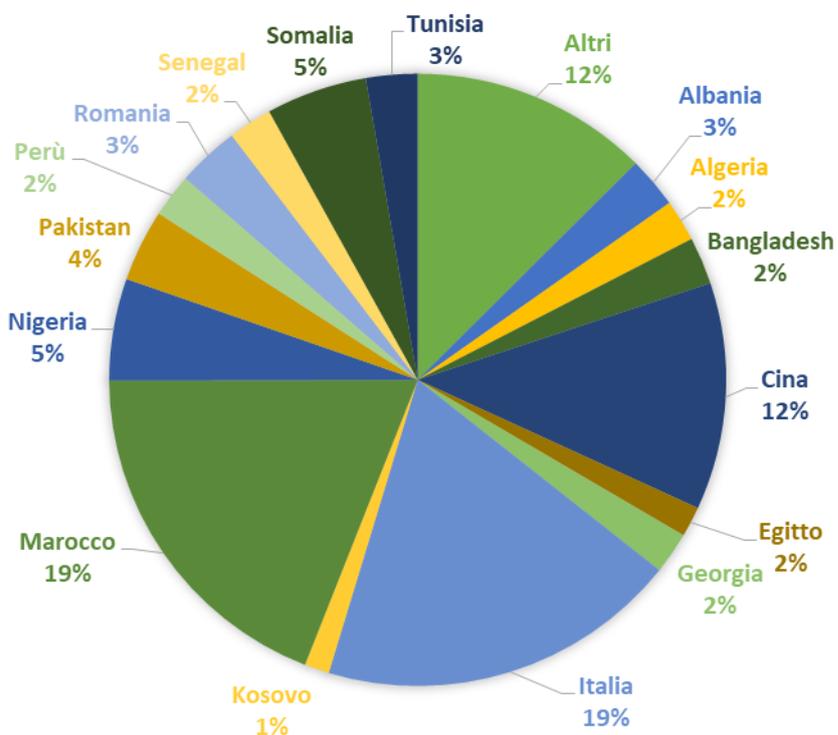
**Tabella 1. Numero di test effettuati nei diversi centri e numero dei soggetti HBV e/o HCV positivi.**

Sito	Soggetti testati	M/F	Età media (anni)	Anti HCV +	Età media (anni)	HBsAg+	Età media (anni)
Centro Caritas	131	121/10	44	8(6,1%)	49	11(8,4%)	42
Centro La Pira	110	99/11	46	5(4,5%)	43	5(4,5%)	39
Centro Misericordia	27	21/6	44	1(3,7%)	57	1(3,7%)	51
Scuola per stranieri	125	51/74	37	1(0,8%)	38	7(5,6%)	35
Centro Islamico Borgo Allegri	68	67/1	41	2(3%)	53	1(1,5%)	44
Casa Renato	17	16/1	49	0	-	0	-
Centro Attavante	9	9/0	52	0	-	1(11,1%)	42
Help Center ASICJF	24	6/18	45	0	-	0	-
Centro Il Muretto	28	14/14	56	3(10,7)	44	0	-
Centro Santa Maria al Pignone	24	7/17	48	0	-	1(4%)	43
<b>Totale</b>	<b>563</b>	<b>411/152</b>	<b>46</b>	<b>20 (3,5%)</b>	<b>47</b>	<b>27(4,9%)</b>	<b>42</b>

**Legenda Tabella 1.** M: maschio; F: femmina; anti-HCV+: anticorpi anti-HCV; HBsAg: antigene di superficie dell'HBV.

Nel grafico a torta sottostante sono riportate le percentuali e le provenienze geografiche del campione generale di soggetti che si sono sottoposti ai test (fig 5).

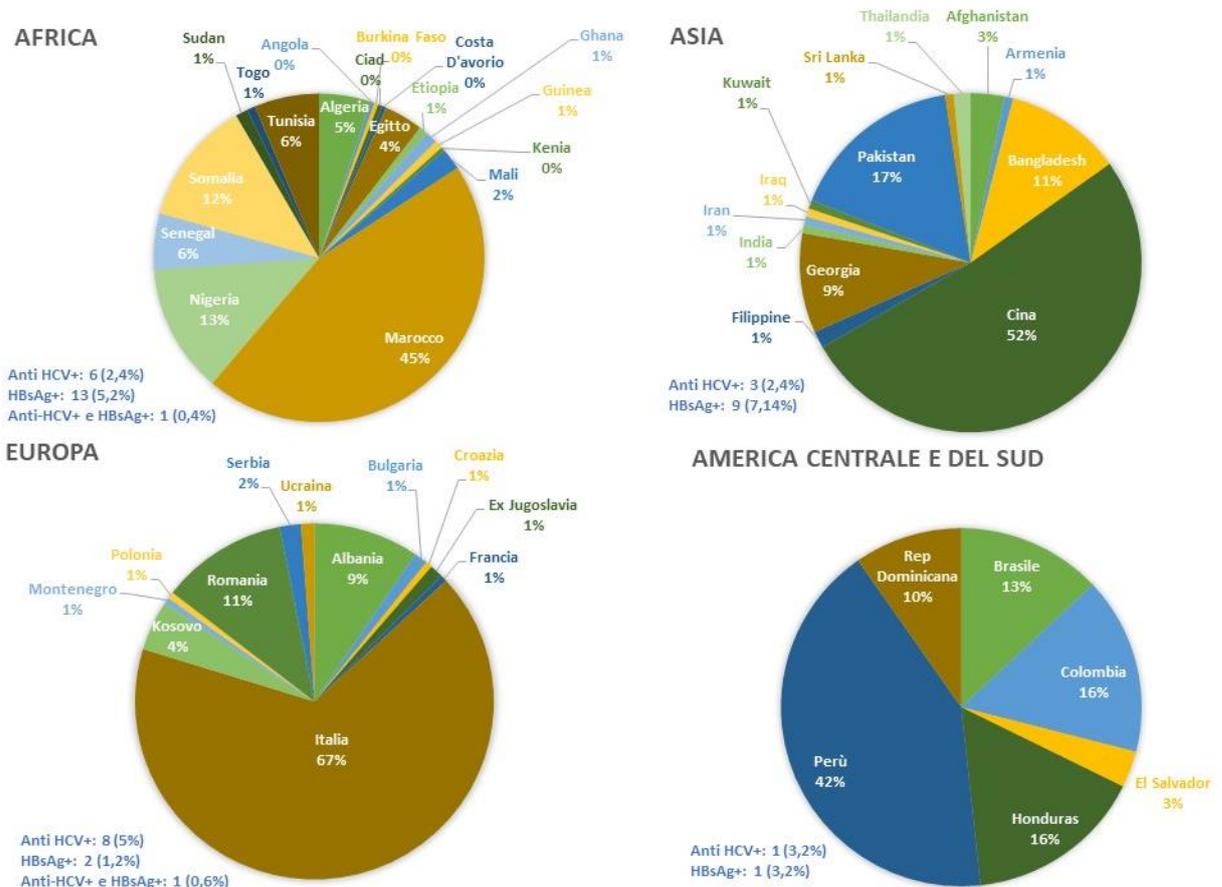
**Figura 5. Provenienza geografica dei soggetti che hanno partecipato agli screening.**



**Figura 5 didascalia.** Altri: paesi con percentuali inferiori allo 0.9%, comprende: Afghanistan, Angola, Armenia, Brasile, Bulgaria, Burkina Faso, Ciad, Colombia, Costa D'avorio, Croazia, Etiopia, Ex Jugoslavia, Filippine, Francia, Ghana, Guinea, Honduras, India, Iran, Iraq, Kenia, Kuwait, Mali, Montenegro, Polonia, Repubblica Dominicana, San Salvador, Serbia, Sri Lanka, Sudan, Thailandia, Togo, Ucraina.

Successivamente abbiamo stratificato i soggetti sulla base della regione di provenienza (Fig. 6). Venti soggetti positivi provenivano dall'Africa, 12 dall'Asia, 11 dall'Europa e 2 dall'America del Sud.

