

ALLEGATO A

Protocollo per l'esecuzione dello screening HCV Modalità operative

Modalità operative dello screening HCV

1. Il quadro epidemiologico internazionale e nazionale

Le epatiti virali rappresentano un rilevante problema di Sanità Pubblica per la prevalenza osservata, l'alta percentuale di casi clinicamente asintomatici e l'elevata percentuale di cronicizzazione che può evolvere verso la cirrosi epatica ed il carcinoma epatocellulare (HCC). Nello specifico, la persistenza oltre i 6 mesi del virus indica l'evoluzione verso una forma di infezione cronica.

A questo proposito, secondo una recente meta-analisi svolta su 98 studi (dimensione totale del campione di 236.964 soggetti), nel mondo la prevalenza complessiva di HCV è dell'1,8% (IC 95%: 1.4%–2.3%), con la più alta prevalenza di HCV riscontrata nel continente africano (7.1%) (Salari et al., 2022). I dati indicano che nei pazienti con infezione cronica da HCV, il rischio cumulativo di evoluzione verso l'epatocarcinoma nella fascia di età compresa tra 40 e 74 anni, è del 21,6% tra i maschi e dell'8.7% tra le donne.

Le innovazioni farmacologiche, con l'introduzione dei farmaci antivirali ad azione diretta (DAA), hanno reso possibile attivare vere e proprie campagne di prevenzione secondaria volte a ridurre i danni epatici e la mortalità legate all'infezione da HCV con un'efficacia nell'eradicazione del virus che può raggiungere il 99% dei casi trattati. A seguito di tali scoperte, la comunità scientifica internazionale ha attivato studi volti a valutare il costo beneficio del trattamento individuando i sottogruppi di popolazione su cui concentrare gli sforzi maggiori.

Partendo dalla **popolazione generale**, i risultati di un recente lavoro statunitense (Moore et al., 2019) confermano i baby boomers come la coorte target (prevalenza anti-HCV 2.23%) rispetto allo 0.52% osservato nella coorte di nascita > 1964 e lo 0.46% nella coorte nata prima del 1945. Considerando che la prevalenza di anti-HCV stimata nell'intera popolazione statunitense è 1.19%, oltre il 74% dei casi rientrano nella coorte dei baby boomers. Leggermente diversi i risultati dello studio pilota effettuato in un Comune spagnolo dove, a parità di sieroprevalenza per HCV (1.14%), la coorte di nascita a maggior rischio d'infezione è quella compresa fra il 1955 e il 1970 (Gómez-Escolar Viejo L et al., 2018). Per quanto riguarda il dato italiano, un recente studio rappresentativo dell'intera popolazione italiana residente in aree metropolitane (Andriulli et al., 2018), mostra una prevalenza complessiva anti-HCV positiva pari al 2,3% della popolazione adulta (1.7% HCV-RNA positivi). Le regioni del centro Italia (rappresentate dalla città di Roma) mostrano una sieroprevalenza più elevata (2.6%). In questo caso gli Autori mettono in evidenza l'ampio interessamento della popolazione più anziana (coorte di nascita 1935-1944) dove la prevalenza raggiunge il 7%. L'altra coorte di nascita a maggior prevalenza è quella compresa fra il 1964-1974 (1.6%). Mediamente, nelle classi di età comprese fra il 1964 e il 1984 la prevalenza è di 1.3%.

L'altro gruppo di popolazione a maggior rischio è rappresentato dai **tossicodipendenti** con particolare riferimento agli utilizzatori di sostanze per via iniettiva. Secondo quanto pubblicato in una revisione sistematica (Nelson et al., 2011) finalizzata a stimare la prevalenza degli anti-HCV fra i soggetti utilizzatori di sostanze per via iniettiva, la prevalenza dell'infezione da HCV nei tossicodipendenti superava l'80% in 12 paesi, compresa l'Italia. In Toscana, uno studio condotto (Stasi et al., 2015) in una coorte di pazienti con HCV, ha evidenziato che il 20,7% delle vie di trasmissione era rappresentata dall'uso di droghe per via endovenosa. Nel 2018, Shiffman indica che i nuovi casi di HCV sono triplicati tra il 2005 e il 2015. Circa il 50% dei soggetti utilizzatori di sostanze per via iniettiva è stato esposto all'HCV e il 25% di queste persone aveva meno di 25 anni. Nonostante l'incremento osservato, i soggetti utilizzatori di sostanze per via iniettiva accedono all'assistenza sanitaria e ricevono cure per l'HCV in misura minore rispetto alla coorte dei baby boomers. Fra le possibili ragioni di questa differenza vengono indicate la mancanza di altri disturbi medici associati all'infezione che richiedono cure mediche e l'alta prevalenza di disturbi mentali associati. Per tali motivi i medici considerano i soggetti utilizzatori di sostanze per via iniettiva pazienti con scarsa *compliance*. Più recentemente, un studio australiano (Valerio et al., 2022) ha valutato i progressi verso l'eliminazione dell'HCV tra gli utilizzatori di sostanze per via iniettiva, attraverso il cambiamento nella prevalenza dell'infezione da HCV e dei trattamenti erogati per tali pazienti negli anni 2018-2019 e 2019-2021. Su 2.395 soggetti arruolati, la prevalenza dell'HCV è passata dal 24% al 17% tra il 2018-2019 e il 2019-2021, mentre il trattamento dell'HCV è aumentato dal 66% al 74%. Fra i fattori associati all'attuale infezione venivano inclusi l'essere senz'altro, la detenzione e il recente uso di farmaci per via parenterale.

