

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)

OGGETTO: Approvazione del “Programma triennale di intervento per la Prevenzione delle Epatiti Virali (PrEV) nel Lazio” presentato dall’Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma (INMI).

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTA la Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 concernente “Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione”;

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la L.R. 18 febbraio 2002, n.6, concernente "Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale", e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTO il R.R. 6 settembre 2002, n.1, concernente "Regolamento di organizzazione degli Uffici e dei Servizi della Giunta regionale", e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTA la Legge di stabilità regionale 2017 n. 17 del 31 dicembre 2016;

VISTA la Legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante “Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale”;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 concernente il “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell’art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni”;

VISTA la Legge Regionale 16 giugno 1994, n. 18, concernente il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del d.lgs. 502/1992;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013, con la quale il Presidente della Regione Lazio è stato nominato Commissario ad Acta per la realizzazione degli obiettivi di risanamento finanziario previsti nel piano di rientro dai disavanzi regionali nel settore sanitario;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del Lazio n. 723 del 14 dicembre 2015 con la quale è stato conferito al dott. Vincenzo Panella l’incarico di Direttore della Direzione Regionale “Salute e Politiche Sociali”;

~~**VISTO** il “Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018” approvato dalla Conferenza Stato-Regioni con Intesa del 13 novembre 2014 (n. 156/CSR);~~

VISTO il Decreto del Commissario ad acta N. U00017 del 16/01/2015 “Recepimento dell’Intesa, ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, recante approvazione del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, Rep. Atti n.156/CSR del 13 novembre 2014. Preliminare individuazione

IL PRESIDENTE IN QUALITÀ DI COMMISSARIO AD ACTA

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)

dei Programmi regionali e approvazione del "Quadro di contesto" del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018".

VISTO il "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019" approvato dalla Conferenza Stato Regioni con Intesa del 19/01/2017 (n. 10/CSR)";

VISTO il Decreto del Commissario ad acta N. U00089 del 16/03/2017 di "Recepimento dell'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019" (Rep. Atti n. 10/CSR del 19 gennaio 2017);

VISTO il Decreto del Commissario ad acta N. U00540 del 12/11/2015 recante "Adozione del documento - Percorso assistenziale per la gestione dei casi con patologia infettiva primaria o associata a comorbidità ai sensi del DCA U00412/2014";

VISTO il Decreto del Commissario ad acta N. U00452 del 22/09/2015 "Piano Regionale per la Sorveglianza e la Gestione di Emergenze Infettive durante il Giubileo Straordinario 2015 – 2016."

VISTO il Decreto del Commissario ad acta N. U00314 del 07/10/2014 "Approvazione dello schema di Protocollo d'Intesa tra Regione Lazio e Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" (INMI) per la costituzione di un Servizio Regionale per Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle malattie infettive (SERESMI) presso l'INMI";

VISTO il Regolamento Regionale 30 aprile 2014, n. 11 "Trattamento dei dati sensibili e giudiziari di competenza della Giunta regionale, delle aziende Unità Sanitarie Locali, degli enti dipendenti e delle agenzie regionali, delle società e degli altri enti privati a partecipazione regionale, ai sensi degli articoli 20 e 21 del decreto legislativo 30 giugno 2003, n.196 (Codice in materia di protezione dei dati personali)" che definisce le modalità per i trattamenti di dati sensibili e giudiziari previsti dalle leggi vigenti;

VISTO il Decreto del Presidente della Consiglio dei Ministri del 12/01/2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015)";

DATO ATTO che con l'istituzione del SERESMI, di cui al citato DCA N. U00314 del 07/10/2014, l'INMI coordina le attività di sorveglianza e controllo delle malattie infettive nella Regione Lazio;

DATO ATTO che a seguito del citato DCA N. U00452 del 22/09/2015 l'INMI è stato indentificato come centro diagnostico di riferimento per tutte le malattie infettive nella Regione Lazio;

CONSIDERATO che la Regione Lazio, tra i propri compiti istituzionali, ha anche quelli relativi a programmazione, indirizzo, coordinamento e controllo delle Aziende USL nell'ambito delle attività di prevenzione e controllo delle malattie infettive e parassitarie, inclusi i sistemi di sorveglianza delle malattie infettive e delle vaccinazioni e la definizione dei programmi vaccinali;

CONSIDERATO che l'INMI, per la sua significativa presenza a livello nazionale ed internazionale rappresenta un punto di riferimento per tutte le malattie infettive e per la Regione

IL PRESIDENTE IN QUALITÀ DI COMMISSARIO AD ACTA

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)

Lazio, sia in campo assistenziale che nell'ambito della ricerca, coerentemente con la programmazione sanitaria regionale;

RILEVATO, come segnalato dal SERESMI, che dal mese di agosto 2016 si è assistito ad un aumento esponenziale dei casi di epatite acuta A nella regione Lazio e che l'aumento è particolarmente evidente tra soggetti adulti di sesso maschile che vivono nell'area di Roma Capitale;

CONSIDERATO che la migliore prevenzione dell'infezione con epatite A consiste nella vaccinazione dei soggetti a rischio non immuni;

RILEVATO che il "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019" approvato dalla Conferenza Stato Regioni con Intesa del 19/01/2017 (n. 10/CSR) invita le Regioni ad offrire attivamente la vaccinazione per epatite A ai soggetti con comportamenti a rischio non immuni;

RILEVATO che il "Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018" approvato dalla Conferenza Stato Regioni con Intesa del 13 novembre 2014 (n. 156/CSR) indica tra gli obiettivi prioritari del macro-obiettivo 9 di aumentare la copertura vaccinale e l'adesione consapevole nella popolazione generale e in specifici gruppi a rischio per l'epatite B;

CONSIDERATO che l'aumento dei casi di epatite acuta A non è circoscritto alla Regione Lazio ma coinvolge anche altre regioni Italiane ed aree metropolitane di altri Paesi dell'Unione Europea che sono ambite mete turistiche;

CONSIDERATI i rilevanti costi diretti (assistenza ospedaliera) ed indiretti (perdita di capacità lavorativa) dei casi di epatite acuta A;

CONSIDERATO che le forme letali di epatite acuta A sono rare ma pur sempre possibili;

CONSIDERATO che in contesti epidemiologici simili a quello della Regione Lazio un controllo efficace di medio e lungo periodo delle epatiti virali può essere intrapreso al meglio mediante l'ottimizzazione delle strategie per la vaccinazione universale contro l'epatite B, l'offerta mirata della vaccinazione per epatite A ai gruppi di popolazione ad aumentato rischio di infezione e la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici per epatite C;

RILEVATO che, come richiamato dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA PQ/N.16/GC/2015 e AIFA PQ&C N° 35/GC/2015), esistono al momento significative difficoltà di approvvigionamento a livello Europeo per i vaccini contro l'epatite A e preso atto che l'area Politica del farmaco della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali ha già provveduto ad autorizzare l'INMI ad approvvigionarsi del vaccino all'estero;

PRESO ATTO di quanto segnalato dal SERESMI nelle relazioni periodiche sull'andamento dell'Epatite A nella Regione Lazio;

VALUTATO il programma di intervento sanitario di medio periodo per il controllo della diffusione delle epatiti virali acute predisposto dall'INMI alla fine del 2016, con identificazione di percorsi e costi;



IL PRESIDENTE IN QUALITÀ DI COMMISSARIO AD ACTA

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)

