

## Trattamento del tossicodipendente con epatite cronica da virus C: descrizione di un modello di gestione integrata fra il medico specialista del Ser.T (tossicologo) e l'epatologo ospedaliero.

### *Treatment of HCV+ IDUs: successful cooperation between the toxicologist and the hepatologist*

LAURA SUARDI<sup>1</sup>, CHIARA FERRARA<sup>2</sup>, NOVELLA GHEZZO<sup>3</sup>, MAURO CIBIN<sup>4</sup>, RENATO MARIN<sup>5</sup>, GIUSEPPE MARIN<sup>6</sup>

<sup>1</sup> *Dirigente Medico Dipartimento Dipendenze Asl 13, Dolo-Mirano, via Arino, 4-30031 Dolo (Ve), tel. 041/5133238, 041/5102307, Fax: 041/5102516, e-mail: alcdolo1@virgilio.it*

<sup>2</sup> *Dirigente Medico dell'Unità Operativa di Medicina Asl 13, Dolo-Mirano, riviera XXIX Aprile, 30031 Dolo (Ve), tel.:041/5133254, fax: 041/5133279, e-mail: ferrarachiara@libero.it*

<sup>3</sup> *Medico tossicologo consulente Dipartimento Dipendenze Asl 13, Dolo-Mirano*

<sup>4</sup> *Coordinatore Dipartimento Dipendenze Asl 13, Dolo-Mirano*

<sup>5</sup> *Dirigente Medico dell'Unità Operativa di Medicina Asl 13, Dolo-Mirano*

<sup>6</sup> *Dirigente Medico Responsabile dell'Unità Operativa di Medicina Asl 13, Dolo-Mirano*

Il bacino principale di trasmissione del virus C (HCV) è costituito da tossicodipendenti per via endovenosa (IDUs). L'indicazione al trattamento con antivirali di questi pazienti, anche se stabilizzati con terapia sostitutiva, è controversa. Scopo di questo lavoro è valutare se attraverso un modello di gestione integrata tra tossicologo ed epatologo sia possibile l'inserimento di pazienti IDUs HCV positivi in un programma di trattamento antivirale.

Sono stati valutati 248 pazienti IDUs HCV positivi in trattamento presso il SerT di Dolo.

Sono stati considerati eleggibili al trattamento antivirale i pazienti astinenti dall'uso di sostanze da almeno sei mesi, con transaminasi elevate, senza problemi legati all'uso di alcol, HIV negativi e privi di disturbi mentali in asse I, tali da compromettere la compliance al trattamento (gruppo A = 97). Non sono stati considerati eleggibili al trattamento antivirale 151 pazienti (gruppo B).

I pazienti del gruppo A, rispetto a quelli del gruppo B, presentavano maggiore stabilità lavorativa ed affettiva ed erano in trattamento con metadone in maniera statisticamente significativa.

La terapia antivirale è stata iniziata in 48 pazienti e terminata con successo in 41 (88,8%).

La ottima compliance alla terapia antivirale e la bassa percentuale di ricadute mostrano che i tossicodipendenti possono essere efficacemente inseriti in un protocollo di terapia antivirale.

L'assunzione di sostitutivi non solo non costituisce una controindicazione, ma sembra essere un fattore favorente l'arruolamento in terapia antivirale.

Parole chiave: Tossicodipendenza per via endovenosa, Epatite C, Compliance, Trattamento antivirale, Gestione integrata.

#### **Abstract**

*Injecting drug users (IDUs) represent the largest reservoir for the transmission of hepatitis C virus. This study evaluates the feasibility and the effectiveness of the antiviral therapy in HCV positive IDUs.*

*Success of treatment of IDUs can be undermined by different problems, such as reduced compliance, the possibility of re-infection, the co-morbidity with psychiatric disorders and the problematic use of alcohol.*

*However, this article aims to show that these patients can be good candidates for antiviral treatment, particularly if they are selected and followed up by both the toxicologist and the hepatologist.*

*248 HCV positive IDU patients of the Ser. T. (Public Service for drug addiction) were evaluated for antiviral treatment.*

*Patients who were selected for antiviral therapy, were abstinent from their main addictive substances and alcohol for at least six months, presented high transaminases, did not suffer severe depression or other psychiatric disorders and did not have HIV infection (Group A=97). 151 patients were excluded from treatment (Group B).*