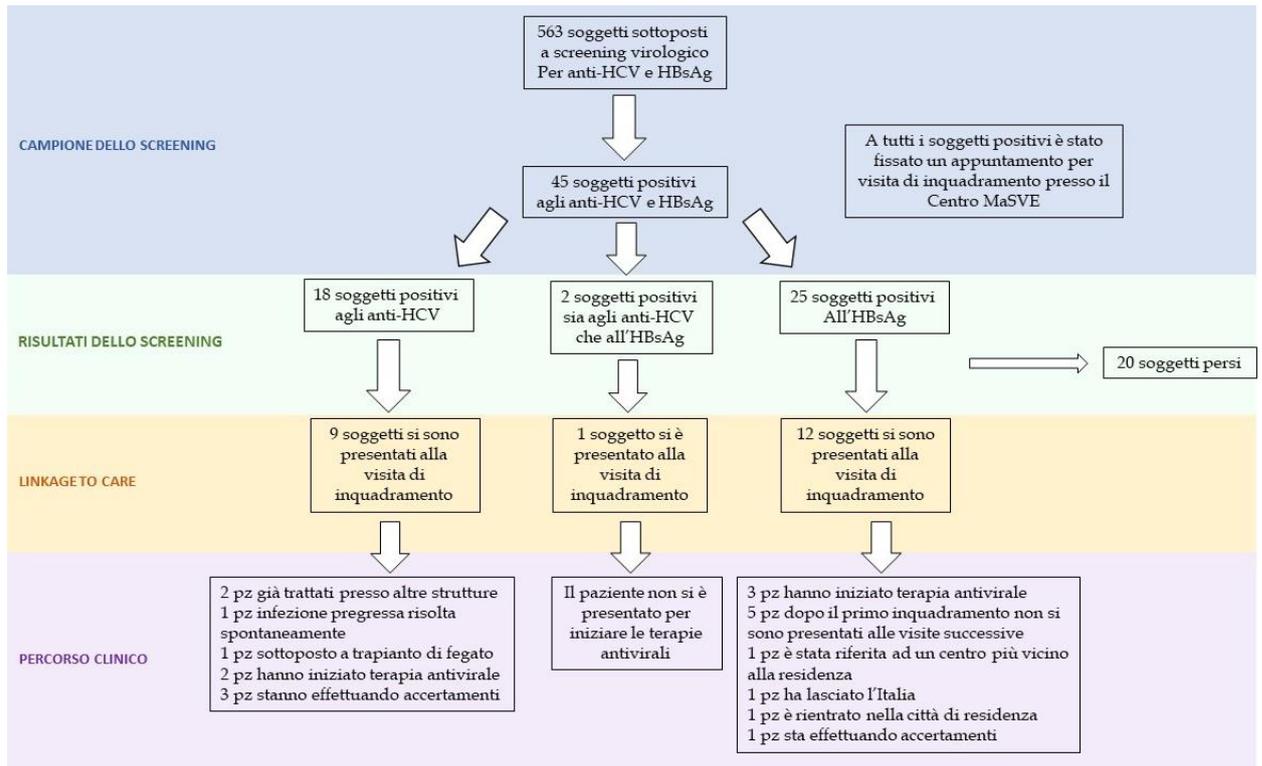
**Figura 6 Provenienza geografica, stratificata per regione, dei soggetti partecipanti agli screening**



**Figura 6 didascalia.** anti-HCV+: positività agli anticorpi anti-HCV; HBsAg +: positività all'antigene di superficie dell'HBV.

Nella figura 7 sono riportate le varie fasi dello studio dagli screening alla presa in carico dei soggetti con test positivo.

**Figura 7. Flowchart dello studio**



### 6.1.1 Descrizione dei soggetti HBsAg e/o anti-HCV positivi

Nella tabella 2 sono riportati i risultati dell'analisi dei dati anagrafici, di provenienza geografica e dei fattori di rischio nei soggetti risultati positivi ai test. Venti/563 (3,5%) soggetti sono risultati positivi agli anticorpi anti-HCV e 27/563 (4,8%) sono risultati HBsAg positivi, percentuali che risultano molto più elevate rispetto alla stima nazionale (2,3% per l'HCV and 1% per HBsAg). Nel dettaglio, 2 soggetti sono risultati positivi sia ai test rapidi per l'HBsAg che per gli anti-HCV, 18 soggetti sono risultati positivi ai test rapidi per anti-HCV e 25 soggetti positivi ai test rapidi per l'HBsAg.

**Tabella 2. Principali caratteristiche dei 45 soggetti risultati positivi ai test rapidi per HCV/HBV.**

Caso#	M/F	Età (anni)	Positività	Luogo	Origine Geografica	Fattori di Rischio
1 (2)	M	56	Anti-HCV /HBsAg	Caritas	Tunisia	fuma sostanze d'abuso, uso DE
2 (4)	F	37	Anti-HCV/ HBsAg	Caritas	Italia	Abuso di alcol, uso DE, fuma sostanze d'abuso
3 (1)	M	55	Anti-HCV	Caritas	Italia	Abuso di alcol, fuma sostanze d'abuso
4 (3)	M	57	Anti-HCV	La Pira	Italia	Abuso di alcol, fuma sostanze d'abuso, uso DE
5	M	55	Anti-HCV	Caritas	Italia	Abuso di alcol, fuma sostanze d'abuso
6	M	34	Anti-HCV	Caritas	Pakistan	Abuso di alcol
7	M	44	Anti-HCV	Caritas	Tunisia	Abuso di alcol, uso DE
8	M	53	Anti-HCV	Caritas	Italia	Abuso di alcol, uso DE
9	F	54	Anti-HCV	Caritas	Italia	Abuso di alcol, uso di cocaine intranasale
10	M	37	Anti-HCV	La Pira	Pakistan	ND
11	M	26	Anti-HCV	La Pira	Afghanistan	ND
12	M	49	Anti-HCV	La Pira	Marocco	Abuso di alcol, fuma sostanze d'abuso, trasfusione di sangue
13	M	44	Anti-HCV	La Pira	Italia	Abuso di alcol
14	F	57	Anti-HCV	Misericordia	Perù	fuma sostanze d'abuso
15	M	38	Anti-HCV	Scuola per stranieri	Senegal	ND
16	M	61	Anti-HCV	Centro Islamico	Egitto	ND
17	M	45	Anti-HCV	Centro Islamico	Marocco	ND
18	M	65	Anti-HCV	Centro "Il Muretto"	Albania	ND/intervento per rimozione tumore corde vocali
19	M	41	Anti-HCV	Centro "Il Muretto"	Kosovo	Ex tossicodipendente
20	F	26	Anti-HCV	Centro "Il Muretto"	Egitto	ND
21	M	58	HBsAg	Caritas	Costa D'avorio	ND
22	M	37	HBsAg	Caritas	Nigeria	ND
23	M	30	HBsAg	Caritas	Marocco	Abuso di alcol
24	M	58	HBsAg	Caritas	Tunisia	ND
25	M	54	HBsAg	Caritas	Perù	ND

26	M	43	HBsAg	Caritas	Ciad	ND
27	M	28	HBsAg	Caritas	Mali	ND
28	M	33	HBsAg	Caritas	Romania	fuma sostanze d'abuso
29	M	25	HBsAg	Caritas	Somalia	ND
30	M	22	HBsAg	La Pira	Senegal	ND
31	M	72	HBsAg	La Pira	Italia	Trasfusione di sangue
32	M	22	HBsAg	La Pira	Pakistan	ND
33	M	42	HBsAg	La Pira	Nigeria	Abuso di alcol, fuma sostanze d'abuso
34	M	36	HBsAg	La Pira	Ghana	ND
35	M	51	HBsAg	Misericordia Sesto Fiorentino	Nigeria	ND
36	M	36	HBsAg	Scuola per stranieri	Cina	Madre HBV+, Abuso di alcol
37	M	41	HBsAg	Scuola per stranieri	Pakistan	Trasfusione di sangue
38	F	26	HBsAg	Scuola per stranieri	Cina	ND
39	F	32	HBsAg	Scuola per stranieri	Cina	Madre HBV+
40	M	29	HBsAg	Scuola per stranieri	Cina	ND
41	F	56	HBsAg	Scuola per stranieri	Cina	ND
42	M	29	HBsAg	Scuola per stranieri	Cina	Abuso di alcol, fuma sostanze d'abuso
43	M	44	HBsAg	Centro Islamico	Marocco	ND
44	M	42	HBsAg	Centro Attavante	Nigeria	ND
45	F	43	HBsAg	Centro Santa Maria al Pignone	Cina	ND

**Legenda tabella 2.** Abbreviazioni: M: maschio; F: femmina; HBV: Virus dell'Epatite B; HCV: Virus dell'epatite C; uso DE: uso di droghe endovena; ND: non determinato.

### 6.1.2 Linkage-to-care e presa in carico dei soggetti HBsAg e/o anti-HCV positivi

I 45 pazienti risultati positivi ai test hanno ricevuto un appuntamento presso il Centro MaSVE allo scopo di eseguire un inquadramento clinico e procedere alle indagini di secondo livello mirate a confermare lo stato di salute e le caratteristiche dell'infezione virale.

Dei 20 soggetti risultati positivi al test per la presenza degli anticorpi anti-HCV, 10 (50%) si sono presentati agli appuntamenti concordati.

Di seguito sono riportati i risultati degli accertamenti di secondo livello effettuati dopo la visita di inquadramento (tabella 3).

**Tabella 3. Parametri virologici e percorso terapeutico dei pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-HCV+ durante gli eventi di screening.**

Caso#	M/F	Età (anni)	Conferma infezione	Genotipo	HCV-RNA	Danno Epatico	Terapia
1	M	56	HCV + HBV	1a	18.900.000 UI/ml	F4	Non si è presentato per iniziare terapia
3	M	55	HCV	3	3110.000UI/mL	HCC su cirrosi	Trapianto di fegato
4	M	57	HCV	4	204.000 UI/ml	cirrosi	Sofosbuvir/Velpat asvir 12 settimane
5	M	55	HCV		7.170.000 UI/ml	ND	Non si è presentato per iniziare terapia
6	M	34	HCV		n.r.	ND	-
7	M	44	HCV	1a	6.420.000 UI/ml	F3	Sofosbuvir/Velpat asvir 12 settimane
13	M	44	HCV		n.r.	ND	Trattato con INF
16	M	61	HCV		n.r.	Nessun accertamento	Trattato in Egitto, terapia non nota
18	M	65	HCV		ND	ND	ND
19	M	41	HCV		ND	ND	ND
20	F	26	HCV		ND	ND	ND

**Legenda Tabella 3.** HBV: virus dell'epatite B; HCV: virus dell'epatite C; M: maschio; F: femmina; HCC: epatocarcinoma; INF: interferone; n.r.: non rilevabile; ND: non determinato.

