



# RAPPORTI ISTISAN 15|29

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **X Workshop SEIEVA**

(Sistema Epidemiologico Integrato  
dell'Epatite Virale Acuta)

Bagno Vignoni (Siena)  
13-15 dicembre 2012

## **ATTI**

A cura di M.E. Tosti, A. Mele, E. Spada, F. Marzolini, S. Crateri,  
L. Ferrigno, G. Iantosca e Gruppo di collaborazione SEIEVA



EPIDEMIOLOGIA  
E SANITÀ PUBBLICA



# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

## **X Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta)**

**Bagno Vignoni (Siena)  
13-15 dicembre 2012**

### **ATTI**

A cura di Maria Elena Tosti (a), Alfonso Mele (a),  
Enea Spada (b), Fabrizio Marzolini (a), Simonetta Crateri (a),  
Luigina Ferrigno (a), Giuseppina Iantosca (a)  
e Gruppo di collaborazione SEIEVA

*(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute  
(b) Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN  
15/29**

Istituto Superiore di Sanità

**X Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena). 13-15 dicembre 2012. Atti.**

A cura di Maria Elena Tosti, Alfonso Mele, Enea Spada, Fabrizio Marzolini, Simonetta Crateri, Luigina Ferrigno, Giuseppina Iantosca e Gruppo di collaborazione SEIEVA  
2015, vi, 53 p. Rapporti ISTISAN 15/29

Questo rapporto include gli atti del X Workshop del SEIEVA che si è tenuto a Bagno Vignoni (Siena) dal 13 al 15 dicembre 2012. Il SEIEVA, nato nel 1985 all'interno dell'attuale Centro di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, è un sistema di sorveglianza dell'epatite acuta, su base volontaria, al quale contribuisce attualmente il 77% delle Aziende Sanitarie Locali italiane. Il workshop aveva l'obiettivo di discutere di problemi scientifici relativi allo studio delle epatiti virali, rilevanti per la sanità pubblica. Durante sessioni tematiche dedicate ai diversi tipi di epatite, sono stati presentati dati aggiornati sull'epidemiologia delle epatiti virali nonché i risultati di progetti di ricerca in campo clinico che si sono avvalsi della rete SEIEVA per il reclutamento delle popolazioni in studio. Questo aggiornamento aveva lo scopo finale di consentire agli operatori di sanità pubblica migliori azioni di prevenzione nella loro realtà locale.

*Parole chiave:* Epatite virale acuta; Sorveglianze; Fattori di rischio; Italia

Istituto Superiore di Sanità

**X Workshop SEIEVA (Integrated Epidemiological System for Acute Viral Hepatitis). Bagno Vignoni (Siena). December 13-15, 2012. Proceedings.**

Edited by Maria Elena Tosti, Alfonso Mele, Enea Spada, Fabrizio Marzolini, Simonetta Crateri, Luigina Ferrigno, Giuseppina Iantosca and SEIEVA Collaborative Group  
2015, vi, 53 p. Rapporti ISTISAN 15/29 (in Italian)

This report includes the proceedings of the X SEIEVA Workshop held in Bagno Vignoni (Siena), 13-15 December 2012. The SEIEVA, born in 1985 within the Centre for Epidemiology Surveillance and Health Promotion of the National Institute of Health, is a voluntary surveillance system of acute viral hepatitis, to which 77% of the Italian Local Health Units currently contributes. The workshop aimed to discuss scientific issues related to the study of viral hepatitis, relevant to public health. During specific sessions dedicated to different hepatitis types, updated data on the epidemiology of viral hepatitis were presented together with the results of research projects in the clinical field, projects based on SEIEVA network for the recruitment of the study populations. This update had the ultimate goal to enable public health operators improve prevention strategies at local level.

*Key words:* Acute viral hepatitis; Surveillance; Risk factors; Italy

Per informazioni su questo documento scrivere a: [mariaelena.tosti@iss.it](mailto:mariaelena.tosti@iss.it)

Il rapporto è accessibile online sul sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it)

Citare questo testo come segue:

Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA (Ed.). *X Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena). 13-15 dicembre 2012. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/29).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



**Gruppo di collaborazione SEIEVA, per Regione e Azienda Sanitaria Locale**

---

**Istituto Superiore di Sanità**

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute  
*Crateri S., Marzolini F., Iantosca G., Ferrigno L., Mele A., Tosti M.E.*

**Valle d'Aosta**

Autorità sanitaria regionale

*Sudano L., Ruffier M.,*

**Provincia Autonoma Bolzano**

Distretto Bolzano

*Fischer M., Augschiller M., Simeoni J.  
 Gamper S.*

**Provincia Autonoma Trento**

Trento

*Grandi C., Carraro V., Franchini S.*

**Piemonte**

Autorità sanitaria regionale

*Zotti C., Scoffone S., Amprino V.*

ASL TO1-TO2

*Malaspina S.*

ASL TO3

*Gallone A., Castella A.*

ASL TO4

*Galati M.T.*

ASL TO5

*Valenza G.*

ASL VC

*Silano V.*

ASL BI

*Ara G.*

ASL NO

*Tacca M.G.*

ASL VCO

*Iodice S.*

ASL AT

*Marchisio A.M.*

ASL CN1

*Costantino A.M.*

ASL CN2

*Giovanetti F.*

ASL AL

*Susani F.*

**Lombardia**

ASL Como

*Donadini A., Nespoli C.*

ASL Cremona

*Rizzi M.T., Boldori L.*

ASL Lecco

*De Grada P., Gattinoni A.*

ASL Lodi

*Brugnoli R., Belloni A.*

ASL MI 1 Parabiago

*Binotto M., Pinciroli G.*

ASL MI 2 Melegnano

*Pesci L., Senegaglia P.*

ASL MI 3 Monza

*Crippa S., Altomonte G.*

ASL Pavia

*Lodola S., Aquino I.*

ASL Sondrio

*Castelli N., Zecca E.*

ASL Varese

*Nieri M., Zecca F.*

ASL Valcamonica-Sebino

*Pasquale L., Piedacci G.*

**Friuli-Venezia Giulia**

ASL 1 Triestina

*Zorzut F.*

ASL 2 Isontina

*Rocco G.*

ASL 4 Medio Friuli

*Brianti G., Gallo T.*

ASL 5 Bassa Friulana

*Zuliani M., Breda A.*

ASL 6 Friuli occidentale

*Feltrin O.*

## **Veneto**

Autorità sanitaria regionale  
ASL1 Belluno  
ASL2 Feltre  
ASL 3 Bassano del Grappa  
ASL 4 Thiene  
ASL 5 Arzignano  
ASL 6 Vicenza  
ASL 7 Pieve di Soligo  
ASL 8 Asolo  
ASL 9 Treviso  
ASL 10 S. Donà del Piave  
ASL 12 Veneziana  
ASL 13 Mirano  
ASL 14 Chioggia  
ASL 15 Cittadella  
ASL 16 Padova  
ASL 17 Este  
ASL 18 Rovigo  
ASL 19 Adria  
ASL 20 Verona  
ASL 21 Legnago  
ASL 22 Bussolengo

*Russo F., Zanella F.*  
*Mel R.*  
*Soppelsa M.*  
*Mazzetto M.*  
*Russo F.*  
*Zolin R.*  
*Todescato A.*  
*Bacciolo N.*  
*Rizzato D.*  
*Pupo A.*  
*Nicolardi L.*  
*Flora M.*  
*Boin F.*  
*De Sisti C.*  
*D'Ettore G.*  
*Caracciolo V.*  
*Penon M.G.*  
*Bellè M.*  
*Cafarra L.*  
*Zivelonghi G.*  
*Soffritti S.*  
*Feroni M.*

## **Emilia-Romagna**

Autorità sanitaria regionale  
Piacenza 101  
Parma 102  
Reggio Emilia 103  
Modena 104  
Bologna 105  
Imola 106  
Ferrara 109  
Ravenna 110  
Forlì 111  
Cesena 112  
Rimini 113

*Finarelli A.C., Borrini B.M., Gualanduzzi C.*  
*Capra A., Sacchi A.R.*  
*Borrini B.M.*  
*Mattei G.*  
*Gardenghi L.*  
*Gianninoni A.R., Sancini R., Dalle Donne E.*  
*Rangoni R.*  
*Cova M.*  
*Bevilacqua L.*  
*Fiumana E.*  
*Bondi B.*  
*Pecci A.*

## **Liguria**

ASL 1 Imperiese  
ASL 2 Savonese  
ASL 3 Genovese  
ASL 4 Chiavarese  
ASL 5 Spezzino

*Mela M.*  
*Briata M.P., Giuliano M.*  
*Turello V., Opisso A.*  
*Zoppi G.*  
*Torracca P., Ricci M.A., Capellini A.*

## **Toscana**

Autorità sanitaria regionale  
Massa Carrara ASL 1  
ASL 2 Lucca  
ASL 3 Pistoia  
ASL 4 Prato  
ASL 5 Pisa  
ASL 6 Livorno  
ASL 7 Siena  
ASL 8 Arezzo

*Pecori L., Mazzotta F., Balocchini E.*  
*Ghiselli G. Marchini P.*  
*Di Vito A.*  
*Wanderlingh W., Raso E., Mazzoli F.*  
*Berti C.*  
*Galletti N., Grandi E., Ferrentino M.S.*  
*Marinari M.G., Lombardi A., Barbieri A.*  
*Bagnoli A., Bandini M., Lezzi I.*  
*Verdelli F. Beltrano A., Bindì R.*

ASL 9 Grosseto  
ASL 10 Firenze  
ASL 11 Empoli  
ASL 12 Versilia

*Sansone C.M., Boncompagni G., Zacchini F.  
Baretti S., Baroncini O., Staderini C.  
Filidei P., Chiapparini L.  
Barghini F., Cadoni M.*

### **Marche**

Autorità sanitaria regionale  
Pesaro Area vasta 1 - Zona terr. 1  
Urbino Area vasta 1 - Zona terr. 2  
Fano Area vasta 1 - Zona terr. 3  
Senigallia Area vasta 2 - Zona terr. 4  
Jesi Area vasta 2 - Zona terr. 5  
Fabriano Area vasta 2 - Zona terr. 6  
Ancona Area vasta 2 - Zona terr. 7  
Civitanova Marche Area vasta 3 - Zona terr. 8  
Macerata Area vasta 3 - Zona terr. 9  
Camerino Area vasta 3 - Zona terr. 10  
Fermo Area vasta 4 - Zona terr. 11  
S. Benedetto del Tronto Area vasta 5 - Zona terr. 12  
Ascoli Piceno Area vasta 5 - Zona terr. 13

*Tagliavento G., Fiacchini D., Damiani N.  
Pelliccioni A.R.  
Peccerillo G.  
Vaccaro A., Spadoni M.R.  
Rossini R.  
Pasqualini F., Priori A.  
Burattini N.  
Cimica S., Vitale V.  
Laici F.  
Migliozzi F.  
Moretti G.  
Ciarrocchi G.  
Impullitti S.  
Angelini C.*

### **Umbria**

Autorità sanitaria regionale  
ASL 1 Città di Castello  
ASL 2 Perugia  
ASL 3 Foligno  
ASL 4 Terni

*Tosti A., Giaimo M.D.  
Buscosi A., Pasquale A.  
Ciani C.  
Santocchia F.  
Proietti M.L.*

### **Lazio**

RM/A  
RM/B  
RM/C  
RM/D  
RM/E  
RM/F  
RM/G  
RM/H  
Viterbo  
Rieti  
Latina  
Frosinone

*Ercole A.  
Russo P.  
Cerocchi C., Grillo P.  
Loffredo M.  
Pendenza A., Nappi M.R.  
Bueti P.  
Santucci L.  
Mangiagli F., Varrenti D.  
Aquilani S.  
Dionette P.  
Corpolongo D.  
Di Luzio G.*

### **Abruzzo**

ASL 6

*D'Eugenio F., Albanesi I.*

### **Campania**

ASL AV  
ASL BN  
ASL NA2 Nord  
ASL NA 4

*Ferrara M.A.  
Citarella A., Fossi E.  
Parlato A., Alfieri R., Scotto M.  
Russo Spena S.*

### **Puglia**

Autorità sanitaria regionale  
BAT  
BA 2

*Chironna M., Prato R.  
Matera R., Menolascina S.  
Colamaria R., Azzollini N.*

BA 3  
BA 4  
BA 5  
Brindisi  
FG 1  
FG 2  
FG 3  
LE 1  
LE 2  
TA 1

*Madaro A.*  
*Scalzo G.*  
*Ancona A.*  
*Pedote P.*  
*Moffa G.*  
*Pagano I., Angelillis R.*  
*Ferraro M.*  
*Aprile V.*  
*Turco G.L.*  
*Minerba S., Caputi G.*

**Basilicata**

Agenzia Sanitaria Potenza  
ASL 5

*Negrone F., Maldini M.*  
*Russo T.*

**Calabria**

ASL 2 Castrovillari  
ASL 11 Reggio Calabria

*Aloia F.*  
*Giuffrida S.*

**Sicilia**

ASP 1 Agrigento  
ASP 3 Catania

*Mangione R., Consacra R.*  
*Cuccia M., Rinnone S.*

**Sardegna**

ASL 1 Sassari  
ASL 2 Olbia-Tempio  
ASL 3 Nuoro  
ASL 5 Oristano  
ASL 8 Cagliari

*Delogu F., Fracasso D.*  
*Saba A.*  
*Puggioni A.*  
*Frongia O., Marras MV.*  
*Crasta M.G., Mereu G., Steri G.C.*

# INDICE

<b>Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A</b> <i>Maria Elena Tosti</i> .....	1
<b>Epatite A e viaggi</b> <i>Alfonso Mele</i> .....	5
<b>Aggiornamento dell'epatite A in Puglia</b> <i>Maria Chironna</i> .....	7
<b>Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite E</b> <i>Maria Elena Tosti</i> .....	8
<b>Sorveglianza dell'epatite E in Italia: malattia emergente nei Paesi industrializzati</b> <i>Ornella Zuccaro</i> .....	12
<b>Aggiornamento sull'epidemiologia delle epatiti a trasmissione parenterale (B, Delta e C)</b> <i>Alfonso Mele</i> .....	17
<b>Caratterizzazione clinica, sierologica e molecolare delle infezioni acute da virus dell'epatite B in Italia</b> <i>Ornella Zuccaro, Claudio Galli</i> .....	22
<b>Epatite B in vaccinati</b> <i>Maria Elena Tosti</i> .....	26
<b>Breakthrough infection in donatori di sangue (Puglia)</b> <i>Maria Chironna</i> .....	30
<b>Immunogenicità a lungo termine del vaccino antiepatite B</b> <i>Enea Spada</i> .....	31
<b>Studio prospettico su una coorte di pazienti con epatite C: ruolo dell'immunità cellulo-mediata e del polimorfismo del gene dell'interleuchina 28B</b> <i>Enea Spada</i> .....	33
<b>Studio sull'incidenza dell'infezione da virus dell'epatite C in soggetti con consumo problematico di stupefacenti afferenti ai SerT</b> <i>Ornella Zuccaro</i> .....	36
<b>Epidemiologia delle infezioni virali droga-correlate (HIV, HBV, HCV)</b> <i>Barbara Suligoi</i> .....	41

<b>Incidenza di epatite acuta nelle popolazioni migranti</b>	
<i>Maria Elena Tosti</i> .....	43
<b>Epatite A nei bambini immigrati: esperienza della Regione Piemonte</b>	
<i>Carla M. Zotti, Silvia Scoffone, Leila Le Gouellec</i> .....	49
<b>Conclusioni</b>	
<i>Alfonso Mele, Alessandro Zanetti</i> .....	53

# AGGIORNAMENTO SULL'EPIDEMIOLOGIA DELL'EPATITE A

Maria Elena Tosti

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Introduzione

In Italia l'epidemiologia dell'epatite A è molto cambiata in questi ultimi anni. In base ai risultati degli studi sierologici la prevalenza di anticorpi anti-HAV (*Hepatitis A Virus*) è notevolmente diminuita negli ultimi due decenni; questi mutamenti sono certamente attribuibili a miglioramenti nelle condizioni igieniche e dello stato socio-economico. Conseguenza di tutto questo è che oggi l'Italia è considerato un paese ad endemia intermedia/bassa, per quanto riguarda l'epatite A. Le infezioni sono molto più rare tra i bambini e questo ha spostato l'età di massima incidenza nelle popolazioni adulte con un conseguente aumento dei casi clinici (1).

## Risultati

La Figura 1 mostra l'andamento dei tassi di incidenza di epatite A complessivi e per fasce di età, dal 1985 fino al 2011.