VISTI i risultati positivi della fase di fattibilità del predetto programma di intervento, avviata dalla Regione Lazio alla fine del 2016 presso ed in collaborazione con l'INMI, per l'ottimizzazione delle strategie, l'offerta mirata della vaccinazione per epatite A ai gruppi di popolazione ad aumentato rischio di infezione, la vaccinazione universale contro l'epatite B, e la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici per epatite C;

RITENUTO di procedere all'approvazione del "Programma triennale di intervento per la Prevenzione delle Epatiti Virali (PrEV) nel Lazio" predisposto dall'INMI in collaborazione sinergica con la Regione Lazio, al fine di rendere stabili per il prossimo triennio le attività e gli interventi sanitari di medio periodo per il controllo della diffusione delle epatiti virali acute;

RITENUTO pertanto di dare attuazione al citato "Programma triennale di intervento per la Prevenzione delle Epatiti Virali (PrEV) nel Lazio", parte integrante e sostanziale del presente atto, ivi allegato;

RITENUTO che le risorse da utilizzare, ai fini della realizzazione del citato Programma triennale, troveranno copertura nell'ambito delle risorse del Fondo Sanitario Indistinto riconosciute dalla Regione Lazio favore dell'INMI Spallanzani;

DECRETA

Per le motivazioni espresse in premessa che si intendono integralmente richiamate:

- di approvare il "Programma triennale di intervento per la Prevenzione delle Epatiti Virali (PrEV) nel Lazio" predisposto dall'INMI Spallanzani, riportato in allegato, che forma parte integrante e sostanziale del presente atto;
- di stabilire che le risorse da utilizzare, ai fini della realizzazione del citato Programma triennale, troveranno copertura nell'ambito delle risorse del Fondo Sanitario Indistinto riconosciute dalla Regione Lazio a favore dell'INMI Spallanzani;
- di demandare al Direttore della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali tutti gli atti necessari e conseguenti all'attuazione del presente decreto.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul B.U.R.L.

~~Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio nel termine di giorni 60 (sessanta) dalla sua pubblicazione, ovvero, ricorso straordinario al Capo dello Stato entro il termine di giorni 120 (centoventi) dalla sua pubblicazione.~~

Nicola Zingaretti

20 LUG. 2017

roma, li

Programma per la prevenzione delle epatiti virali nel Lazio (PrEV)

Responsabile del progetto: *Simone Lanini*

Supporto alla gestione del flusso dei dati: *Alessandro Agresta*

Responsabile SERESMI: *Paola Scognamiglio*

Direttore dell'UOC di afferenza: *Vincenzo Puro*

Supervisione degli aspetti scientifici: *Giuseppe Ippolito*

Supervisione degli aspetti assistenziali: *Patrizia Magrini*

Responsabilità degli strumenti informatici: *Giuseppe Navanteri e Carlo Bauleo*

Il presente progetto è stato approvato dal Comitato Etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani nel corso della seduta del 16 gennaio 2017 con parere 1/2017.



Sommario

Descrizione e analisi del problema	3
Epatite A: caratteristiche dell'infezione e situazione epidemiologica nel Lazio	3
Epatite B: caratteristiche dell'infezione e situazione epidemiologica nel Lazio.....	4
Epatite C: caratteristiche dell'infezione e situazione epidemiologica nel Lazio.....	5
Congiuntura attuale delle epatiti A nella regione Lazio	6
Soluzioni proposte sulla base delle evidenze	7
Fattibilità/criticità delle soluzioni proposte	7
Allegato 1 Obiettivi e responsabilità del progetto	9
Allegato 2 Piano di valutazione	11
Allegato 3 Cronoprogramma	13
Allegato 4 Piano Finanziario Per Ciascuna Unità' Operativa	14
Allegato 5: Piano Finanziario Generale	15
Bibliografia.....	16



Descrizione e analisi del problema

Le epatiti virali sono la manifestazione clinica dell'infezione da parte di un eterogeneo gruppo di virus che sono quasi esclusivamente trasmessi per contatto interumano diretto o indiretto. I virus più frequentemente causa di queste infezioni sono il virus dell'epatite A (HAV),¹ il virus dell'epatite B (HBV)² ed il virus dell'epatite C (HCV).³ Nel corso degli ultimi 30 anni si è assistito ad una progressiva riduzione dell'incidenza delle epatiti virali nella popolazione dei paesi industrializzati. Questa riduzione è largamente imputabile agli interventi di sanità pubblica mirati alla promozione di:

- A. miglioramento delle condizioni igieniche e dell'impiego di dispositivi medici monouso;
- B. campagne vaccinali;
- C. iniziative per aumentare la consapevolezza del rischio;
- D. percorsi sanitari atti a garantire la massima sicurezza di trasfusioni e trapianti.

Nel complesso, nei paesi industrializzati i tassi di incidenza e prevalenza delle epatiti virali sono generalmente molto bassi e le nuove infezioni sono registrate con maggiore frequenza in alcuni gruppi ad elevato rischio. Studi epidemiologici di popolazione hanno dimostrato che esistono nicchie a elevata endemia nella popolazione di giovani adulti che riconoscono specifiche caratteristiche di fragilità sociale e/o comportamenti.^{1-2,4-5} E' stato inoltre dimostrato che la co-circolazione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è fortemente associata alla facilitazione della trasmissione interumana dei virus epatitici nonché all'aggravamento della prognosi nei soggetti confettati.⁴⁻⁶

Rispetto ad altri paesi a bassa incidenza di infezione, l'Italia presenta caratteristiche peculiari per quanto riguarda l'epidemiologia dei virus epatitici. Similmente ad altri paesi sviluppati l'Italia ha infatti registrato una costante riduzione delle incidenze delle epatiti virali acute,⁷ tuttavia il nostro Paese riconosce ancora aspetti di transizione epidemiologica. In particolare, la prevalenza di infezione cronica da HCV si attesta tra le più elevate dei paesi dell'Europa occidentale,⁴ mentre per quanto riguarda le infezioni da HAV, studi epidemiologici ad ambientali sembrano dimostrare che il nostro Paese riconosca ancora un livello di endemia intermedio,⁸⁻⁹ tanto da indurre l'agenzia governativa degli USA a suggerire la vaccinazione contro HAV per tutti i viaggiatori che si recano in Italia.¹⁰ Per quanto riguarda invece l'HBV, va segnalato come il miglioramento della sicurezza delle procedure assistenziali, lo screening universale delle unità trasfusionali e l'introduzione della vaccinazione obbligatoria nel 1991 possano essere considerati la ragione di uno dei più grandi successi a livello di sanità pubblica condotta nel nostro Paese, che oggi riconosce un'incidenza di nuove infezioni da HBV nei residenti sul territorio nazionale in linea con quello dei paesi più avanzati.¹¹

Epatite A: caratteristiche dell'infezione e situazione epidemiologica nel Lazio

L'epatite A è un'infezione virale causata dall'HAV, la cui trasmissione avviene per via oro-fecale, attraverso contatto interumano diretto o attraverso l'ingestione acqua e cibo contaminati. Il periodo di incubazione varia dai 15 ai 50 giorni (in media 4 settimane) ed il periodo di maggiore infettività si colloca nelle ultime 1-2 settimane precedenti l'esordio dei sintomi. Non sono descritte forme croniche di infezione e le forme a decorso fulminante sono eccezionalmente rare. L'infezione naturale fornisce immunità permanente e può inoltre essere efficacemente prevenuta mediante vaccinazione dei soggetti non immuni.¹²

Nei paesi occidentali, le infezioni da HAV si verificano più frequentemente come epidemie di piccole e medie dimensioni, spesso associate all'ingestione di cibi contaminati e più frequentemente all'interno di comunità chiuse o semi-chiuse, o in individui ad alto rischio di infezione. Sono sempre più frequentemente

descritte epidemie associate ad intercorsi sessuali tra maschi.¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ I casi sporadici di infezione sono invece spesso associati a viaggi in aree ad elevata endemia.¹²

Nel Lazio, nel periodo 1994-2015, si è assistito a un progressivo calo dei nuovi casi di epatite acuta A notificati sia nella popolazione residente, sia in quella non residente che ha ricevuto cure presso le strutture sanitarie del Lazio (Figura 1).