*Most of the patients who belonged to Group A had an occupation and a stable affective relationship. They were treated in most of the cases with methadone maintenance therapy.*

*48 patients started the antiviral therapy and 41 patients completed it with success (88,8%). The excellent compliance, the low percentage of relapse into drug addiction and the effectiveness of the antiviral therapy made the HCV positive IDUs good candidates to the treatment. The treatment with methadone maintenance was a favourable factor for the maintenance and compliance of this therapy.*

*Keywords: Intravenous drug users, Hepatitis C virus, Chronic hepatopathy, Compliance, Antiviral treatment, Cooperation between toxicologist and hepatologist.*

## Introduzione

Si stima che siano circa 5 milioni i portatori cronici di HCV nell'Europa Occidentale (1, 3, 4, 5, 6, 7) e 4 milioni in USA (2). Il bacino principale per la trasmissione di questo virus è rappresentato soprattutto da tossicodipendenti per via endovenosa. Infatti, è riconosciuto che l'uso di sostanze per via endovenosa è il principale fattore di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HCV (8, 9), con una prevalenza media degli anticorpi anti-HCV tra gli IDUs del 79% in USA (2) e dell'80% nell'Europa Occidentale (10, 11, 12, 13).

La storia naturale dell'epatopatia da HCV prevede l'evoluzione ad epatite cronica nell'80-85% dei casi ed a cirrosi nell'8-25% in un arco di tempo variabile fra 10 e 20 anni (14), con un rischio di carcinoma epatocellulare di circa 1.5% annuo (15, 16). In Italia l'infezione da HCV è la principale causa di epatite cronica (3, 5) e quest'ultima è negli USA la prima causa di cirrosi che porta al trapianto di fegato (17).

I tossicodipendenti presentano diversi fattori prognostici negativi per quanto riguarda la riuscita di un eventuale trattamento antivirale che giustificano i motivi di prudenza-perplessità nel trattarli (18).

In particolare, gli IDUs presentano una elevata comorbilità psichiatrica, e la terapia con IFN-ribavirina può presentare effetti avversi psichiatrici, inoltre, non bisogna sottovalutare l'entità dell'abuso di alcol, in quanto può interferire sia con la compliance sia con l'efficacia del trattamento stesso. Infine un'elevata percentuale di IDUs ricadono nella tossicodipendenza con possibilità di reinfezione che vanifica il risultato di una risposta virologica sostenuta (19, 20). Attualmente c'è una sempre maggior attenzione rivolta al trattamento dell'epatite C nei tossicodipendenti anche in terapia sostitutiva (21). Trattare questo tipo di pazienti presenta alcuni vantaggi non trascurabili, quali il contenimento del bacino di diffusione del virus C (22) e la riduzione della percentuale di complicanze dovute all'evoluzione della malattia da HCV (18). Scopo di questo lavoro è valutare se attraverso il modello di gestione integrata tra medico del Ser. T. ed epatologo, sia possibile l'inserimento dei pazienti IDUs HCV+ in un protocollo di trattamento IFN-ribavirina.

## Materiale e Metodi

### Selezione dei pazienti

Sono stati valutati i pazienti IDUs HCV+ afferiti al Ser. T. di Dolo (VE) da gennaio 1999 ad Ottobre 2005. Al momento del primo contatto con il Ser.T. ciascun paziente veniva intervistato riguardo le caratteristiche socio-demografiche, l'anamnesi tossicologica e sottoposto agli esami ematochimici di routine. Tutti i dati raccolti venivano riportati in un database.

### Descrizione del modello di gestione integrata tra Ser.T. e U.O. Medicina

SER. T.

I pazienti giungono al Ser. T. attraverso le seguenti modalità:

- invio del medico di base;
- invio d'ufficio della prefettura, come previsto dagli articoli 121 o 75;
- i familiari accompagnano e talvolta "forzano" il paziente;
- il paziente si presenta autonomamente;
- invio post ricovero nell'U.O.M. per epatite acuta.

L'accoglienza al Ser.T. prevede inizialmente un colloquio informativo con l'infermiere, il quale fissa l'appuntamento per una prima valutazione che comprende:

- Esami bioumorali: emocromo con formula, indici di funzionalità epatica e renale, glicemia, esame urine completo; markers infettivologici per HBV, HCV, HIV, VDRL, TPHA; esame urine tossicologico per le principali sostanze d'abuso: oppiacei, cocaina, alcol, amfetamine, cannabinoidi;
- Colloquio con psicologo e assistente sociale;
- Colloquio e prima visita medica.