Nel dettaglio, 2/10 (20%) hanno riferito di essere stati precedentemente trattati: il paziente n 13, italiano, è stato trattato con INF mentre il paziente n 16 è stato trattato con DAA nel paese di origine, l'Egitto, alla fine del 2018. Il paziente n 3 ha eseguito accertamenti strumentali che hanno posto una diagnosi di HCC su cirrosi, per cui è stato messo in contatto con il centro trapianti di Pisa (vd approfondimento paragrafo 6.2). Il paziente n 1 presentava una coinfezione HCV/HBV (dettagli relativi all'infezione HBV si trovano in tabella 5) e il personale

medico ha deciso di iniziare trattamento con sofosbuvir e velpatasvir per 12 settimane per eradicare l'infezione HCV e contestualmente iniziare la terapia con entecavir per l'infezione HBV. Il paziente avrebbe dovuto iniziare la terapia ad ottobre 2020, ma non si è presentato all'appuntamento e non è stato più possibile mettersi in contatto con lui.

I pazienti 4 e 7 hanno iniziato terapia antivirale con DAA. Il paziente 4 è stato seguito anche durante il follow up post terapia (vd approfondimento paragrafo 6.2), mentre il paziente n 7 non è tornato in visita dopo l'appuntamento della settimana 8 di trattamento. Il paziente n 5 dopo aver effettuato le analisi ematiche che hanno confermato l'infezione da HCV, non si è presentato ai successivi appuntamenti per valutare l'inizio della terapia. Il paziente n 6 ha effettuato analisi ematiche per la determinazione dell'HCV-RNA che è risultato non rilevabile, in quanto l'infezione si era risolta spontaneamente. Il soggetto aveva uno stile di vita e dei comportamenti a rischio e le analisi del sangue hanno rilevato valori di transaminasi sopra il limite superiore (AST 183 U/L; ALT 58 U/L). Il quadro clinico e l'abuso di alcol hanno spinto il personale sanitario a mettersi in contatto con il Centro Alcolologico per avviare un percorso di disintossicazione e riabilitazione. I pazienti 16-18-20 stanno attualmente effettuando gli approfondimenti diagnostici necessari per la valutazione del piano terapeutico.

Per quanto riguarda i 27 soggetti HBV positivi, 13/27 (48%) si sono presentati al primo appuntamento presso il Centro MaSVE e nella tabella 4 sono riportati i dati anagrafici, principali parametri virologici e l'eventuale percorso terapeutico di questi 11 pazienti.

**Tabella 4. Parametri virologici e percorso terapeutico dei pazienti risultati positivi agli anticorpi HBsAg+ durante gli eventi di screening.**

Caso#	M/F	Età (anni)	Conferma infezione	HBV - DNA	Danno Epatico	Terapia
1	M	56	HBV + HCV	554 UI/mL	F4	Non si è presentato per iniziare terapia
21	M	58	HBV	6590 UI/mL	ND	ND
22	M	37	HBV + HDV	1680 UI/mL	F1	entecavir
26	M	43	HBV	ND	ND	ND
27	M	28	HBV	150 UI/mL	ND	ND
29	M	25	HBV	197 UI/mL	ND	ND
33	M	42	HBV	4980 UI/mL	ND	ND
36	M	36	HBV	11.000.000 UI/mL	F1	entecavir
39	F	32	HBV	6670 UI/mL	F1	ND
40	M	29	HBV	ND	ND	ND
41	F	56	HBV	ND	ND	ND
43	M	44	HBV	35.000.000 UI/mL	F3	entecavir
44	M	42	HBV	6910 UI/mL	ND	ND

**Legenda Tabella 4:** HBV: virus dell'epatite B; HCV: virus dell'epatite C; HDV: virus dell'epatite delta; M: maschio; F: femmina. ND: non determinato.

Nel dettaglio, il paziente 1 dopo aver ricevuto indicazione di iniziare terapia antivirale con entecavir per l'infezione da virus B e sofosbuvir+velpatasvir per l'infezione da virus C, non si è presentato all'appuntamento successivo. Il paziente n 21 ha effettuato approfondimenti che hanno rilevato HBV-DNA=6590 UI/mL, ha inoltre riferito di essere affetto da diabete di tipo 2 dal 2009 inizialmente trattato con insulina e attualmente con metformina. Da febbraio 2021 il paziente non si è presentato agli appuntamenti successivi volti all'inquadramento terapeutico.

Il paziente numero 22 è risultato avere una coinfezione con epatite delta e a giugno 2021 ha iniziato trattamento con entecavir, gli accertamenti strumentali hanno evidenziato uno stato

di fibrosi non significativo. I pazienti n 26 e 27 dopo il primo appuntamento non si sono più ripresentati presso gli ambulatori e non è stato possibile contattarli. Il paziente n 29 dopo 2 mesi dal primo appuntamento ha deciso di lasciare l'Italia e gli è stato fornito un documento attestante la positività all'HBV da utilizzare per ricevere cure nel prossimo paese in cui si stabilirà. Il paziente n 33, residente nel comune de La Spezia, ha effettuato due visite presso il centro MaSve, durante la seconda visita il suo stato di salute generale appariva severamente compromesso, tale che è stato indicato il ricovero previa presa in carico presso il Pronto Soccorso dell'AOU Careggi. Il paziente ha rifiutato, affermando che stava rientrando a La Spezia e si sarebbe rivolto al Pronto Soccorso locale. Da quel momento non è stato più possibile mettersi in contatto con lui.

Il paziente 36 ha iniziato terapia con entecavir a gennaio 2019 a seguito di riscontro di HBV-DNA 11.000.000 UI/mL. Il paziente si è presentato all'appuntamento fissato ad 1 mese dall'inizio del trattamento e ha riferito buona tolleranza al farmaco, l'HBV-DNA era sceso a 244 UI/mL. Successivamente è stato istituito il primo lockdown con la diffusione dell'infezione da SARS-COV-2 e il paziente non si è più ripresentato alle visite. Per quanto riguarda la paziente n 39 di origine cinese e residente a Prato, a seguito della valutazione del quadro clinico e laboratoristico è stato deciso di riferirla al reparto di malattie infettive dell'Ospedale di Prato. Tale decisione è stata presa con lo scopo di facilitare la compliance della paziente alla terapia.

I pazienti n 40 e 41 hanno effettuato solo la visita di inquadramento durante la quale hanno ricevuto le prescrizioni per le analisi ematiche necessarie per valutare la carica virale, ma non si sono presentati agli appuntamenti successivi.

Il paziente 43 si è presentato agli appuntamenti e ha eseguito indagini cliniche e laboratoristiche che hanno confermato l'infezione, con un valore di viremia di 35.000.000 UI/mL, alterazione delle transaminasi e epatopatia ad evoluzione sclerosante. È stata avviata

terapia antivirale con entecavir a novembre 2021, al primo controllo dopo un mese si osservava diminuzione della carica virale a 32.000 UI/mL.

Il paziente è periodicamente monitorato, secondo i protocolli vigenti di buona pratica clinica.

Il paziente 44 dopo un primo accertamento con determinazione della carica virale è in attesa di esami strumentali, e, sulla base del loro esito, verrà deciso il percorso terapeutico più adeguato.

A seguito dell'avvio del Progetto SECONDI, al lavoro di screening del centro MaSVE, partner universitario di tale progetto, si è aggiunto quello di alcune Associazioni operanti nel territorio fiorentino che, garantendo assistenza di strada, prevalentemente notturna, hanno offerto gli screening alle persone "avvicinate" durante le uscite. Sono stati quindi testati 102 soggetti/540 contatti, prevalentemente persone senza fissa dimora, sex-workers e tossicodipendenti.

I dettagli dei test (HBV, HCV e tamponi rapidi per SARS-COV2) sono riassunti nella tabella 5.

**Tabella 5. Dettaglio del numero dei test effettuati dalle Associazioni partecipanti al Progetto Secondi e numero dei soggetti risultati positivi.**

<b>Sito</b>	<b>Soggetti testati</b>	<b>Anti HCV +</b>	<b>HBsAg+</b>	<b>SARS-CoV-2 +</b>
<b>Anelli Mancanti</b>	38	3(7,9%)	0	1 (2,6%)
<b>MEDU E CAT</b>	5	3 (60%)	1 (20%)	0
<b>Stenone</b>	54	2 (3,7%)	0	0
<b>CRI</b>	5	0	0	0
<b>Totale</b>	102	8 (7,8%)	1(0,98%)	1 (0,98%)

**Legenda Tabella 5.** anti-HCV+: anticorpi anti-HCV; HBsAg: antigene di superficie dell'HBV.

I soggetti risultati positivi ai test rapidi per anti-HCV e HBsAg sono stati riferiti al centro MaSVE per la visita di inquadramento e per gli accertamenti di secondo livello.

Nella tabella 6 sono riportate le principali caratteristiche demografiche, di provenienza geografica, il tipo di positività e l'associazione che ha eseguito lo screening dei soggetti per cui è stata tentata o è andata a buon fine la presa in carico da parte del centro MaSVE.

**Tabella 6. Caratteristiche dei 7 soggetti risultati positivi ai test rapidi per HCV/HBV effettuati dalle Associazioni del Progetto Secondi.**

Caso#	M/F	Età (anni)	Esposizione	Associazione	Origine Geografica
1	M	52	HCV	Anelli Mancanti	Italia
2	M	45	HCV	Anelli Mancanti	Italia
3	F	44	HCV	Medu	Ucraina
4	F	45	HCV	Medu	Italia
5	M	35	HBV	Medu	Gambia
6	M	52	HBV	Medu	Brasile
7	M	49	HCV	Stenone	Italia
8	F	41	HCV	Stenone	Italia

**Legenda tabella 6.** M: maschio; F: femmina, HCV: virus dell'epatite C; HBV: virus dell'epatite B.

Nel dettaglio: 3/8 (37,5%) soggetti si sono presentati agli appuntamenti fissati presso il centro MaSVE. I soggetti 1-5-6-7 non si sono presentati agli appuntamenti prestabiliti per due volte consecutive e si sono successivamente resi irrintracciabili. Tali pazienti sono quindi da considerarsi persi al "linkage to care".