La vaccinazione è attualmente raccomandata per i soggetti ad alto rischio, identificati sulla base di indicazioni cliniche (soggetti con epatopatia cronica e soggetti ricevuti concentrati di fattori della coagulazione), epidemiologiche (bambini da 0 a 6 anni, figli di immigrati, che si recano in Paesi endemici o residenti in aree a rischio endemico), comportamentali (omosessuali maschi e soggetti che fanno uso di droghe) o occupazionali (personale di laboratorio).¹⁸

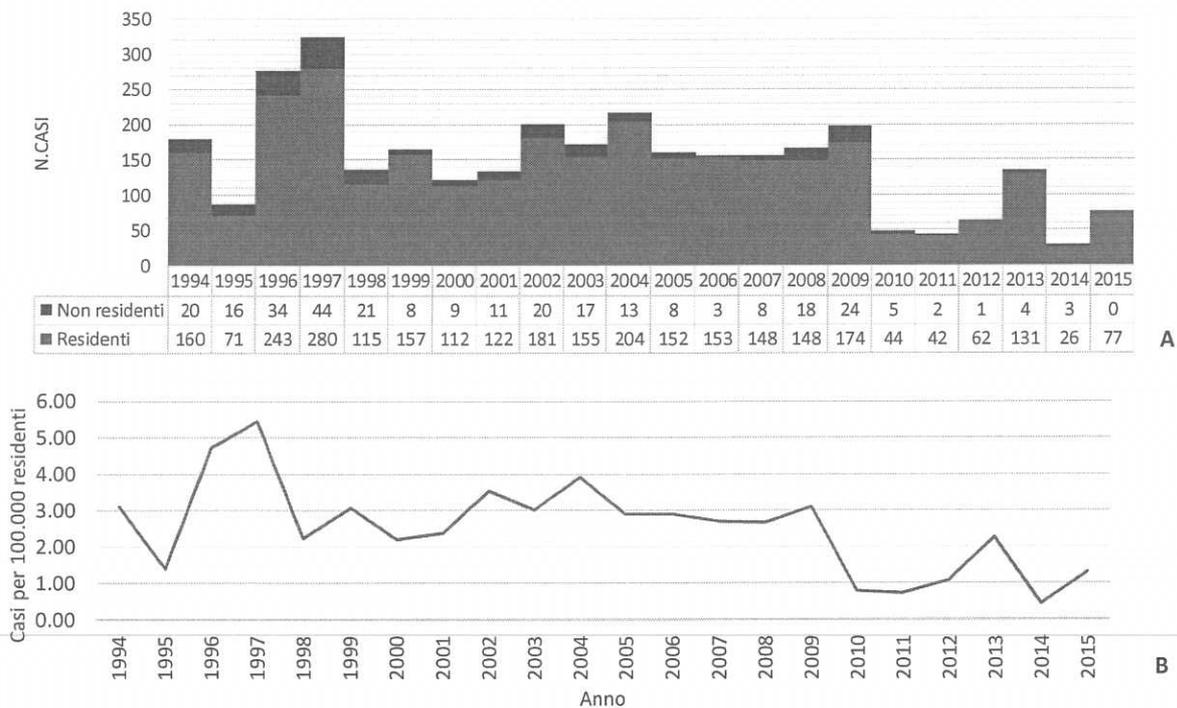


Figura 1. A) Numero dei casi totali di Epatite A acuta diagnosticati nella Regione Lazio nel periodo 1994-2015 sulla base dell'analisi del flusso dati SIMI, suddivisi per popolazione residente e popolazione non residente. B) Incidenza cumulativa su base annuale delle epatiti A acute per 100.000 residenti, calcolata come numero di casi/anno nella popolazione residente diviso il totale della popolazione residente nel Lazio al primo gennaio (stima ISTAT)

Epatite B: caratteristiche dell'infezione e situazione epidemiologica nel Lazio

L'epatite B è un'infezione virale causata dall'HBV, la cui trasmissione avviene per contatto interumano diretto attraverso il sangue o le secrezioni genitali. Il periodo di incubazione varia dai 45 ai 180 giorni (in media 120 giorni). Il quadro clinico è variabile e sono frequenti le forme asintomatiche, specie negli infanti. Il tasso di cronicizzazione è inversamente proporzionale all'età di infezione, essendo massimo in coloro che contraggono l'infezione durante l'infanzia (fino al 90%) e minimo nella popolazione esposta all'infezione in età adulta (meno del 5%).¹⁹ HBV è inoltre una delle cause più importanti di epatite virale a decorso fulminante (circa 1% dei casi). L'infezione cronica è invece associata a patologia epatica terminale che include cirrosi e carcinoma epatico. La risoluzione dell'infezione naturale con la comparsa degli anticorpi anti-HBsAg conferisce immunità permanente mentre la terapia dell'infezione cronica è complessa e spesso

richiede trattamenti che durano per tutta la vita. In Italia, dal 1992 la vaccinazione contro HBV è obbligatoria per i nuovi nati. Attualmente, oltre che per i nuovi nati, la vaccinazione è raccomandata per i soggetti ad alto rischio non precedentemente vaccinati, identificati sulla base di indicazioni cliniche (e.g. pazienti politrasfusi, emofilici, emodializzati), epidemiologiche (e.g. conviventi e contatti di persone HBsAg positive, persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di HBV), comportamentali (e.g. omosessuali maschi, soggetti dediti alla prostituzione, tossicodipendenti) o occupazionali (e.g. operatori sanitari).¹⁸

Nonostante la disponibilità di una vaccinazione altamente efficace nel Lazio, come in altre regioni italiane, si continuano a registrare nuovi casi di epatite virale B acuta anche nella popolazione residente. L'andamento temporale delle infezioni per il periodo 1994 – 2015 è riportato in figura 2.