Il medico, l'assistente sociale e lo psicologo stabiliscono il programma terapeutico che prevede un trattamento farmacologico e/o un percorso psico-riabilitativo.

Il trattamento farmacologico può articolarsi nelle seguenti possibilità a seconda delle esigenze del paziente:

- Terapia antiastinenziale
- Terapia sostitutiva;
- Terapia con antagonisti ;
- Terapia psicofarmacologica.

Il percorso psico-riabilitativo prevede 3 colloqui successivi con lo psicologo e l'assistente sociale che valutano l'utilità di intraprendere un trattamento psico-terapeutico individuale o gruppale, e/o un percorso di counseling motivazionale (23,24), e/o dei colloqui di sostegno sociale, e/o gruppi di autoaiuto. Successivamente vengono valutate le indicazioni cliniche per l'invio in Comunità Terapeutica Residenziale.

Tutti i pazienti seguiti in un programma eseguono un monitoraggio urinario a frequenza settimanale.

Dopo la prima valutazione viene programmata una seconda visita medica di controllo, effettuata in genere a circa 15 giorni dalla prima, durante la quale vengono comunicati al paziente gli esiti degli esami bioumorali e la positività per l'HCV-RNA.

Il medico del SerT informa il paziente sulla storia naturale dell'infezione da HCV, sulle modalità di trasmissione di tale virus, sui comportamenti a rischio, sulle precauzioni da adottare nella vita familiare. Inoltre vengono effettuati un colloquio con i familiari ed il controllo negli stessi dei markers virologici.

Dopo questa seconda visita vengono programmati controlli successivi in genere a cadenza mensile, nel corso dei quali il medico valuta la stabilizzazione clinica della tossicodipendenza e la motivazione ad un trat-

tamento antivirale. Se il paziente risulta stabilizzato e motivato, viene proposto per la valutazione epatologica.

La prima valutazione epatologica viene effettuata presso il Ser. T. dal tossicologo e dal gastroenterologo inizialmente sulla cartella clinica del paziente. Vengono discussi la stabilizzazione clinica rispetto all'astensione dall'uso di sostanze, gli esami ematochimici, la presenza di controindicazioni assolute.

I pazienti che presentano un'astinenza dall'uso di alcol e dalle principali sostanze d'abuso da meno di 6 mesi vengono seguiti dal tossicologo in un percorso motivazionale rivolto al conseguimento dell'astensione dall'uso di sostanze e vengono rivalutati dopo circa 1 anno per l'eventuale inserimento nel protocollo.

I pazienti con transaminasi nella norma vengono monitorati attraverso il dosaggio degli indici di funzionalità epatica ogni 2-3 mesi. Solo pazienti con lunga storia di malattia epatica e transaminasi normali, vengono proposti per la biopsia.

Non costituisce controindicazione alla terapia antivirale il trattamento con:

1. sostitutivi (metadone, buprenorfina)
2. antagonisti degli oppiacei
3. terapia psicofarmacologica, con l'esclusione dei neurolettici
4. disulfiram o GHB.

Costituiscono controindicazioni assolute alla terapia antivirale: la patologia psichiatrica (in Asse I del DSM IV), l'infezione da HIV e/o da HBV e la cirrosi scompensata.

I pazienti con tali controindicazioni vengono seguiti con il monitoraggio bioumorale e periodici controlli gastroenterologici ed ecografici.

Il tossicodipendente HCV positivo con transaminasi significativamente alterate (o con lunga storia di malattia epatica), astinente dalle principali sostanze d'abuso da almeno 6 mesi ed esente dalle controindicazioni assolute, viene convocato presso l'ambulatorio del Ser. T. per una seconda valutazione contemporanea da parte del tossicologo e dell'epatologo.

Nel corso di questa visita vengono saggiate la consapevolezza della gravità della propria malattia epatica e la reale motivazione al trattamento con IFN-ribavirina. Viene proposta la biopsia epatica e ne vengono spiegate le modalità di esecuzione, i vantaggi e i rischi. Vengono comunicati modalità, durata ed effetti collaterali del trattamento.

Se il paziente viene ritenuto idoneo, viene convocato presso l'U.O.M. per essere sottoposto a biopsia epatica in regime di Day-Hospital.