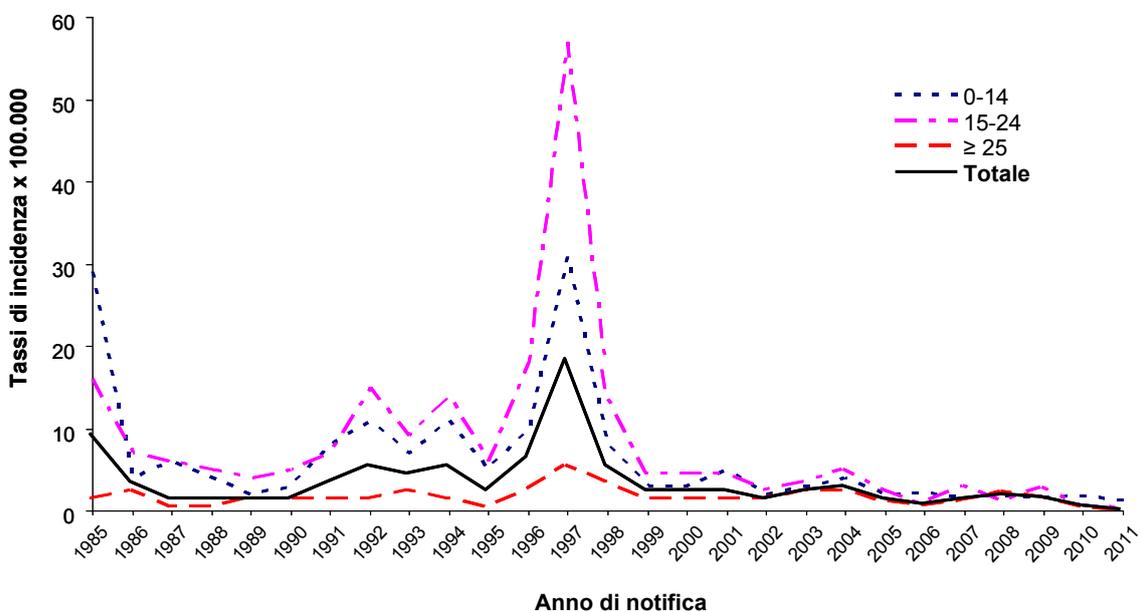


Figura 1. Tassi di incidenza di epatite A complessivi e per fascia di età. SEIEVA 1985-2011

Durante tutto il periodo in esame, i tassi di incidenza relativi all'epatite A hanno avuto un andamento altalenante caratterizzato dalla presenza di picchi ricorrenti, il più evidente dei quali si è verificato tra il 1996 e il 1998. Al di fuori dei picchi epidemici, l'incidenza di epatite A è progressivamente diminuita ma in maniera molto meno accentuata rispetto a quanto accaduto per le epatiti a trasmissione parenterale. Infatti se negli anni inter-epidemici 1987-1990 l'incidenza è stata costante intorno a 2 per 100.000, il livello attuale di incidenza registrato nel 2011 è 0,7 per 100.000.

Analizzando i dati SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta) relativi ai 5 anni (2007-2011), è possibile descrivere l'epidemiologia attuale dell'epatite A in Italia. Durante questo periodo, l'epatite A ha continuato ad essere il tipo di epatite più frequentemente notificata. La Figura 2 mostra la distribuzione dei casi di epatite acuta notificati al SEIEVA per tipo.

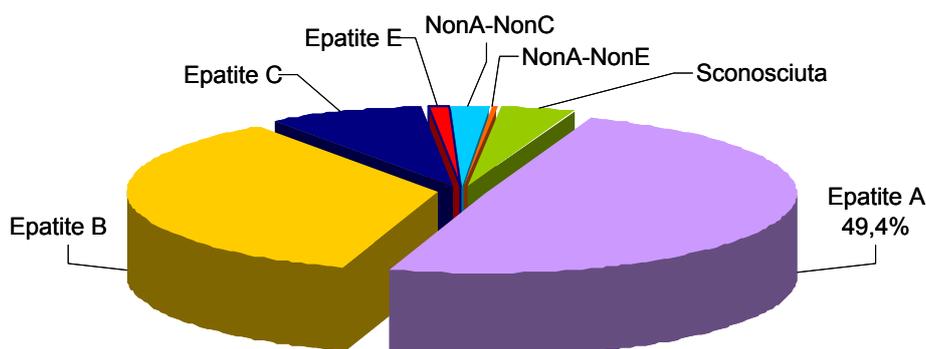


Figura 2. Distribuzione dei casi di epatite acuta notificati al SEIEVA per tipo. SEIEVA 2007-2011

Nel periodo di osservazione sono stati notificati al SEIEVA 3.384 casi di epatite A che corrispondono a quasi la metà di tutti i casi osservati (49,4%). La Tabella 1 presenta la distribuzione dei casi di epatite A per età, sesso e area geografica. Nella Tabella sono inseriti anche i casi di epatite B, utilizzati come gruppo di confronto.

Tabella 1. Casi di epatite A e B per età, sesso e area geografica di notifica. SEIEVA 2007-2011

Caratteristica	Epatite A n. (%)	Epatite B n. (%)
<b>Età</b>		
0-14	512 (15,5)	7 (0,3)
15-24	517 (15,3)	128 (5,3)
25-34	863 (25,6)	496 (20,7)
35-54	1.243 (36,9)	1.338 (55,7)
≥ 55	227 (6,7)	431 (18,0)
<b>Sesso</b>		
Maschi	2.388 (70,6)	1.827 (75,9)
Femmine	995 (29,4)	579 (24,1)
<b>Area geografica</b>		
Nord	1.162 (34,3)	940 (39,0)
Centro	1.503 (44,4)	1.302 (54,1)
Sud-isole	719 (21,3)	165 (6,9)
<b>Casi totali</b>	<b>3.384</b>	<b>2.407</b>

I casi osservati di epatite A sono tendenzialmente più giovani dei casi con epatite B.

Per quanto riguarda la provenienza geografica, tra i casi di epatite A ci sono molte più notifiche provenienti da Sud e Isole (21,3%) rispetto ai casi di epatite B (6,9%).

La Tabella 2 presenta il contributo dei diversi fattori di rischio alla diffusione dell'epatite A. In base ai valori degli *Odds Ratio* (OR), aggiustati i fattori di rischio principali sono il contatto con casi itterici (nelle 6 settimane precedenti i sintomi), i viaggi in zone endemiche e l'omosessualità. I valori dei rischi attribuibili nella popolazione (*Population Attributable Risk*, PAR) indicano che le percentuali più alte di casi sono attribuibili al consumo di frutti di mare (16,7%) e ai rapporti omosessuali (12,1%).

**Tabella 2. Fattori di rischio associati con l'epatite A: OR aggiustati e PAR (i casi di epatite B sono stati utilizzati come controlli). SEIEVA 2007-2011**

Fattori di rischio	OR <sub>agg</sub> (IC95%)	PAR%
Consumo di frutti di mare	1,5 (1,3-1,9)	<b>16,7</b>
Viaggi in zone endemiche	<b>3,7</b> (2,7-5,1)	6,9
Contatto con itterico nelle 6 settimane precedenti	<b>5,4</b> (3,4-8,5)	10,9
Omosessualità	<b>2,5</b> (1,9-3,2)	<b>12,1</b>
Presenza di bambini che frequentano il nido o materna	1,1 (0,8-1,6)	–

OR<sub>agg</sub>: *Odds Ratio* aggiustati per età, sesso, area geografica e livello di istruzione;

IC95%: Intervallo di confidenza al 95%

PAR: *Population Attributable Risk*

Per uno studio più approfondito dei fattori di rischio, è stata condotta un'analisi stratificata per area geografica di notifica. Come si evince dalla Tabella 3, per i residenti al centro-nord i fattori di rischio ricalcano perfettamente i risultati ottenuti dall'analisi complessiva (questo anche perché, tra le notifiche pervenute al SEIEVA nel periodo in esame la maggior parte proviene dal centro-nord).

Per quanto riguarda il sud Italia, la situazione è un po' differente in quanto l'unico fattore di rischio che risulta significativamente associato con l'insorgenza di epatite A è il consumo di frutti di mare; mentre non sembrano influenti gli altri fattori di rischio esaminati.

**Tabella 3. Fattori di rischio associati con l'epatite A per area geografica di notifica: OR aggiustati. SEIEVA 2007-2011**

Fattori di rischio	Nord-Centro	Sud-Isole
	OR <sub>agg</sub> (IC95%)	OR <sub>agg</sub> (IC95%)
Consumo di frutti di mare	1,4 (1,2-1,8)	<b>7,5</b> (3,0-18,6)
Viaggi in zone endemiche	<b>3,7</b> (2,7-5,2)	3,5 (0,6-19,5)
Contatto con itterico nelle 6 settimane precedenti	<b>5,3</b> (3,3-8,3)	--*
Omosessualità	<b>2,6</b> (2,0-3,3)	0,6 (0,1-2,4)
Presenza di bambini che frequentano il nido o materna	1,2 (0,8-1,7)	1,3 (0,5-3,5)

OR<sub>agg</sub>: *Odds Ratio* aggiustati per età, sesso, area geografica e livello di istruzione;

IC95%: Intervallo di confidenza al 95%

\* non calcolabile a causa del basso numero di casi

La Tabella 4 mostra l'associazione tra l'epatite A e i diversi fattori di rischio, stratificata per sesso. Per i maschi i principali fatti di rischio sono: il contatto con un caso itterico (OR=9,2), i viaggi in zone endemiche e i rapporti omosessuali. Per le donne il fattore di rischio con la più

alta associazione sono i viaggi in zone endemiche (OR=16,2); un eccesso di rischio è legato anche al contatto con soggetto itterico e alla presenza in casa di bambini che frequentano il nido o l'asilo.

**Tabella 4. Fattori di rischio associati con l'epatite A stratificati per sesso: OR aggiustati. SEIEVA 2007-2011**

Fattori di rischio	Maschi	Femmine
	OR <sub>agg</sub> (IC95%)	OR <sub>agg</sub> (IC95%)
Consumo di frutti di mare	1,6 (1,2-2,0)	1,7 (1,0-2,7)
Viaggi in zone endemiche	<b>2,4</b> (1,7-3,4)	<b>16,2</b> (7,2-36,3)
Contatto con itterico nelle 6 settimane precedenti	<b>9,2</b> (4,6-18,4)	<b>3,6</b> (1,8-6,9)
Omosessualità	<b>2,4</b> (1,8-3,2)	1,6 (0,5-4,8)
Presenza di bambini che frequentano il nido o materna	0,8 (0,6-1,3)	<b>2,7</b> (1,4-5,4)

OR<sub>agg</sub>: Odds Ratio aggiustati per età, sesso, area geografica e livello di istruzione;  
IC95%: Intervallo di confidenza al 95%

## Conclusioni

In conclusione possiamo dire che l'epatite A ha mostrato in questi ultimi decenni un andamento altalenante dei tassi di incidenza caratterizzato da epidemie che si sono protratte anche per 2-3 anni. L'incidenza relativa al 2011 è di 0,7 per 100.000 e il livello endemico, al di fuori dei periodi epidemici, non ha mostrato un calo così accentuato come è avvenuto nello stesso periodo per i tassi di incidenza delle epatiti a trasmissione parenterale.

Tra i fattori di rischio, negli ultimi anni è emersa l'importanza della trasmissione attraverso rapporti omosessuali, questo dato è confermato dall'insorgenza di vere e proprie epidemie all'interno di comunità di omosessuali, in diverse parti d'Italia (2).

I fattori di rischio coinvolti nella trasmissione dell'epatite A sono un po' diversi nelle due aree geografiche messe a confronto; infatti se al centro-nord i principali fattori di rischio sono il contatto con casi itterici, i viaggi in zone endemiche e l'omosessualità, per i residenti al sud-sole l'unico fattore rilevante sembra essere il consumo di frutti di mare.

Per quanto riguarda le associazioni stratificate per sesso, mentre tra i maschi il fattore di rischio più importante risulta essere il contatto con un soggetto itterico, tra le femmine sono i viaggi in zone endemiche per l'epatite A.

## Bibliografia

1. Tosti ME, Spada E, Romanò L, Zanetti A, Mele A; SEIEVA collaborating group. Acute hepatitis A in Italy: incidence, risk factors and preventive measures. *Journal Viral Hepatitis* 2008;15 (Suppl 2):26-32.
2. Pini A, Tomasoni LR, Cristini G, Puoti M, Matteelli A, Carosi G, Castelli F. Hepatitis A in men having sex with men (MSMs) in northern Italy. *Le Infezioni in Medicina* 2010;18(2):113-4.

## EPATITE A E VIAGGI

Alfonso Mele

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Alcuni comportamenti alimentari e stili di vita praticata durante i viaggi, ad esempio consumo di cibi o bevande inquinate dal virus, sono un fattore di rischio per l'epatite A come già documentato in passato dai dati del SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta).

La proporzione dei soggetti con epatite A che riporta un viaggio nelle 6 settimane precedenti la malattia è aumentata progressivamente nel tempo raggiungendo il 57% nel 2011 (Figura 1).

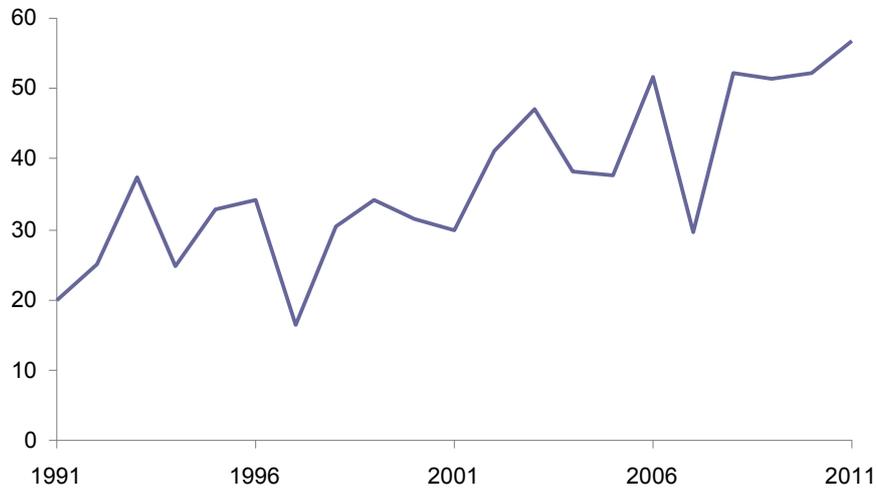


Figura 1. Andamento della percentuale dei viaggiatori tra i casi di epatite A

Nella Tabella 1 vengono riportati gli OR per destinazione dei viaggiatori i quali confermano che il rischio aumenta in relazione al livello di endemia dell'area visitata.

Tabella 1. Rischio di epatite A per esposizione ai viaggi e ad area di destinazione

Viaggi	OR <sub>agg</sub>	IC95%
No viaggi / Viaggi in Nord Europa, Nord America	1,0	
Nord-Centro Italia, Nord Mediterraneo	1,64	1,27-2,12
Sud Italia	1,61	1,04-2,50
Sud Mediterraneo, Est Europa	3,24	2,14-4,90
America Latina, Asia, Africa	5,52	3,49-8,73

OR<sub>agg</sub>: Odds Ratio aggiustati per età, sesso, area geografica e livello di istruzione;

IC95%: Intervallo di confidenza al 95%

Dalla Tabella 2 emerge che il rischio di epatite A legato ai viaggi è maggiore per i residenti al Nord rispetto ai residenti al Sud. Questo è plausibilmente dovuto alla maggiore proporzione di soggetti già immuni tra i residenti al Sud.

**Tabella 2. Rischio di epatite A per esposizione ai viaggi e area di residenza**

Viaggi	Nord-Centro	Sud-Isole
	OR <sub>agg</sub> (IC95%)	OR <sub>agg</sub> (IC95%)
No viaggi / Viaggi in Nord Europa, Nord America	1,0	1,0
Nord-Centro Italia, Nord Mediterraneo	1,74 (1,34-2,25)	0,57 (0,14-2,36)
Sud Italia	1,67 (1,06-2,64)	0,44 (0,10-1,98)
Sud Mediterraneo, Est Europa	3,30 (2,17-5,02)	7,95 (0,50-127,16)
America Latina, Asia, Africa	5,69 (3,58-9,06)	1,62 (0,13-19,13)

OR<sub>agg</sub>: Odds Ratio aggiustati per età, sesso, area geografica e livello di istruzione;

IC95%: Intervallo di confidenza al 95%

## AGGIORNAMENTO DELL'EPATITE A IN PUGLIA

Maria Chironna

*Dipartimento Scienze Biomediche e Oncologia Umana – Sezione Igiene Università di Bari*

In Puglia nel periodo 1998-2011 sono stati segnalati 179 casi di epatite A acuta, l'incidenza è passata da 14,8 a 1,5 casi/100.000. Nel 2008 è stato riportato un caso di epatite fulminante.

Il principale fattore di rischio è risultato essere il consumo crudo di frutti di mare (*Odds Ratio*, OR: 17,4) seguito dai viaggi fuori regione (OR: 2,3).

Uno studio di sieroprevalenza condotto nel 2008 su 868 campioni di siero ha evidenziato una quota di suscettibili del 65-70% nella popolazione pediatrica e nei giovani adulti (fino a 25 anni).

Nello studio di sieroprevalenza condotto negli anni 2011-2012 su 1827 donatori è emersa una quota consistente di suscettibili anche nella fascia 26-30 anni (69,5%).

Sono stati caratterizzati 62 ceppi di HAV (*Hepatitis A Virus*) nella regione VP1/P2A isolati negli anni 2008-2011. L'analisi filogenetica ha mostrato una co-circolazione di ceppi IA (80%) e IB (20%). Dei 50 ceppi IA, il 74% risultavano ceppi endemici correlati a ceppi di HAV precedentemente caratterizzati nella regione, mentre gli altri risultavano d'importazione poiché clusterizzavano con ceppi già isolati in Francia e in Germania. I ceppi IB clusterizzavano, in gran parte, con ceppi IB circolanti in Puglia in anni precedenti.

Nel 2008, 203 campioni di mitili e 202 campioni di acqua provenienti da pozzi artesiani sono stati testati per HAV-RNA. Nessuno di questi campioni è risultato positivo per HAV-RNA, a testimonianza di una ridotta circolazione ambientale del virus. Questa diminuita circolazione del virus ha fatto sì che l'incidenza di epatite A in Puglia si sia drasticamente ridotta negli anni recenti.

L'attuale situazione epidemiologica caratterizzata da bassa endemicità dell'infezione nella popolazione è ascrivibile all'ulteriore miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e alla vaccinazione, infatti dal 1998, a seguito della importante epidemia di epatite A del biennio 1996/97, è stata introdotta in Puglia l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-epatite A a tutti i nuovi nati nel corso del secondo anno di vita e agli adolescenti.

L'elevata prevalenza di soggetti suscettibili impone un significativo miglioramento delle coperture vaccinali anche mediante programmi di catch-up. Uno stretto e continuo monitoraggio dell'epatite A nella regione è necessario per scongiurare il verificarsi di possibili epidemie.