L'altro gruppo di popolazione considerato a maggior rischio d'infezione da HCV è rappresentato dai **detenuti**. Una recente meta-analisi (Salari et al., 2022) ha indagato la prevalenza degli anticorpi anti-HCV

(test ELISA per la rilevazione degli anticorpi anti-HCV) nella popolazione mondiale dei detenuti. Su 93 studi considerati (22 provenienti dall'Asia, 26 dall'Europa, 7 dall'Africa, 29 dall'America e 9 dall'Australia) con una dimensione totale del campione di 145.823 soggetti, la prevalenza di infezione da HCV nei detenuti, a livello globale, è del 17,7% (IC 95%, 15-20,7%). Nello specifico, la più alta prevalenza di HCV è stata segnalata nei detenuti dell'Australia e dell'Oceania, raggiungendo il 28,4% (IC 95%: 21,6-36,4), ed in Europa, raggiungendo il 25,1% (IC 95%: 19,4-31,8).

In Italia, uno studio svolto nel 2015 che ha coinvolto 57 istituti e 15.751 detenuti, ha confermato l'elevata prevalenza di infezione cronica da HCV (Stasi et al., 2016) evidenziando che in questa popolazione la percentuale di pazienti HCV noti al Sistema Sanitario è fortemente sottostimata rispetto alla sieroprevalenza di HCV stimata da altri studi italiani (Babudieri et al., 2005). Recentemente, uno studio (Fiore et al., 2021) condotto in otto Istituti italiani attraverso l'utilizzo di test salivari per gli anticorpi anti-HCV, ha evidenziato una prevalenza di anticorpi anti-HCV del 10,4% (248/2.376), di cui il 41% (101/248) presentava un'infezione attiva (HCV RNA positivi). Complessivamente, la terapia per HCV è stata prescritta nell'83% (84/101) dei pazienti con infezione attiva da HCV, di cui il 67% di questi (56/84) erano *people who inject drugs* (PWID). L'*end of treatment* (EOT), così come la *sustained virological response* a 12 settimane (SVR12), sono stati raggiunti nel 98% (82/84) dei pazienti trattati.

1.1 Il contesto epidemiologico regionale

Lo scenario per il trattamento dell'infezione da HCV, grazie ai nuovi agenti antivirali ad azione diretta (DAA), ha reso la cura dell'HCV una strategia economicamente efficace. Sulla base delle linee guida internazionali e nazionali (PNEV, 2015), che hanno evidenziato l'identificazione precoce della malattia come fattore in grado di ridurre le complicanze derivate dalla progressione della malattia e di conseguenza la riduzione dei costi sia diretti che indiretti, la Regione Toscana ha intrapreso azioni finalizzate all'eradicazione della malattia attraverso specifici programmi d'intervento.

In particolare, dal 2015 (DGRT n. 647) sostiene un programma per l'eradicazione dell'infezione da HCV nella popolazione toscana attraverso l'implementazione del trattamento delle persone con infezione cronica, nuovamente sottoscritto nel 2018 (DGRT 397). Con tale programma è stato previsto il trattamento dei soggetti con infezione da HCV noti al Sistema Sanitario, ma non ancora trattati, con il coinvolgimento dei medici di medicina generale (MMG), servizi per le dipendenze e istituti detentivi. Inoltre, per favorire l'accesso alle cure, è stata attivata una campagna informativa rivolta alla popolazione generale con la possibilità, nei soggetti a maggior rischio, di effettuare lo screening anti-HCV con tamponi salivari.

A completamento dell'attività di programmazione, a partire dal 2015, ha attivato sul proprio territorio numerosi progetti di ricerca finalizzati a stimare il numero di persone con infezione attiva da HCV potenzialmente trattabili con i DAA (Silvestri et al., 2016). L'analisi del trend, attualmente in corso, mostra un incremento del numero di persone con infezione da HCV che hanno avuto accesso al SSR confermando come le politiche attivate abbiamo favorito l'emersione della patologia (dal 1 gennaio 2015 al 31 dicembre 2021 il numero di persone che si sono rivolte al SSR per infezione da HCV è aumentato di 3.357 unità). Parallelamente, l'incremento del numero dei trattamenti (dal 2015 sono 14.016 i soggetti trattati con DAA), favorisce la riduzione della circolazione virale e le complicanze dovute alla malattia. Al 31 dicembre 2021, le persone con HCV nota al SSR (non ancora trattate), erano 13.529 (0,4% della popolazione generale).

Attivazione dello screening per la ricerca di HCV in Toscana

L'entrata in vigore del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n. 162 (convertito con legge 28 febbraio 2020, n.8), stabilisce, per gli anni 2020-2021, l'attivazione di uno screening gratuito per la ricerca dell'HCV destinato ai nati tra il 1969 e il 1989, ai soggetti in carico ai Servizi per le dipendenze (Ser.D) e alle persone detenute. A seguito dei successivi Decreti Ministeriali, che definiscono i contenuti e le modalità di monitoraggio dell'avvenuta attivazione, la Regione Toscana ha provveduto ad effettuare una revisione di quanto già in essere sul proprio territorio (Ser.D. e gli Istituti detentivi), favorendo l'implementazione dello screening rivolto alla popolazione generale (coorte di nascita 1969-1989).

La proposta si sviluppa su 3 elementi centrali:

1. organizzare un sistema di offerta attiva di test per la ricerca degli anticorpi per HCV rivolta alle popolazioni target (coorte di nascita 1969-1989; utenti in carico ai Ser.D.; popolazione detenuta);
2. consolidare il sistema di *linkage to care* per la presa in carico dei soggetti con HCV attiva (HCV RNA positivi).
3. Informatizzare i dati provenienti dall'attività di screening attraverso l'utilizzo della piattaforma "#insalute" già attiva sul territorio regionale, da adattare tramite contratto manutentivo in carico ad Estar.