U. O. MEDICINA

Durante il Day-Hospital vengono eseguiti i seguenti esami bioumorali: routine internistica, marcatori virali (marcatori epatite B, anti-HCV, HCV-RNA quantitativo e qualitativo), ferritina, sideremia, transferrina, ceruloplasmina, cupremia, alfa-1 antitripsina, Ac anti-nucleo, anti-mitocondrio, anti-tiroide, anti-tireoglobulina, anti-muscolo liscio, LKM, T3, T4, TSH.

Il paziente viene sottoposto a preliminare ecografia epatica. Si procede poi a biopsia ecoguidata. Il frustolo prelevato viene inviato al Servizio di Anatomia Patologica per l'esame istologico.

Presa visione dei referti degli esami bioumorali e dell'esame istologico si compila la lettera di dimissione (una copia per il medico Ser.T., una per il Medico di base, una per il paziente), nella quale viene programmato l'appuntamento per l'inizio del trattamento antivirale presso gli ambulatori di Gastroenterologia dell'U.O.M.

La prima somministrazione di IFN viene effettuata dal personale sanitario dell'U.O.M., e ciò allo scopo sia di valutare la comparsa di eventuali effetti collaterali, sia di insegnare al paziente le modalità di somministrazione del farmaco stesso. Fino al 2001 tutti i pazienti sono stati trattati con interferone alfa-2a (6 MU sottocute x 3/settimana) in monoterapia o in associazione alla ribavirina (1.000 o 1.200 mg al giorno a seconda del peso corporeo) per 24 o 48 settimane. A partire dal 2001 è stato somministrato interferone peghilato (1.5 ugr/Kg sottocute x 1/settimana) in associazione alla ribavirina (1.000 o 1.200 mg al giorno a seconda del peso corporeo) per 24 o 48 settimane. I pazienti con genotipo 1 o 4 venivano trattati per 48 settimane ed i pazienti con genotipo 2 o 3 per 24 settimane, in accordo con le linee guida EASL. Per i primi due mesi vengono effettuati controlli ambulatoriali ogni due settimane con esami bioumorali; se la terapia viene ben tollerata sia sul piano clinico che bioumorale, i successivi controlli ambulatoriali vengono effettuati con cadenza mensile fino alla fine della terapia.

Durante il trattamento antivirale, i pazienti continuano ad effettuare controlli medici ambulatoriali al Ser.T., in media una volta al mese e continuano il monitoraggio urinario settimanale e l'eventuale terapia farmacologica.

Lo specialista del Ser. T. valuta anche l'insorgenza di disturbi dell'umore provvedendo ad instaurare la terapia specifica sia farmacologica sia psicologica.

In caso di recidiva della tossicodipendenza, vengono presi provvedimenti farmacologici (ad esempio, aumentando il dosaggio dei sostitutivi) e di sostegno psicologico. Viene valutata collegialmente la necessità di sospensione del trattamento con antivirali, se si ritiene il paziente non compliant.

#### *Elaborazione statistica*

L'elaborazione dei dati è stata eseguita grazie al software NPC Test® (versione 2.0) realizzato da Metodologica srl. Il metodo utilizzato dal programma per effettuare la verifica di ipotesi fa riferimento al gruppo di ricerca del prof. Pesarin dell'Università di Padova: la verifica di ipotesi univariate viene eseguita mediante tests di permutazione che sono validi anche in presenza di dati mancanti (Dalla Valle F.: "Dati mancanti e verifica di ipotesi multivariate: soluzioni a confronto." Tesi di laurea, Facoltà di Scienze Statistiche Demografiche ed

Attuariali, Università di Padova, 1994), per distribuzioni non gaussiane, e in caso di numerosità limitata. Sono state utilizzate quindi le seguenti statistiche:

- t di student per variabili numeriche e binarie
- chi quadrato per variabili binarie e categoriali nominali
- differenza tra le 2 medie per variabili numeriche e binarie
- Anderson-Darling per variabili categoriali ordinali.

La verifica di ipotesi multivariate, anche in presenza di dati mancanti, è stata eseguita mediante combinazione non parametrica di test dipendenti usando come statistica di combinazione il test di Fisher. La significatività statistica delle ipotesi univariate e delle ipotesi multivariate è stata considerata presente per valori di p inferiori a 0.05 (alfa=1%).