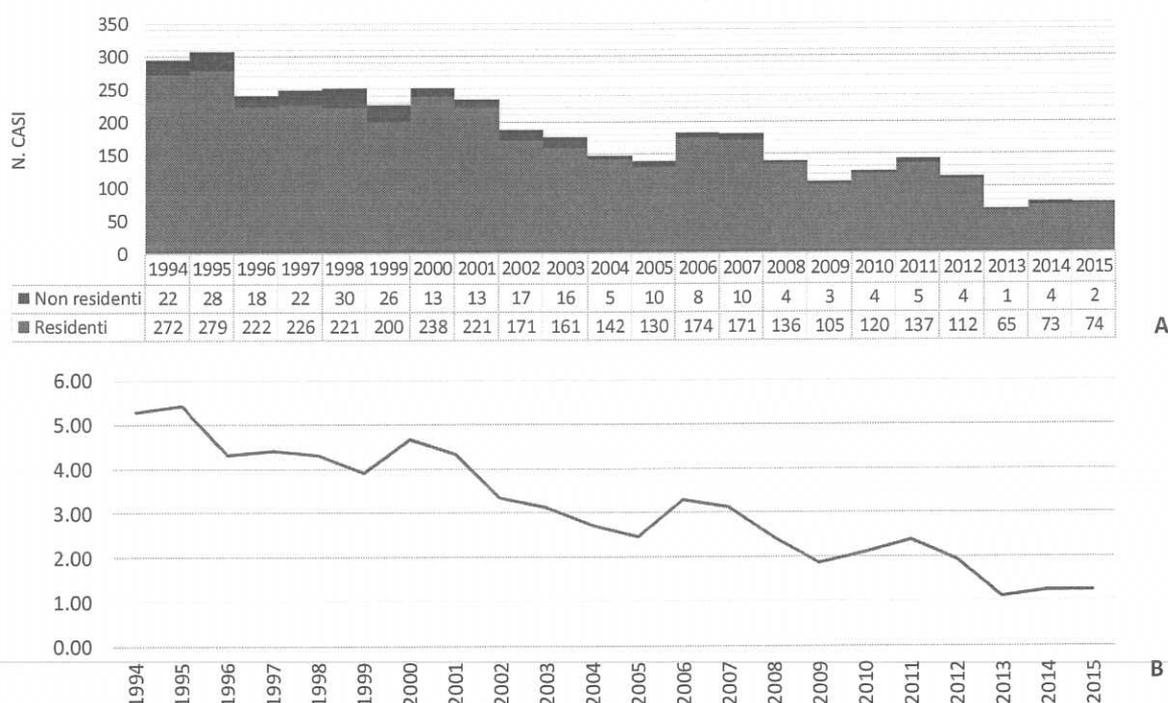


Figura 2. A) Numero dei casi totali di Epatite B acuta diagnosticati nella Regione Lazio nel periodo 1994-2015 sulla base dell'analisi del flusso dati SIMI, suddivisi per popolazione residente e popolazione non residente. B) Incidenza cumulativa su base annuale delle epatiti B acute per 100.000 residenti, calcolata come numero di casi/anno nella popolazione residente diviso il totale della popolazione residente nel Lazio al primo gennaio (stima ISTAT)

Epatite C: caratteristiche dell'infezione e situazione epidemiologica nel Lazio

L'epatite C è un'infezione virale causata dall'HCV, la cui trasmissione avviene per contatto interumano diretto attraverso il sangue (via percutanea anche inapparente). L'epatite C è a livello globale una delle più importanti cause di infezione virale associata alle cure.⁴ È stato inoltre descritto un aumento del rischio di infezione in maschi omosessuali sieropositivi per HIV.²⁰ Il periodo di incubazione varia dai 14 ai 180 giorni. Il quadro clinico è variabile, ma circa l'80% delle infezioni acute passa inosservato. La cronicizzazione dell'infezione avviene in circa il 70% dei casi. L'infezione cronica da HCV è associata a patologia epatica terminale che include cirrosi e carcinoma epatico. Da dicembre 2014 la Regione Lazio garantisce l'accesso ai nuovi farmaci ad azione antivirale diretta per la cura dell'epatite cronica, che garantiscono l'eradicazione dell'infezione in quasi la totalità dei soggetti. La guarigione dall'infezione non garantisce però immunità, né esiste un vaccino contro HCV.

L'andamento temporale delle infezioni acute da HCV per il periodo 1994 – 2015 è riportato in figura 3. Va tuttavia notato che date le specifiche caratteristiche cliniche di HCV (circa 80% di forme clinicamente inapparenti) i casi notificati rappresentano solo una piccola parte (circa il 20% di casi sintomatici) del totale dei nuovi casi di infezione.

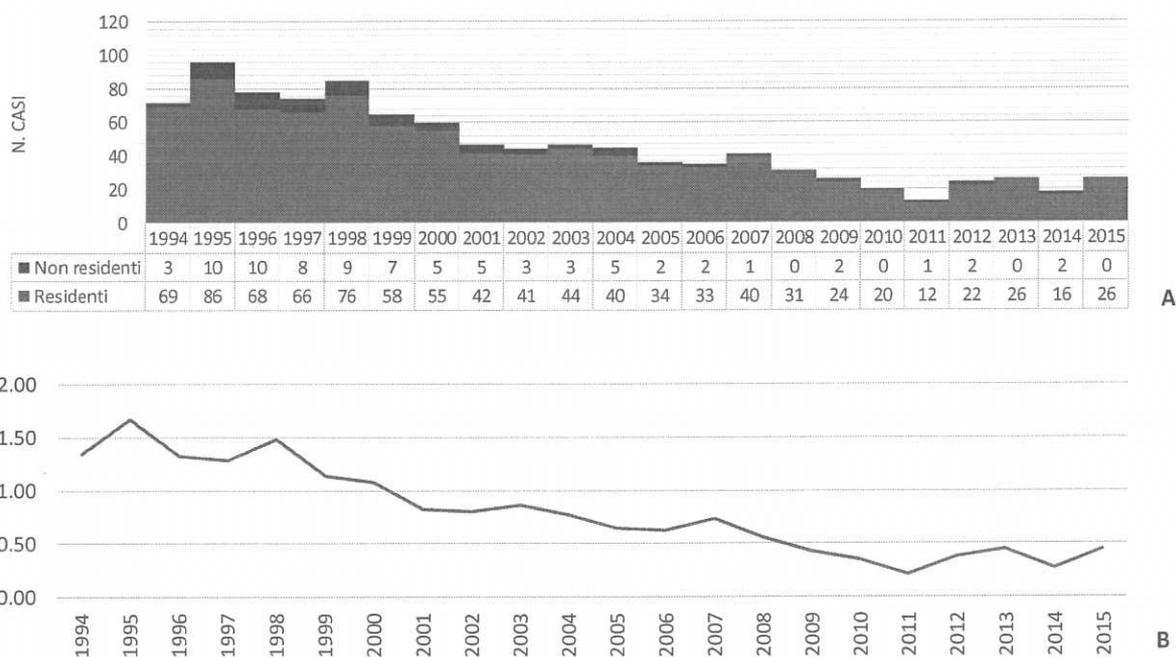


Figura 3. A) Numero dei casi totali di epatite C acuta diagnosticati nella Regione Lazio nel periodo 1994-2015 sulla base dell'analisi del flusso dati SIMI, suddivisi per popolazione residente e popolazione non residente. B) Incidenza cumulativa su base annuale delle epatiti C acute per 100.000 residenti, calcolata come numero di casi/anno nella popolazione residente diviso il totale della popolazione residente nel Lazio al primo gennaio (stima ISTAT).

Congiuntura attuale delle epatiti A nella regione Lazio

Nel periodo settembre-novembre 2016, i flussi SIMI per la sorveglianza delle malattie infettive hanno messo in evidenza uno stabile aumento delle notifiche di epatite acuta A. In particolare in negli ultimi 3 mesi sono state ricevute ben 59 (85%) delle 69 notifiche di epatite A ricevute dall'inizio dello stesso anno. Tale aumento tendenziale è stato anche confermato dai flussi della sorveglianza sindromica, che hanno evidenziato ripetuti segnali di allerta dovuti all'aumento degli accessi ai PS/DEA per sindrome itterica nel periodo settembre-novembre 2016.