Metodologia di screening adottata:

1. **Ricerca anticorpi anti-HCV:** test immunologico rapido sierologico per l'individuazione di anticorpi anti-HCV (sensibilità: 92.1–100%; specificità: 90.8–99.2%). Il test rapido, oltre ad essere privo di effetti collaterali, è di facile utilizzo in strutture non ospedaliere offrendo risultati diagnostici comparabili ai test immunoenzimatici di uso corrente (National Institute for Health and Care Excellence, 2015). Il risultato viene fornito nell'arco di 30 minuti. Laddove necessario, potrà essere effettuata la ricerca degli anticorpi anti-HCV su siero tramite prelievo venoso.
2. In caso di **positività per anti-HCV:** dosaggio sierico di HCV-RNA attraverso prelievo di sangue venoso.
3. **Positività per HCV-RNA:** attivazione di un canale protetto con i Centri Prescrittori (Allegato A) per la stadiazione e trattamento della malattia (*linkage to care*).

Estrazione e invio dati:

I dati riferiti all'attività di screening (anti-HCV e HCV RNA), raccolti in mobilità, verranno estratti con cadenza semestrale dalla piattaforma regionale "#insalute". L'estrazione sarà a cura del Settore regionale "Sanità digitale e innovazione" che, opportunamente pseudo-anonimizzati, verranno forniti al Settore Igiene, Sanità pubblica e Veterinaria. Per quanto riguarda l'attività di presa in carico dei pazienti HCV-RNA positivi, i dati saranno inviati con cadenza semestrale, al Settore Igiene, Sanità pubblica e Veterinaria da parte di ogni Azienda Usl della Toscana.

L'analisi dei dati così raccolti sarà condotta dall'Agenzia regionale di sanità della Toscana nel rispetto delle vigenti normative relative al trattamento ed alla privacy dei dati.

Come previsto dal Decreto Ministeriale 16 luglio 2021 (Allegato B), il Settore regionale "Igiene, Sanità pubblica e Veterinaria" provvederà ad inviare i dati al Ministero con cadenza semestrale (31 luglio – 31 gennaio).

L'intero processo prevede l'istituzione di un gruppo di coordinamento regionale composto da:

- a. Dirigente del Settore Igiene, Sanità Pubblica e Veterinaria o suo delegato con funzioni di coordinamento
- b. Dirigenti dei Settori Assistenza Sanitaria Territoriale, Assistenza Farmaceutica e Dispositivi, Sanità Digitale e Innovazione della Direzione Sanità, Welfare e Coesione sociale o loro delegati;
- c. 3 rappresentanti, uno per ciascuna Asl, delle Direzioni Sanitarie delle Aziende Usl della Toscana o loro delegati
- d. 2 rappresentanti dell'Agenzia Regionale di Sanità - ARS
- e. 1 rappresentante del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria
- f. 1 rappresentante regionale dei Medici di Medicina Generale

Il protocollo è suddiviso in base alla popolazione target presa in esame.

1. Attivazione screening anti-HCV nella popolazione generale residente in Toscana (coorte di nascita 1969-1989)

Contesto regionale

Prendendo come riferimento la coorte di nascita 1969-1989, indicata nell'articolo 25-sexies del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n.162, come la classe di età sulla quale attivare l'attività di screening gratuito, al 1 gennaio 2022 risultano residenti in Toscana 1.053.112 persone di età compresa fra i 33 e i 53 anni (Istat, 2022). Sapendo che una quota di essi potrebbe potenzialmente essere già nota al Sistema Sanitario Regionale (SSR) per la presenza di infezione attiva da HCV, al fine di selezionare con maggior precisione la coorte interessata dalla sperimentazione, abbiamo applicato, al totale della popolazione, l'algoritmo per l'individuazione dei soggetti noti al SSR utilizzato in Toscana ormai da molti anni (Silvestri et al., 2016). Tale procedura, attraverso un'operazione di record linkage svolta fra i principali flussi sanitari correnti, permette di selezionare i cittadini che hanno un'esenzione attiva per HCV, sono stati (o lo sono attualmente) in trattamento per HCV, o sono stati ricoverati per patologie correlate all'infezione. Escludendo, dalla coorte iniziale, la sotto coorte dei soggetti noti al sistema, il numero di residenti in Toscana da sottoporre a screening (al 31 marzo 2022) è pari a 918.631 (tabella 1).

Se prendiamo come riferimento la prevalenza media di anti-HCV positivi registrata in Italia nella popolazione generale (Andriulli et al., 2018) della stessa fascia di età (1%), il numero atteso persone anti-HCV positive è 9.189. Lo stesso articolo ha rilevato che il 74,1% dei soggetti anti-HCV positivi era HCV RNA positivo. Pertanto, applicando la stessa prevalenza alla nostra coorte, possiamo stimare un numero di persone con HCV attiva (HCV RNA positivi) pari a 6.809.

Dato che anche nella coorte di età considerata la prevalenza di HCV RNA risulta più elevata nelle classi di età più anziane (Andriulli et al., 2018), il calendario di screening avrà inizio partendo dall'anno di nascita 1969.