**Risultati**

Dal 1999 al 2005 si sono rivolti al SerT 248 pazienti tossicodipendenti HCV-RNA+ (56,10%) su un totale di 442 pazienti, (maschi 315, femmine 127) di cui 229 maschi (92,34%) e 19 (7,66%) femmine. L'età media è di 32,98 anni (range 18-54).

Attraverso il modello di gestione integrata medico tossicologo Ser.T.-epatologo, è stato identificato un gruppo di 97 pazienti eleggibile per la terapia antivirale (gruppo A); i rimanenti 151 pazienti (gruppo B) non sono risultati eleggibili.

*Gruppo A*

Tale gruppo comprende pazienti astinenti dall'uso di sostanze stupefacenti per un periodo di tempo maggiore o uguale a 6 mesi. Le caratteristiche socio-demografiche di questo gruppo sono elencate nella Tabella 1. L'età media del primo contatto con l'eroina è 19.23 anni (range 14-26), mentre l'età media dell'inizio dell'uso di altre sostanze, di cui la più frequente è la cannabis, è 16.35 anni (range13-21). In media gli anni di tossicodipendenza a carico di tale campione sono di 7.92 (range 0,5-29). L'abuso attuale di alcol è presente in 8/97 (8.25%), mentre la dipendenza attuale in 2/97 (2.06%). Il 68,03% non presenta comorbilità psichiatrica (Tabella 2).

Su 80 pazienti (escludendone 17 per motivi elencati nella Tabella 3), 58 (72.50%) sono in trattamento farmacologico (vedi Tabella 3). 52/97 sono stati seguiti solamente con un monitoraggio bioumorale perchè presentavano transaminasi normali o perchè avevano un uso problematico di alcol pur essendo astinenti da sostanze.

Da gennaio 1999 ad ottobre 2005, 45/97 pazienti sono stati sottoposti a trattamento antivirale, in particolare 26 pazienti per 12 mesi e 19 pazienti per 6 mesi.

3/45 hanno interrotto il trattamento con un risultato del 93.3% di pazienti complianti. Tutti i 45 pazienti trattati si sono presentati puntualmente agli appunta-

**Tabella 1.** Caratteristiche socio-demografiche dei pazienti del Gruppo A

	Numero pazienti	%
<b>SESSO</b>		
Maschi	91	93,81
Femmine	6	6,19
ETÀ MEDIA ± DS	32,52 ± 6,68	Range 21-48
<b>SCOLARITÀ</b>		
Elementare	8	8,25
Media inferiore	70	72,16
Istituto professionale	6	6,19
Media superiore	7	7,21
Dati mancanti	6	6,19
<b>OCCUPAZIONE</b>		
Stabile	80	82,48
Non stabile	2	2,06
Senza occupazione	11	11,34
Studenti	3	3,09
Dati mancanti	1	1,03
<b>RELAZIONE AFFETTIVA</b>		
Sì	36	37,12
No	57	58,76
Dati mancanti	4	4,12
<b>FIGLI</b>		
Sì	19	19,59
No	74	76,29
Dati mancanti	4	4,12

**Tabella 2.** Distribuzione dell'uso problematico di alcol e delle patologie psichiatriche nei pazienti del Gruppo A

	Numero pazienti	%
<b>ALCOL</b>		
Abuso	8	8,25
Abuso pregresso	16	16,49
Dipendenza	2	2,06
Dipendenza pregressa	5	5,16
Uso non problematico	65	67,01
Dati mancanti	1	1,03
Totale	97	100
<b>PATOLOGIE PSICHIATRICHE</b>		
Disturbo di personalità	13	13,40
Depressione	6	6,19
Ansia	5	5,16
Attacchi di panico	1	1,03
Non portatori di patologia psichiatrica	66	68,03
Dati mancanti	6	6,19
Totale	97	100

**Tabella 3.** Trattamento farmacologico tossicologico dei pazienti del Gruppo A

TRATTAMENTO	Numero pazienti	%
Metadone	51	63,75
Buprenorfina	4	5,00
Naltrexone	1	1,25
Alcover	1	1,25
Disulfiram	1	1,25
Nessun programma farmacologico	11	13,75
Monitoraggio urinario	8	10,00
Comunità Terapeutica	3	3,75
Totale	80	100

N.B. I rimanenti 17 pazienti non sono stati inclusi nella tabella perché trasferiti (2), drop-out (8), dimessi (7).

menti ambulatoriali (compliance 100%). 26 pazienti hanno presentato una risposta sostenuta alla terapia con IFN-ribavirina. Quattro pazienti sono ricaduti nell'uso di eroina (8.8%) e 5 nell'uso di cocaina (11.2%).