Il paziente n 2 deve recarsi alla prima visita. La paziente n 3 ha riferito, durante la visita di inquadramento, di aver scoperto la positività all'infezione da HCV nel 2009, a seguito di un controllo durante una gravidanza e di non aver effettuato terapia antivirale. Attualmente, dopo la prescrizione di esami ematici di approfondimento, si è in attesa della valutazione conclusiva per la decisione terapeutica. La paziente n 4 ha riferito di essere a conoscenza del suo stato di positività al virus dell'epatite C dagli anni '90, ma di non aver effettuato alcuna

terapia eradicante. Anche nel suo caso sono in corso le analisi di secondo livello sul cui esito verrà presa la decisione terapeutica.

Il paziente n 5 è stato accompagnato in visita da un operatore dell'associazione MEDU, e ha già effettuato gli esami di secondo livello che hanno rilevato un titolo di HBV-DNA=2020 UI/mL. Attualmente il personale medico del centro MaSVE è in contatto con gli operatori del centro MEDU per valutare la possibilità di garantire al paziente delle condizioni di vita (domicilio protetto etc.) che consentano di intraprendere una opportuna terapia antivirale, facilitando la compliance.

## **6.2 Screening SARS-CoV-2**

Gli screening effettuati dal centro MaSVE presso il centro diurno Casa Renato, il centro diurno Attavante, presso l'Help Center ACISJF, presso il centro sociale di distribuzione spesa bisettimanale il Muretto, e presso il centro di distribuzione spesa della parrocchia Santa Maria al Pignone hanno previsto l'aggiunta di un tampone nasale rapido per la rilevazione dell'antigene di superficie del SARS-CoV-2 (proteina Spike).

Ai frequentatori dei centri diurni Casa Renato e Attavante, dell'Help Center ACISJF, dei centri di distribuzione spesa il Muretto e parrocchia Santa Maria al Pignone, è stato quindi offerto di effettuare un tampone rapido per SARS-CoV-2.

L'adesione alla campagna di screening SARS-CoV-2 è stata piuttosto bassa e molti dei soggetti che hanno accettato di sottoporsi allo screening, hanno eseguito solamente i test rapidi per i due virus epatitici maggiori, rifiutando il tampone nasale rapido. Nel dettaglio, sul totale dei soggetti che hanno aderito alla proposta di eseguire dei test virologici l'11% dei soggetti del Centro Attavante, il 25% e il 33% dei soggetti del centro di distribuzione Santa Maria al Pignone e dell'Help Center ACISJF e il 50% del centro Il Muretto, hanno rifiutato di sottoporsi al tampone. Tra i partecipanti che si sono sottoposti ai test eseguiti dal personale del centro MaSVE nessuno è risultato positivo al SARS-CoV-2.

Anche le associazioni di aiuto alla marginalità sul territorio hanno proposto il tampone rapido ai soggetti contattati durante le “uscite in strada”. Anche in questo caso, l’adesione alla campagna di screening SARS-CoV-2 ha ottenuto una minore partecipazione rispetto agli screening per HBV e HCV. Infatti, su un totale di 540 avvicinati, 102 (18,8%) hanno accettato di sottoporsi al tampone naso-faringeo. Nel dettaglio, hanno acconsentito il 32,4% dei soggetti contattati dall’associazione Anelli Mancanti, il 16% dei contattati da MEDU, l’87% dei soggetti contattati dall’associazione Stenone e l’1,5% dei soggetti contattati dalla Croce Rossa Italiana.

Nell’ambito di tale screening epidemiologico relativo alla diffusione di SARS-CoV-2, è stata anche eseguita un’indagine per conoscere la prevalenza della vaccinazione nella popolazione marginale, al fine di proporla come intervento di profilassi necessaria per limitare le conseguenze della COVID-19 e la limitazione della diffusione dell’agente infettivo che la provoca.

Il dettaglio del numero di soggetti che hanno aderito allo screening SARS-CoV-2, il numero dei positivi e di coloro che hanno aderito alla proposta di sottoporsi alla vaccinazione, è riportato nella tabella 7.

**Tabella 7. Numero di tamponi effettuati nell’ambito del Progetto Secondi, dei soggetti risultati positivi e dei soggetti non vaccinati.**

<b>Associazione/Centro</b>	<b>Soggetti Testati</b>	<b>SARS-CoV-2 +</b>	<b>Non vaccinati</b>	<b>Accetta vaccino</b>
<b>Centro Masve</b>	73	0	1 (1,3%)	0
<b>Anelli Mancanti</b>	38	1 (2,6%)	31 (81%)	7 (18%)
<b>MEDU e CAT</b>	5	0	2 (40%)	0
<b>Stenone</b>	54	0	10	0
<b>CRI</b>	5	0	0	0
<b>Totale</b>	175	1(0,6%)	44(25%)	7(16%)

### **6.3 L'importanza del supporto dell'assistenza sociale nel pre- e post- *linkage to care***

Riportiamo qui nel dettaglio due esempi di storie di successo parziale/successo completo della nostra iniziativa, che hanno avuto un esito diverso a causa di una differente gestione del supporto e dell'assistenza sociale.

**Caso 3:** un uomo di 55 anni, disoccupato e senzatetto è risultato positivo agli anticorpi anti-HCV durante un evento di screening. Il soggetto aveva uno stile di vita a rischio, caratterizzato da abuso di alcol e fumo, una precedente storia di eventi cardiovascolari (un infarto del miocardio e un'ectasia dell'aorta addominale) e problemi polmonari (bronchiolite respiratoria, enfisema parasettale e una polmonite grave che aveva richiesto un ricovero in ospedale).

Il paziente si è presentato all'ambulatorio MaSVE, per effettuare una valutazione di secondo livello che ha confermato un'infezione cronica da HCV da genotipo 3 (HCV-RNA 3110.000UI/mL) ed è stata diagnosticata una cirrosi epatica (CHILD-PUGH-Score= A e un MELD SCORE = 9). Le tecniche di imaging (ecografia e risonanza magnetica) hanno evidenziato la presenza di un nodulo di epatocarcinoma in presenza di normalità per i livelli di alfa-fetoproteina.

Inoltre, al paziente è stata diagnosticata una crioglobulinemia mista correlata all'HCV.

Il quadro clinico indicava il trapianto di fegato (LT) come una possibile opzione. È stata contattata l'Unità di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto di Fegato dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa per inserire il paziente nel processo di valutazione dell'LT. Allo stesso tempo è iniziato un programma di riabilitazione per curare la dipendenza da alcol e gli assistenti sociali sono stati contattati per fornire all'uomo un alloggio stabile, necessario per l'assistenza e il recupero post-trapianto. Grazie gli sforzi del personale clinico che ha contattato più volte l'assistenza sociale di Pisa, si è potuti procedere all' assegnazione di un alloggio che renderà possibile effettuare il trapianto d'organo. Lo stato di senzatetto avrebbe infatti reso

completamente irrealizzabile il trapianto per la gestione del periodo post-operatorio. Il paziente ha anche completato con successo il programma di riabilitazione per il trattamento dell'abuso di alcol e continua ad essere seguito regolarmente dal Centro Alcolico Regionale Toscano (CART), Firenze, Italia.

**Caso 4:** un uomo di 56 anni, disoccupato e senzatetto, è risultato positivo al test per gli anticorpi anti-HCV durante uno screening presso il "centro La Pira" di Prato. L'uomo aveva una precedente storia di abuso di droghe per via endovenosa negli anni '80. Al momento dello screening, aveva un problema di abuso di alcol e fumava più di 20 sigarette al giorno. La direttrice della mensa e una dottoressa del centro MaSVE, lo hanno accompagnato personalmente all'ambulatorio Masve per una valutazione di secondo livello. Sono state diagnosticate un'infezione cronica HCV, genotipo 4 (HCV-RNA sierico 204.000 IU/mL) e una cirrosi epatica. Il paziente aveva inoltre una pregressa infezione da HBV (HBsAg negativo, anti-HBc ed anti-HBs positivo).

Dagli accertamenti strumentali è emerso un danno epatico equivalente ad uno stadio F4 dello score METAVIR, calcolato sulla base di un valore di stiffness pari a 20,4 kPA valutato mediante elastografia epatica o FibroScan (Echosens, Parigi, Francia). Inoltre, la diagnosi di cirrosi epatica è stata confermata dall'esame ecografico e, nel complesso, i parametri strumentali e biochimici disponibili hanno mostrato un valore di CHILD-PUGH-Score = A5 e un MELD SCORE = 10.

Il paziente è stato quindi sottoposto con successo a una terapia antivirale con DAA con conseguente normalizzazione dei test di funzionalità epatica. Gli operatori sanitari del centro MaSVE si sono adoperati per fargli ottenere l'assegnazione di un alloggio temporaneo per la notte che gli ha reso più facile abbandonare le precedenti abitudini scorrette (alcolismo e fumo). Il paziente ha completato il trattamento anche grazie al supporto della direttrice della mensa popolare che conservava i farmaci e gli consegnava la compressa giornaliera in

occasione del pasto. Dopo aver ottenuto l'eradicazione virale, all'uomo è stato assegnato un domicilio a lungo termine e ha ottenuto un lavoro dopo aver riacquistato la patente di guida, precedentemente sospesa a causa della guida sotto l'influenza di alcol.