# AGGIORNAMENTO SULL'EPIDEMIOLOGIA DELL'EPATITE E

Maria Elena Tosti

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Introduzione

L'epatite E è una infezione a trasmissione oro-fecale, endemica in molti Paesi in via di sviluppo. Nei Paesi industrializzati è considerata una infezione rara e confinata ai viaggiatori provenienti da aree endemiche. Oggi, invece, l'epatite E si presenta come malattia emergente in quanto è in aumento il numero di casi autoctoni non legati a viaggi.

Dal 2008 è presente, sulla scheda SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta), la domanda sulla ricerca delle IgM anti-HEV (*Hepatitis E Virus*). Già prima di quella data, nel caso fosse stata effettuata la ricerca delle IgM anti-HEV su un paziente con segni clinici di epatite acuta, il dato veniva riportato nello spazio della scheda epidemiologica destinato ai commenti.

A seguito dell'introduzione dell'informazione sulle IgM anti-HEV, è stata modificata la classificazione dei tipi di epatite, utilizzata all'interno del SEIEVA. A causa della minore sensibilità e specificità dei test per le IgM anti-HEV, la diagnosi di epatite E prevede la negatività ai marker per le IgM anti-HAV (*Hepatitis A Virus*) e le IgM anti-HBc (*Hepatitis B core*). La Tabella 1 mostra la classificazione attualmente utilizzata.

**Tabella 1. Classificazione del tipo di epatite in base ai marcatori sierologici**

Tipo di epatite	HBsAg	IgM			Anti-HCV/ HCV-RNA
		anti-HBc	anti-HAV	anti-HEV	
A	+ - NR <sup>***</sup>	- NR	+	+ - NR	+ - NR
B	+ - NR	+	- NR	+ - NR	+ - NR
C	- NR	-	-	- NR	+
E	+ - NR	-	-	+	+ - NR
NonA-NonC*	+ - NR	-	-	NR	-
NonA-NonE**	+ - NR	-	-	-	-
Non specificato	NR	NR	NR	NR	NR
Non specificato	+	NR	- NR	- NR	+

\* casi di epatite acuta neg. ai test per le epatiti A, B e C, e non testati per l'epatite E

\*\* casi di epatite acuta neg. ai test per le epatiti A, B, C ed E

\*\*\* NR = Non Ricercato

Di seguito viene fornito un aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite E, in Italia, basata sulle notifiche pervenute al SEIEVA nel quinquennio 2007-2011.

## Risultati

In base alla classificazione presentata nella Tabella 1, nel periodo in studio sono stati notificati al SEIEVA 78 casi di epatite acuta di tipo E, che rappresentano l'1,2% di tutti i casi notificati nel periodo in esame, come evidenziato dalla Tabella 2.

**Tabella 2. Distribuzione dei casi notificati per tipo di epatite. SEIEVA 2007-2011**

Tipo epatite	N. casi	%
A	3.341	49,4
B	2.398	35,5
C	538	8,0
<b>E</b>	<b>78</b>	<b>1,2</b>
NonA-NonC	121	1,8
NonA-NonE	29	0,4
Sconosciuta	256	3,8
Totale	6.761	100,0

Oltre ai 78 casi classificati come epatite E, sono stati notificati al SEIEVA altri 26 casi positivi per IgM anti-HEV i quali però mostravano positività anche per altri marcatori sierologici di epatite acuta. In 22 casi alle IgM anti-HEV era compresente una positività per IgM anti-HBc: dalla definizione di epatite utilizzata nel SEIEVA questi 22 casi rientrano nell'epatite acuta di tipo B. In ulteriori 4 casi oltre alle IgM anti-HEV erano presenti IgM anti-HAV e sono stati classificati quindi come epatite A. Nel complesso, questi 26 casi rappresentano quasi il 25% di tutti i casi notificati con positività alle IgM anti-HEV.

L'analisi che segue riguarda solamente i 78 casi che presentano positività per IgM anti-HEV in assenza di altri marcatori di epatite acuta.

Dei casi osservati, 34 (46,6%) erano italiani, mentre più della metà erano cittadini originari di aree endemiche. Per quanto riguarda gli italiani, solamente 8 casi su 34 (23,5%), avevano fatto viaggi in zone endemiche nelle 6 settimane precedenti la malattia, gli altri 26 casi sono stati diagnosticati in cittadini Italiani e non erano legati a viaggi.

I casi di epatite E sono stati confrontati sia con casi di epatite A che con casi di epatite B, notificati al SEIEVA nello stesso periodo, per verificare eventuali differenze nelle loro caratteristiche demografiche o in termini di fattori di rischio. Poiché l'epatite E è una malattia a trasmissione oro-fecale ci aspettavamo che i 78 casi risultassero simili ai casi di epatite A, e diversi dai casi di epatite B, qui descritti, utilizzati come gruppo di confronto.

Per quanto riguarda la distribuzione per età, i casi di epatite E sono più giovani dei casi di B, mentre rispetto ai casi di tipo A hanno un'età mediana leggermente più alta (35,5 vs 32). Si evidenzia una netta predominanza di maschi (89,7%) che supera quella osservata tra i casi degli altri 2 tipi di epatite a confronto.

A differenza di quanto avviene per l'epatite A, i cui casi provengono frequentemente dal centro e dal sud Italia, non sono stati notificati al SEIEVA casi di epatite E al sud o isole, mentre più della metà dei casi sono stati notificati da regioni appartenenti al centro Italia (61,5%). La Tabella 3 mostra le regioni che hanno notificato al SEIEVA casi di epatite E. Per ragionare sulla distribuzione geografica dei casi osservati va però notato che, nelle regioni del sud Italia, la ricerca delle IgM anti-HEV non viene praticamente mai eseguita.

**Tabella 3. Distribuzione dei casi di epatite E per regione di notifica. SEIEVA 2007-2011**

Regione	N. casi	%
Piemonte	1	1,3
Valle d'Aosta	1	1,3
Lombardia	9	11,5
Provincia autonoma Bolzano	2	2,6
Veneto	13	16,7
Friuli-Venezia Giulia	2	2,6
Liguria	2	2,6
Emilia-Romagna	12	15,4
Toscana	13	16,7
Marche	1	1,3
Lazio	22	28,2
Totale	78	100,0

La conseguenza di questo è che la distribuzione geografica dei casi osservati sembra riflettere attualmente più una distribuzione geografica dei test eseguiti che una reale differenza nella diffusione della malattia. La mancata esecuzione dei test per le IgM anti-HEV nei casi classificati come NonA-NonC è quindi il limite che impedisce una reale descrizione geografica del livello endemico dell'epatite E.

Per quanto riguarda i fattori di rischio, tra i casi di epatite E si registrano percentuali molto alte di casi che riportavano viaggi (68,4%) e consumo di acqua di pozzo o di sorgente (25,8%). Mentre il consumo di frutti di mare è riportato "solo" dal 37,7% dei casi, percentuale molto più bassa di quella osservata tra i casi di epatite A (58,5%), ma anche tra i casi di B (44,7%). Nel 45,8% dei casi i frutti di mare consumati erano in parte o totalmente crudi, percentuale che è del 60,4% nei casi di epatite A e 46,2% in quelli di B.

Analizzando nel dettaglio i viaggi, le destinazioni predominanti sono state il Bangladesh (21 casi su 51 "viaggiatori") e l'India (17 su 51). Oltre ai viaggi in Bangladesh e India, effettuati complessivamente da 38 soggetti, 14 di questi casi riportavano anche consumo di acqua proveniente da pozzo o sorgente. Questa osservazione concorda con il fatto che l'Asia meridionale è l'area geografica dove si registra il livello endemico di epatite E più elevato al mondo.

Tra i fattori di rischio che hanno un ruolo crescente nell'infezione da HAV c'è l'omosessualità: questo non sembra invece molto rilevante per la trasmissione dell'epatite E in quanto solamente un caso di epatite E riportava rapporti omosessuali.

## Conclusioni

Dal 2007 la sorveglianza SEIEVA raccoglie notifiche di epatite acuta di tipo E. Negli ultimi cinque anni sono stati segnalati 78 casi, 26 ulteriori casi risultati positivi per IgM anti-HEV presentavano anche positività ad un altro marcatore sierologico di epatite acuta e sono quindi stati esclusi dall'analisi.

Va sottolineato che questi casi con positività per IgM anti-HEV e con una co-infezione rappresentano una quota rilevante (il 25%) di tutti i casi osservati con positività alle IgM anti-HEV.

Dei casi di epatite E notificati al SEIEVA, circa il 47% riguardava cittadini italiani; e tra questi oltre il 76% non aveva compiuto viaggi in zone endemiche, si tratta quindi di casi

autoctoni. Questo dato conferma come l'epatite E sia una infezione emergente nei paesi sviluppati.

I casi di epatite E risultano più giovani di quelli con epatite parenterale, il sesso prevalente è quello maschile. Le notifiche provengono solamente dal nord o dal centro Italia, mentre nessuna notifica è pervenuta dal sud Italia. Le regioni con un maggior numero di osservazioni sono il Lazio (22 casi), il Veneto e la Toscana (13 casi) e la Lombardia (12 casi). Questa distribuzione sul territorio riflette però una distribuzione geografica delle effettuazioni del test più che una reale differenza "epidemiologica".

Per quanto riguarda i fattori di rischio, quello predominante è rappresentato dai viaggi in zone endemiche, la destinazione prevalente dei viaggi compiuti dai casi di epatite E sono state il Bangladesh e l'India, paesi ad alta endemia relativamente all'epatite E, i viaggi in queste zone sono spesso associati a consumo di acqua di pozzo o di sorgente.

Il consumo di frutti di mare non sembra un fattore di rischio rilevante per l'acquisizione dell'infezione da HEV.

## SORVEGLIANZA DELL'EPATITE E IN ITALIA: MALATTIA EMERGENTE NEI PAESI INDUSTRIALIZZATI

Ornella Zuccaro

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

All'interno dell'area progettuale del programma di attività per l'anno 2011 del CCM (Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie, istituito presso il Ministero della Salute) è stato individuato un ambito operativo inerente all'area Sostegno alle Regioni per l'implementazione del Piano Nazionale della Prevenzione e di Guadagnare salute (ambito "Prevenzione universale", linea progettuale: "Malattie infettive – Sorveglianza sanitaria delle malattie emergenti"); in tale ambito è stato approvato il progetto dal titolo "Sorveglianza dell'epatite E in Italia: malattia emergente nei paesi industrializzati", proposto dal gruppo SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

L'epatite E, infezione nota per essere, in molti Paesi in via di sviluppo, un'infezione endemica a trasmissione feco-orale, nei Paesi industrializzati oggi si presenta invece come malattia emergente: è in aumento infatti il numero di casi autoctoni, nonostante sia sempre stata considerata rara in questi Paesi e confinata ai viaggiatori provenienti da aree endemiche.

Negli anni '90 del secolo scorso sono stati condotti in Italia diversi studi di sieroprevalenza per l'epatite E. Nella Tabella 1 sono riportati i dati relativi ad alcuni di questi studi che riportano valori di prevalenza dell'1-3% circa nel Centro-Nord e del 3-6% nel Sud e nelle Isole.

**Tabella 1. Prevalenza di anti-HEV in differenti gruppi e nella popolazione generale in alcuni comuni d'Italia**

Studio	Soggetti n.	Tipo di popolazione in studio e provenienza	Prevalenza %	Anno
Coppola & Masia, 1997	157	Popolazione generale e IDU a Cagliari (Sardegna)	7,6	1988
	755		3	1995
	360		3,9	1985-96
Rapicetta <i>et al.</i> , 1999	2.233	Popolazione generale di San Marino (età 20-79 anni) estratti in maniera randomizzata dalla popolazione generale	1,5	1990-91
Zanetti <i>et al.</i> , 1994	3.029	Donatori di sangue, IDU e individui sani di alcune Regioni del Nord e Centro-Sud	1,02	1994
Ripabelli <i>et al.</i> , 1997	368	Adolescenti (età 12-15 anni) di Campobasso (Molise), reclutati nell'ambito di un programma di screening per talassemia	0,4	1994
Gessoni <i>et al.</i> , 1996	2.361	Popolazione generale, IDU, emodializzati di Venezia (Veneto)	3,5	1996

IDU: *Intravenous Drug User*

Nonostante questi alti valori di prevalenza di anticorpi anti-HEV nell'uomo, l'effettivo numero di casi di epatite acuta E diagnosticati e notificati al SEIEVA è relativamente basso.

La sottostima dei casi di epatite E in Italia è dovuta a quattro fattori principali: (a) carattere spesso sub-clinico dell'infezione, per la diffusione di ceppi di virus HEV a bassa patogenicità; (b) mancata esecuzione delle indagini sierologiche specifiche per l'HEV (*Hepatitis E Virus*) in molti centri clinici: nel periodo 2007-2010 solamente il 22,8% dei casi notificati di epatiti acute nonA-nonC o "non classificate" era stato saggiato per la presenza di IgM anti HEV (dati SEIEVA); (c) mancanza di un'adeguata standardizzazione delle metodiche diagnostiche sierologiche, che dà luogo a un numero imprecisato di falsi negativi; (d) assenza di un saggio di rilevamento del genoma virale commerciale, necessario in quei casi in cui la comparsa delle IgM nel siero non sia rilevabile. A ciò si aggiunge il fatto che le fonti di infezione e le modalità di trasmissione dell'infezione autoctona da HEV In Italia, come negli altri Paesi industrializzati, non siano ancora ben definite.

Si conoscono 4 genotipi e diversi sottotipi del virus HEV che differiscono tra loro per distribuzione geografica, ospiti suscettibili di infezione e pattern di infezione, sebbene siano sierologicamente simili. Studi recenti di epidemiologia molecolare in aree non endemiche riportano che la maggior parte delle infezioni autoctone è causata dall'HEV genotipo 3 che, insieme al genotipo 4, ha un'alta prevalenza anche in alcuni animali, principalmente i maiali in cui dà un'infezione asintomatica, ma anche i cinghiali, i cervi, le manguste e i bivalvi. La maggior parte delle infezioni autoctone è autolimitante, asintomatica e/o anitterica, ma si presenta persistente e più severa in pazienti immunodepressi, e interessa maggiormente individui d'età  $\geq 60$  anni.

La conferma di una stretta omologia genetica tra ceppi HEV umani e ceppi HEV infettanti gli animali, i maiali in modo particolare, fa riconoscere l'epatite E come possibile zoonosi, stimolando una maggiore attenzione a tale problema. L'alta prevalenza di anticorpi anti-HEV nei Paesi industrializzati potrebbe derivare quindi da infezioni inapparenti con ceppi HEV di origine animale. I maiali in modo particolare, anche se apparentemente sani, potrebbero rappresentare una fonte d'infezione per l'uomo e la trasmissione potrebbe avvenire per un'esposizione occupazionale (es. per gli allevatori di maiali, per lavoratori in industrie che preparano prodotti alimentari a base di carne di maiale o per i veterinari) attraverso il contatto diretto con secreti, escreti o organi contaminati con materiale fecale contenente il virus, o attraverso l'ingestione di prodotti alimentari contaminati a base di carne di maiale, consumati crudi o poco cotti. È anche possibile la contaminazione con HEV delle acque superficiali con un rischio importante per la salute pubblica.

Nonostante le recenti evidenze sierologiche, cliniche e di genetica molecolare a supporto dell'ipotesi dell'epatite E come possibile zoonosi, sarebbe opportuno confermare ulteriormente l'associazione tra infezioni autoctone da HEV e i suddetti fattori di rischio, valutare il reale *burden* dell'infezione e organizzare, avvalendosi della rete SEIEVA già esistente, una rete di sorveglianza per monitorare l'infezione da HEV.

Nasce così l'idea del progetto per la sorveglianza dell'epatite E in Italia i cui obiettivi sono riportati nei seguenti paragrafi.

## Obiettivi della sorveglianza

L'obiettivo generale della sorveglianza è la valutazione della diffusione dell'infezione da HEV in Italia e individuazione di eventuali focolai epidemici che verranno studiati in collaborazione con le Aziende Sanitarie Locali (ASL) di pertinenza con metodologia caso-controllo e di coorte.

Obiettivi specifici sono:

1. Analisi della viremia HEV in soggetti con epatite acuta nonA-nonC afferenti alla rete SEIEVA. Analisi delle IgM e IgG anti-HEV nel caso la ASL non possa eseguire direttamente tali test.
2. Stima della proporzione di casi d'importazione e autoctoni, mediante stima delle proporzioni di diversi genotipi HEV circolanti in Italia con l'impiego di tecniche di caratterizzazione molecolare (sequenziamento del genoma virale e analisi filogenetica).
3. Definizione dei fattori di rischio per HEV e caratterizzazione clinica.
4. Incentivazione, attraverso la rete SEIEVA, dell'esecuzione dei test diagnostici sierologici.
5. Sorveglianza della diffusione ambientale del virus HEV e correlazione con le infezioni autoctone e importate nell'uomo, utilizzando un network di 30-40 impianti di depurazione distribuiti in tutte le regioni italiane.

Il presente studio è stato proposto dal Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che coordina il progetto e provvederà all'analisi dei dati clinico-epidemiologici. Le altre unità operative coinvolte sono: il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano e il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS che si occuperanno della conduzione di tutte le analisi virologiche in campioni clinici, mentre il Reparto di Microbiologia e Virologia Ambientale e Wellness dell'ISS si occuperà delle analisi virologiche in campioni di liquami provenienti da depuratori urbani.

## **Disegno dello studio: popolazione e metodi**

La popolazione arruolata sarà rappresentata da casi di epatite E individuati dai centri clinici suddetti e notificati al SEIEVA attraverso la specifica scheda epidemiologica e da casi di epatite nonA-nonC notificati dalle ASL i cui centri clinici afferenti non sono in grado di eseguire le analisi sierologiche specifiche (ricerca delle IgM anti-epatite E, in caso di positività, ricerca ed eventuale caratterizzazione del virus). Saranno esclusi dallo studio tutti i soggetti di età inferiore ai 18 anni e i soggetti incapaci di intendere e di volere. Altro criterio di esclusione sarà la mancanza del consenso informato allo studio e al prelievo/conservazione/utilizzazione del materiale biologico.