#### Gruppo B

Il gruppo B è costituito da 151 pazienti non proponibili per la terapia antivirale per le ragioni: elencate nella Tabella 4.

Le caratteristiche socio-demografiche di questo gruppo sono elencate in Tabella 5.

L'età media del primo contatto con l'eroina è di 19.76 anni (range 14-28), mentre l'età media dell'inizio dell'uso di altre sostanze, di cui la più frequente è la cocaina, è di 16.73 anni (range 13-25). L'abuso e la dipendenza attuale di alcol e la comorbilità psichiatrica (di cui il disturbo più frequente è il disturbo di personalità) sono elencati in Tabella 6.

**Tabella 4.** Composizione dei pazienti del Gruppo B

	Numero pazienti	%
CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO		
Patologia psichiatrica	13	8,61
Tossicodipendenza attiva	12	7,95
Potus	15	9,93
Assenza di motivazione	6	3,97
IMPEDIMENTI DI ALTRO GENERE		
In comunità terapeutica	39	25,83
In carcere	2	1,32
HIV positivi	3	1,99
Trasferiti	9	5,96
Dimessi	8	5,30
Drop-out	39	25,83
Deceduti	5	3,31
TOTALE	151	100

**Tabella 5.** Caratteristiche socio-demografiche dei pazienti del Gruppo B

	Numero pazienti	%
SESSO		
Maschi	138	91,39
Femmine	13	8,61
Totale	151	100
ETÀ MEDIA ± DS	33,28 ± 6,72	Range 18-52
SCOLARITÀ		
Elementare	12	7,95
Media inferiore	107	70,86
Istituto professionale	4	2,65
Media superiore	15	9,93
Dati mancanti	13	8,61
OCCUPAZIONE		
Stabile	81	53,64
Non stabile	12	7,95
Senza occupazione	34	22,52
Studenti	2	1,32
Pensionati	1	0,66
Dati mancanti	21	13,91
RELAZIONE AFFETTIVA		
Sì	26	17,22
No	110	72,85
Dati mancanti	15	9,93
FIGLI		
Sì	17	11,26
No	82	54,30
Dati mancanti	52	34,44

**Tabella 6.** Distribuzione dell'uso problematico di alcol e delle patologie psichiatriche nei pazienti del Gruppo B

	Numero pazienti	%
ALCOL		
Abuso	43	28,48
Abuso pregresso	2	1,33
Dipendenza	15	9,93
Dipendenza pregressa	0	0
Uso non problematico	72	47,68
Dati mancanti	19	12,58
Totale	151	100
PATOLOGIE PSICHIATRICHE		
Disturbo di personalità	29	19,21
Depressione	5	3,31
Psicosi	13	8,61
Non portatori di patologia psichiatrica	62	41,06
Dati mancanti	42	27,81
Totale	151	100

Su 88 pazienti (escludendone 63 per motivi elencati alla Tabella 7), 35 (39.77%) sono in trattamento farmacologico, 8 sono in monitoraggio urinario (9,09%), 39 sono in comunità (44,32%), 6 non sono sottoposti ad alcun programma farmacologico (6,82%) (vedi Tabella 7).

#### Gruppo A verso Gruppo B

Non vi è differenza statisticamente significativa fra i due gruppi per quanto riguarda l'età ( $p=0.38$ , il sesso ( $p=0.63$ ), l'età del primo contatto con eroina ( $p=0.30$ ) e con altre sostanze ( $p=0.59$ ), gli anni di tossicodipendenza ( $p=0.81$ ) e la presenza di figli ( $p=0.27$ ), mentre la differenza è statisticamente significativa se si considerano l'occupazione ( $p=0,00025$ ) e la relazione affettiva ( $p=0,00075$ ).

Nel gruppo A la percentuale di pazienti in trattamento farmacologico sostitutivo è maggiore (72.5%) rispetto a quella di pazienti in terapia nel gruppo B (39.77%) ( $p=0.00009$ ); in entrambi i gruppi il farmaco più usato è il metadone.