La distribuzione temporale dei casi per sesso e classe di età dall'inizio del 2016 è riportata in figura 4. Le analisi molecolari condotte dal laboratorio regionale di riferimento presso l'INMI suggeriscono che una singola variante molecolare di HAV sarebbe coinvolta in un significativo numero di questi casi.

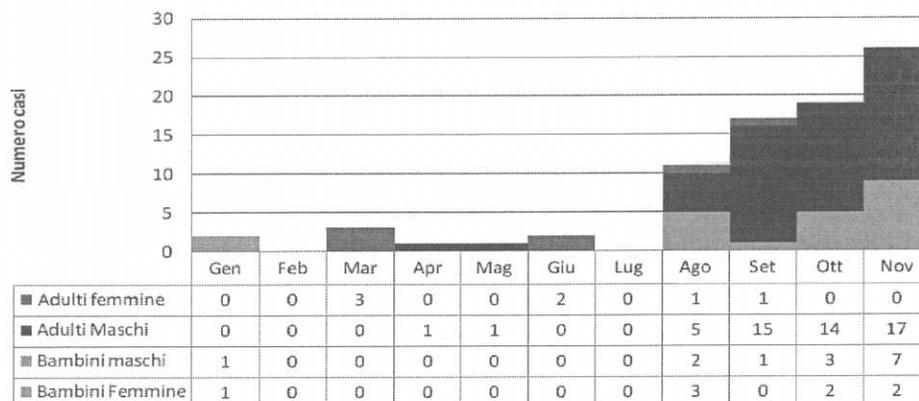


Figura 4. Distribuzione temporale dei casi di epatite acuta A diagnosticati nel 2016 per classe di età e sesso. Adulti ≥ 18 anni; bambini < 18 anni

Soluzioni proposte sulla base delle evidenze

Alla luce delle indicazioni di sanità pubblica, nonché delle buone pratiche di presa in carico e gestione di specifiche popolazioni, delle più recenti evidenze di letteratura e della corrente situazione epidemiologica del Lazio sembra opportuno promuovere a livello regionale un programma di promozione della salute mirato alla popolazione di giovani adulti (età tra i 18 ed i 45 anni) che vivono sul territorio della regione Lazio che abbia il fine di:

- A. offrire un programma gratuito di screening per HAV, HBV e HCV;
- B. offrire un programma di vaccinazione gratuito al fine di mitigare il rischio di infezione da HAV e ridurre la quota di coloro che non hanno effettuato la vaccinazione per HBV benché rispondessero ai requisiti previsti dalla legge;
- C. indagare, al fine di mettere in atto i necessari interventi, i fattori di rischio che maggiormente favoriscono il diffondersi dell'infezione da HAV, HBV e HCV nella popolazione giovane adulta con particolare riguardo alle modalità con cui questi virus possono essere trasmessi per via sessuale e/o in gruppi ad elevato rischio;
- D. valutare il grado di consapevolezza del rischio e delle misure di prevenzione per le epatiti virali e per l'infezione da HIV tra i giovani adulti che vivono nella regione Lazio;
- E. predisporre percorsi specifici per l'accesso facilitato alla diagnosi ed alla cura delle epatiti virali e dell'infezione da HIV mirati a coinvolgere la popolazione di giovani adulti che potenzialmente è esposta a fattori di fragilità che possono essere di ostacolo all'equo accesso alla cura;
- F. migliorare la conoscenza in tema di epatiti virali ed HIV al fine di promuovere comportamenti più risposabili ed facilitare l'accesso alle misure di prevenzione;
- G. utilizzare i risultati a fini di promozione della conoscenza, della definizione/rimodulazione di strategie di intervento nonché da ultimo dell'avanzamento degli aspetti di ricerca sul tema.

Fattibilità/criticità delle soluzioni proposte

Il programma di interventi messo a punto si pone come obiettivo quello di arruolare su base volontaria circa 9.000 soggetti tra i 18 ed i 45 anni che vivono nella Regione Lazio. Questo programma è direttamente supportato dalla Regione Lazio ed affidato per la gestione, l'esecuzione ed il coordinamento all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani (INMI).

L'INMI ha al suo interno tutte le competenze per l'organizzazione e la gestione dell'intero programma. La Regione deve però garantire la copertura finanziaria per l'implementazione degli interventi che includono i costi per l'esecuzione dei test, l'acquisto dei vaccini e l'erogazione delle prestazioni sanitarie connesse.

L'INMI per la sua connotazione di IRCCS e di struttura di rilievo nazionale per le malattie infettive ha la funzione di direzione operativa della rete di malattie infettive, e dispone di un dipartimento clinico in grado di fornire cure avanzate sia in regime di ricovero che ambulatoriale (DCA 00504 del 12/11/2015) ed è sede del Servizio Regionale per Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle malattie infettive (SERESMI; DCA U00314 del 07/10/2014). La UOC di Virologia e la UOC di Microbiologia dell'INMI hanno inoltre funzione di laboratorio di riferimento regionale per la sorveglianza di tutte le infezioni batteriche e virali (DCA U00452 del 25/09/2015). Dal punto di vista scientifico l'INMI è l'istituzione di ricerca italiana più importante del campo delle malattie infettive e ha già coordinato numerosi progetti scientifici nazionali ed internazionali.

Dal punto di vista della programmazione sanitaria il presente programma si inquadra all'interno degli interventi previsti dal Piano nazionale per la Prevenzione (PNP) 2014-2018 (già recepito nel PRP del Lazio con DCA U00309 del 06/07/2015)²¹ e nel Piano Nazionale delle Epatiti Virali (PNEV)²²

In particolare il PRP 2014-2018, nel macroobiettivo 9 *"Ridurre la frequenza di infezioni/malattie infettive prioritarie"*, prevede specificatamente di migliorare l'accesso alle cure nei pazienti sieropositivi per HIV attraverso la realizzazione di iniziative per l'offerta attiva del test per HIV a gruppi di popolazione ad alto rischio e di migliorare le coperture vaccinali per HBV attraverso campagne specifiche per promuovere l'adesione consapevole alla vaccinazione nella popolazione generale e in specifici gruppi a rischio. Inoltre il PNEV prevede una serie di interventi volti condurre studi epidemiologici, promuovere campagne di prevenzione/sensibilizzazione e facilitare l'accesso alla diagnosi alla cura per le epatiti virali B e C, elementi questi su cui si basa l'intera struttura del programma di interventi previsto.

L'intero programma verrà sviluppato da una squadra di professionisti con specifica conoscenza sulla clinica e sull'epidemiologia delle epatiti virali e dell'infezione da HIV. L'accesso al programma verrà facilitato coinvolgendo le maggiori associazioni che a livello locale rappresentano gli interessi dei gruppi sociali maggiormente interessati al problema.

La Regione Lazio erogherà all'INMI uno specifico finanziamento a copertura dei costi dell'intero programma. Il finanziamento regionale deve essere gestito e rendicontato con le modalità previste per i progetti speciali di ricerca scientifica e di intervento.

Essendo essenzialmente fondato sull'accesso volontario dei partecipanti, il programma prevede una serie di analisi ad interim per definire gli andamenti dei flussi e proporre eventuali azioni per promuoverne l'accesso. Queste azioni saranno, se necessario, di volta in volta concordate e pianificate con le associazioni che rappresentano gli interessi dei soggetti maggiormente interessati al problema.