L'arruolamento delle ASL è avvenuto attraverso la rete SEIEVA. Hanno aderito allo studio 19 ASL con un totale di 25 centri clinici dislocati sia al nord che al centro-sud.

Il protocollo operativo prevede l'identificazione dei casi di epatite E e, per i centri che non eseguono direttamente le analisi sierologiche specifiche, l'invio, per i casi nonA-nonC, dei campioni di siero congelato alle strutture centrali di Milano e di Roma per la determinazione della presenza di IgM e IgG anti-HEV, la determinazione della viremia e la caratterizzazione molecolare del virus per i campioni risultati positivi per HEV RNA.

La raccolta delle informazioni avviene attraverso il questionario epidemiologico SEIEVA contenente informazioni socio-demografiche quali età, sesso, luogo di residenza, attuale occupazione, quadro clinico e informazioni sui fattori di rischio quali il consumo di frutti di mare e di acqua di pozzo, nonché i viaggi effettuati nel periodo precedente all'insorgenza dei sintomi.

Oltre al questionario SEIEVA viene somministrata anche una scheda predisposta per lo studio che contiene informazioni non contemplate nel questionario SEIEVA e specifiche per l'epatite E (dati clinici, fattori di rischio).

Durante il corso dello studio sarà effettuata una sorveglianza ambientale, utilizzando un network di impianti di depurazione di acque reflue urbane, tramite la collaborazione delle ARPA (Agenzie Regionali per la Protezione Ambientale) locali o per diretta collaborazione del gestore.

Il Reparto di Microbiologia e Virologia Ambientale e Wellness dell'ISS si occuperà della identificazione e caratterizzazione molecolare di HEV in acque reflue urbane. Per la ricerca di HEV in reflui urbani verranno raccolti per un anno, con cadenza trimestrale, campioni da tutte le regioni italiane, utilizzando un network ambientale di circa 30-40 impianti di depurazione dislocati in tutta Italia.

La sorveglianza ambientale rappresenta un'attività di supporto alla sorveglianza clinica, in quanto fornisce indicazioni sui virus circolanti nella popolazione, anche in assenza di casi clinici o in caso di infezioni asintomatiche o subcliniche.

Il centro di coordinamento dell'ISS opererà un monitoraggio continuo dei dati e fornirà un quadro epidemiologico aggiornato dei casi di epatite E, con particolare riferimento all'incidenza per area geografica, età e sesso. Valuterà inoltre la distruzione dei fattori di rischio. Il sistema di sorveglianza consentirà di promuovere a livello territoriale l'esecuzione delle indagini di diagnosi sierologica.

## Risultati preliminari

Nel periodo aprile-dicembre 2012 sono stati arruolati 11 casi, tutti di epatite nonA-nonC (presso le ASL di appartenenza non viene eseguita la ricerca delle IgM anti epatite E). Otto di questi casi sono stati reclutati al Nord (Veneto) e 3 al Sud (Campania).

Ad oggi sono risultati positivi per IgM anti-HEV due casi, di seguito descritti. Per gli altri casi ancora devono essere effettuate le analisi sierologiche specifiche.

Le caratteristiche dei casi accertati di epatite E sono:

- *Caso 1:*
  - Sesso: M
  - Età: 60 anni
  - Cittadinanza: Italia
  - Residenza: Veneto
  - Occupazione: pensionato
  - Fattori di rischio: consumo carne di maiale cruda; contatto con polli e conigli
  - Quadro clinico: ittero, astenia, nausea
  - ALT 1.804 UI/mL; AST 1.349 UI/mL; Bil. Tot 14,5 mg/dL
  - Marker epatitici: IgM anti-HEV positivo; anti-HAV negativo, HBsAg negativo, anti-HCV e HCV RNA negativo; altri NON ricercati.
  - Altre malattie: LLC (2003).
- *Caso 2:*
  - Sesso: M
  - Età: 26 anni
  - Cittadinanza: Bangladesh
  - Residenza: Veneto
  - Occupazione: disoccupato
  - Fattori di rischio: consumo frutti di mare crudi; viaggio in Italia
  - Quadro clinico: Ittero, astenia, nausea, vomito
  - ALT 3.188 UI/mL; AST 2.083 UI/mL; Bil. Tot 41 mg/dL

- Marker epatitici: IgM anti-HEV positivo; anti-HAV negativo, HBsAg negativo, anti-HCV negativo; altri non ricercati.
- Altre malattie: nessuna.

## Risultati attesi e potenzialità applicative

I risultati che emergeranno dalla collaborazione scientifica di tutte le Unità Operative appartenenti a questo progetto permetteranno di acquisire fondamentali informazioni e conoscenze sulla diffusione dell'infezione da HEV in Italia: verrà fornito un quadro epidemiologico aggiornato dei casi di epatite E con rappresentazione GIS (*Geographic Information System*), con particolare riferimento all'incidenza per area geografica, età e sesso e verrà valutata la distribuzione dei fattori di rischio. Inoltre con la collaborazione dei centri clinici afferenti alle ASL che segnaleranno i casi di epatite E, sarà possibile una più accurata descrizione dell'espressività clinica dell'infezione.

Il sistema di sorveglianza consentirà di promuovere a livello territoriale l'esecuzione delle indagini di diagnosi sierologica. Tutto ciò comporterà un'importante ricaduta in sanità pubblica, in quanto sarà possibile suggerire più efficaci e mirate strategie preventive e di controllo dell'infezione (es. il trattamento delle acque e dei prodotti alimentari) che potranno concretizzarsi in un'ulteriore riduzione della diffusione delle Epatiti Virali Acute in Italia, da attendersi già a breve termine dalla loro attuazione.

## Bibliografia

- Coppola RC, Masia G. Seroprevalence and epidemiological features of hepatitis E virus infection in Italy. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G (Ed.). *Viral hepatitis and liver disease*. Torino: Edizione Minerva Medica; 1997. p. 609-11.
- Gessoni G, Manoni F. Hepatitis E virus infection in north-east Italy: serological study in the open population and groups at risk. *J Viral Hepat* 1996;3(4):197-202.
- Rapicetta M, Kondili LA, Pretolani S, Stroffolini T, Chionne P, Villano U, Madonna E, Casali F, Gasbarrini G. Seroprevalence and Anti-HEV persistence in the General population of the Republic San Marino. *J Med Virol* 1999;58(1):49-53.
- Ripabelli G, Sammarco ML, Campo T, Montanaro C, D'Ascenzo E, Grasso GM. Prevalence of antibodies against enterically transmitted viral hepatitis (HAV and HEV) among adolescents in an inland territory of central Italy. *Eur J Epid* 1997;13(1):45-7.
- Zanetti AR, Dawson GJ. Hepatitis type E in Italy: a seroepidemiological survey. Study Group of Hepatitis E. *J Med Virol* 1994;42(3):318-20.

# AGGIORNAMENTO SULL'EPIDEMIOLOGIA DELLE EPATITI A TRASMISSIONE PARENTERALE (B, DELTA E C)

Alfonso Mele

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità,  
Roma

## Introduzione

Il quadro epidemiologico delle epatiti da virus B (*Hepatitis B Virus*, HBV) e da virus C (*Hepatitis C Virus*, HCV) è notevolmente cambiato negli ultimi due decenni in Italia, con una diminuzione sia delle nuove infezioni che della prevalenza dei *marker* di infezione dei due virus.

I motivi di tali cambiamenti sono sia di carattere generale (migliorate condizioni socio-economiche) che specifici:

- vaccinazione anti-epatite B dei nuovi nati, degli adolescenti e dei gruppi a rischio;
- uso crescente negli anni di materiale medico monouso e una maggiore attenzione nelle precauzioni universali;
- test di screening del sangue donato più sensibili, cui dall'inizio degli anni '90 si è aggiunto del test per l'individuazione del virus C.

In questo quadro un elemento di novità è rappresentato dall'aumento della popolazione immigrata che, nelle dieci regioni dove il Sistema di Sorveglianza per le Epatiti (SEIEVA) è presente nella totalità delle Aziende Sanitarie (ASL), dal 2004 al 2010 è più che raddoppiata. Tale popolazione con il suo carico di problematiche sociali, culturali e sanitarie (es. molte persone provengono da Paesi ad alta endemia di virus B e C) ha portato a scenari epidemiologici nuovi.

## Epatite B

### Nuove infezioni

Negli ultimi 20 anni l'incidenza dell'epatite B in Italia è progressivamente diminuita, passando da 12 casi per 100.000 abitanti nel 1985 a 1 caso per 100.000 abitanti nel 2011 (0,0; 0,5 e 1,2 casi rispettivamente per le classi di età 0-14 anni, 15-24 anni e  $\geq 25$  anni) (Figura 1).

Sebbene questo trend in discesa sia iniziato prima dell'introduzione della vaccinazione universale per l'epatite B nel 1991, l'immunizzazione contro l'epatite B ha contribuito in modo significativo alla riduzione del numero delle nuove infezioni e indirettamente al controllo dell'epatite Delta.

La diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo il gruppo d'età 15-24 anni, verosimilmente grazie alla vaccinazione dei dodicenni. Ad oggi la stragrande maggioranza delle infezioni da virus B si verificano in persone d'età superiore ai 30 anni non vaccinate.

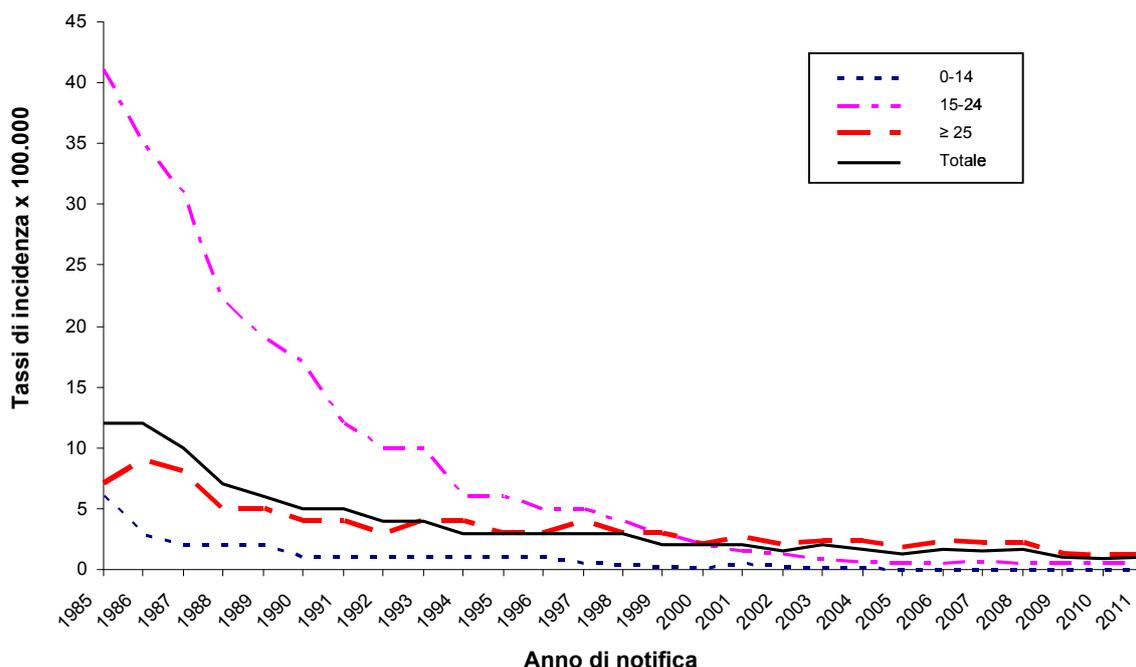


Figura 1. Tassi di incidenza dell'epatite B in Italia per classi di età. SEIEVA 1985-2011

## Fattori di rischio

In questi ultimi anni le più forti associazioni (OR, *Odds Ratio*) con le infezioni acute da HBV si osservano per la convivenza/rapporto sessuale con portatori HBsAg positivi, rapporti sessuali a rischio (segnatamente non uso di condom in rapporti occasionali), esposizione percutanea in corso di trattamenti cosmetici o altre esposizioni parenterali (piercing, tatuaggi, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere e agopuntura), uso di droghe per via endovenosa ed esposizione nosocomiale (Tabella 1). La stima del rischio attribuibile (*Population Attributable Risk*, PAR) ci dice che circa il 20% dei casi è attribuibile ai trattamenti cosmetici, il 17% a pratiche sessuali a rischio, il 10% alla convivenza/rapporto con portatori HBsAg positivi e l'11% a esposizione nosocomiale.

Tabella 1. Epatite B: *Odds ratio* aggiustati e rischi attribuibili nella popolazione. SEIEVA 2007-2011\*

Fattore di rischio	OR <sub>agg</sub>	IC95%	PAR %
Uso di droghe per via endovenosa	2,3	1,2-4,4	2,3
Esposizione nosocomiale**/	2,1	1,6-2,8	11,4
Terapia odontoiatrica	1,7	1,4-2,1	12,9
Altre esposizioni parenterali***	2,4	1,9-2,9	20,0
Mancato/occasionale uso del preservativo	3,8	2,9-5,0	16,9
Convivenza con portatore cronico HBsAg+	7,1	4,2-123	10,3

\* Sono esclusi i casi d'età minore di 15 anni.

\*\* Emodialisi, interventi chirurgici, ospedalizzazione, endoscopia e trasfusione

\*\*\* Piercing, tatuaggi, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere e agopuntura

OR<sub>agg</sub>: *Odds Ratio* aggiustati per ogni fattore di rischio è aggiustato per l'effetto confondente di tutti gli altri fattori di rischio e per età

IC95%: Intervallo di confidenza al 95%

PAR: *Population Attributable Risk*

## Epatite Delta

### Nuove infezioni

L'incidenza dell'epatite Delta segue lo stesso andamento dell'epatite B (Figura 2).

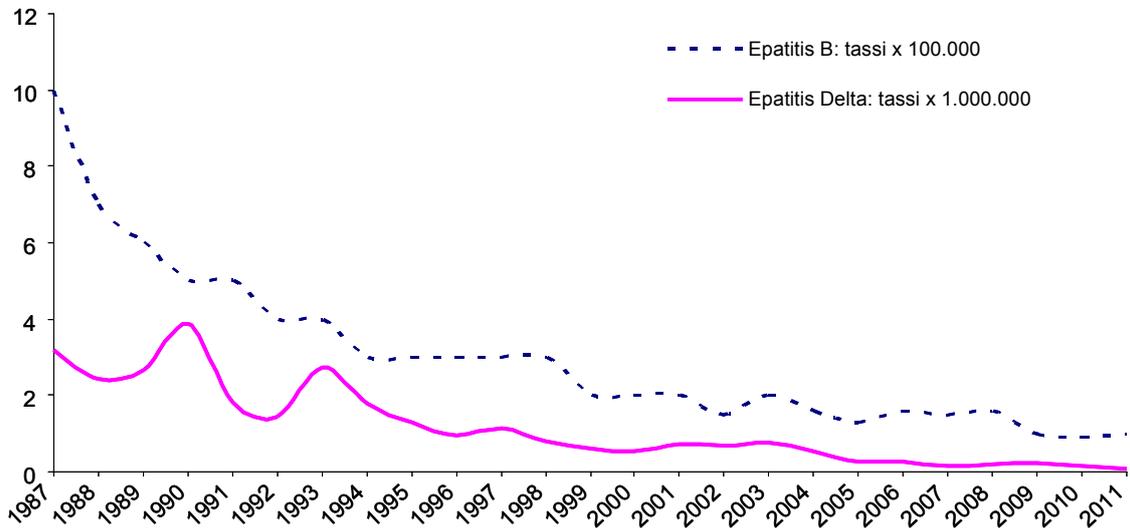


Figura 2. Tassi di incidenza dell'epatite B e Delta

La maggior parte delle infezioni sono infezioni (il virus Delta e il virus B infettano contemporaneamente la persona).

### Fattori di rischio

I fattori di rischio e le stime dell'associazione sono riportate nella Tabella 2. Le esposizioni più frequenti sono i trattamenti estetici, rapporti sessuali a rischio e la tossicodipendenza; gli OR aggiustati mostrano un rischio di contrarre l'epatite Delta quasi 15 volte maggiore per i tossicodipendenti rispetto ai non esposti a questo fattore. Gli altri OR mostrano associazioni risultate non statisticamente significative.

Tabella 2. Epatite Delta: frequenze dei fattori di rischio e Odds ratio aggiustati. SEIEVA 2000-2011

Fattore di rischio	Casi (tot. 144) n. (%)	OR <sub>agg</sub>	IC95%
Uso di droghe per via endovenosa.	40 (28,2)	14,9	7,4-30,0
Esposizione nosocomiale	20 (14,6)	1,4	0,6-3,0
Terapia odontoiatrica	39 (29,1)	1,3	0,7-2,4
Trattamenti cosmetici con esposizione percutanea	43 (31,6)	1,6	0,9-2,9
Mancato/occasionale uso del preservativo	43 (31,6)	1,4	0,6-3,0
Convivenza/partnership sessuale con HCV + vettori	6 (5,9)	0,7	0,1-3,2

OR<sub>agg</sub>: Odds Ratio aggiustati per ogni fattore di rischio è aggiustato per l'effetto confondente di tutti gli altri fattori di rischio e per età

IC95%: Intervallo di confidenza al 95%

## Epatite C

### Nuove infezioni

Anche l'epidemiologia dell'epatite C in Italia è cambiata negli ultimi decenni, con una progressiva diminuzione dell'incidenza dovuta agli stessi fattori che hanno inciso sul trend in diminuzione dell'epatite B in epoca pre-vaccinale: migliorate condizioni igieniche e socio-economiche, riduzione della dimensione dei nuclei familiari e quindi della circolazione intra-familiare dei virus, maggiore conoscenza delle vie di trasmissione e migliore prevenzione con l'introduzione di misure quali lo screening del sangue, adozione di precauzioni universali (prima fra tutte l'abbandono dell'uso di siringhe non monouso), campagne di informazione sulla prevenzione dell'infezione da HIV le cui modalità di trasmissione sono in comune con i virus HBV e HCV.