#### Discussione

A partire dal 1999 presso l'ASL di Dolo è stato sviluppato un modello di gestione integrata degli

IDUs affetti da epatite cronica HCV correlata, che prevede la presa in carico di questi pazienti da parte del medico del Ser. T. e del gastroenterologo collegialmente. Inizialmente il tossicologo cerca di rendere il paziente IDUs HCV+ astinente dall'uso di stupefacenti e di alcol; in un secondo momento, se tale obiettivo viene raggiunto, il tossicologo ed il gastroenterologo, attraverso un percorso collegiale di colloqui e di controlli clinici, sensibilizzano il paziente nei confronti della propria malattia epatica da virus C e gli prospettano la necessità di una terapia antivirale con interferone e ribavirina. Solo il paziente astinente dalle principali sostanze d'abuso da almeno sei mesi, con una forte motivazione ad intraprendere la terapia antivirale e privo di patologie organiche maggiori viene sottoposto a tale trattamento. Tale gestione congiunta permette di iniziare precocemente la terapia antivirale, di monitorare la compliance e di rilevare e trattare un'eventuale ricaduta nell'uso di sostanze. Dei 442 pazienti afferiti al Ser.T dal 1999 al 2004, 248, pari al 56.10% presentava infezione da virus C. Nell'ambito di questa popolazione sono stati identificati 97 pazienti (gruppo A), astinenti da almeno sei mesi dalle principali sostanze d'abuso e privi di patologie organiche maggiori, come possibili candidati alla terapia antivirale. I rimanenti 151 pazienti sono stati giudicati non idonei alla terapia antivirale (gruppo B). Questi due gruppi non si differenziavano per quanto riguarda età, sesso, età del primo contatto con eroina ed altre sostanze, anni di tossicodipendenza, scolarità e figli. Nel gruppo A il numero di pazienti in condizioni sociali migliori (occupazione e relazione affettiva stabile) è significativamente maggiore rispetto

**Tabella 7.** Trattamento farmacologico tossicologico dei pazienti del Gruppo B

TRATTAMENTO	Numero pazienti	%
Metadone	32	36,36
Buprenorfina	1	1,14
Naltrexone	1	1,14
Alcover	1	1,14
Nessun programma farmacologico	6	6,82
Monitoraggio urinario	8	9,09
Comunità terapeutica	39	44,31
Totale	88	100

N.B. I rimanenti 63 pazienti non sono stati inclusi nella tabella perché in carcere (2), trasferiti (9), drop-out (39), dimessi (8), deceduti (5)

ai pazienti del gruppo B, ad indicare che la presenza di una strutturazione sociale riveste un ruolo di primaria importanza nella stabilizzazione del tossicodipendente. Altro parametro importante che distingue i due gruppi è il trattamento farmacologico sostitutivo, che è significativamente più assunto dai pazienti del gruppo A. La terapia di mantenimento con metadone stabilizza il tossicodipendente da un punto di vista della dipendenza da sostanze e gli consente di mantenere un'attività lavorativa e di avere una discreta autonomia rispetto alla famiglia d'origine con possibilità di formare a sua volta un nuovo nucleo familiare (25). La terapia sostitutiva, migliorando lo status tossicologico del paziente IDUs e facilitandone l'integrazione nel tessuto sociale, lo rende maggiormente idoneo ad un tipo di trattamento medico lungo ed impegnativo, quale la terapia con IFN-ribavirina. Pertanto, mentre in passato la terapia con sostitutivi era considerata un criterio di esclusione per gli IDUs HCV positivi dal trattamento antivirale, i nostri dati supportano l'ipotesi che sia possibile trattare tali pazienti, soprattutto se in trattamento con metadone.

Dal gruppo A sono stati esclusi i pazienti con transaminasi persistentemente normali e quelli con problemi legati all'alcol, inseriti comunque in un programma di controlli clinici sia da parte del gastroenterologo che del tossicologo. Pertanto 45 pazienti sono stati sottoposti a terapia antivirale.

Solo il 9% dei pazienti sottoposti a terapia antivirale ha interrotto il trattamento per non compliance; in nessun caso l'interruzione era dovuta ad una ripresa dell'uso di alcol e delle altre sostanze d'abuso. Tutti i pazienti hanno rispettato gli appuntamenti ambulatoriali. La buona compliance rappresenta a nostro avviso l'effetto di un corretto trattamento del tossicodipendente HCV+, che, se gestito con competenza, è in grado di comportarsi come qualsiasi tipo di paziente (26, 27).