Tabella 1

Distribuzione (N) per anno di nascita delle persone nate tra il 1969 e il 1989, residenti in Toscana non note al Sistema sanitario regionale per infezione da HCV per Azienda UsI di residenza – 31 marzo 2022, Fonte: ARS

Anno di nascita	Az. Centro	Az. nord ovest	Az. Sud est	Totale
1969	25.061	19.684	12.720	57.465
1970	24.419	19.115	12.130	55.664
1971	24.964	19.433	12.212	56.610
1972	23.983	19.417	12.263	55.663
1973	24.229	19.036	11.978	55.243
1974	23.939	18.829	11.797	54.565
1975	22.480	17.987	11.421	51.888
1976	21.206	16.828	10.842	48.876
1977	20.041	15.963	10.430	46.433
1978	19.409	15.259	9.941	44.610
1979	18.357	14.297	9.279	41.933
1980	17.203	13.590	8.784	39.577
1981	16.861	12.849	8.413	38.123
1982	16.306	12.687	8.359	37.352
1983	16.062	12.107	8.108	36.277
1984	15.286	11.758	7.856	34.900
1985	15.086	11.392	7.622	34.100
1986	14.623	10.815	7.295	32.734
1987	14.248	10.582	7.292	32.122
1988	14.316	10.959	7.398	32.672

1989	14.062	10.637	7.125	31.824
Totale	402.142	313.223	203.266	918.631

Obiettivo specifico 1: Attivare lo screening anti-HCV nella popolazione residente in Toscana (coorte di nascita 1969-1989) e la successiva rilevazione dell'HCV-RNA in soggetti anti-HCV positivi.

Obiettivo specifico 2: Attivare il percorso di stadiazione e trattamento da parte dei Centri prescrittori (Allegato A) nei pazienti HCV RNA positivi nati tra il 1969 e il 1989.

Popolazione coinvolta: tutti i cittadini residenti in Toscana nati tra il 1969 e il 1989 NON noti al Sistema Sanitario Regionale per infezione da HCV.

Metodologia

Ricerca anticorpi anti-HCV: test immunologico sierologico per l'individuazione di anticorpi anti-HCV (sensibilità: 92.1–100%; specificità: 90.8–99.2%). Il test, oltre ad essere privo di effetti collaterali, è di facile utilizzo in strutture non ospedaliere offrendo risultati diagnostici comparabili ai test immunoenzimatici di uso corrente (National Institute for Health and Care Excellence, 2015). Il risultato viene fornito nell'arco di 30 minuti.

In caso di **positività per anti-HCV:** dosaggio sierico di HCV-RNA attraverso prelievo di sangue venoso. Il prelievo verrà effettuato gratuitamente (previa prescrizione medica) presso i punti prelievo presenti sul territorio regionale.

Positività per HCV-RNA: il Medico di medicina generale, attraverso l'attivazione di un canale protetto con i Centri prescrittori, invierà il proprio assistito alla struttura di competenza per la stadiazione e trattamento della malattia (*linkage to care*).

Procedura

Obiettivo specifico 1: Attivare lo screening anti-HCV nella popolazione residente in Toscana (coorte di nascita 1969-1989) e la successiva rilevazione dell'HCV-RNA in soggetti anti-HCV positivi.		
<u>Obiettivo</u>	<u>Azioni</u>	<u>Standard previsto</u>
Favorire l'adesione allo screening da parte della popolazione generale (coorte di nascita 1969-1989)	Attivare una campagna informativa rivolta alla popolazione generale attraverso spot pubblicitari trasmessi dalle principali radio locali; cartellonistica stradale e infografiche distribuite presso le principali associazioni di volontariato, farmacie e ambulatori di medicina generale.	Attivazione della campagna informativa
	Invitare la popolazione target attraverso l'invio di SMS specifici in cui viene specificato sia l'obiettivo che la procedura prevista.	Attivazione della procedura di invito alla popolazione target
Attivare la procedura di screening presso le principali associazioni di volontariato presenti sul territorio regionale (Misericordie, Pubbliche Assistenze, Croce Rossa), farmacisti, MMG	<ul style="list-style-type: none"> - Acquisizione e consegna del materiale necessario alla procedura di screening (test rapidi sierologici, consensi informati) - Acquisizione del consenso informato - Esecuzione test rapido sierologico - Registrazione dell'esito, tramite l'app "insalute" implementata per HCV; - Se anti-HCV positivo, invio del paziente al proprio MMG per la prescrizione su ricetta elettronica del test HCV RNA; - Esecuzione del test HCV RNA presso i 	Attivazione della procedura

	<p>laboratori di analisi pubblici o convenzionati regionali;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Attivazione di un flusso JSON, dai laboratori analisi pubblici o convenzionati regionali, per l'invio in RT del risultato del test HCV RNA (come da flusso ministeriale); - Presa visione del referto HCV RNA da parte del MMG, presentato dall'utente stesso o visualizzato su FSE; - Attivazione, da parte del MMG, del protocollo di presa in carico (<i>linkage to care</i>) 	
<p><u>Obiettivo specifico 2:</u> Attivare il percorso di stadiazione e trattamento da parte dei Centri Prescrittori (Allegato A) nei pazienti HCV RNA positivi nati tra il 1969 e il 1989.</p>		
	<u>Azioni</u>	<u>Standard previsto</u>
<p>Costruire il protocollo regionale per la presa in carico dei pazienti HCV-RNA positivi (<i>linkage to care</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Attivazione di un gruppo di lavoro regionale al quale partecipino i Responsabili dei Dipartimenti della medicina del territorio delle AUSL toscane e almeno un Responsabile di un Centro Prescrittore per ogni AUSL - Costruzione del protocollo operativo e individuazione dei Centri Prescrittori suddivisi per area territoriale di pertinenza dei MMG 	<p>Approvazione e attuazione del protocollo da parte di tutte le Aziende Usl della Toscana</p>
<p>Presa in carico da parte dei Centri Prescrittori dei soggetti HCV-RNA positivi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Attivazione del protocollo regionale e invio, da parte dei MMG, dei pazienti HCV RNA positivi presso le strutture competenti - Presa in carico del paziente da parte del Centro Prescrittore (stadiazione dell'infezione da HCV e trattamento secondo i criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco) entro 90 giorni dall'invio 	<p>Attivazione del protocollo regionale in tutte le Aziende Usl della Toscana</p>

2. Attivazione dello screening anti-HCV nella popolazione in carico ai Servizi per le dipendenze della regione Toscana (Ser.D.)