Attraverso gli sforzi e il supporto dell'assistenza sociale e, soprattutto, grazie alla collaborazione della direttrice della mensa popolare, il paziente è stato in grado di riacquistare l'autosufficienza economica e la sua qualità di vita ha subito un notevole miglioramento. Nel complesso, questo caso deve essere considerato come un vero e proprio successo di reinserimento sociale.

## 7. DISCUSSIONE

Rispetto alla popolazione generale, le persone senza fissa dimora e, più in generale, le persone in condizioni di disagio socio-economico, sono a maggior rischio di malattie infettive e possono incontrare barriere di diverso tipo per l'accesso e la fruizione dell'assistenza sanitaria. Le strategie di screening adottate per raggiungere l'obiettivo dell'OMS di eradicazione dell'HCV e dell'HBV entro il 2030, generalmente non includono le persone senza fissa dimora/marginali, a causa dei problemi che si riscontrano nel linkage to care e della loro scarsa compliance.

Queste considerazioni rendono quindi conto di una condizione di mancanza di equità di accesso all'assistenza sanitaria e alla cura per questi particolari gruppi della popolazione (migranti, persone che vivono nella marginalità e senza fissa dimora). La disparità nell'accesso ai canali standard di assistenza sanitaria e all'eventuale terapia, si configurano come temi di crescente interesse nella gestione della sanità pubblica.

Gli interventi di screening infettivologico, che hanno lo scopo di prevenire e gestire alcune malattie trasmissibili, come le infezioni HCV e HBV, sono quindi essenziali per migliorare le condizioni di vita delle popolazioni vulnerabili e limitare la circolazione dei più comuni agenti infettivi nell'intera comunità.

Sono disponibili alcuni studi che analizzano diversi aspetti di questo problema <sup>26-29,65,66,68,70,71</sup>.

Le esperienze già messe in atto possono essere molto utili allo scopo di ripetere eventuali strategie di successo o migliorare approcci non efficaci allo scopo di aumentare l'aderenza alle campagne di screening e facilitare il linkage to care.

Nell'analizzare i risultati pubblicati è necessario tener conto del fatto che ogni area geografica ha un contesto sociale particolare e, di conseguenza, le strategie per mettere in atto campagne di screening infettivologici, così come le necessità e le barriere di accesso alla cura e al percorso clinico, potrebbero richiedere un adeguamento alle condizioni del tessuto sociale e ai particolari casi di marginalità presenti a livello locale.

Complessivamente, tutti gli studi presenti in letteratura <sup>26-29,65,66,68,70,71</sup>, così come le osservazioni e i risultati della nostra esperienza personale, evidenziano una maggiore prevalenza di HCV e HBV nel contesto dei soggetti svantaggiati rispetto a quelli registrati a livello nazionale sulla popolazione generale <sup>26-29,65,66,68,70,71</sup>.

I risultati delle varie campagne di screening condotte nell'area metropolitana di Firenze, Prato e Sesto Fiorentino, che sono state descritte in questa tesi, hanno mostrato una prevalenza molto alta di positività sommersa per gli anticorpi anti-HCV e per l'HBsAg, rispettivamente di circa due volte e più di 3 volte i valori nazionali <sup>101</sup>.

Questi risultati indicano che solo l'eliminazione di tali "sacche" residue di infezione HCV e HBV potrà fermare la diffusione dei virus epatitici maggiori, e quindi dell'epatite virale cronica, nell'intera comunità. Solamente attuando, a livello regionale e nazionale, delle politiche di screening che includano la totalità della popolazione si potrà arrivare all'eradicazione di tali virus che, secondo il piano e le direttive dell'OMS, dovrebbe realizzarsi in un futuro non troppo lontano.

Uno dei dati più allarmanti che abbiamo rilevato è la giovane età dei soggetti HCV e HBV positivi. In uno studio del 2018, Andriulli e colleghi hanno riportato un progressivo calo della prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione italiana, ma hanno contemporaneamente confermato il dato già noto di una prevalenza molto alta tra gli anziani, un dato dovuto agli effetti dell'introduzione della vaccinazione in età pediatrica <sup>101</sup>. Infatti, gli autori hanno osservato una prevalenza di HCV del 7% nei nati dal 1935 al 1944, una prevalenza dell'1,2% nelle persone nate dal 1975 al 1984 e una prevalenza dello 0,2% tra i nati dopo il 1984 <sup>101</sup>.

Nel nostro studio, 10/20 (50%) soggetti HCV-positivi sono nati dopo il 1975. La giovane età dei soggetti positivi è allarmante per due motivi. Il primo è relativo al danno epatico, che, se il paziente non viene trattato, rischia di evolvere velocemente soprattutto in concomitanza con altri fattori di rischio (es. abuso di alcol). Inoltre, è ipotizzabile che, a causa del tipo di stile di vita, un giovane adulto abbia potenzialmente maggiori occasioni di diffondere l'infezione.

Inoltre, dal momento che in molti paesi sono in vigore programmi di vaccinazione gratuita, la giovane età dei soggetti HBV positivi suggerisce che esista una bassa compliance a tali programmi vaccinali.

I risultati della prevalenza di HBsAg che sono emersi dallo studio riportato in questa tesi sono in linea con i risultati precedenti ottenuti in contesti simili <sup>32-35</sup>. Inoltre, i giovani soggetti HBV positivi erano per lo più provenienti dalla Cina e di recente immigrazione. Questo dato è piuttosto interessante poiché, sebbene la prevalenza dell'HBV sia molto alta tra gli adulti in Cina, dal 1992 è attivo un piano di vaccinazione che interessa i nuovi nati <sup>102</sup>. È quindi chiaro che i nostri dati relativi ai soggetti cinesi di recente immigrazione sostengono l'evidenza di una insufficiente adesione alla vaccinazione nonostante una politica di vaccinazione pediatrica di massa. Questa osservazione è in linea con studi disponibili in letteratura che riferiscono una scarsa compliance alla vaccinazione anche per soggetti cinesi nati e cresciuti in Italia <sup>103</sup>.

Pertanto, le popolazioni a rischio come i senzatetto, i migranti, i sex-workers e, in generale, le persone che vivono in condizioni di disagio socio-economico sono, rispetto alla popolazione generale, maggiormente esposte a malattie che sarebbero ampiamente prevenibili (es. infezione da HBV) o curabili (es. infezione da HCV) attraverso piani dedicati.

Diagnosticare tempestivamente queste infezioni potrebbe evitare, oltre alla diffusione dell'infezione, il peggioramento del quadro clinico, limitare i relativi costi sociali e, al tempo stesso, garantire l'equità nell'assistenza sanitaria.

L'analisi relativa all'origine geografica dei soggetti positivi agli anticorpi anti-HCV ha evidenziato una prevalenza importante di soggetti di nazionalità italiana (35%). Ciò non sorprende dal momento che gli italiani hanno rappresentato il 19% del campione totale e la prevalenza di questo virus nel nostro paese era stata considerata medio-alta fino all'introduzione di terapie efficaci quali i DAA <sup>101</sup>.

Dal momento che i soggetti vulnerabili solitamente non si rivolgono ai canali ufficiali di assistenza sanitaria e non sono a conoscenza delle possibilità di cura, la prevalenza che

abbiamo osservato durante lo studio descritto in questa tesi corrisponde a quella dell'era pre-interferone in Italia, con particolare riferimento ad alcune zone del sud del paese in cui la percentuale di positivi sulla popolazione generale era più alta rispetto alla media nazionale <sup>101</sup>. L'analisi statistica non ha rivelato un'associazione significativa tra una particolare provenienza geografica e la prevalenza di HBsAg, sebbene il 25% dei soggetti positivi fosse di origine cinese, a confermare l'elevata diffusione dell'infezione all'interno della comunità residente sul territorio dell'area metropolitana di Firenze, Prato e Sesto Fiorentino.

L'analisi dei fattori di rischio, raccolti con la breve intervista anamnestica, ha confermato che l'uso di droghe endovena è significativamente associato all'esposizione all'HCV, coerentemente con i dati precedenti <sup>65-67,69,71</sup>. Nessun altro fattore di rischio è stato associato all'esposizione all'HCV.

Al contrario, non è stato possibile determinare alcun fattore di rischio associato alla positività all'HBV, probabilmente a causa della quantità insufficiente o alla mancanza di dettaglio delle informazioni che siamo stati in grado di raccogliere con le indagini anamnestiche. Questo problema rimane uno dei bias da risolvere ed è dovuto a molti fattori, come la diffidenza delle popolazioni marginali verso gli sconosciuti, le difficoltà di comprensione della lingua nel caso dei soggetti stranieri e, in rari casi, anche alle condizioni di alterazione dovute all'uso di alcol e stupefacenti.

Uno dei punti chiave per assicurare il successo delle campagne di screening, come quelle descritte in questa tesi, è il metodo di reclutamento. Come già discusso, sono molte le barriere che possono aumentare l'esitazione a sottoporsi ai test e quindi compromettere il successo degli eventi di screening.