Il programma prevede un numero molto basso di reazioni avverse agli interventi previsti (vaccinazioni). Saranno infatti utilizzati formulazioni vaccinali che hanno dimostrato livelli eccezionalmente elevati di efficacia e sicurezza sia in studi registrativi, sia in programmi di farmacovigilanza successivi all'immissione in commercio. Tuttavia, per ridurre al minimo l'esposizione a procedure mediche non necessarie che includono la somministrazione per via parenterale di immunogeni, tutti i soggetti arruolati saranno vaccinati solo dopo un screening per valutare la necessità della vaccinazione.

Allegato 1 Obiettivi e responsabilità del progetto

Obiettivi	
Obiettivo generale	Promuovere un programma per la prevenzione, la diagnosi e la cura delle epatiti virali nella popolazione di giovani adulti che vivono nella Regione Lazio attraverso: A) la promozione di una campagna vaccinale contro l'epatite virale A e B; B) lo sviluppo di uno studio epidemiologico mirato ad identificare e correggere i potenziali fattori associati ad un aumentato rischio di infezione e/o di mancato accesso alle cure in pazienti con epatite virale ed infezione da HIV.
Obiettivo specifico 1	Implementazione di un percorso sanitario specifico presso l'INMI Lazzaro Spallanzani per l'accesso facilitato alla prevenzione, diagnosi e cura delle epatiti virali e dell'infezione da HIV mirato a coinvolgere la popolazione di giovani adulti (i.e. soggetti tra 18 e 45 anni) che vive nella Regione Lazio.
Obiettivo specifico 2	Sottoporre a test sierologico per epatite virale A (anti-HAV IgG e IgM), epatite virale B (anti-HBcAg e anti-HBcAg) ed epatite virale C (anti-HCV Ab) un massimo di 9000 soggetti di età compresa tra 18 e 45 anni che vivono nella Regione Lazio.
Obiettivo specifico 3	Implementare una campagna di prevenzione e controllo dell'epatite A tra la popolazione giovane adulta che vive nella Regione Lazio che include: A) la vaccinazione dei soggetti ancora suscettibili all'infezione (anti-HAV IgG e IGM negativi); B) il rapido riconoscimento dei soggetti con infezione recente (anti-HAV IgM positivi) al fine di promuovere l'accesso alle cure e facilitare gli interventi di sanità pubblica.
Obiettivo specifico 4	Implementare una campagna di prevenzione e controllo dell'epatite B tra la popolazione giovane adulta che vive nella Regione Lazio che include: A) la vaccinazione dei soggetti ancora suscettibili all'infezione (anti-HBsAg negativi ed anti-HBcAg negativi); B) la predisposizione di un percorso facilitato per l'accesso alla diagnosi ed alla cura dell'epatite B cronica in tutti i pazienti con positività per anti-HBcAg ed anti-HBsAg negativi non ancora seguiti da alcun centro clinico.
Obiettivo specifico 5	Implementare una campagna di prevenzione e controllo dell'epatite C tra la popolazione giovane adulta che vive nella Regione Lazio che include: A) la riduzione della quota dei pazienti con infezione cronica HCV non diagnosticata; B) la predisposizione di un percorso facilitato per l'accesso alla diagnosi ed alla cura dell'epatite cronica C in tutti i pazienti con positività sierologica per anticorpi anti-HCV che ancora non sono stati valutati da alcun centro clinico autorizzato al trattamento dell'epatite cronica C con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta.
Obiettivo specifico 6	Somministrare un questionario per valutare la consapevolezza di coloro che accedono al programma sulla disponibilità delle misure di prevenzione e cura delle epatiti virali e dell'HIV e nel contempo: A) predisporre un percorso facilitato per l'accesso alla diagnosi e la cura dell'infezione da HIV; B) migliorare la conoscenza in tema di prevenzione della trasmissione delle epatiti virali e di HIV.

Unità operativa 1	Referenti	Compiti
SERESMI	<p>Simone Lanini (coordinamento del progetto)</p> <p>Carlo Bauleo (gestione flusso informativo)</p> <p>Alessandro Agresta (organizzazione raccolta dati)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Coordinamento del progetto (monitoraggio delle attività delle altre unità operative) <input type="checkbox"/> Pianificazione delle attività e predisposizione dei protocolli operativi <input type="checkbox"/> Implementazione locale e manutenzione delle piattaforme informatiche sviluppate <i>ad hoc</i> dalla Regione Lazio <input type="checkbox"/> Calcolo flussi per la pianificazione degli acquisti dei vaccini e degli altri materiali indispensabili all'implementazione ed al mantenimento del programma. <input type="checkbox"/> Controllo di qualità sui dati immessi in piattaforma <input type="checkbox"/> Sviluppo delle analisi pianificate <input type="checkbox"/> Produzione dei report alla scadenza dei termini
Unità operativa 2	Referenti	Compiti
Malattie Infettive e Tropicali	<p>Emanuele Nicastrì (Coordinamento UO)</p> <p>Laura Scorzolini (Responsabile operativo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Convalida della registrazione al programma ed apertura della procedura <input type="checkbox"/> Esecuzione ed invio dei prelievi ematici <input type="checkbox"/> Recezione ed interpretazione dei risultati dei test sierologici previsti (anti-HAV IgG; anti-HAV IgM; anti-HBcAg; anti-HBsAg; anti-HCV) <input type="checkbox"/> Ordine dei vaccini secondo le necessità <input type="checkbox"/> Apertura e pianificazione dei piani vaccinali secondo le necessità individuali del paziente <input type="checkbox"/> Somministrazione del questionario epidemiologico <input type="checkbox"/> Somministrazione del consenso informato <input type="checkbox"/> Prescrizione delle indagini cliniche supplementari e pianificazione dell'accesso facilitato alla diagnosi ed alla cura per infezione da HAV, HBV, HCV ed HIV come previsto dal progetto e secondo le norme di buona pratica clinica <input type="checkbox"/> Chiusura e validazione della procedura
Unità operativa 3	Referente	Compiti
Laboratorio di Virologia	<p>Maria Rosaria Capobianchi (Coordinamento UO)</p> <p>Anna Rosa Garbuglia (Responsabile operativo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Esecuzione e refertazione dei risultati dei test sierologici previsti (anti-HAV IgG; anti-HAV IgM; anti-HBcAg; anti-HBsAg; anti-HCV) <input type="checkbox"/> Ordine ed acquisto dei materiali e dei reagenti per l'esecuzione dei test e per la conservazione dei materiali biologici <input type="checkbox"/> Preparazione e conservazione delle aliquote di siero <input type="checkbox"/> Mantenimento di un registro non nominale delle aliquote di siero presenti in banca biologica <input type="checkbox"/> Garanzia di pronto accesso alle aliquote di siero