Contesto regionale

Sul territorio regionale risultano attivi 39 Servizi per le dipendenze (Ser.D.) di cui 14 coprono il l'area dell'Azienda sanitaria Toscana Centro, 12 l'area Toscana nord ovest e 13 l'area Toscana sud est.

Complessivamente, al 31.12.2021 l'utenza attiva in carico ai Ser.D. della Toscana è rappresentata da 24.603 persone (Tabella 2). Il genere maschile costituisce il 75,6% mentre la distribuzione per classe di età mostra un'elevata affluenza nella classe 30-49 anni che rappresenta il 46,6% del totale (≤ 29 anni: 14,8%; ≥ 50 anni: 33,8%). Per quanto riguarda il dato d'incidenza, sono 5.453 i nuovi utenti presi in carico nel 2021. Anche in questo il genere maschile è maggiormente rappresentato (75,8%) e la classe di età si conferma essere quella compresa fra i 30 e i 49 anni (47,1%). Suddividendo l'utenza in carico in base alla "dipendenza", si osserva che l'area delle "sostanze illegali" copre il 62,5% del totale degli utenti. A questi fanno seguito le persone con problemi legati all'alcol (21,7%) e al Gioco d'azzardo (4,9%). I tabagisti rappresentano il (4,8%) dei presi in carico mentre il 2,4% è in carico per altri motivi (nel 3,8% dei casi l'informazione è mancante).

Tabella 2

Numero di utenti in carico presso i Ser.D. della Toscana al 30 giugno 2022 che hanno accettato di sottoporsi allo screening anti_HCV. Fonte: Ars su dati SerD

Azienda	Utenti in carico	Utenti in carico sottoposti a screening anti-HCV	Utenti HCV RNA positivi al 30giugno 2022
AUSL TCentro	5.812	1.791	249
AUSL TNO	6.190	941	77
AUSL TSE	4.010	504	126
Toscana	16.012	3.236	452

Obiettivo specifico 1: Attivare lo screening anti-HCV nella popolazione in carico ai Ser.D della Toscana e la successiva rilevazione dell'HCV-RNA in soggetti anti-HCV positivi.

Obiettivo specifico 2: Attivare il percorso di stadiazione e trattamento da parte dei Centri prescrittori (Allegato A) nei pazienti HCV RNA positivi in carico ai Ser.D della Toscana.

Popolazione coinvolta

- Tutti i "nuovi utenti" che accedono ai Ser.D. della Toscana, in assenza di HCV nota, che NON abbiano svolto test anti-HCV nel corso degli ultimi 12 mesi (6 mesi nel caso di persone con tossicodipendenza per via inettiva).
- Tutti gli utenti in carico ai Ser.D della Toscana, negativi per HCV, che NON abbiano effettuato test anti-HCV nel corso degli ultimi 12 mesi (6 mesi nel caso di persone con tossicodipendenza per via inettiva).

Tipologia Screening

Ricerca anticorpi anti-HCV: test immunologico rapido su siero per l'individuazione di anticorpi anti-HCV (sensibilità: 92.1–100%; specificità: 90.8–99.2%) o prelievo di sangue venoso. Il test rapido, oltre ad essere privo di effetti collaterali, è di facile utilizzo in strutture non ospedaliere offrendo risultati diagnostici comparabili ai test immunoenzimatici di uso corrente (National Institute for Health and Care Excellence, 2015). Il risultato viene fornito nell'arco di 30 minuti.

In caso di **positività per anti-HCV:** dosaggio sierico di HCV-RNA attraverso prelievo di sangue venoso inviato presso il laboratorio di riferimento.

Positività per HCV-RNA: la persona sarà sottoposta agli esami necessari per il trattamento e per la definizione dello stadio di malattia presso i Centri prescrittori attraverso l'attivazione di un canale protetto con l'U.O. (*linkage to care*).

Procedura

<u>Obiettivo specifico 1:</u> Attivare lo screening anti-HCV nella popolazione in carico ai Ser.D. della Toscana e la successiva rilevazione dell'HCV-RNA in soggetti anti-HCV positivi.		
<u>Obiettivo</u>	<u>Azioni</u>	<u>Standard previsto</u>
Favorire l'adesione allo screening da parte della popolazione in carico ai Ser.D.	Attivare corsi di formazione/informazione sulla metodologia di diffusione e cura dell'infezione da HCV rivolti al personale sanitario che opera presso i Ser.D. della Toscana	Almeno due corsi di formazione per ogni Azienda Usl della Toscana
	Attivare una campagna informativa multilingue rivolta alle persone che accedono ai Ser.D. della Toscana (distribuzione di brochure/affissione di infografiche)	Attivazione della campagna informativa in tutti i Ser.D. della Toscana
Attivare la procedura di screening (Nuovi utenti che NON hanno svolto l'anti-HCV nei 6 mesi precedenti)	<ul style="list-style-type: none"> - Consegna del materiale informativo multilingua; - Consegna e acquisizione consenso informato da parte dell'utente; - Esecuzione test rapido o prelievo di sangue venoso per la ricerca anticorpi anti-HCV; - Registrazione dell'esito, tramite l'app "insalute" implementata per HCV e su cartella clinica; - Se anti-HCV positivo, esecuzione prelievo venoso per il dosaggio sierico di HCV-RNA nel corso della stessa visita (invio al laboratorio di riferimento in base ai canali già attivi); - Registrazione dell'esito HCV RNA, tramite l'app "insalute" implementata per HCV e su cartella clinica; - Attivazione del protocollo di presa in carico (<i>linkage to care</i>) 	Attivazione della procedura di screening sui nuovi utenti in tutti i Ser.D. della Toscana
Attivare la procedura di screening sull'utenza già in carico ai Ser.D. della Toscana che NON hanno effettuato test per anti-HCV nei 12 mesi precedenti (6 mesi precedenti per persone con dipendenza per via iniettiva).	<ul style="list-style-type: none"> - Revisione delle cartelle cliniche degli utenti in carico presso i Ser.D. selezionando coloro che NON hanno HCV nota e NON hanno effettuato la ricerca per anti-HCV nel corso degli ultimi 12 mesi (6 mesi precedenti nel caso di tossicodipendenza per via iniettiva). - Nel corso del primo accesso al Ser.D., ogni utente selezionato verrà informato dal personale sanitario sull'opportunità di partecipare alla campagna di screening per la ricerca dell'infezione da HCV - Consegna e acquisizione del consenso informato - Esecuzione test rapido o prelievo di 	Attivazione della procedura di screening sull'utenza già in carico in tutti i Ser.D. della Toscana