L'incidenza dell'epatite C è passata da 5 casi per 100.000 abitanti nel 1985 a 0,3 casi per 100.000 abitanti nel 2011 (0,02; 0,3; 0,3 casi rispettivamente per le fasce d'età 0-14, 15-24, e  $\geq 25$  anni), tale diminuzione ha interessato in particolar modo il gruppo d'età 15-24 anni, verosimilmente grazie a modificazioni comportamentali da parte dei tossicodipendenti (Figura 3). Oggi i soggetti che sviluppano epatite C sono soprattutto maschi e la fascia d'età maggiormente interessata è quella 15-24 anni.

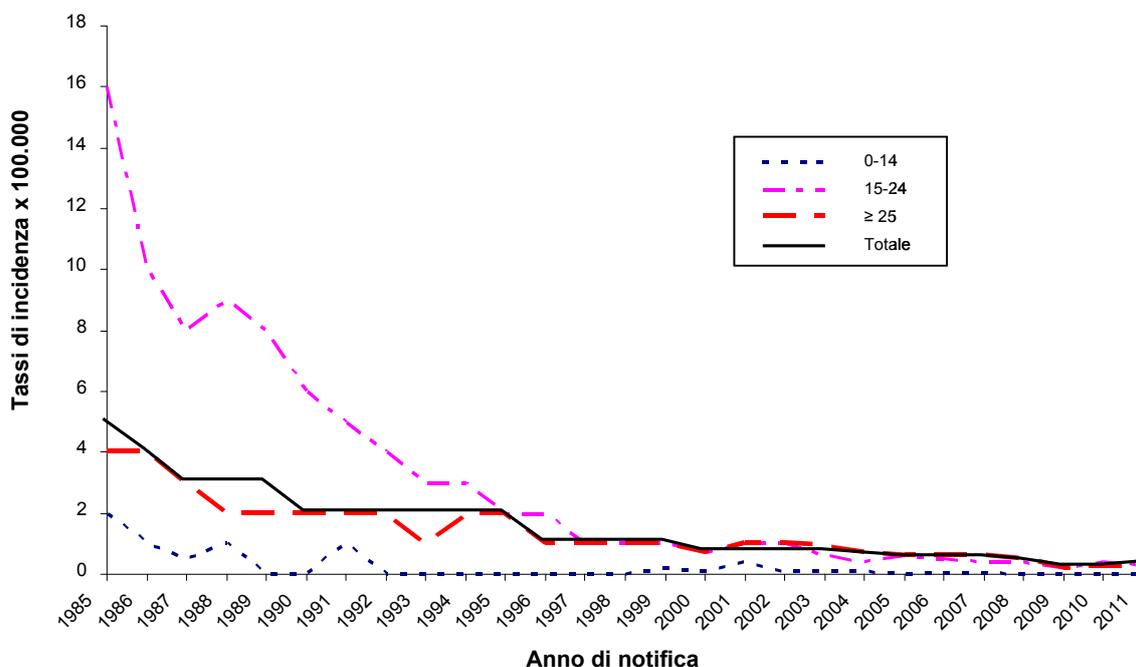


Figura 3. Tassi di incidenza dell'epatite C (SEIEVA 1985-2011)

### Fattori di rischio

Negli ultimi anni le infezioni acute da HCV risultano maggiormente associate (OR) all'uso di droghe per via endovenosa, convivenza/rapporto con portatori HCV positivi, esposizione

nosocomiale, esposizione percutanea in corso di trattamenti cosmetici e mancato/occasionale uso di condom in rapporti occasionali (Tabella 3).

**Tabella 3. Epatite C: Odds ratio aggiustati e rischi attribuibili nella popolazione. SEIEVA 2003-2011\***

Fattore di rischio	OR <sub>agg</sub>	IC95%	PAR%
Uso di droghe per via endovenosa	30,2	16,4-55,7	34,9
Esposizione nosocomiale**	9,1	6,1-13,7	48,7
Terapia odontoiatrica	1,1	0,7-1,6	-
Altre esposizioni parenterali***	1,8	1,2-2,7	12,5
Mancato/occasionale uso del preservativo	2,6	1,5-4,5	10,4
Convivenza con portatore cronico HCV+	16,0	8,3-31,0	22,1

\* Sono esclusi i casi d'età minore di 15 anni.

\*\* Emodialisi, interventi chirurgici, ospedalizzazione, endoscopia e trasfusione

\*\*\* Piercing, tatuaggi, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere e agopuntura

OR<sub>agg</sub>: Odds Ratio aggiustati per ogni fattore di rischio è aggiustato per l'effetto confondente di tutti gli altri fattori di rischio e per età

IC95%: Intervallo di confidenza al 95%

PAR: Population Attributable Risk

La stima del PAR indica che circa il 35% dei casi è attribuibile all'uso di droghe per via endovenosa, il 49% all'esposizione nosocomiale, il 22% alla convivenza con un portatore cronico HCV+, il 10% a rapporti sessuali a rischio, il 12,5% ad altre esposizioni parenterali.

## Considerazioni conclusive

La diminuzione delle nuove infezioni di epatite registrata dal SEIEVA trova conferma negli studi sieroepidemiologici su base di popolazione. Infatti questi mostrano che le nuove infezioni tra i giovani sono quasi del tutto assenti, mentre la maggior parte delle infezioni sono presenti nelle età più adulte. Attualmente i fattori di rischio maggiormente associati all'epatite virale sono l'uso di droghe per via endovenosa, i trattamenti cosmetici con esposizione percutanea, l'esposizione sessuale e la convivenza con familiari portatori cronici del virus B o del virus C.

Da sottolineare l'alta percentuale di casi di epatite C attribuibili ad esposizione nosocomiale in base alla stima dei rischi attribuibili nella popolazione. La vaccinazione anti-epatite B, obbligatoria per tutti i nuovi nati dal 1991 e fino al 2003 anche per gli adolescenti, assicura eccellenti proporzioni di copertura vaccinale ed ha fatto sì che i soggetti nati dopo il 1979 siano immunizzati. Infatti le segnalazioni al SEIEVA di nuove infezioni di epatite B in soggetti con età inferiore ai 30 anni sono fortemente diminuite e per circa l'80% riguardano cittadini stranieri per i quali non si conosce lo stato vaccinale.

## **CARATTERIZZAZIONE CLINICA, SIEROLOGICA E MOLECOLARE DELLE INFEZIONI ACUTE DA VIRUS DELL'EPATITE B IN ITALIA**

Ornella Zuccaro (a), Claudio Galli (b)

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Divisione Diagnostici, ABBOTT srl, Roma*

Il quadro epidemiologico dell'epatite B in Italia ha subito un profondo mutamento nelle ultime due decadi. I determinanti di questo cambiamento sono stati diversi: le migliorate condizioni igieniche e socio-economiche, la riduzione della dimensione dei nuclei familiari (minor circolazione intra-familiare del virus), una maggiore conoscenza sulle vie di trasmissione e una migliore prevenzione (screening delle donazioni di sangue con metodi maggiormente sensibili, screening per HBsAg nelle gravide e profilassi nei nati da madri HBsAg+), l'implementazione delle precauzioni universali (introduzione di materiale sanitario monouso) e la campagna informativa contro l'infezione da HIV. La vaccinazione contro l'epatite B ha contribuito in modo significativo alla riduzione del numero delle nuove infezioni da HBV: in Italia la campagna vaccinale inizia nel 1983 per persone appartenenti a gruppi ad alto rischio di infezione da HBV (*Hepatitis B Virus*) e nel 1991 diviene obbligatoria per tutti i nuovi nati e per i dodicenni, rimanendo fortemente consigliata per i gruppi a rischio e offerta loro gratuitamente.

Il quadro clinico, virologico e sierologico dell'epatite acuta B è stato delineato nelle sue caratteristiche essenziali già da lungo tempo. Tuttavia, stante l'accumularsi di conoscenze e considerando anche le importanti ricadute che si potrebbero avere dal punto di vista diagnostico, prognostico e terapeutico, si rende sempre più necessario trovare delle risposte ad alcune questioni che rimangono tuttora aperte.

Molto sappiamo oggi delle infezioni croniche da HBV. Attualmente in Italia la maggior parte delle epatiti B croniche è causata dal ceppo mutante "e-minus" che, pur mantenendo la capacità di replica e l'infettività, non è in grado di produrre l'antigene HBeAg, in conseguenza di mutazioni nella regione pre-core/core. Tale mutante causa una malattia di una certa gravità, meno sensibile rispetto alle infezioni da ceppo "wild type" alla terapia antivirale. Sono stati documentati inoltre mutanti dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) a livello del determinante comune "a", in grado di sfuggire alla risposta immunitaria dell'ospite (mutanti "escape"). Essi si caratterizzano per la presenza di infezione attiva (positività per HBsAg e HBV-DNA) in soggetti apparentemente immuni (positività per anti-HBs). Questo fenomeno è favorito dalla pressione selettiva del trattamento vaccinale e/o delle immunoglobuline in soggetti particolarmente esposti all'infezione, è stato inizialmente descritto in bambini nati da madre HBsAg+ e trattati alla nascita con profilassi passiva-attiva ed è stato notato anche in pazienti sottoposti a trapianto di fegato e trattati con dosi elevate di gammaglobuline iperimmuni anti-HBV.

Pochi dati sono invece disponibili sulla presenza e sull'impatto clinico dei mutanti "e-minus" nelle epatiti acute B (EAB) e nella popolazione aperta esistono solamente segnalazioni sporadiche di EAB da mutanti "escape".

Recenti studi suggeriscono inoltre un'associazione, in particolari aree geografiche, tra alcuni genotipi e il decorso clinico e la risposta alla terapia dell'infezione cronica. Il genotipo D è

quello nettamente prevalente nelle infezioni croniche da HBV in Italia, ma anche in questo campo non vi sono dati sistematici sulla distribuzione dei genotipi nelle EAB.

Da tutte queste premesse è nato lo studio GISEBA (Gruppo Italiano per lo Studio dell'Epatite B Acuta). Lo scopo di questo studio era analizzare le caratteristiche clinico-virologiche delle EAB che si verificano attualmente in Italia, analizzando un ampio campione di soggetti affetti da questa malattia.

Gli obiettivi specifici erano:

- 1) Ottenere un quadro aggiornato sulle caratteristiche virologiche delle “nuove” infezioni da HBV a livello nazionale (genotipo, mutazioni nelle regioni core/pre-core ed S, durata della viremia).
- 2) Valutare l'andamento dei marcatori sierologici di infezione da HBV, e segnatamente i livelli di HBsAg e di IgM anti-HBc, le dinamiche del sistema HBe/anti-HBe e la comparsa di anti-HBs.
- 3) Correlare tali caratteristiche virologiche e sierologiche con l'evoluzione clinica dell'infezione (gravità, tasso di cronicizzazione).

Per tali scopi, sono stati arruolati dal luglio 2005 a gennaio 2007 tutti i casi consecutivi di EAB diagnosticati presso 15 unità di malattie infettive in 8 Regioni italiane. I criteri di inclusione sono stati: positività per IgM anti-HBc, livelli di alanina aminotransferasi (ALT) oltre 10 volte il massimo del valore normale e un quadro clinico compatibile con una epatite acuta. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con positività per IgM anti-HAV, i portatori cronici di HBV noti e soggetti con epatopatia acuta da altre cause, diverse da HBV.

Per i pazienti arruolati è stata fatta una valutazione dei parametri biochimici (ALT, AST, bilirubina) con metodiche standard, virologici (HBsAg quantitativo, anti-HBc, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBc/IgM, anti-HBs) con metodi automatizzati in chemiluminescenza e HBV DNA mediante real-time PCR. Le determinazioni sono state effettuate al momento del ricovero e poi dopo 7, 15, 30 giorni, e 3, 6, 9 e 12 mesi dall'esordio della malattia.

La determinazione del genotipo HBV, dei mutanti nella regione core/precore e quelli nella regione S, è stata prevista solo nel primo campione di siero HBV DNA positivo.

Mediante apposite schede (SEIEVA + scheda clinica “ad hoc”) si è provveduto alla raccolta dei dati demografici, epidemiologici e clinici all'arruolamento e dei dati clinici di follow-up.

## Risultati

Sono stati arruolati in totale 103 casi consecutivi di EAB (68% maschi; mediana età, 37 anni; range, 16-80 anni). Al momento della prima determinazione tutti i pazienti tranne uno erano positivi per HBsAg. Tutti avevano un'infezione sintomatica, che nel 93% dei casi includeva la comparsa di ittero. Il 22,5% dei casi presentava anche steatosi di grado moderato/severo. Il valore mediano delle ALT e delle AST era rispettivamente di 2.431 IU/L (range 851-6.324) e 1.836 IU/L (range 321-5.558), e la mediana dei livelli di bilirubina era di 15 mg/dL (range 1,1-48,9).

La genotipizzazione del virus HBV è stata eseguita su 99 pazienti (96%): di essi, 49 (49%) erano infettati da HBV genotipo D, 44 (44%) da HBV genotipo A e 6 (6%) da HBV genotipo F. La prevalenza delle mutazioni core e precore è stata 3,3% (3/93) e 11,8% (11/93) rispettivamente; nel 7,5% dei pazienti (7/93) è stata trovata una doppia mutazione core/precore. La proporzione totale di queste varianti è stata significativamente più alta nei soggetti HBeAg negativi.

Una positività per HBeAg sul primo campione disponibile, ottenuto in media  $14,4 \pm 9,4$  giorni dopo l'esordio clinico (mediana: 12) era rilevabile nel 65,7% dei casi, con notevoli differenze

legate al genotipo: infatti, mentre questo marcatore era rilevabile al ricovero, da solo o in associazione con anti-HBe, nell'88,6% dei pazienti infetti con genotipo A, la positività era riscontrabile solamente nel 47,3% dei pazienti infetti da genotipo D o F ( $p < 0,001$ ).

Il valore mediano di HBsAg all'esordio era 23.995 UI/mL (range 0,05->300.000) e la mediana dei livelli di HBV DNA era di 110.683 UI/mL (range 7-150x10<sup>6</sup>). Anche in questo caso vi era una differenza legata al genotipo: i pazienti infettati da genotipo A presentavano valori più elevati sia di HBsAg che di HBV-DNA (mediane: 35.530 e 207.745 UI/mL) rispetto ai pazienti infettati da genotipo D o F (mediane: 14.920 e 81.449 UI/mL).

Un'analisi del decorso dell'infezione è stata eseguita su 72 dei 103 pazienti (69,9%), per i quali erano disponibili sia i dati clinici che i prelievi per tutta la durata prevista del follow-up. La negativizzazione di HBsAg si è verificata complessivamente in 70 casi su 72 (97,2%): entro il terzo mese per 22 pazienti (31,4%), tra il terzo e il sesto mese per 23 pazienti (32,9%) e al sesto mese per 25 pazienti (35,7%). Due pazienti donne, di età superiore ai 50 anni erano ancora positive per HBsAg, anche se a bassi livelli (0,73 e 0,53 UI/mL) al momento dell'ultima determinazione, rispettivamente dopo 202 e 195 giorni dall'esordio, ed hanno quindi apparentemente cronicizzato l'infezione: una di queste pazienti è stata infettata da un ceppo mutante di HBV genotipo A e l'altra da HBV genotipo D wild-type.

Le IgM anti-HBc mostravano una positività persistente per diversi mesi dopo l'esordio clinico, con un calo progressivo dei livelli: dopo 3 mesi dall'esordio erano ancora rilevabili nel 93% dei casi e dopo 6 mesi nel 70% dei casi.

Il comportamento degli anticorpi anti-HBs era estremamente variabile, sia come presenza che come livelli: una positività ( $\geq 3$  mIU/mL) era rilevabile contemporaneamente alla presenza di HBsAg già nella prima settimana dal ricovero nel 10% dei pazienti. Dopo 3 mesi il 55,2% dei pazienti presentava livelli rilevabili di anti-HBs e la percentuale saliva all'85,2% dopo 6 mesi.

Tra i pazienti arruolati 5 (5,3%; 2 maschi e 3 femmine di età 19-44 anni) avevano ricevuto dosi di vaccino anti-HBV prima della comparsa della malattia. Di questi pazienti 2 avevano ricevuto 3 dosi (uno nel 1991 e l'altro nel 1999; uno di tali pazienti è stato infettato da HBV genotipo D, l'altro da HBV genotipo F); 2 avevano ricevuto 2 dosi di cui l'ultima 18 giorni, in un caso, e 123 giorni, nell'altro caso, prima dell'esordio della malattia. Per l'ultimo soggetto segnalato come già vaccinato non erano disponibili informazioni né sul numero di dosi né sull'epoca di somministrazione. Quattro di questi pazienti, per i quali erano disponibili dati completi per quanto riguarda entrambi i marcatori HBeAg e anti-HBe, erano HBeAg positivi e anti-HBe negativi. Quattro erano infetti da HBV genotipo D, uno da genotipo F e non sono stati riscontrati mutanti nelle regioni core/pre-core ed S: queste ultime sono state ad ora ricercate solo in questi pazienti.

Quattro pazienti (4,5%; 2 maschi e 2 femmine d'età minore di 46 anni) subito dopo l'ammissione hanno sviluppato un'epatite fulminante: uno è deceduto, 2 sono stati sottoposti a trapianto di fegato e uno è stato perso al follow-up (ha avuto una remissione dei sintomi). Nessuno dei pazienti con epatite fulminante aveva coinfezioni con HCV o HIV; 1 di questi aveva una severa steatosi, ma era il paziente andato incontro a remissione spontanea.