Allegato 2 Piano di valutazione

Obiettivo generale	
Indicatore di risultato	Implementazione di uno programma sanitario per promuovere la prevenzione, il controllo e la cura delle epatiti virali nella popolazione di giovani adulti (18-45 anni) che vivono nella Regione Lazio.
Standard di risultato	Documento di operativo (protocolli operativi)
Obiettivo specifico 1	
Indicatore di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definizione di un percorso assistenziale facilitato per l'accesso alla vaccinazione contro l'epatite A e B. 2. Definizione di un percorso assistenziale facilitato per l'accesso alla diagnosi ed alla cura dell'epatite cronica B. 3. Definizione di un percorso assistenziale facilitato per l'accesso alla diagnosi ed alla cura dell'epatite cronica C. 4. Definizione di un percorso di promozione della salute mirato a valutare la conoscenza delle misure di prevenzione e cure delle epatiti virali croniche e dell'infezione da HIV.
Standard di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Produzione ed approvazione dei protocolli operativi. 2. Sviluppo ed implementazione della piattaforma informatica di registrazione per avere accesso al programma sanitario. 3. Sviluppo ed implementazione della piattaforma informatica per la raccolta delle informazioni clinico epidemiologiche dei soggetti che hanno accesso allo studio. 4. Evento formativo personale sanitario per addestramento all'utilizzo della piattaforma informatica
Obiettivo specifico 2	
Indicatore di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Screening di almeno di almeno 1200 persone nei primi 6 mesi di progetto. 2. Screening di almeno 7200 pazienti entro il 3 anno di attività (l'arruolamento sarà considerato riuscito se includerà l'80%-100% del campione di popolazione). 3. Sviluppo ed implementazione di una campagna specifica per promuovere il programma sanitario. 4. Coinvolgimento di almeno 3 associazioni che rappresentano i gruppi sociali maggiormente interessati al problema
Standard di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Report a 6 mesi 2. Report a 18 mesi 3. Report a 36 mesi 4. Materiale informativo (volantino) 5. Promozione di almeno 3 eventi (open day) nel corso del programma 
Obiettivo specifico 3	
Indicatore di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proporzioni di soggetti suscettibili per epatite A sul totale dei testati. 2. Proporzioni di soggetti con epatite A recente sul totale dei testati ed analisi dei fattori di rischio; si attende 100% di notifica secondo il flusso accelerato. 3. Numero di piani vaccinali aperti (almeno il 90% dei pazienti suscettibili) 4. Numero dei piani vaccinali conclusi con successo (almeno il 95% di ritorno per la seconda dose). 5. Analisi dei potenziali fattori associati ad un mancato completamento del piano vaccinale contro l'epatite A.
Standard di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Report a 6 mesi 2. Report a 18 mesi

	3. Report a 36 mesi
Obiettivo specifico 4	
Indicatore di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proporzione di soggetti non vaccinati per epatite B sul totale dei testati ed analisi dei fattori di rischio associati alla mancata vaccinazione. 2. Proporzione di soggetti con possibile epatite B cronica ed analisi dei fattori di rischio; atteso 90% di invio presso ambulatorio INMI tra coloro che non sono seguiti presso altro centro. 3. Numero di piani vaccinali aperti (almeno il 95% dei pazienti suscettibili) 4. Numero dei piani vaccinali conclusi con successo (almeno il 95% di ritorno per la seconda dose e 95% di ritorno per la terza dose). 5. Analisi dei potenziali fattori associati ad un mancato completamento del piano vaccinale contro l'epatite B.
Standard di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 4. Report a 6 mesi 5. Report a 18 mesi 6. Report a 36 mesi
Obiettivo specifico 5	
Indicatore di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proporzione di soggetti con possibile epatite C cronica ed analisi dei fattori di rischio, atteso 90% di invio presso ambulatorio INMI tra coloro che non sono seguiti presso altro centro. 2. Numero di nuovi riscontri di anti-HCV positività ed analisi dei fattori associati ad una mancata conoscenza delle sieropositività per anti-HCV.
Standard di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 7. Report a 6 mesi 8. Report a 18 mesi 9. Report a 36 mesi
Obiettivo specifico 6	
Indicatore di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proporzione dei soggetti che richiedono spontaneamente il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV sul totale degli accessi ed analisi dei fattori associati alla richiesta. 2. Proporzione dei soggetti che rifiutano di sottoporsi al test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV sul totale delle richieste con analisi dei fattori associati al rifiuto. 3. Numero di soggetti a conoscenza della propria sieropositività per HIV che non sono seguiti da nessun centro clinico ed analisi dei fattori di associati con il mancato accesso alle cure. 4. Numero di soggetti sieropositivi per HIV senza accesso alle cure che accettano di essere presi in cura presso il Day Service dell'INMI e analisi dei fattori associati al rifiuto.
Standard di risultato	<ol style="list-style-type: none"> 10. Report a 6 mesi 11. Report a 18 mesi 12. Report a 36 mesi

Allegato 3 Cronoprogramma

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	
Protocolli operativi	S1																																						
Addestramento Sanitari		S2																																					
Addestramento informatici																																							
Toutor Regionale																																							
Piattaforma informatica	S3																																						
Incontri con associazioni																																							
Open day		S4					S5												S6																				
Campagna di promozione	S7																																						
Accesso ai test						S8																																S9	
Vaccinazioni																																							
Report							S10												S11																		S12		
Risultati																																							
Standard	Responsabile																																						
S1: approvazione protocolli operativi	INMI																																						
S2: evento formativo per operatori sanitari	Regione Lazio																																						
S3: Sviluppo delle 2 piattaforme informatiche	Regione Lazio																																						
S4: primo open day	Regione Lazio																																						
S5: secondo open day	Regione Lazio																																						
S6: terzo open day	Regione Lazio																																						
S7: volantino	Regione Lazio																																						
S8: almeno 1200 test	INMI																																						
S9: almeno 7200 test	INMI																																						
S10: primo report	INMI																																						
S11: second report	INMI																																						
S12: report finale	INMI																																						

Allegato 4 Piano Finanziario Per Ciascuna Unità Operativa

Unità operativa 1		
Tipologia	Razionale della spesa	Costi diretti in Euro
Personale	Tecnico full time per i 3 anni di progetto	109,650.00
Beni e servizi	Coordinamento UO (<i>in kind</i> INMI 2000 ore dirigente medico) Analisi e scrittura report (<i>in kind</i> INMI 120 ore dirigente medico) Acquisto vaccini* Volantino illustrativo (<i>in kind</i> Regione Lazio)	242,149.50
Missioni e pubblicazioni	Sostenuti da INMI sui fondi di ricerca corrente	0.00
Incontri ed eventi formativi	3 open day (<i>in kind</i> Regione Lazio) 1 settimana di addestramento all'utilizzo delle piattaforme (<i>in kind</i> Regione Lazio)	0.00
Spese generarli	Locali per ospitare progetto (<i>in kind</i> INMI) Postazione per auto-registrazione ed altri consumabili	0.00
Totale		351,742.50
Unità operativa 2		
Tipologia	Razionale della spesa	Costi diretti in Euro
Personale	3000 ore medico per visite infettivologiche 3000 ore infermiere per prelievi e vaccinazioni	157,800.00
Beni e servizi	Coordinamento UO (<i>in kind</i> INMI 1000 ore dirigente medico)	0.00
Missioni e pubblicazioni		0.00
Incontri ed eventi formativi		0.00
Spese generarli	Locali per ospitare progetto (<i>in kind</i> INMI)	0.00
Totale		157,800.00
Unità operativa 3		
Tipologia	Razionale della spesa	Costi diretti in Euro
Personale	Costo incluso nell'esecuzione dei test secondo prezzario CUR	0.00
Beni e servizi	Coordinamento UO (<i>in kind</i> INMI 1000 ore dirigente medico) 9000 test per anti-HAV IgG 9000 test per anti-HAV IgM 9000 test per anti-HBs Ag 9000 test per anti-HBcAg 9000 test per anti-HCV	489,510.00
Missioni e pubblicazioni		0.00
Incontri ed eventi formativi		0.00
Spese generarli	Locali per ospitare progetto (<i>in kind</i> INMI)	0.00
Totale		489,510.00

* La stima dei costi è stata effettuata sulla base del costo dei vaccini al 1 gennaio 2017. Maggiori costi derivanti da aumenti di prezzo dei vaccini o acquisizione dall'estero saranno calcolati e rendicontati a parte.