Circa il 20% degli IDUs HCV+ ha ripreso la tossicodipendenza dopo la fine della terapia antivirale, metà circa per l'uso di eroina e l'altra metà per l'uso di co-

caina. In letteratura le percentuali di ripresa della tossicodipendenza in pazienti IDUs in trattamento antivirale sono significativamente più elevate e variano dal 33% all'80% (28-32). La buona compliance degli IDUs HCV positivi al trattamento antivirale e la contenuta percentuale di ripresa della tossicodipendenza, sono da ricercarsi nel lavoro di stretta collaborazione fra gastroenterologo e medico Ser.T. A nostro avviso, tali pazienti dovrebbero essere trattati solo nell'ambito di un protocollo di stretta collaborazione fra tossicologo e gastroenterologo, che permette di individuare il paziente eleggibile al trattamento antivirale e di utilizzare in maniera razionale le risorse economiche. Il trattamento degli IDUs è indispensabile allo scopo di limitare la diffusione del virus C e di ridurre il numero di pazienti con epatopatia avanzata e/ o scompensata, in un futuro prossimo.

## Bibliografia

- 1) EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris. 26-27 February 1999 Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl. 1): 3-8.
- 2) Alter MJ. Hepatitis C virus infection in the United States. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl. 1): 80-83.
- 3) Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-1449.
- 4) Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos Study. *Gut* 1999; 44: 874-880.
- 5) Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997; 26: 1006-1011.
- 6) Comandini UV, Tossini G, Longo MA et al. Sporadic hepatitis C virus infection: a case-control study of transmission routes in a selected hospital sample of the general population in Italy. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 11-15.
- 7) Osella AR, Misciagna G, Leone A et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. *J Hepatol* 1997; 27: 30-35.
- 8) Alter M. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl. 1): 62S-65S.
- 9) Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States *Am J Med* 1999; 107 (6B): 2S-9S.
- 10) Trépo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl. 1): 80-83.
- 11) Kwiatkowski CF, Corsi KF, Booth RE. The association between knowledge of hepatitis C virus status and risk behaviors in injection drug users. *Addiction* 2002; 97: 1289-1294.
- 12) Hagan H. Hepatitis C virus transmission dynamics in injection drug users. *Substance Use and Misuse*, 1998; 33: 1197-1212.
- 13) Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *Canadian Medical Association Journal* 2001, 165: 889-895.
- 14) Seef LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl. 1): 215-285.
- 15) Tremolada F, Casarin C, Tagger A, et al. Antibody to hepatitis C virus in post transfusion hepatitis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 277-281.
- 16) Serfaty L, Aumaire H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcomes of compensated hepatitis C virus related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435-1440.
- 17) Maddrey WC, Lemon SM, Johnson LD. Introduction. *Am J Med* 1999; 107: 18.
- 18) Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction* 2004, 99: 1167-1175.
- 19) Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 2002; 67: 117-123.
- 20) Ho SB, Nguyen H, Tetrack LL, et al. Influence of psychiatric diagnoses on interferon- $\alpha$  treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol* 2001;96 (1): 157-164.
- 21) NIH Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C 2002- June 10-12, 2002; *Hepatology* 2002 Vol. 36, N°5, Suppl.1.
- 22) Memon M.I., Memon M.A. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepatitis* 2002;9: 84-100.
- 23) Miller W, Rollnick S. Il colloquio di motivazione. Tecniche di counseling per problemi di alcol e altre dipendenze. Trento, Edizioni Centro Studi Erickson, 1994.
- 24) Prochaska J.O., Di Clemente C.C. Transtheoretical therapy: toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: theory, research and practice* 1982; 19: 276-288.
- 25) Suardi L. Il metadone nella pratica clinica. In Il trattamento con metadone a cura di Cibin M., Guelfi GP. Franco Angeli Editore, Milano 2004, p. 50-51.
- 26) Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997; 102: 43-49.
- 27) Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000; 117: 542-550
- 28) Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, et al. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5' years follow-up. *Eur Addict Res* 2002; 8: 45-49.
- 29) Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, et al. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34: 118-193.
- 30) Broers B., Giner F., Dumont P., et al. Inpatient opiate detoxification in Geneva: follow-up at 1 and 6 months. *Drug Alcohol Depend* 2000; 58: 85-92.
- 32) Ravndal E., Vaglum P. Psychopathology, Treatment completion and 5 years outcome. A prospective study of drug abusers. *J Subst Abuse Treat* 1998; 15: 135-14.