Non sono state osservate differenze significative tra soggetti infettati da HBV genotipo D e quelli infettati da HBV genotipo non-D per quanto riguarda l'età, la mediana dei valori di ALT/AST all'esordio e il decorso clinico. I pazienti infettati da HBV genotipo non-D sono più frequentemente maschi, hanno più alti livelli di bilirubina e una maggiore carica virale all'esordio, sono maggiormente infettati da ceppi mutanti e inoltre sono più frequentemente HBeAg positivi e anti-HBe negativi all'esordio. Nei pazienti infettati da HBV genotipo D la prevalenza di mutazioni core è significativamente più alta. Essi inoltre sono più frequentemente nati all'estero (Europa dell'Est in particolare) e la maggior parte di questi vive nel Sud d'Italia. Per quanto riguarda i fattori di rischio, l'uso di droghe per via endovenosa è stato riportato

soprattutto da pazienti infettati da HBV genotipo D; al contrario, il fattore di rischio sessuale (sia attività sessuale promiscua che rapporti occasionali) è stato più frequentemente riportato da pazienti infettati da HBV genotipo non-D (genotipo A in particolare).

## Conclusioni

Il quadro epidemiologico dell'epatite B in Italia, soprattutto grazie all'introduzione della vaccinazione obbligatoria per i nuovi nati e per i dodicenni nel 1991, è cambiato radicalmente negli ultimi 20 anni e ora l'incidenza di EAB è 0,9 per 100.000, mostrando valori più alti per i soggetti di età superiore ai 25 anni.

Come riportato anche da studi recenti (1-4), il virus HBV genotipo D è stato responsabile per decenni di almeno il 95% dei casi di EAB osservati in Italia. Ora però si assiste ad un sostanziale e progressivo cambiamento: è in aumento il numero di casi di EAB dovuti a HBV genotipo non-D e ciò è verosimilmente legato all'aumentato flusso migratorio in Italia negli ultimi 10 anni, in particolare da aree ad alta endemia per HBV (Africa Sud-Sahariana, Europa dell'Est). Ciò ha comportato l'introduzione di nuovi genotipi di HBV, fatto confermato anche dal presente studio. Tuttavia, rispetto ad altri studi che riportano infezioni da HBV non-D soprattutto genotipo E, i nostri dati mostrano una maggiore diffusione dei genotipi A e F, e oltretutto la diffusione di tali genotipi non riflette l'etnia dei pazienti: quasi tutti i casi da noi arruolati, infettati da HBV genotipo non-D, sono Italiani. I nostri dati inoltre confermano che i tossicodipendenti presentano più frequentemente infezioni da genotipo D, gli omosessuali da genotipo A e gli eterosessuali da genotipo F; altro dato emergente è il sostanziale cambiamento nel ruolo dei fattori di rischio associati a EAB, con un numero aumentato di casi che riportano come fattore di rischio quello sessuale.

## Bibliografia

1. Coppola N, Masiello A, Tonziello G, Pisapia R, Pisaturo M, Sagnelli C, Messina V, Iodice V, Sagnelli E. Factors affecting the changes in molecular epidemiology of acute hepatitis B in a Southern Italian area. *J Viral Hepat* 2010;17(7):493-500.
2. Scalia G, Russo R, Palermo I, Gussio M, Bellissimo F, Fatuzzo F, Montineri A, Patamia I, Costanzo M, Zappala D, Russo R, Cacopardo B. Clinical, virological and epidemiological aspects of acute B hepatitis in the Catania area (Italy). *Infez Med* 2010;18(3):169-74.
3. Palumbo E, Scotto G, Cibelli DC, Faleo G, Saracin A, Angarano G. Immigration and hepatitis B virus: epidemiological, clinical and therapeutic aspects. *East Mediterr Health J* 2008;14(4):784-90.
4. Scotto G, Martinelli D, Di Tullio R, Fazio V. Epidemiological and Clinical Features of Hepatitis B Virus Genotypes among Immigrants in Southern Italy. *Hepat Res Treat* 2010;2010:878356.

## EPATITE B IN VACCINATI

Maria Elena Tosti

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

### Introduzione

La vaccinazione è la misura più efficace per il controllo e la prevenzione dell'epatite B e di tutte le malattie croniche correlate con il virus HBV, come la cirrosi e l'epatocarcinoma.

Grazie alla vaccinazione dell'obbligo, ad oggi in Italia tutti i soggetti entro i 30 anni di età dovrebbero essere protetti considerando che, in questi anni, la copertura vaccinale è stata eccellente.

Nonostante i successi ottenuti grazie alla vaccinazione, ogni anno il SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta) riceve alcune notifiche di casi di epatite B acuta che si sono sviluppati in soggetti vaccinati.

Quando viene notificato un caso di epatite B acuta in un soggetto precedentemente vaccinato questo va studiato in quanto è importante verificare la completezza e la correttezza del ciclo vaccinale.

Di seguito vengono analizzati i dati dell'archivio SEIEVA per cercare di quantificare il problema dei fallimenti vaccinali in Italia a 20 anni dall'introduzione della vaccinazione dell'obbligo.

### Risultati

Nel periodo tra il 2001 e il 2011 sono stati notificati al SEIEVA 5.671 casi di epatite acuta di tipo B, di questi 5.156 casi (90,9%) riportavano sul questionario l'informazione sulla vaccinazione anti epatite B. Questi 5.156 casi costituiscono la popolazione in studio.

La Tabella 1 mostra la distribuzione dei casi di epatite B in base alla precedente effettuazione della vaccinazione.

**Tabella 1. Casi di epatite B in base all'effettuazione della vaccinazione. SEIEVA 2001-2011**

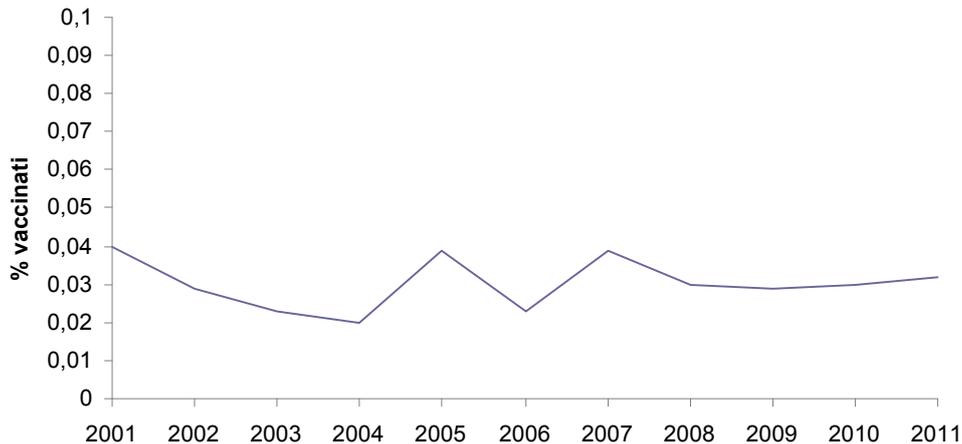
Vaccinazione anti epatite B	n.	%
sì	156	3,0
no	5.000	97,0
Totale	5.156	100,0

Entrambe queste categorie di casi presentate nella Tabella 1, vaccinati e non vaccinati, possono essere utili per valutare le strategie vaccinali. Infatti lo studio attento dei casi diagnosticati in vaccinati consente di studiare quali siano stati i motivi di tale fallimento; mentre lo studio dei casi in soggetti non vaccinati in precedenza ci consente di verificare la presenza di casi evitabili in quanto diagnosticati in soggetti che avrebbero dovuto essere vaccinati in base

agli obblighi di legge o perché appartenenti a categorie a rischio per le quali la vaccinazione è fortemente raccomandata e offerta gratuitamente.

Argomento di questa relazione saranno i 156 casi che si sono verificati nonostante la vaccinazione e che rappresentano il 3% dei casi di epatite B notificati al SEIEVA durante il periodo in esame.

La Figura 1 mostra l'andamento per anno della percentuale di casi di epatite B in soggetti vaccinati.



**Figura 1. Andamento per anno della percentuale di vaccinati tra i casi di epatite acuta B. SEIEVA 2001-2011**

Durante il periodo 2001-2011, la quota di casi in vaccinati ha mantenuto un andamento pressoché stabile nonostante negli anni sia andata aumentando la quota della popolazione vaccinata.

Affinché un caso di epatite B che riporta vaccinazione possa essere definito un “reale” fallimento vaccinale, è necessario verificare che il soggetto sia stato vaccinato in modo appropriato. È quindi necessario verificare:

- la schedula vaccinale
- la distanza tra la vaccinazione e i sintomi

### **Correttezza della schedula vaccinale**

Una vaccinazione correttamente eseguita deve prevedere i seguenti 3 elementi:

- somministrazione di 3 dosi;
- distanza tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose inferiore ai 4 mesi;
- distanza tra la 2<sup>a</sup> e la 3<sup>a</sup> dose tra i 4 e gli 8 mesi.

La Tabella 2 mostra la distribuzione dei casi di epatite B in vaccinati in base alla correttezza della schedula vaccinale.

Tra i 123 casi di epatite B in vaccinati che avevano l'informazione completa sulle dosi somministrate, 31 (25,2%) avevano avuto una schedula vaccinale corretta.

**Tabella 2. Casi di epatite B in vaccinati in base alla correttezza della schedula vaccinale. SEIEVA 2001-2011**

Dosi somministrate	Schedula corretta		
	no	si	totale
1 dose	32	0	32
2 dosi	39	0	39
3 dosi	21	31	52
Totale	92	31	123

### Verifica della distanza tra la vaccinazione e i sintomi

Questo tipo di valutazione è necessaria per stabilire se il vaccino sia stato somministrato post-esposizione, in questo caso non si può parlare di fallimento vaccinale, in quanto il contatto con il virus è avvenuto plausibilmente prima della somministrazione dell'ultima dose del vaccino.

La vaccinazione è stata definita post-esposizione quando l'ultima dose ricevuta era stata somministrata meno di 180 giorni prima della malattia. La Tabella 3 mostra la distribuzione dei casi in vaccinati in base alla distanza tra la vaccinazione e l'insorgenza dei sintomi dell'epatite. Dalla tabella si evidenzia come, chi non ha completato il ciclo vaccinale ricevendo solo 1 o 2 dosi, nella maggior parte dei casi, l'abbia fatto a causa dell'insorgenza della malattia (72% e 87% rispettivamente dei casi con 1 o 2 dosi). Tra i 51 casi che avevano completato la vaccinazione, 4 (8%) hanno terminato meno di 180 giorni prima dei sintomi, quindi, plausibilmente, dopo essere stati esposti al virus. I restanti 47 casi, che costituiscono il 41,2% del totale dei casi con informazioni complete, avevano ricevuto l'ultima dose (la 3<sup>o</sup>) prima di essere stati esposti al virus HBV.

**Tabella 3. Casi di epatite B in vaccinati in base alla "post-esposizione". SEIEVA 2001-2011**

Dosi somministrate	Post-esposizione			totale
	no	si	(% si)	
1 dose	7	18	(72,0)	25
2 dosi	5	33	(86,8)	38
3 dosi	<b>47</b>	4	(7,8)	51
Totale	59	55	(48,2)	114

La Tabella 4 incrocia le informazioni sulla correttezza della vaccinazione con quelle relative alla relazione temporale tra vaccinazione e insorgenza dei sintomi.

**Tabella 4. Casi di epatite B in vaccinati in base alla correttezza della vaccinazione e alla "post-esposizione". SEIEVA 2001-2011**

Schedula corretta	Post-esposizione			totale
	no	si	non noto	
no	29	53	10	92
si	<b>29</b>	2	0	31
non noto	1	0	32	33
Totale	59	55	42	156

Dalla tabella si evidenzia che solamente 29 dei 156 casi erano stati vaccinati correttamente prima di essere venuti in contatto col virus. Questi 29 casi costituiscono il 23,6% dei casi abbiamo che riportano informazioni sufficienti la classificazione.

Questi 29 casi di epatite acuta B costituiscono i veri fallimenti vaccinali osservati attraverso il SEIEVA nel periodo in studio.

<p><b>29 casi = 23,6% dei casi con informazione completa</b> <b>23,6% di 156 <math>\approx</math> 37</b></p>
--

Se il 23,6% dei casi con informazioni complete costituisce un fallimento vaccinale, rapportando questa percentuale al totale dei 156 casi in vaccinati osservati nel periodo, si ottiene il numero complessivo di fallimenti vaccinali notificati in 11 anni (2001-2011) al SEIEVA: si stimano 37 casi.

Considerando l'ampiezza del periodo in studio e la copertura del territorio nazionale da parte del SEIEVA (copertura media nel periodo del 63,4%), si stima che ogni anno in Italia si verifichino 5-6 casi all'anno di epatite acuta B in soggetti precedentemente vaccinati.

## Conclusioni

Lo studio dei fallimenti vaccinali osservati dal SEIEVA ha confermato che il vaccino anti epatite B è altamente efficace. Infatti i fallimenti vaccinali sono eventi rari: la stima fatta grazie ai dati SEIEVA porta ad ipotizzare la presenza di 5-6 fallimenti vaccinali all'anno in Italia.

Considerando la vaccinazione dei neonati e dei dodicenni, durante gli 11 anni osservazione dello studio, circa 15.600.000 sono gli "anni-persona" di osservazione tra i vaccinati; in questa popolazione sono stati stimati 60 fallimenti vaccinali (5-6 casi all'anno per 11 anni di osservazione). Si può quindi stimare una incidenza annua di 3,8 per milione di vaccinati.

Va aggiunto a questa discussione il fatto che si tratta di casi giunti all'osservazione del SEIEVA, quindi di casi clinici. Solo esclusi da questa analisi le infezioni completamente asintomatiche.

## **BREAKTROUGH INFECTION IN DONATORI DI SANGUE (PUGLIA)**

Maria Chironna

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione Igiene, Università di Bari, Bari*

L'epatite virale di tipo B costituisce un importante problema di sanità pubblica a livello mondiale a causa degli elevati tassi di morbosità e mortalità e del rilevante impatto economico. In Italia, l'introduzione della vaccinazione obbligatoria anti-epatite B nel 1991 ha contribuito a ridurre drasticamente l'incidenza dell'infezione, della malattia e del tasso dei portatori cronici.

Recenti studi hanno dimostrato che la proteina di superficie (HBsAg) dell'HBV è estremamente variabile e, in base a questa variabilità, l'HBV viene classificato in 8 diversi genotipi (A-H) con una distribuzione geografica differente. In letteratura sono stati descritti casi di "breakthrough infections" da HBV in soggetti vaccinati, probabilmente associati a ceppi mutanti, denominati "escape mutants" in grado di eludere la risposta immune vaccino-indotta.

Allo scopo di acquisire informazioni e conoscenze sui donatori di sangue positivi per marcatori di infezione da HBV e che avrebbero dovuto essere vaccinati per legge, è in corso in Puglia uno studio di coorte multicentrico retrospettivo-prospettico su donatori risultati positivi in occasione della donazione. Tutti i donatori HBsAg o NAT positivi nati a partire dal 1979 vengono richiamati allo scopo di ottenere un nuovo prelievo ematico al fine di eseguire il *viral load* e la caratterizzazione, con tecniche molecolari, del genoma di HBV analizzandone il profilo mutazionale in due regioni, quella del *core promoter/precore/core* e quella del *pre/S1preS2/S*, che rappresentano due terzi del genoma virale.

In Puglia nel periodo 2008-2011, 388 donatori di sangue sono risultati positivi al test di screening per HBV. Di questi, 42 (20 italiani e 22 stranieri) erano donatori nati dopo il 1979. Dei 20 donatori residenti, 18 sono risultati positivi per HBV al primo screening mentre 2 erano donatori periodici. La caratterizzazione molecolare è stata condotta in 7 dei 20 donatori residenti, tutti HBsAg positivi e di cui 6 vaccinati a 12 anni (uno rivaccinato in occasione del servizio militare) e uno non vaccinato. Inoltre, tre familiari di un donatore positivo sono risultati anch'essi positivi per marcatori di HBV di cui uno nato nel 1984 e vaccinato contro l'epatite B. L'analisi di sequenza della regione S ha evidenziato che 6 isolati appartenevano al genotipo D (subgenotipo D3, sottotipo ayw2) e uno al genotipo A (sottotipo adw2). Diverse sostituzioni aminoacidiche nelle regioni S e *precore/core* sono state rilevate. In 2 donatori, entrambi vaccinati, l'analisi delle sequenze della regione S ha mostrato la presenza di "escape mutations". Le sostituzioni aminoacidiche osservate sono state Y134N e T127L (più rara).

## IMMUNOGENICITÀ A LUNGO TERMINE DEL VACCINO ANTIEPATITE B

Enea Spada

*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Dall'introduzione nel 1991 della vaccinazione obbligatoria anti-epatite B in Italia ad oggi oltre 17 milioni di soggetti al di sotto dei 30 anni di età sono stati vaccinati con successo contro questa infezione e questo ha contribuito a ridurre sia l'incidenza che la prevalenza dell'epatite B e anche dell'epatite Delta nel nostro Paese.

I vaccini anti-epatite B attualmente in uso sono altamente immunogenici e in grado di conferire protezione a lungo termine. Rimangono tuttavia alcune questioni aperte sulla necessità o meno di somministrare dosi "booster" per mantenere nel tempo l'immunità. Diversi studi hanno evidenziato che gli anticorpi anti-HBs persistono per un lungo periodo di tempo; in aggiunta, si ritiene che la memoria immunologica per HBsAg sia in grado di conferire protezione sia contro l'epatite acuta sia verso lo sviluppo dello stato di portatore cronico, anche dopo la scomparsa degli anticorpi.

Nel 2003 è stato condotto uno studio multicentrico (1), che indagava la persistenza degli anticorpi anti-HBs a più di dieci anni dalla somministrazione del ciclo vaccinale primario nei bambini e negli adolescenti. Le conclusioni di quello studio, condotto su 1212 bambini e 446 reclute vaccinate rispettivamente da neonati e adolescenti indicavano che a più di 10 anni di distanza dalla somministrazione del ciclo vaccinale primario, permane una forte memoria immunologica per cui non sembra necessaria la somministrazione di booster.