Allegato 5: Piano Finanziario Generale

	Costo unitario	totale	unità di misura	Costo complessivo (3 anni)
Anti HCV (A)	10.01	9000	pazienti	90,090.00
Anti HAV IgG (A)	10.05	9000	pazienti	90,450.00
Anti HAV IgM (A)	12.01	9000	pazienti	108,090.00
Anti HBcAg (A)	10.01	9000	pazienti	90,090.00
Anti-HBsAg (A)	10.01	9000	pazienti	90,090.00
Conservazione campioni (B)	2.3	9000	aliquote	20,700.00
Vaccino HAV(C)*	32.8	5985	piani vaccinali	196,308.00
Vaccino HBV (C)*	41.4	135	piani vaccinali	5,589.00
Vaccino HAV + HBV (C)*	94.5	315	piani vaccinali	29,767.50
Sviluppo piattaforma informatica	0	0	In kind Regione	0.00
Addestramento all'utilizzo della piattaforma informatica	0	0	In kind Regione	0.00
Sviluppo campagna promozionale (D)	0	0	In kind Regione	0.00
Costo coordinamento (E)	0	0	In kind INMI	0.00
Costo analisi e produzione dei report (F)	0	0	In kind INMI	0.00
Spese generali locali per ospitare il progetto	0	0	In kind INMI	0.00
Postazione per autoregistrazione	1000	3	anni	3,000.00
Mantenimento piattaforma informatica (G)	36550	3	anni	109,650.00
Medico visita infettivologica (H)	34.7	3000	ore	104,100.00
Infermiere per vaccinazione(I)	17.9	3000	ora	53,700.00
Aquisto licenze per software elaborazione dati	2,495.00	3	licenze	7,485.00
Costo complessivo	-	-	-	999,109.50

NOTE

(A) Costi a CUR inclusivi di spese accettazione, prelievo, analisi, refertazione e spese generali

(B) Costo crio-vials 72 euro (1000 unità); costo contenitori 4.08 euro (99 unità); Costo congelamento 2.19 (1 unità)

(C) Stima suscettibilità ad HAV del 70%; Stima suscettibili a HBV del 10%

(D) include organizzazione eventi di promozione

(E) 3000 ore medico specialista per coordinamento dell'intero progetto più costi per la divulgazione dei risultati

(F) 120 ore medico specialista per lo sviluppo delle analisi e compilazione dei report

(G) 1 tecnico a contratto full time

(I) costo calcolato per 4 gg a settimana (2 mattine e 2 pomeriggi 5 h a turno) durata media precedente vaccinale visita 7 min

*La stima dei costi è stata effettuata sulla base del costo dei vaccini al 1 gennaio 2017. Maggiori costi derivanti da aumenti di prezzo dei vaccini o acquisizione dall'estero saranno calcolati e rendicontati a parte.

Sono ammessi rimodulazioni dei costi non superiori al 20% della singola voce di spesa (Personale Beni e servizi; Missioni e pubblicazioni; Incontri ed eventi formativi; spese generali)

Il finanziamento regionale deve essere gestito e rendicontato con le modalità previste per i progetti speciali di ricerca scientifica e di intervento.

Bibliografia

- 1 World Health Organization Media Center Hepatitis A aggiornato a luglio 2016 disponibile <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/> accesso il 15/01/2017
- 2 World Health Organization Media Center Hepatitis B aggiornato a luglio 2016 disponibile <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> accesso il 15/01/2017
- 3 World Health Organization Media Center Hepatitis C aggiornato a luglio 2016 disponibile <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> accesso il 15/01/2017
- 4 Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Oct;22(10):833-838. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.035. Review. PubMed PMID: 27521803.
- 5 Tosti ME, Alfonsi V, Lacorte E, Mele A, Galli C, Zanetti AR, Romanò L; SEIEVA Collaborating Group.. Acute Hepatitis B After the Implementation of Universal Vaccination in Italy: Results From 22 Years of Surveillance (1993-2014). *Clin Infect Dis.* 2016 Jun 1;62(11):1412-8. doi: 10.1093/cid/ciw162. PubMed PMID: 27009250.
- 6 Mena G, García-Basteiro AL, Bayas JM. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):2582-98. doi: 10.1080/21645515.2015.1055424. Review. PubMed PMID: 26208678; PubMed Central PMCID: PMC4685678.
- 7 Istituto Superiore di Sanità EpiCentro Epatite virale Aspetti epidemiologici In Italia disponibile al <http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp> accesso il 15/01/2017
- 8 European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA, 1975-2014. Stockholm: ECDC; 2016
- 9 La Rosa G, Libera SD, Iaconelli M, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Alfonsi V, Rizzo C, Tosti ME, Chironna M, Romanò L, Zanetti AR, Muscillo M. Surveillance of hepatitis A virus in urban sewages and comparison with cases notified in the course of an outbreak, Italy 2013. *BMC Infect Dis.* 2014 Jul 29;14:419. doi: 10.1186/1471-2334-14-419. PubMed PMID: 25074676; PubMed Central PMCID: PMC4122772.
- 10 CDC Atlanta Health Information for Travelers to Italy, including Holy See and Vatican City aggiornato luglio 2015 disponibile su <https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/clinician/none/italy> accesso il 15/01/2017
- 11 European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe. 2012
- 12 Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2016. New York: Oxford University Press; 2016
- 13 Zuccaro O., Tosti M.E., Mele A., Spada E. for SEIEVA Collaborative Group. Epidemiology of acute viral hepatitis in Italy: results of the surveillance through SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/4). Retrieved from http://www.iss.it/binary/publ/cont/12_4_web.pdf. Last accessed August 15, 2015

14 Bordi L, Rozera G, Scognamiglio P, Minosse C, Loffredo M, Antinori A, et al. Monophyletic outbreak of Hepatitis A involving HIV-infected men who have sex with men, Rome, Italy 2008-2009. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2012 May; 54(1): 26-9.

15 Tortajada C, de Olalla PG, Diez E, Pinto RM, Bosch A, Perez U, et al. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches. *BMC infectious diseases*. 2012; 12:11.

16 Dabrowska MM, Nazzal K, Wiercinska-Drapalo A. Hepatitis A and hepatitis A virus/HIV coinfection in men who have sex with men, Warsaw, Poland, September 2008 to September 2009. *Euro surveillance : european communicable disease bulletin*. 2011; 16(34).

17 Sfetcu O, Irvine N, Ngui SL, Emerson C, McCaughey C, Donaghy P. Hepatitis A outbreak predominantly affecting men who have sex with men in Northern Ireland, October 2008 to July 2009. *Euro surveillance : european communicable disease bulletin*.

18 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012 -2014. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf

19 Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015). Disponibile la link: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/mening.pdf>.

20 Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, Turner SS, Morey TJ, Jacobson KB, Fierer DS. Shedding of Hepatitis C Virus Into the Rectum of HIV-infected Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2016 Nov 9. pii: ciw740. doi: 10.1093/cid/ciw740. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28013267.

21 Approvazione del Piano Regionale per la prevenzione disponibile a http://www.regione.lazio.it/binary/rl_sanita/tbl_normativa/SAN_DCA_U00309_06_07_2015.pdf accesso il 15/01/2017.

22 Ministero della Salute Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali disponibile su http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4417&area=Malattie%20infettive&menu=vuoto accesso il 15/01/2017.