	<p>sangue venoso per la ricerca anticorpi anti-HCV;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Registrazione dell'esito tramite l'app "insalute"; - Se anti-HCV positivo, esecuzione prelievo venoso per il dosaggio sierico di HCV-RNA nel corso della stessa visita (invio al laboratorio di riferimento in base ai canali già attivi); - attivazione di un flusso JSON, dai laboratori analisi pubblici o convenzionati regionali, per l'invio in RT del risultato del test HCV RNA (come da flusso ministeriale); - Attivazione del protocollo di presa in carico (<i>linkage to care</i>) 	
<p><u>Obiettivo specifico 2:</u> Tutti gli utenti in carico ai Ser.D della Toscana, negativi per HCV, che NON abbiano effettuato test anti-HCV nei 6 mesi precedenti.</p>		
	<u>Azioni</u>	<u>Standard previsto</u>
<p>Costruire il protocollo regionale per la presa in carico dei pazienti HCV-RNA positivi (<i>linkage to care</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Attivazione di un gruppo di lavoro regionale al quale partecipino i Responsabili dei Dipartimenti delle dipendenze delle tre AUSL toscane e almeno un Responsabile di un Centro prescrittore per ogni AUSL; - Costruzione del protocollo operativo e individuazione dei Centri prescrittori a cui i singoli Ser.D devono rivolgersi per la presa in carico del paziente HCV RNA positivo. 	<p>Approvazione e attuazione del protocollo da parte di tutte le Aziende Usl della Toscana</p>
<p>Presa in carico da parte dei Centri prescrittori dei soggetti HCV-RNA positivi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Attivazione del protocollo regionale e invio del paziente presso le strutture competenti - Segnalazione su cartella HTH Ser.D. l'avvenuta presa in carico del paziente da parte del centro prescrittore - Presa in carico del paziente da parte del centro prescrittore (stadiazione dell'infezione da HCV e trattamento secondo i criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco) entro 90 giorni dall'invio 	<p>Attivazione del protocollo regionale in tutte le Aziende Usl della Toscana</p>

3. Attivazione screening anti-HCV nella popolazione detenuta in Toscana

Contesto regionale

In Toscana sono presenti 17 istituti detentivi di cui 15 per adulti e 2 per minori. Alla data del 31 maggio 2022 erano presenti 2.956 detenuti adulti di cui 70 erano donne (presenti nella struttura di Firenze Sollicciano e Pisa) e 1.390 stranieri (47% del totale). La loro distribuzione sul territorio è riportata in tabella 3. In base a quanto emerso dalla rilevazione 2021 sullo stato di salute della popolazione detenuta, svolta in Toscana dall'Agenzia Regionale di Sanità, la distribuzione per fascia di età evidenzia una maggior concentrazione di detenuti nella classe 30-59 anni. Per quanto riguarda il loro stato di salute, il 68,8% è affetto da almeno una patologia classificata in base all'*International classification of diseases IX-cm* e, di questi, il 25,6% presenta almeno un disturbo da dipendenza/abuso di sostanze e/o alcol.

Tabella 1.

Distribuzione della popolazione adulta detenuta nelle strutture penitenziarie della Toscana – analisi per istituto, AUSL, genere e cittadinanza – 31 maggio 2022 – Fonte: DAP

Azienda Usl della Toscana	Provincia della Toscana	Nome Istituto	Tipologia	Totale presenti al 31/05/22	Di cui donne	Di cui stranieri
Azienda USL Centro	FI	Firenze "Mario Gozzini"	CC	68		39
	FI	Firenze "Sollicciano"	CC	562	40	378
	PO	Prato	CC	512		251
	PT	Pistoia	CC	58		31
Azienda Usl nord ovest	LI	Livorno	CC	250		77
	LI	Livorno "Gorgona"	CR	83		41
	LI	Porto Azzurro "P. De Santis"	CR	247		136
	LU	Lucca	CC	70		38
	MS	Massa	CR	212		88
	PI	Pisa	CC	292	30	170
	PI	Volterra	CR	176		53
Azienda Usl sud est	AR	Arezzo	CC	29		17
	SI	San Gimignano	CR	263		11
	SI	Siena	CC	58		30
	GR	Grosseto	CC	23		10
	GR	Massa Marittima	CC	53		20
Totale				2.956	70	1.390

Obiettivo specifico 1: Attivare lo screening anti-HCV nella popolazione detenuta in Toscana e la successiva rilevazione dell'HCV-RNA in soggetti anti-HCV positivi.