In particolare in quello studio furono trovate concentrazioni protettive ( $\geq 10$  mIU/mL) di anti-HBs nel 64% dei bambini e nel 89% delle reclute. Solo un bambino e 4 reclute risultarono anti-HBc positivi, ma HBsAg e HBV DNA negativi. Le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT) erano maggiori nelle reclute che nei bambini. Il 97% dei bambini e il 96% delle reclute che mostrarono titoli anticorpali non protettivi, in seguito alla somministrazione di una dose booster mostrarono una risposta di tipo anamnestic. I bambini e le reclute che non mostravano una risposta anamnestic al booster, dopo due ulteriori dosi di vaccino presentavano titoli anticorpali di anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL.

Nello studio del 2003, si sottolineava comunque la necessità di una osservazione più prolungata per verificare se la vaccinazione possa conferire una protezione "life-long" o se siano necessari booster dopo 10 anni o comunque più tardi nel corso della vita.

571 soggetti dell'originaria coorte di 1212 adolescenti testati nel 2003 e vaccinati nel 1992-93 con tre dosi di vaccino anti-epatite B somministrate secondo la schedula vaccinale standard (3, 5 e 11 mesi di età) hanno accettato di partecipare allo studio. Di questi, 199 soggetti avevano ricevuto una dose booster di vaccino nel 2003 in quanto erano risultati non sierologicamente protetti (anti-HBs  $< 10$  mIU/mL), 372 non avevano ricevuto il booster (344) o lo avevano rifiutato (28) nel 2003. Nel 2010, su tutti i campioni è stata eseguita la determinazione degli anticorpi anti-HBs, anti-HBc e dell'HBsAg mediante test immunoenzimatici. I campioni risultati positivi per HBsAg e/o anti-HBc sono stati ulteriormente esaminati per determinare la presenza di HBV DNA. La concentrazione di anti-HBs è stata determinata attraverso l'uso di una curva di calibrazione.

I vaccinati con titolo di anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL sono stati considerati immuni, mentre ai soggetti con livelli anticorpali  $< 10$  mIU/mL è stata offerta dalle ASL partecipanti una dose

booster di vaccino monovalente anti-epatite B. A distanza di circa due settimane (+/-3 giorni) dalla dose booster è stato quindi raccolto un secondo campione di sangue per determinare il titolo degli anticorpi anti-HBs. Un aumento di almeno quattro volte del titolo anticorpale nel prelievo effettuato dopo la dose booster o la sierconversione degli anti-HBs da negativi a valori  $\geq 10$  mIU/mL, è stata considerata come risposta anamnesticamente positiva. Nei soggetti che dopo il booster mostravano ancora titoli anti-HBs non protettivi è stato offerto il completamento di un ciclo vaccinale completo, cioè ulteriori 2 dosi di vaccino rispettivamente a distanza di 1 e 6 mesi dalla dose booster, e sono stati riesaminati dopo un mese dall'ultima dose.

Complessivamente il 72,9% dei soggetti (416/571) presentava concentrazioni di anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL. La proporzione di soggetti con livelli anti-HBs protettivi era maggiore tra coloro che non avevano ricevuto un booster nel 2003 (282/372; 75,8%) rispetto a coloro che lo avevano ricevuto (134/199; 67,3%). Le medie geometriche delle concentrazioni di anti-HBs in questi due gruppi erano invece simili. Nessun soggetto è risultato anti-HBc positivo.

Il tasso effettivo di siero protezione a 17 anni è stato inferito postulando che i soggetti vaccinati nel 2003 perché non siero protetti sarebbero ancora rimasti con anti-HBs  $< 10$  mIU/mL se non avessero ricevuto il booster. Tale tasso è stato pertanto stimato al 49,4% (272/571). 15 soggetti hanno mostrato evidenze di booster naturale, cioè una sierconversione anti-HBs o un aumento del titolo anticorpale di almeno 4 volte, senza evidenza di infezione (anti-HBc negativi).

96 dei 155 soggetti con anti-HBs  $< 10$  mIU/mL (37 avevano ricevuto il booster nel 2003 e 59 non avevano ricevuto allora il booster) hanno accettato la somministrazione di una dose booster di vaccino. 94 soggetti (97,9%) hanno mostrato una risposta anamnesticamente positiva 15 giorni dopo la somministrazione del booster. Due soggetti hanno sviluppato titoli di anti-HBs protettivi solo un mese dopo la terza dose del ciclo vaccinale completo. La proporzione di individui con risposta anamnesticamente al booster è stata simile nei soggetti con livelli anti-HBs negativi e in quelli con valori  $< 10$  mIU/mL ma positivi, mentre la GMT era significativamente più alta in questi ultimi. Non vi erano differenze significative, per quanto riguardava tasso di risposta anamnesticamente e GMT dopo il booster somministrato nel 2010, tra coloro che non erano siero protetti nel 2003 e avevano ricevuto il booster quell'anno e coloro che non erano siero protetti nel 2003 e che non avevano ricevuto il booster quell'anno. Il tasso di risposta anamnesticamente e la GMT è stato significativamente più elevato in coloro che non avevano ricevuto il booster nel 2003 perché allora siero protetti.

I risultati di questo studio indicano che non è necessaria alcuna somministrazione di dosi booster di vaccino fino a 17 anni dalla vaccinazione primaria.

## Bibliografia

1. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, *et al.* Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *The Lancet* 2005;366:1379-84.

## STUDIO PROSPETTICO SU UNA COORTE DI PAZIENTI CON EPATITE C: RUOLO DELL'IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA E DEL POLIMORFISMO DEL GENE DELL'INTERLEUCHINA 28B

Enea Spada

*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

L'epatite acuta C è una malattia spesso asintomatica e blanda, ma è caratterizzata da un alto tasso di progressione verso la cronicizzazione, che secondo gli ultimi studi può stimarsi intorno al 50-80% dei casi. Nel 20% dei casi l'infezione cronica evolve poi in cirrosi nell'arco di circa 20 anni, e questa a sua volta può evolvere in decompensazione o in epatocarcinoma.

Numerosi fattori, legati al virus o all'ospite sono state associati con la risoluzione spontanea dell'infezione o la sua progressione in cronicità. Tuttavia negli anni più recenti tra questi fattori due sono emersi come particolare importanti nell'influenzare l'outcome: 1) la risposta cellulomediata (*Cell Mediated Immune, CMI*) nei confronti del virus; 2) un polimorfismo a singolo nucleotide (*Single Nucleotide Polymorphism, SNP*) nel tratto di DNA vicino al gene dell'interleuchina 28B, il quale codifica per l'interferon di tipo III  $\lambda$ -3. Per inciso, questo tipo di IFN è stato a lungo associato con la risposta immune innata, ma studi più recenti hanno dimostrato che la sua principale funzione è quella di regolare l'immunità adattiva a livello delle superfici epiteliali promovendo l'attivazione dei linfociti CD4<sup>+</sup>-T helper 1. Per quanto riguarda la CMI numerosissimi studi hanno dimostrato che una risposta T cellulare precoce, vigorosa e sostenuta nel tempo nei confronti del virus è associata con la clearance del virus nel corso dell'epatite acuta C (*Acute Hepatitis C, AHC*). Per quanto riguarda invece il SNP dell'IL28B, si è visto che uno in particolare, definito rs12979860, è associato sia con la clearance spontanea dell'HCV nel corso dell'infezione acuta sia con la clearance indotta dalla terapia nell'infezione cronica.

Alla luce di questi fatti abbiamo condotto uno studio su una coorte di pazienti con AHC che si proponeva di indagare i fattori predittivi di risoluzione spontanea o cronicizzazione dell'infezione acuta analizzando oltre ai parametri epidemiologici, clinici e virologici, anche i genotipi IL28B e la risposta CMI specifica contro il virus.

La popolazione che abbiamo studiato consisteva di 56 pazienti con epatite acuta C sintomatica, arruolati tra il 1999 e il 2005, che sono stati analizzati prospetticamente per un tempo mediano di 21 mesi.

Ciò che è molto importante è che tutta la coorte è stata ottimamente caratterizzata per quanto riguarda la diagnosi e l'outcome. Per ogni paziente combinando tutti criteri diagnostici utilizzati siamo giunti con ragionevole sicurezza alla diagnosi di AHC, dando una priorità gerarchica ai criteri suggestivi di sierconversione anti-HCV (sierconversione ELISA, sierconversione Riba, precedente test negativo) e poi a quelli di viral load (bassi livelli di viremia [ $<100.000$  U/mL] e fluttuazioni significative della stessa [ $> 1$  log]). Siamo riusciti così ad escludere eventuali casi di riacutizzazione di epatite cronica e a fare diagnosi di AHC anche in 4 pazienti che erano HCV RNA negativi all'esordio.

Pure per la definizione dell'outcome abbiamo usato criteri più stringenti rispetto ad altri studi, richiedendo che entro i 6 mesi non solo si negativizzasse definitivamente l'HCV RNA, ma che si normalizzassero definitivamente (cioè fino alla fine del FU) anche le transaminasi. E

nel caso di FU inferiore ad un anno si richiedevano almeno 2 test HCV RNA negativi consecutivi a 6 mesi di distanza uno dall'altro.

Per quanto riguarda la metodologia essenziale, la genotipizzazione dell'IL28B è stata effettuata con un test commerciale. I genotipi che possono essere 3 (CC, CT o TT) sono stati determinati in 54/56 pazienti. In 2 pazienti il risultato è stato non determinato. La risposta T cellulare HCV specifica è stata misurata attraverso l'uso di IFN- $\gamma$  ELISpot in 31 pazienti a 3 differenti time point (T0-1, cioè entro il primo mese dall'esordio, T6 cioè al 6° mese 2 T12-24, cioè tra il 12° e 24° mese) utilizzando un pannello di 7 pools antigenici. Per ogni risposta positiva è stata calcolata la frequenza, l'ampiezza (numero mediano di antigeni individuati dalle cellule T) e la forza (aggiungendo le singole reattività, espresse come (SFC)/10<sup>6</sup> PBMC, verso i vari antigeni individuati).

Dei 56 pazienti arruolati, 18 (circa il 32%) hanno avuto un'epatite acuta C autolimitante, negativizzando definitivamente l'HCV RNA e normalizzando le ALT entro 6 mesi dall'esordio. In particolare, di questi 18 soggetti, 15 (83% circa) negativizzarono definitivamente l'HCV RNA entro 3 mesi dall'esordio e nello stesso periodo 13 di 18 normalizzarono le ALT.

Associazioni significative con la risoluzione dell'infezione furono trovate per il sesso femminile, l'età più avanzata (da intendersi > di 45 anni) e livelli particolarmente elevati di ALT e bilirubina. Questi valori elevati dei parametri biochimici sono espressione di una forte risposta immunitaria citotossica che da una parte provoca un più severo danno epatico e dall'altra elimina più efficacemente gli epatociti infetti.

Queste erano le associazioni con le caratteristiche cliniche all'esordio, per quanto riguarda il follow-up abbiamo trovato una associazione significativa tra infezione autolimitante e rilevamento di almeno un test HCV RNA negativo entro il primo o terzo mese di follow-up.

Il genotipo IL28B è stato determinato in 54 dei 56 pazienti: 33 avevano il genotipo CC, 19 quello CT e solo 2 il genotipo TT. Osservando la distribuzione dei genotipi in base alle caratteristiche cliniche all'esordio dell'infezione, abbiamo trovato un'associazione significativa con livelli molto elevati di ALT (> 1000 UI/L), mentre non abbiamo trovato associazioni significative per sesso, fattori di rischio, genotipi HCV presenza di ittero ovvero di alti livelli di bilirubina.

Correlando la distribuzione dei genotipi IL28B con l'outcome, abbiamo visto che i soggetti portatori di genotipo CC o anche di solo alle C andavano incontro ad infezione autolimitante con una frequenza significativamente maggiore rispetto ai pazienti che avevano un genotipo non-CC.

La presenza del genotipo CC nei pazienti che presentavano caratteristiche cliniche all'esordio della malattia associate alla risoluzione dell'infezione aumentavano in maniera sostanziale la probabilità di guarigione. Infatti, categorizzando tutti i pazienti come CC e non-CC, circa il 67% delle donne CC e circa il 29% dei maschi CC risolvevano l'infezione acuta, mentre la risoluzione avveniva solo nel 20% delle donne e nel 12% dei maschi non-CC. E questo risultato faceva pensare ad un'interazione positiva tra sesso e genotipo CC nel determinare la risoluzione dell'infezione. Simili effetti si riscontravano anche per le altre variabili considerate la cui presenza aumentava nei soggetti CC le probabilità di guarigione. Al contrario la loro assenza portava a zero le probabilità di guarigione nei soggetti non-CC.

Queste correlazioni tra genotipo CC, caratteristiche cliniche all'esordio della malattia e probabilità di risoluzione spontanea dell'infezione, hanno una notevole importanza non solo dal punto di vista prognostico, ma anche per quanto riguarda il management terapeutico del paziente. Le attuali raccomandazioni per quanto riguarda la terapia dell'epatite acuta C sono di attendere almeno 12 settimane prima di iniziare la mono-terapia con PEG IFN. Tuttavia, la questione è ancora dibattuta, perché sono stati riportati tassi di risposta sostenuta al trattamento migliori se questo è iniziato entro le prime 12 settimane. Alla luce di tutto ciò i pazienti con

genotipo non-CC e col profilo prognostico più sfavorevole (< 45 anni, maschi, con ALT e bilirubina non particolarmente elevati) sarebbero i candidati migliori per un trattamento immediato.

Eseguendo l'analisi multivariata, che includeva tutte le variabili associate significativamente con la risoluzione nell'analisi univariata, aggiungendovi anche l'ittero all'esordio, l'unico fattore indipendentemente associato con la risoluzione dell'infezione acuta era il genotipo CC. I pazienti con questo genotipo avevano per la precisione una probabilità di guarigione 5 volte più elevata rispetto ai pazienti con genotipo non-CC. Per le altre variabili incluse nel modello i limiti di confidenza erano solo marginalmente significativi e questo probabilmente era da attribuirsi alle dimensioni limitate del campione di pazienti esaminati. Nessuna delle possibili interazioni ipotizzate è stata confermata.

31 dei 54 pazienti genotipizzati per IL28B sono stati testati per la CMI HCV specifica. Di questi 9 avevano risolto l'infezione mentre 22 erano andati incontro a cronicizzazione. 12 di questi 31 pazienti hanno mostrato una risposta T cellulare negativa a T0-1, come pure agli altri time point. Mentre 19 hanno avuto una risposta T cellulare positiva a T0-1. 10 di questi 19 hanno mantenuto una risposta positiva a T6 mentre solo 5 continuavano a rispondere positivamente all' IFN- $\gamma$  ELIspot a T12-24. Anche l'ampiezza e la forza della CMI si riduceva nei successivi time point.

Indipendentemente dall'outcome, i pazienti con genotipo CC mostravano una maggior frequenza ampiezza e forza di risposta T cellulare rispetto ai pazienti con genotipo CT, ma nessuna di queste differenze risultava significativa. Abbiamo perciò analizzato ogni possibile combinazione tra outcome, genotipi IL28B, e risposta T cellulare e abbiamo trovato, per quanto riguarda la frequenza di risposta, tra i pazienti che cronicizzavano, un'associazione tra genotipo CT e risposta T cellulare negativa a T0-1. Tra i pazienti con genotipo CT, una associazione tra cronicizzazione e risposta t cellulare negativa a T12-24. Per quanto riguardava la forza della risposta T cellulare, una più forte risposta nei pazienti con genotipo CC che guarivano rispetto ai pazienti con genotipo CT che cronicizzavano a tutti i time point, ma significativa solo a T6. Per quanto riguardava l'ampiezza della risposta, abbiamo visto che a T0-1 i pazienti con genotipo CC e infezione autolimitante avevano una risposta significativamente più ampia, rispetto ai pazienti con genotipo CT che cronicizzavano. Inoltre, tra i pazienti con infezione persistente, quelli con genotipo CC avevano una risposta più ampia a T0-1 rispetto a quelli con genotipo CT

In conclusione, Il nostro studio ha per la prima volta dato qualche evidenza dell'esistenza di una correlazione tra genotipo IL28B e CMI. Inoltre i nostri risultati mettono in discussione l'esistenza di un ruolo più importante dell'immunità innata rispetto a quella adattiva nel favorire la clearance virale nei soggetti con genotipo CC. Appare anche evidente da questi risultati che la cronicizzazione dell'infezione è conseguenza di un processo multifattoriale, in cui il genotipo IL28B svolge un ruolo importante ma non esclusivo, e che è in gioco una complessa interazione tra immunità

# STUDIO SULL'INCIDENZA DELL'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE C IN SOGGETTI CON CONSUMO PROBLEMATICO DI STUPEFACENTI AFFERENTI AI SERT

Ornella Zuccaro

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Premessa

L'incidenza dell'epatite acuta C in Italia è drasticamente diminuita negli ultimi 20 anni, grazie a diversi fattori quali le migliorate condizioni igieniche e socio-economiche, la riduzione della dimensione dei nuclei familiari (minor circolazione intra-familiare del virus), una maggiore conoscenza sulle vie di trasmissione e una migliore prevenzione (screening donatori di sangue), l'implementazione delle precauzioni universali (introduzione di materiale monouso), la campagna informativa contro infezione da HIV.

Nonostante ciò e nonostante le campagne informative iniziate negli anni '90 e la messa in atto di tutte le strategie per la prevenzione dell'infezione, che comunque hanno contribuito al calo sia dell'incidenza che della prevalenza dell'infezione tra i tossicodipendenti, ancora oggi in Italia l'uso di droghe per via endovenosa rappresenta uno dei fattori di rischio maggiormente associati all'epatite acuta C.