Il nostro studio ha avuto un buon successo in termini di numero di test eseguiti in particolare per HBV e HCV. Una delle principali ragioni di questo è sicuramente rappresentata dalla strategia cosiddetta "in loco" utilizzata per proporre il test; un'équipe di personale sanitario si è recata presso le sedi delle mense popolari, associazioni o centri di distribuzione di generi

alimentari, per eseguire i test quando gli utenti si recavano presso tali luoghi per usufruire dei servizi di aiuto e sostegno. La comunicazione dell'esito del test entro breve tempo dall'esecuzione (normalmente 20 minuti), aiuta a "trattenere" chi ha acconsentito a sottoporsi ad esso fino alla comparsa del risultato sulla striscia cromatografica. Per questo motivo le mense popolari che distribuiscono pasti gratuitamente sono un'opzione strategica poiché gli utenti possono essere testati al loro arrivo e ricevere i risultati dopo il pranzo/cena.

Studi precedenti riportavano tassi di partecipazioni alle campagne di screening virologico molto variabili, a seconda della categoria della popolazione interessata e delle strategie impiegate.

Un tasso di risposta molto soddisfacente (97,6%) è stato riportato da Sahajian e colleghi a Lione, in Francia <sup>72</sup>. Tuttavia il campione di studio includeva solo il 9% di senzatetto e, per la maggior parte, comprendeva soggetti che si recavano presso i centri sanitari di propria iniziativa <sup>72</sup>.

Altre strategie di successo utilizzavano un sistema di voucher di acquisto o denaro contante consegnati dopo aver accettato di sottoporsi al test o aver completato un sondaggio <sup>65,71,104</sup>. Questa strategia è particolarmente efficace nell'incentivare l'adesione alla campagna di screening dal momento che uno dei principali problemi per i senzatetto e le persone marginali è la mancanza di denaro <sup>105,106</sup>.

Ad esempio, Gelberg e colleghi hanno riportato un tasso di adesione dell' 83% ad una campagna di test HCV che coinvolgeva i senzatetto nell'area di Los Angeles, USA <sup>66</sup> e che prevedeva incentivi in denaro.

Nel complesso quindi, considerando che per l'adesione agli screening che sono descritti in questa tesi non è stato offerto alcun rimborso, la risposta, in termini di partecipazione è stata più che soddisfacente. Ciò è probabilmente dovuto all'elevato numero di utenti che frequentano i luoghi in cui sono stati eseguiti i test, in particolare le mense popolari, che

distribuiscono quotidianamente molti pasti, rendendo possibile che, in una sola giornata, sia possibile avere un numero consistente di adesioni potenziali.

Inoltre, abbiamo ottenuto percentuali di partecipazione più elevate nei contesti in cui i volontari/operatori e il direttore avevano un rapporto consolidato con la maggior parte degli utenti (ad esempio centri La Pira e Misericordia di Sesto Fiorentino). Un rapporto di fiducia tra gli utenti dei servizi alla persona, gli operatori sanitari e il sistema di assistenza sociale è probabilmente il punto chiave principale per il successo delle campagne di screening virologico.

Infatti analisi precedenti hanno riportato che, in alcuni casi, il rapporto con gli operatori sanitari poteva rappresentare una barriera a causa di un atteggiamento poco empatico e troppo freddo <sup>107,108</sup>. E' quindi necessaria una stretta collaborazione tra operatori sanitari e personale dei servizi di assistenza presso cui si intende svolgere gli screening allo scopo di introdurre le iniziative nei giorni precedenti alla loro realizzazione, organizzando anche degli incontri di formazione per essere preparati a fornire informazioni base sulle malattie trasmissibili <sup>109</sup>.

Uno dei motivi per cui le popolazioni marginali non si rivolgono ai canali ufficiali dell'assistenza sanitaria è la sensazione di sfiducia: in alcuni casi infatti questo tipo di utente percepisce di non essere una priorità per gli operatori sanitari e per gli assistenti sociali <sup>110</sup>.

Un rapporto di fiducia tra gli utenti marginali, gli operatori sanitari e il sistema di assistenza sociale è probabilmente il principale punto chiave per il successo delle campagne di screening e per facilitare l'ulteriore collegamento con l'assistenza sanitaria.

Nel paragrafo 6.3 di questa tesi è stata riportata nel dettaglio la storia di due casi, il caso n. 3 e il caso n. 4 come esempi di esito opposto.

Per paziente del caso n. 3 il sistema di supporto sociale si è dimostrato inadeguato alle necessità emerse durante il percorso clinico, durante il quale il trapianto di fegato era stato indicato come l'unico intervento risolutivo. L'assegnazione di un alloggio stabile, necessario per garantire l'assistenza e il recupero post-trapianto ha richiesto molti mesi, nonostante che il

compromesso stato di salute del paziente richiedesse urgenza e nonostante gli sforzi del personale del centro MaSVE per sollecitare una presa in carico da parte dell'assistenza sociale. Al contrario, il paziente del caso n. 4 si è da subito dimostrato molto convinto e motivato ad affrontare un percorso terapeutico e la sua storia rappresenta un caso di reinserimento sociale. La direttrice della mensa popolare che il paziente frequentava regolarmente ha lavorato insieme agli operatori sanitari per aiutarlo nel suo percorso: lo ha accompagnato personalmente in clinica per le prime visite e si è offerta di somministrare quotidianamente la terapia antivirale in occasione del pasto. Quindi, il successo ottenuto nel percorso terapeutico del caso n. 4 è da attribuirsi al lavoro integrato della responsabile della mensa, del personale sanitario MaSVE e degli assistenti sociali. Questa strategia collaborativa appare come quella di maggior successo per garantire un approccio personalizzato dei soggetti marginali che spesso hanno esigenze particolari e si pongono con un atteggiamento di diffidenza verso tutto ciò che si presenta come istituzionale.

Durante la realizzazione del progetto di studio descritto in questa tesi, lo stato di emergenza dovuto alla recente pandemia COVID-19 ha rallentato le iniziative di screening, in quanto, durante il periodo del lockdown, molte delle associazioni di supporto alla marginalità coinvolte nel progetto hanno dovuto sospendere l'assistenza o modificare le modalità di erogazione dei servizi, impedendo, per ragioni di sicurezza, l'accesso di operatori esterni alle strutture. Questo ha reso necessario posticipare numerose giornate di screening precedentemente programmate. Al contempo però, la diffusione di un nuovo agente infettivo e la messa a punto in breve tempo di test rapidi per la sua rilevazione, ha consentito di includere il tampone nasale rapido per la diagnosi di infezione SARS-CoV-2 in corso, tra i test che venivano proposti agli utenti delle charities.

A questo proposito, la campagna di screening con tampone rapido per SARS-CoV-2, eseguita dal centro MaSVE e dalle associazioni che effettuano servizio di aiuto in strada, ha visto una percentuale di partecipazione più bassa rispetto alla campagna di screening per i due virus

epatitici maggiori. Le ragioni di questa scarsa adesione sono probabilmente da spiegarsi con le conseguenze che un eventuale risultato positivo avrebbe comportato. Infatti, gli eventuali soggetti positivi avrebbero dovuto seguire i protocolli vigenti di quarantena e isolamento in strutture dedicate (alberghi sanitari), rinunciando ad eventuali comportamenti piuttosto diffusi in questo setting, come l'uso di alcol o di sostanze stupefacenti o, più semplicemente ad uno stile di vita "homeless".

Inoltre la pandemia COVID-19 e il modo in cui è stata gestita la comunicazione sui grandi canali hanno fatto sì che si diffondesse un atteggiamento di stigma riguardo all'infezione, prevalente rispetto alla necessità di monitoraggio e cura. In altre parole, la possibilità di essere additati come "untori" ha portato molte persone positive al virus a nascondere il loro stato di salute nel tentativo di evitare l'emarginazione <sup>111</sup>.

La nostra esperienza sul campo ci ha portato ad osservare che questo tipo di atteggiamento è particolarmente diffuso tra le persone delle categorie vulnerabili che si sentono già escluse o marginalizzate dalla società.

Un'assistenza sanitaria equa e l'accessibilità universale alle cure sono essenziali per migliorare le condizioni di vita dei soggetti marginali, bloccando la diffusione di malattie che, secondo le direttive dell'OMS, sono destinate all'eliminazione nel prossimo futuro.

L'esperienza descritta in questa tesi mostra come siano necessari sforzi su più fronti (stretta collaborazione tra assistenza sanitaria e servizi sociali) per limitare la diffusione di malattie trasmissibili, promuovendo l'informazione sulle strategie di prevenzione, sull'accesso alla vaccinazione, quando disponibile, organizzando delle campagne di screening capillari ed efficaci e facilitando l'assistenza sanitaria e l'accesso alla terapia.

## **Ringraziamenti**

Alla mia tutor, la Professoressa Anna Linda Zignego, senza di lei non sarebbe stato possibile realizzare questa tesi. A lei va la mia riconoscenza per avermi permesso di intraprendere questo percorso. Grazie!

A Laura, a lei va la mia profonda riconoscenza per tutto quello che mi ha insegnato, con pazienza e fermezza. Grazie, per avermi permesso di crescere professionalmente e umanamente durante questi anni di lavoro insieme.

A tutti i componenti del Centro MaSVE senza i quali questo lavoro non sarebbe stato possibile. Grazie.

A mio marito, per avermi supportato nei momenti difficili e avermi spronato, e a mia figlia a cui spero di trasmettere la passione per la conoscenza e la tenacia nel perseguire i propri obiettivi.

Alla mia famiglia, per tutto quello che mi ha dato, non sarei qui senza di voi.