Obiettivo specifico 2: Attivare il percorso di stadiazione e trattamento nei soggetti detenuti in Toscana con HCV RNA positivo da parte dei Centri prescrittori (Allegato A).

Popolazione coinvolta

- A. Tutti i detenuti “nuovi giunti” dalla libertà che hanno accesso alle strutture penitenziarie della Toscana, in assenza di HCV nota e che rimangano in Istituto per un periodo di almeno 10 giorni.
- B. tutti i detenuti “nuovi giunti” provenienti da altri istituti o già presenti nelle strutture penitenziarie della Toscana, negativi per HCV, che NON abbiano effettuato test anti-HCV nei 12 mesi precedenti.

Tipologia Screening

Ricerca anticorpi anti-HCV: test immunologico rapido su siero per l'individuazione di anticorpi anti-HCV (sensibilità: 92.1–100%; specificità: 90.8–99.2%) o prelievo di sangue venoso. Il test rapido, oltre ad essere privo di effetti collaterali, è di facile utilizzo in strutture non ospedaliere offrendo risultati diagnostici comparabili ai test immunoenzimatici di uso corrente (National Institute for Health and Care Excellence, 2015). Il risultato viene fornito nell'arco di 30 minuti.

In caso di **positività per anti-HCV:** dosaggio sierico di HCV-RNA attraverso prelievo di sangue venoso inviato presso il laboratorio di riferimento.

Positività per HCV-RNA: la persona sarà sottoposta agli esami necessari per il trattamento e per la definizione dello stadio di malattia presso i Centri prescrittori attraverso l'attivazione di un canale protetto con l'U.O. (*linkage to care*).

Procedura

<u>Obiettivo specifico 1:</u> Attivare lo screening anti-HCV nella popolazione detenuta in Toscana e la successiva rilevazione dell'HCV-RNA in soggetti anti-HCV positivi.		
<u>Obiettivo</u>	<u>Azioni</u>	<u>Standard previsto</u>
Favorire l'adesione allo screening da parte della popolazione detenuta	Attivare corsi di formazione/informazione sulla metodologia di diffusione e cura dell'infezione da HCV rivolti al personale che opera in ambito penitenziario (sanitario e giustizia)	Attivazione di almeno due corsi di formazione per ogni Azienda Usl della Toscana
	Attivare una campagna informativa multilingue rivolta alle persone detenute (distribuzione di brochure/affissione di infografiche)	Attivazione della campagna informativa in tutte le strutture detentive della Toscana
Attivare la procedura di screening in tutti i nuovi giunti da libertà (che rimangano in istituto per un periodo di almeno 10 giorni). Nel caso di nuovo giunto trasferito da altro istituto attivare la procedura di screening se l'anti-HCV non eseguito nei 12 mesi precedenti	<ul style="list-style-type: none">- Consegna del materiale informativo multilingua;- Consegna e acquisizione consenso informato da parte del detenuto;- Esecuzione test rapido o prelievo di sangue venoso per la ricerca anticorpi anti-HCV;- Registrazione dell'esito tramite l'app “insalute” nella versione per PC (ionic);- Se anti-HCV positivo, esecuzione prelievo venoso per il dosaggio sierico di HCV-RNA entro 15 giorni dall'esito di anti-HCV+ (invio al laboratorio di riferimento in base ai canali già attivi);- attivazione di un flusso JSON, dai laboratori analisi pubblici o convenzionati regionali, per l'invio in RT del risultato del test HCV RNA (come da flusso ministeriale);- Attivazione del protocollo di presa in carico (<i>linkage to care</i>)	Attivazione della procedura di screening in tutti i Ser.D. della Toscana
Attivare la procedura di	- Redigere l'elenco dei detenuti presenti in	Attivazione della procedura

<p>screening su tutti i detenuti presenti che NON hanno effettuato test per anti-HCV nel 12 mesi precedenti</p>	<p>Istituto - Escludere, attraverso la revisione delle cartelle cliniche, le persone con HCV nota e coloro che hanno effettuato la ricerca per anti-HCV nei 12 mesi precedenti;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Attivare la procedura di “chiamata attiva” in base al tempo trascorso dall’ultima esecuzione del test; - Consegna e acquisizione del consenso informato da parte del detenuto; - Esecuzione test rapido o prelievo di sangue venoso per la ricerca anticorpi anti-HCV; - Registrazione referto tramite l’app “insalute” nella versione per PC (ionic); - Se anti-HCV positivo, esecuzione prelievo venoso per il dosaggio sierico di HCV-RNA entro 15 giorni dall’esito di anti-HCV+ (invio al laboratorio di riferimento in base ai canali già attivi); - Registrazione referto HCV RNA tramite l’app “insalute” nella versione per PC (ionic); - Attivazione del protocollo di presa in carico (<i>linkage to care</i>) 	<p>di screening in tutte strutture detentive i della Toscana</p>
<p>Obiettivo specifico 2: : Attivare il percorso di stadiazione e trattamento nei soggetti detenuti in Toscana con HCV RNA positivo da parte dei Centri Prescrittori (Allegato A).</p>		
	<p><u>Azioni</u></p>	<p><u>Standard previsto</u></p>
<p>Costruire il protocollo regionale per la presa in carico dei pazienti HCV-RNA positivi (<i>linkage to care</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Attivazione di un gruppo di lavoro regionale al quale partecipino i Responsabili del Dipartimento della sanità penitenziaria, almeno un Responsabile del Dipartimento dell’Amministrazione Penitenziaria, almeno un Responsabile di un Centro Prescrittore per ogni Azienda Usl della Toscana - Costruzione del protocollo operativo e individuazione dei Centri Prescrittori a cui le singole strutture detentive devono rivolgersi per la presa in carico del paziente HCV RNA positivo. 	<p>Approvazione e attuazione del protocollo da parte di tutte le Aziende Usl della Toscana</p>
<p>Presa in carico da parte dei Centri Prescrittori dei detenuti HCV-RNA positivi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Attivazione del protocollo regionale e invio del paziente presso le strutture competenti - Segnalazione su cartella carcere HTH dell’avvenuta presa in carico del detenuto da parte del centro prescrittore - Presa in carico del paziente da parte del centro Prescrittore (stadiazione dell’infezione da HCV e trattamento secondo i criteri dell’Agenzia Italiana del Farmaco) entro 90 giorni dall’invio. 	<p>Attivazione del protocollo regionale in tutte le Aziende Usl della Toscana</p>

Riferimenti bibliografici

1. Salari N, Kazeminia M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2022 Mar-Apr;46:102255. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102255. Epub 2022 Jan 8. PMID: 35007756.
2. Moore KJ, Gauri A, Koru-Sengul T. Prevalence and sociodemographic disparities of Hepatitis C in Baby Boomers and the US adult population. *J Infect Public Health.* 2019 Jan-Feb;12(1):32-36. doi: 10.1016/j.jiph.2018.08.003. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30170837.
3. Gómez-Escolar Viejo L, García Herola A, Sáez Lloret I, Sánchez Ruano F, Clemente Paulino I, Quílez Ivorra C, Almenta Saavedra I, Martínez Pérez D, Valverde de la Osa J. Screening of hepatitis C virus infection in adult general population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;30(9):1077-1081. doi: 10.1097/MEG.0000000000001190. PMID: 29939868.
4. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, Valvano MR, Grattagliano I, Ippolito AM, Grossi A, Brancaccio G, Coco C, Russello M, Smedile A, Petrini E, Martini S, Gaeta GB, Rizzetto M. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas. *Eur J Intern Med.* 2018 Jul;53:79-84. doi: 10.1016/j.ejim.2018.02.015. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29475770.
5. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 2011 Aug 13;378(9791):571-83. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61097-0. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21802134; PMCID: PMC3285467.
6. Stasi C, Silvestri C, Berni R, Rossana Brunetto M, Zignego AL, Orsini C, Milani S, Ricciardi L, De Luca A, Blanc P, Nencioni C, Aquilini D, Bartoloni A, Bresci G, Marchi S, Filipponi F, Colombatto P, Forte P, Galli A, Luchi S, Chigiotti S, Nerli A, Corti G, Sacco R, Carrai P, Ricchiuti A, Giusti M, Almi P, Cozzi A, Carloppi S, Laffi G, Voller F, Cipriani F. Epidemiological, demographic and clinical data on chronic viral hepatitis C in Tuscany. *Curr Med Res Opin.* 2019 Apr;35(4):661-666. doi: 10.1080/03007995.2018.1482264. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29847179.
7. Shiffman ML. The next wave of hepatitis C virus: The epidemic of intravenous drug use. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:34-39. doi: 10.1111/liv.13647. PMID: 29427493.
8. Valerio H, Alavi M, Conway A, Silk D, Treloar C, Martinello M, Milat A, Dunlop A, Murray C, Henderson C, Amin J, Read P, Marks P, Degenhardt L, Stevens A, Prain B, Hayllar J, Reid D, Montebello M, Wade A, Christmass M, Cock V, Dore GJ, Grebely J; ETHOS Engage Study Group. Declining prevalence of current HCV infection and increased treatment uptake among people who inject drugs: The ETHOS Engage study. *Int J Drug Policy.* 2022 May 6;105:103706. doi: 10.1016/j.drugpo.2022.103706. Epub ahead of print. PMID: 35533635.
9. Salari N, Darvishi N, Hemmati M, Shohaimi S, Ghyasi Y, Hossaini F, Bazrafshan MR, Akbari H, Mohammadi M. Global prevalence of hepatitis C in prisoners: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Virol.* 2022 Apr;167(4):1025-1039. doi: 10.1007/s00705-022-05382-1. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35165781.
10. Stasi C, Silvestri C, Fanti E, Di Fiandra T, Voller F. Prevalence and features of chronic viral hepatitis and HIV coinfection in Italian prisons. *Eur J Intern Med.* 2016 Oct;34:e21-e22. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.020. Epub 2016 May 14. PMID: 27189044.
11. Babudieri S, Longo B, Sarmati L, Starnini G, Dori L, Suligo B, Carbonara S, Monarca R, Quercia G, Florenzano G, Novati S, Sardu A, Iovinella V, Casti A, Romano A, Uccella I, Maida I, Brunetti B, Mura MS, Andreoni M, Rezza G. Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. *J Med Virol.* 2005 Jul;76(3):311-7. doi: 10.1002/jmv.20375. PMID: 15902712.
12. Fiore V, De Matteis G, Ranieri R, Saderi L, Pontali E, Muredda A, Ialungo AM, Caruso R, Madeddu G, Sotgiu G, Babudieri S. HCV testing and treatment initiation in an Italian prison setting: A step-by-step model to micro-eliminate hepatitis C. *Int J Drug Policy.* 2021 Apr; 90:103055. doi: 10.1016/j.drugpo.2020.103055. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33310637.

13. Silvestri C, Bartolacci S, Pepe P, Monnini M, Voller F, Cipriani F, Stasi C. Attempt to calculate the prevalence and features of chronic hepatitis C infection in Tuscany using administrative data. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 28;22(44):9829-9835. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9829. PMID: 27956807; PMCID: PMC5124988.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Medtech innovation briefing: the OraQuick HCV point-of-care test for rapid detection of hepatitis C virus antibodies. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.