Grazie a chi ha condiviso con me parte di questo viaggio, fianco a fianco in laboratorio o fuori, offrendomi momenti di vita che mi hanno ricordato perché ho intrapreso questo percorso. Mi avete spronato più di quello che potete immaginare. Grazie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sharma S, Carballo M, Feld JJ, Janssen HL. Immigration and viral hepatitis. *J Hepatol.* Aug 2015;63(2):515-22. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.026
2. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* Jan 2015;61(1):77-87. doi:10.1002/hep.27259
3. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 03 2020;33(2)doi:10.1128/CMR.00046-19
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 11 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
5. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 02 2020;8(2):e180-e190. doi:10.1016/S2214-109X(19)30488-7
6. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* Oct 2006;45(4):529-38. doi:10.1016/j.jhep.2006.05.013
7. Smith S, Harmanci H, Hutin Y, et al. Global progress on the elimination of viral hepatitis as a major public health threat: An analysis of WHO Member State responses 2017. *JHEP Rep.* Aug 2019;1(2):81-89. doi:10.1016/j.jhepr.2019.04.002
8. Palayew A, Razavi H, Hutchinson SJ, Cooke GS, Lazarus JV. Do the most heavily burdened countries have the right policies to eliminate viral hepatitis B and C? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 10 2020;5(10):948-953. doi:10.1016/S2468-1253(20)30011-X
9. Glebe D, Goldmann N, Lauber C, Seitz S. HBV evolution and genetic variability: Impact on prevention, treatment and development of antivirals. *Antiviral Res.* 02 2021;186:104973. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104973
10. Suffner S, Gerstenberg N, Patra M, et al. Domains of the Hepatitis B Virus Small Surface Protein S Mediating Oligomerization. *J Virol.* 06 01 2018;92(11)doi:10.1128/JVI.02232-17
11. Philips CA, Ahamed R, Abduljaleel JK, Rajesh S, Augustine P. Critical Updates on Chronic Hepatitis B Virus Infection in 2021. *Cureus.* Oct 2021;13(10):e19152. doi:10.7759/cureus.19152
12. Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
13. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 06 07 2018;4:18035. doi:10.1038/nrdp.2018.35
14. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. *Clin Liver Dis.* 11 2021;25(4):711-724. doi:10.1016/j.cld.2021.06.002
15. Veracruz N, Gish RG, Cheung R, Chitnis AS, Wong RJ. Global incidence and mortality of hepatitis B and hepatitis C acute infections, cirrhosis and hepatocellular carcinoma from 2010 to 2019. *J Viral Hepat.* Mar 11 2022;doi:10.1111/jvh.13663
16. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Jun 2017;31(3):249-255. doi:10.1016/j.bpg.2017.04.010
17. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 02 2020;5(2):167-228. doi:10.1016/S2468-1253(19)30342-5
18. Collaborators PO. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 06 2018;3(6):383-403. doi:10.1016/S2468-1253(18)30056-6
19. Musa BM, Bussell S, Borodo MM, Samaila AA, Femi OL. Prevalence of hepatitis B virus infection in Nigeria, 2000-2013: a systematic review and meta-analysis. *Niger J Clin Pract.* 2015 Mar-Apr 2015;18(2):163-72. doi:10.4103/1119-3077.151035
20. Olakunde BO, Adeyinka DA, Olakunde OA, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of hepatitis B virus infection among pregnant women in Nigeria. *PLoS One.* 2021;16(10):e0259218. doi:10.1371/journal.pone.0259218
21. Nardone A, Anastassopoulou CG, Theeten H, et al. A comparison of hepatitis B seroepidemiology in ten European countries. *Epidemiol Infect.* Jul 2009;137(7):961-9. doi:10.1017/S0950268808001672
22. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C. The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Jan 2013;25(1):56-64. doi:10.1097/MEG.0b013e328358b0bb
23. Resuli B, Prifti S, Kraja B, Nurka T, Basho M, Sadiku E. Epidemiology of hepatitis B virus infection in Albania. *World J Gastroenterol.* Feb 21 2009;15(7):849-52. doi:10.3748/wjg.15.849

24. Durro V, Qyra S. Trends in prevalence of hepatitis B virus infection among Albanian blood donors, 1999-2009. *Virology*. Mar 04 2011;8:96. doi:10.1186/1743-422X-8-96
25. Roberts H, Kruszon-Moran D, Ly KN, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. *Hepatology*. Feb 2016;63(2):388-97. doi:10.1002/hep.28109
26. Noska AJ, Belperio PS, Loomis TP, O'Toole TP, Backus LI. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus Among Homeless and Nonhomeless United States Veterans. *Clin Infect Dis*. Jul 2017;65(2):252-258. doi:10.1093/cid/cix295
27. Nyamathi A, Salem B, Reback CJ, et al. Correlates of hepatitis B virus and HIV knowledge among gay and bisexual homeless young adults in Hollywood. *Am J Mens Health*. Jan 2013;7(1):18-26. doi:10.1177/1557988312456068
28. Figgatt M, Hildick-Smith J, Addish E, et al. Susceptibility to Hepatitis A and B Virus Among Clients at a Syringe Services Program in Philadelphia, 2018. *Public Health Rep*. 2020 Sep/Oct 2020;135(5):691-699. doi:10.1177/0033354920943528
29. Inciardi JA, Surratt HL, Kurtz SP. HIV, HBV, and HCV infections among drug-involved, inner-city, street sex workers in Miami, Florida. *AIDS Behav*. Mar 2006;10(2):139-47. doi:10.1007/s10461-005-9049-3
30. Khouzam N, Gelberg L, Guo R, Tseng CH, Bhattacharya D. Opiate Dependence: A Risk Factor for Hepatitis B Virus Exposure in Homeless Adults. *Fam Community Health*. 2020 Apr/Jun 2020;43(2):161-169. doi:10.1097/FCH.0000000000000246
31. Legoupil C, Peltier A, Henry Kagan V, et al. Out-of-Hospital screening for HIV, HBV, HCV and Syphilis in a vulnerable population, a public health challenge. *AIDS Care*. 06 2017;29(6):686-688. doi:10.1080/09540121.2016.1231886
32. Taylor JEB, Surey J, MacLellan J, Francis M, Abubakar I, Stagg HR. Hepatitis B vaccination uptake in hard-to-reach populations in London: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. May 2019;19(1):372. doi:10.1186/s12879-019-3926-2
33. Carvalho PMRD, Matos MA, Martins RMB, et al. Prevalence, risk factors and hepatitis B immunization: helping fill the gap on hepatitis B epidemiology among homeless people, Goiânia, Central Brazil. *Cad Saude Publica*. Aug 2017;33(7):e00109216. doi:10.1590/0102-311X00109216
34. Lu PJ, Byrd KK, Murphy TV, Weinbaum C. Hepatitis B vaccination coverage among high-risk adults 18-49 years, U.S., 2009. *Vaccine*. Sep 2011;29(40):7049-57. doi:10.1016/j.vaccine.2011.07.030
35. Alagna E, Santangelo OE, Raia DD, Gianfredi V, Provenzano S, Firenze A. Health status, diseases and vaccinations of the homeless in the city of Palermo, Italy. *Ann Ig*. 2019 Jan-Feb 2019;31(1):21-34. doi:10.7416/ai.2019.2255
36. Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf*. May 2003;2(3):225-31. doi:10.1517/14740338.2.3.225
37. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. Apr 1999;12(2):351-66. doi:10.1128/CMR.12.2.351
38. Maman K, Zöllner Y, Greco D, Duru G, Sendyona S, Remy V. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2132-41. doi:10.1080/21645515.2015.1044180
39. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. Jun 26 1997;336(26):1855-9. doi:10.1056/NEJM199706263362602
40. Romano L, Zanetti AR. Hepatitis B Vaccination: A Historical Overview with a Focus on the Italian Achievements. *Viruses*. Jul 11 2022;14(7)doi:10.3390/v14071515
41. ECDC Vaccine Schedule. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
42. Global Hep. <https://www.globalhep.org/country-progress/iceland>
43. Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Hepatitis B: Current Status of Therapy and Future Therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 06 2020;49(2):215-238. doi:10.1016/j.gtc.2020.01.003
44. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. Jan 2016;10(1):1-98. doi:10.1007/s12072-015-9675-4
45. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 08 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
46. Puchhammer-Stöckl E, Mandl CW, Kletzmayer J, et al. Monitoring the virus load can predict the emergence of drug-resistant hepatitis B virus strains in renal transplantation patients during lamivudine therapy. *J Infect Dis*. Jun 2000;181(6):2063-6. doi:10.1086/315519
47. Tillmann HL, Samuel G. Current state-of-the-art pharmacotherapy for the management of hepatitis B infection. *Expert Opin Pharmacother*. 05 2019;20(7):873-885. doi:10.1080/14656566.2019.1583744
48. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 02 2021;19(2):246-258.e9. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.008

49. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 11 2016;1(3):185-195. doi:10.1016/S2468-1253(16)30024-3
50. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology.* Jun 1997;25(6):1527-38. doi:10.1002/hep.510250637
51. Spahn CM, Kieft JS, Grassucci RA, et al. Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit. *Science.* Mar 09 2001;291(5510):1959-62. doi:10.1126/science.1058409
52. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology.* Sep 1997;26(3 Suppl 1):62S-65S. doi:10.1002/hep.510260711
53. La Torre A, Biadaioi R, Capobianco T, et al. Vertical transmission of HCV. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Oct 1998;77(9):889-92.
54. McCaughan GW, McGuinness PH, Bishop GA, et al. Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors. *Med J Aust.* Aug 17 1992;157(4):231-3. doi:10.5694/j.1326-5377.1992.tb137124.x
55. Health NIo. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology.* Nov 2002;36(5 Suppl 1):S3-20. doi:10.1053/jhep.2002.37117
56. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* Dec 2015;44(4):717-34. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.003
57. Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, et al. Estimating Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 2013-2016. *Hepatology.* 03 2019;69(3):1020-1031. doi:10.1002/hep.30297
58. Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, Notari EP, Stramer SL, Steele WR. Screening Blood Donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-Year Trends in Prevalence, Incidence, and Residual Risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev.* 04 2020;34(2):81-93. doi:10.1016/j.tmr.2020.02.001
59. Qureshi H, Bile KM, Jooma R, Alam SE, Afridi HU. Prevalence of hepatitis B and C viral infections in Pakistan: findings of a national survey appealing for effective prevention and control measures. *East Mediterr Health J.* 2010;16 Suppl:S15-23.
60. Kamani L, Ahmad BS, Kalwar HA. Hepatitis-C Infection: Are we really committed to eliminate? Could it become the second Polio for Pakistan? *Pak J Med Sci.* 2020 Nov-Dec 2020;36(7):1742-1744. doi:10.12669/pjms.36.7.2804
61. Vilibic-Cavlek T, Kucinar J, Kaic B, et al. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J Gastroenterol.* Aug 28 2015;21(32):9476-93. doi:10.3748/wjg.v21.i32.9476
62. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Ciupkeviciene E, et al. HCV Elimination in Central Europe with Particular Emphasis on Microelimination in Prisons. *Viruses.* 02 26 2022;14(3)doi:10.3390/v14030482
63. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, et al. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat.* 03 2018;25 Suppl 1:6-17. doi:10.1111/jvh.12875
64. Hagan LM, Kasradze A, Salyer SJ, et al. Hepatitis C prevalence and risk factors in Georgia, 2015: setting a baseline for elimination. *BMC Public Health.* May 10 2019;19(Suppl 3):480. doi:10.1186/s12889-019-6784-3
65. Stein JA, Nyamathi A. Correlates of hepatitis C virus infection in homeless men: a latent variable approach. *Drug Alcohol Depend.* Jul 2004;75(1):89-95. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.02.002
66. Gelberg L, Robertson MJ, Arangua L, et al. Prevalence, distribution, and correlates of hepatitis C virus infection among homeless adults in Los Angeles. *Public Health Rep.* 2012 Jul-Aug 2012;127(4):407-21. doi:10.1177/003335491212700409
67. Strehlow AJ, Robertson MJ, Zerger S, et al. Hepatitis C among clients of health care for the homeless primary care clinics. *J Health Care Poor Underserved.* May 2012;23(2):811-33. doi:10.1353/hpu.2012.0047
68. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, et al. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Ann Intern Med.* Mar 2014;160(5):293-300. doi:10.7326/M13-1133
69. Schwarz KB, Garrett B, Alter MJ, Thompson D, Strathdee SA. Seroprevalence of HCV infection in homeless Baltimore families. *J Health Care Poor Underserved.* May 2008;19(2):580-7. doi:10.1353/hpu.0.0023
70. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* Feb 2013;13:60. doi:10.1186/1471-2334-13-60
71. Sherriff LC, Mayon-White RT. A survey of hepatitis C prevalence amongst the homeless community of Oxford. *J Public Health Med.* Dec 2003;25(4):358-61. doi:10.1093/pubmed/fgd088
72. Sahajian F, Vanhems P, Bailly F, Fabry J, Trepo C, Sepetjan M. Screening campaign of hepatitis C among underprivileged people consulting in health centres of Lyon area, France. *Eur J Public Health.* Jun 2007;17(3):263-71. doi:10.1093/eurpub/ckl233
73. Levorato S, Bocci G, Troiano G, Messina G, Nante N. Health status of homeless persons: a pilot study in the Padua municipal dorm. *Ann Ig.* 2017 Jan-Feb 2017;29(1):54-62. doi:10.7416/ai.2017.2132

74. Coppola N, Monari C, Alessio L, et al. Blood-borne chronic viral infections in a large cohort of immigrants in southern Italy: A seven-centre, prospective, screening study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 May - Jun 2020;35:101551. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101551
75. Cuomo G, Franconi I, Riva N, et al. Migration and health: A retrospective study about the prevalence of HBV, HIV, HCV, tuberculosis and syphilis infections amongst newly arrived migrants screened at the Infectious Diseases Unit of Modena, Italy. *J Infect Public Health.* 2019 Mar - Apr 2019;12(2):200-204. doi:10.1016/j.jiph.2018.10.004
76. Tafuri S, Prato R, Martinelli D, et al. Prevalence of Hepatitis B, C, HIV and syphilis markers among refugees in Bari, Italy. *BMC Infect Dis.* Jul 2010;10:213. doi:10.1186/1471-2334-10-213
77. Fiore V, De Matteis G, Ranieri R, et al. HCV testing and treatment initiation in an Italian prison setting: A step-by-step model to micro-eliminate hepatitis C. *Int J Drug Policy.* Dec 2020;90:103055. doi:10.1016/j.drugpo.2020.103055
78. Prestileo T, Orlando G, Di Lorenzo F, et al. [Sexually transmitted infections in a cohort of female sex workers in Palermo]. *Recenti Prog Med.* Dec 2013;104(12):615-8. doi:10.1701/1373.15262
79. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* Mar 02 2004;140(5):346-55. doi:10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010
80. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* Sep 26 2002;347(13):975-82. doi:10.1056/NEJMoa020047
81. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* Mar 31 2011;364(13):1195-206. doi:10.1056/NEJMoa1010494
82. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology.* Jun 2014;146(7):1669-79.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.051
83. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol.* Aug 2014;61(2):219-27. doi:10.1016/j.jhep.2014.04.004
84. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* Apr 24 2014;370(17):1594-603. doi:10.1056/NEJMoa1315722
85. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* May 22 2014;370(21):1983-92. doi:10.1056/NEJMoa1402338
86. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* May 22 2014;370(21):1973-82. doi:10.1056/NEJMoa1402869
87. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* Apr 24 2014;370(17):1604-14. doi:10.1056/NEJMoa1401561
88. Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature.* May 06 2010;465(7294):96-100. doi:10.1038/nature08960
89. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* Jan 16 2014;370(3):211-21. doi:10.1056/NEJMoa1306218
90. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* May 15 2014;370(20):1889-98. doi:10.1056/NEJMoa1402454
91. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* Apr 17 2014;370(16):1483-93. doi:10.1056/NEJMoa1316366
92. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology.* Jul 2015;62(1):79-86. doi:10.1002/hep.27826
93. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 08 15 2013;369(7):678-9. doi:10.1056/NEJMc1307641
94. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* May 16 2013;368(20):1867-77. doi:10.1056/NEJMoa1214854
95. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* May 22 2014;370(21):1993-2001. doi:10.1056/NEJMoa1316145
96. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Chair: CPGP, representative: EGB, members: P. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 11 2020;73(5):1170-1218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018
97. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 02 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
98. Viruses CSGotICoTo. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 04 2020;5(4):536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z

99. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 04 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
100. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. Feb 2020;doi:10.1001/jama.2020.2565
101. 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*. 07 2018;53:79-84. doi:10.1016/j.ejim.2018.02.015
102. Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. *Int J Infect Dis*. Feb 2012;16(2):e82-8. doi:10.1016/j.ijid.2011.10.009
103. Mele A, Tosti ME, Mariano A, et al. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis*. Mar 2008;46(6):868-75. doi:10.1086/528687
104. Page K, Yu M, Cohen J, Evans J, Shumway M, Riley ED. HCV screening in a cohort of HIV infected and uninfected homeless and marginally housed women in San Francisco, California. *BMC Public Health*. 02 2017;17(1):171. doi:10.1186/s12889-017-4102-5
105. van Laere IR, de Wit MA, Klazinga NS. Pathways into homelessness: recently homeless adults problems and service use before and after becoming homeless in Amsterdam. *BMC Public Health*. Jan 2009;9:3. doi:10.1186/1471-2458-9-3
106. Baggett TP, O'Connell JJ, Singer DE, Rigotti NA. The unmet health care needs of homeless adults: a national study. *Am J Public Health*. Jul 2010;100(7):1326-33. doi:10.2105/AJPH.2009.180109
107. Jenkins M, Parylo C. Evaluation of health services received by homeless families in Leicester. *Community Pract*. Jan 2011;84(1):21-4.
108. Martins DC. Experiences of homeless people in the health care delivery system: a descriptive phenomenological study. *Public Health Nurs*. 2008 Sep-Oct 2008;25(5):420-30. doi:10.1111/j.1525-1446.2008.00726.x
109. Fuster D, Gelberg L. Community Screening, Identification, and Referral to Primary Care, for Hepatitis C, B, and HIV Among Homeless Persons in Los Angeles. *J Community Health*. 12 2019;44(6):1044-1054. doi:10.1007/s10900-019-00679-w
110. Masson CL, Fokuo JK, Anderson A, et al. Clients' perceptions of barriers and facilitators to implementing hepatitis C virus care in homeless shelters. *BMC Infect Dis*. May 2020;20(1):386. doi:10.1186/s12879-020-05103-6
111. Villa S, Jaramillo E, Mangioni D, Bandera A, Gori A, Raviglione MC. Stigma at the time of the COVID-19 pandemic. *Clin Microbiol Infect*. Nov 2020;26(11):1450-1452. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.001