I dati disponibili degli studi condotti negli anni passati (1-3) forniscono stime di incidenza tra i tossicodipendenti ampiamente variabili: da 29 a 39 per 100 anni-persona. Tale variabilità è verosimilmente dovuta a fattori diversi quali la zona geografica e la realtà socio-economica in cui sono stati condotti gli studi, l'epoca di svolgimento degli stessi, la modalità di reclutamento dei soggetti e la dimensione del campione esaminato.

Dai dati del 2010 del sistema di sorveglianza delle epatiti acute virali in Italia (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta, SEIEVA), emerge che tra le più forti associazioni (*Odds Ratio* aggiustati:  $OR_{agg}$ ) con le infezioni acute da HCV (*Hepatitis C Virus*) c'è quella per l'uso di droghe per via endovenosa e la stima dei PAR (*Population Attributable Risk*, rischio attribuibile di popolazione) ci dice che circa il 30,5% dei casi è attribuibile all'uso di droghe per via endovenosa.

Dunque, nonostante in Italia come in altri Paesi industrializzati siano stati da tempo messi in atto programmi tendenti a ridurre il rischio di infezione da HCV tra i tossicodipendenti, sarebbe opportuno istituire nuove e più adeguate misure preventive che possano incidere sulla diffusione dell'infezione attraverso l'acquisizione di dati attendibili e aggiornati sull'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti e un'analisi attuale sui fattori di rischio legati all'abuso.

In particolare, si è avvertita la necessità di disporre di tali dati per quella categoria di tossicodipendenti che, per la modalità di assunzione delle droghe, oltre a rappresentare un grave problema sociale, sembra essere più a rischio nei confronti delle infezioni trasmesse per via ematogena, con gravi ripercussioni sulla sanità pubblica. Sono questi, secondo la definizione dello *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, i tossicodipendenti dediti al

consumo problematico di stupefacenti, definito come “il consumo di stupefacenti per via parenterale, oppure il consumo a lungo termine/regolare di oppiacei, cocaina e/o anfetamine”.

È nato così il presente studio, coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità e dall’Okairos e con la partecipazione di 17 SerT (Servizi pubblici per i Tossicodipendenti) (distribuiti su tutto il territorio nazionale).

Gli obiettivi dello studio sono i seguenti:

– *Obiettivi principali*

1. Stima del tasso di incidenza dell’infezione da HCV tra i tossicodipendenti con consumo problematico di stupefacenti.
2. Individuazione dei fattori di rischio, generici e specifici, della condizione di abuso maggiormente associati all’acquisizione dell’infezione da HCV nei tossicodipendenti.

– *Obiettivi complementari*

1. Ampliamento della copertura vaccinale anti-epatite A e anti-epatite B nei tossicodipendenti afferenti ai SerT.
2. Counselling sulle misure per ridurre il rischio d’infezione a trasmissione ematogena nel corso delle pratiche iniettive.

## Popolazione e metodi

In questo studio di coorte prospettico multicentrico sono stati reclutati, consecutivamente, su base volontaria e previa acquisizione del consenso informato, tossicodipendenti con consumo problematico, HCV negativi, afferenti a 17 SerT di diverse regioni italiane. L’arruolamento non ha previsto l’esclusione dei soggetti con sieropositività per HIV o con disturbi immunologici.

All’arruolamento (tempo 0, T0) e dopo 6 e 12 mesi da questo (T6 e T12), sono stati raccolti, mediante apposito questionario, dati socio-demografici e sui fattori di rischio. In particolare per questi ultimi sono state raccolte informazioni sulla storia personale di tossicodipendenza, sulle pratiche iniettive, su eventuali condizioni di vita a rischio (es. assenza di fissa dimora, periodi di reclusione ecc.) sulle abitudini sessuali, su altre esposizioni parenterali che potrebbero costituire ulteriori rischi per l’acquisizione dell’infezione (interventi chirurgici, emodialisi, tatuaggi, piercing).

I prelievi di sangue per l’esecuzione dei test diagnostici sono stati fatti ai seguenti time-points: T0, T6 e T12. Al tempo 0 e ogni 6 mesi è stato valutato lo stato dei marcatori di infezione per HCV (anti-HCV e HCV RNA), sono stati raccolti i dati sui fattori di rischio presenti nei 6 mesi precedenti la valutazione ed è stato condotto un counselling pre-test sul rischio e la prevenzione delle infezioni a trasmissione ematogena. È stato previsto anche un incontro con relativo counselling circa un mese dopo ogni appuntamento (indicativamente a 1, 7 e 13 mesi) per informare il soggetto partecipante sui risultati dei test. In caso di positività ai test per l’HCV il paziente è stato avviato presso centri clinici per una più accurata valutazione ed eventuale inizio di una terapia.

Al tempo 0 è stata fatta anche la valutazione dei marcatori d’infezione per HBV (antiHBc), HAV e HIV e ai soggetti risultati HBV e/o HAV negativi, se non vaccinati, è stato offerto il vaccino anti-epatite B e/o anti-epatite A. In caso di rifiuto della vaccinazione, i test sono stati eseguiti anche al 6° e 12° mese. Oltre ai test per l’HCV anche l’HIV è stato testato ogni 6 mesi.

## Analisi dei dati

L'incidenza è stata stimata sulla base dell'analisi anni/persona. Ogni individuo partecipante contribuisce cioè al denominatore del tasso per il periodo di tempo effettivo in cui è rimasto nello studio. Vengono valutati nell'analisi i soggetti per i quali sono disponibili almeno due test successivi.

Per l'analisi dei fattori di rischio, nei soggetti che non hanno mostrato sierconversione (o test positivo per HCV RNA) nel corso del follow-up, sono stati presi in considerazione i fattori di rischio riportati al momento dell'ultimo test negativo per anti-HCV e HCV RNA. Mentre nei soggetti che hanno mostrato, nel corso del follow-up, sierconversione anti-HCV e/o positività per HCV RNA sono stati presi in considerazione i fattori di rischio riportati al momento del primo risultato positivo per anti-HCV e/o HCV RNA.

## Risultati preliminari

Da gennaio 2007 a dicembre 2009, sono risultati eleggibili per il nostro studio 432 soggetti e di questi 403 hanno accettato di partecipare; 43 soggetti però sono risultati già positivi per HCV a T0 e sono stati esclusi; dei 360 soggetti rimanenti, 77 hanno fatto un solo prelievo e quindi sono persi al follow-up ed esclusi dall'analisi. Sono stati quindi arruolati consecutivamente e su base volontaria 283 soggetti (83,4% maschi; età media 30,7 anni) anti-HCV negativi, presso 17 SerT su tutto il territorio nazionale. Diciassette soggetti su 283 hanno mostrato nel corso del follow-up positività per anti-HCV e/o HCV RNA ("casi"). L'incidenza totale è 5,9 per 100 anni-persona (Intervallo di Confidenza al 95%: IC95% 3,6-9,4). L'incidenza è stata calcolata anche per sesso, per età maggiore o minore di 30 anni e per modalità e frequenza di assunzione, e si è visto che l'incidenza è più alta:

- nei maschi: incidenza 6,6 per 100 anni persona (IC95% 4,0-10,7);
- in soggetti di età minore di 30 anni: incidenza 8,3 (IC95% 4,7-14,6);
- in chi assume droga per via iniettiva: incidenza 9,8 (IC95% 5,1-18,9);
- in chi assume droga almeno per 3 o più volte alla settimana: incidenza 12,1 (IC95% 5,4-27,0).

Il 70,6% dei 17 soggetti che hanno positivizzato per HCV avevano un'età minore di 30 anni (età media 27,1 anni).

Prendendo in considerazione tutte le variabili che forniscono informazioni sulle pratiche iniettive e sulle condizioni di vita a rischio, rispetto ai soggetti che non si sono mai positivizzati ("non-casi"), per alcune variabili è stata riscontrata una differenza significativa: i soggetti HCV positivi hanno avuto un inizio più precoce della storia di tossicodipendenza (età media di inizio 19,4 anni vs 21,5 anni dei non-casi), tra loro è maggiore la proporzione di soggetti senza fissa dimora e per i quali c'è stata detenzione in prigione. Per quanto riguarda poi le altre variabili che fanno riferimento alle pratiche iniettive, dal confronto tra casi e non-casi emergono altre differenze significative: i primi più frequentemente assumono droga per strada e in compagnia, con un soggetto che prepara la dose per tutti; più spesso rispetto ai non-casi sono dediti alla pratica del *backloading* (pratica che consiste nel preparare la droga in un'unica siringa per poi dividerla in più dosi in altre siringhe); inoltre i casi più spesso usano condividere denaro per l'acquisto di droga e hanno un partner sessuale tossicodipendente. Ai limiti della significatività anche un'altra differenza: i casi più frequentemente assumono droga per via iniettiva.

## Conclusioni

Per quanto sia ancora in corso l'analisi dei dati, dai risultati ottenuti si possono trarre delle conclusioni preliminari.

Come già anticipato, non ci sono ad oggi dati certi e recenti riguardanti l'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti in Italia. Il nostro obiettivo principale è quello di stimare in modo più preciso l'incidenza dell'epatite C tra i tossicodipendenti, tenuto conto dell'evidenza che rappresentano ancora oggi una categoria a forte rischio di contrarre l'infezione. Un tale obiettivo ha richiesto un modello di studio di tipo longitudinale, con un approccio multicentrico, anche se nei tossicodipendenti questo disegno di studio pone serie problematiche da tenere presenti, soprattutto la difficoltà di seguirli in follow-up. In conseguenza di questo, è stato necessario effettuare il reclutamento presso i SerT, cosa che comporta, per ovvie ragioni, una probabile sottostima dell'incidenza reale nella popolazione generale dedita all'abuso.

Sicuramente l'approccio multicentrico garantisce in un certo qual modo la generalizzabilità dei risultati e il raggiungimento di un campione abbastanza numeroso da sopperire alle probabili perdite nel corso del follow-up (nel nostro studio 77 soggetti sono stati persi al follow-up) e garantire la robustezza delle stime.

Gli studi condotti negli anni 2000 negli Stati Uniti, in Australia e in alcuni paesi del nord Europa, hanno permesso di riscontrare tassi di incidenza da moderati ad elevati (da 9 per 100 anni persona a 41,8 per 100 anni persona), nonostante in questi Paesi siano stati da tempo messi in atto programmi tendenti a ridurre il rischio di infezione (4-11). Nel presente studio abbiamo stimato un'incidenza più bassa (5-9), per 100 anni persona, è noto che in genere valori d'incidenza più contenuti si riscontrano negli studi in cui il reclutamento viene effettuato attraverso servizi per l'assistenza e la cura dei tossicodipendenti. Dai nostri dati inoltre emerge che l'incidenza dipende dal sesso, dall'età maggiore o minore di 30 anni e per modalità e frequenza di assunzione; si è visto infatti che l'incidenza è più alta nei maschi (6,6 per 100 anni persona), in soggetti di età minore di 30 anni (8,3 per 100 anni persona), in chi assume droga per via iniettiva (9,8 per 100 anni persona) e in chi la assume almeno per 3 o più volte alla settimana (12,1 per 100 anni persona).

L'ulteriore analisi dei dati ci consentirà di confermare le nostre conclusioni per suggerire più adeguate misure preventive che abbiano poi realmente una discreta probabilità di incidere sulla diffusione dell'infezione con una ricaduta importante per la sanità pubblica.

## Bibliografia

1. Rezza G, Sagliocca L, Zaccarell M, Nespoli M, Siconolfi M, Baldassarre C. Incidence Rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence. *Scand J Infect Dis* 1996;28(1):27-9.
2. Giuliani M, Caprilli F, Gentili G, Maini A, Lepri AC, Prignano G, *et al.* Incidence and determinants of hepatitis C virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program. *Sex Transm Dis* 1997;24(9):533-7.
3. Galeazzi B, Tufano A, Barbierato E, Bortolotti F. Hepatitis C virus infection in Italian intravenous drug users: epidemiological and clinical aspects. *Liver* 1995;15(4):209-12.
4. Des Jarlais DC, Diaz T, Perlis T, Vlahov D, Maslow C, Latka M, *et al.* Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. *Am J Epidemiol* 2003; 57(5):467-71.

5. Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Bourgois P, *et al.* Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks. *J Infect Dis* 2002;186(11):1558-64.
6. Fuller CM, Ompad DC, Galea S, Wu Y, *et al.* Hepatitis C incidence—a comparison between injection and noninjection drug users in New York City. *J Urban Health* 2004;81(1):20-4.
7. Macalino GE, Vlahov D, Sanford-Colby S, Patel S, Sabin K, *et al.* Prevalence and incidence of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among males in Rhode Island prisons. *Am J Public Health* 2004;94(7):1218-23.
8. Hallinan R, Byrne A, Amin J, Dore GJ, *et al.* Hepatitis C virus incidence among injecting drug users on opioid replacement therapy. *Aust N Z J Public Health* 2004;28(6):576-8.
9. Judd A, Hickman M, Jones S, McDonald T, Parry JV, Stimson GV, Hall AJ. Incidence of hepatitis C virus and HIV among new injecting drug users in London: prospective cohort study. *BMJ* 2005;330(7481):24-5.
10. Champion JK, Taylor A, Hutchinson S, Cameron S, McMenamin J, Mitchell A, Goldberg D. Incidence of hepatitis C virus infection and associated risk factors among Scottish prison inmates: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2004;159(5):514-9.
11. Lucidarme D., Bruandet A, Ilef D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, Delamare C, Cyran C, Van Hoenacker AF, *et al.* Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiol Infect* 2004;132(4):699-708.

# EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI VIRALI DROGA-CORRELATE (HIV, HBV, HCV)

Barbara Suligoi  
Centro Operativo AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Introduzione

In Italia i tossicodipendenti, specialmente quelli iniettivi, rappresentano una popolazione ad elevato rischio di contrarre le infezioni da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), HBV (*Hepatitis B Virus*) e HCV (*Hepatitis C Virus*).

I dati relativi alla prevalenza di queste infezioni nei tossicodipendenti in Italia vengono rilevati annualmente dal Dipartimento Politiche Antidroga attraverso il rapporto annuale sull'attività dei SerT (Servizi territoriali per le Tossicodipendenze).

## Dati italiani

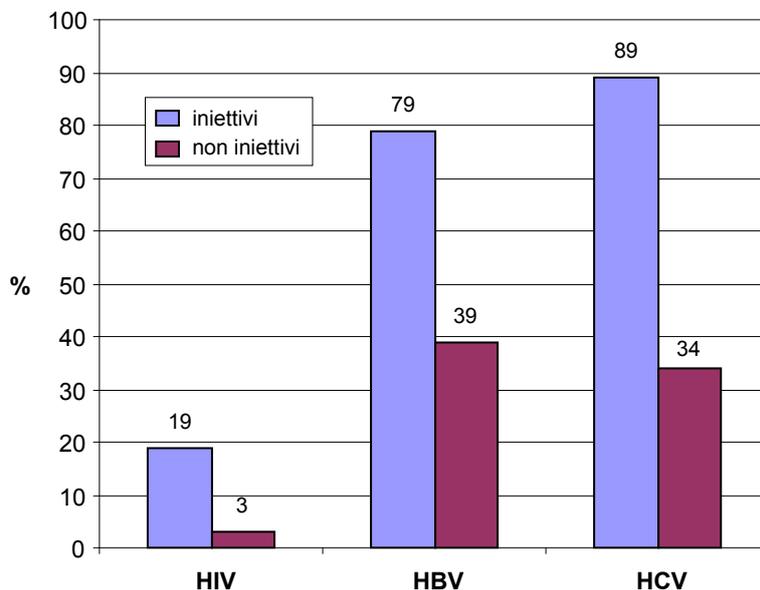
I dati raccolti nel 2011 dal Dipartimento Politiche Antidroga da tutti i SerT presenti sul territorio italiano (pubblicati sulla Relazione annuale al parlamento 2012), indicano innanzitutto una percentuale rilevante di tossicodipendenti non sottoposti ai test per le infezioni virali droga-correlate. In particolare, la percentuale nazionale media di utenti non testati è stata: per il test HIV 69,5%, per HBV 78,9%, per HCV 83,4%. Tra i soggetti sottoposti a test, nel 2011 sono risultate le seguenti prevalenze tra i nuovi utenti al SerT: 6% per HIV, 14,5% per HBV, 22,8% per HCV. Per gli utenti già in carico ai SerT, le prevalenze erano 8,8% per HIV, 36,5% per HBV, 62,4% per HCV.

Tuttavia i SerT forniscono al suddetto Dipartimento Politiche Antidroga dati aggregati e non dati individuali, rendendo pertanto impossibile correlare i dati sierologici con altri dati socio-demografici o con variabili correlate alla pratica di abuso, in particolare non è possibile calcolare le prevalenze separatamente per i tossicodipendenti iniettivi e non iniettivi.

Per analizzare questi dati, è stato condotto uno studio dal COA nel 2005 e nel 2007, con la collaborazione di 87 SerT (46 nel 2005 e 41 nel 2007) diffusi in tutta Italia, studio che ha permesso di studiare 2.582 tossicodipendenti in trattamento presso questi SerT. La percentuale di sieropositività per ogni infezione, e stratificata in tossicodipendenti iniettivi e non iniettivi, è stata calcolata come la proporzione di tossicodipendenti che sono risultati positivi al test (anti-HIV, anti-HBc o HBsAg, anti-HCV) su coloro che avevano effettuato un test nell'anno dell'intervista (2005 o 2007). L'obiettivo di questo studio è stato stimare la percentuale di sieropositività e i fattori di rischio per le infezioni da HIV, HBV e HCV nei tossicodipendenti iniettivi e non iniettivi in trattamento presso i SerT.

L'83% dei partecipanti è di sesso maschile; l'età mediana è 35 anni (intervallo interquartile 28-40). Il 98% dei partecipanti è italiano; quasi al metà (46%) ha concluso la scuola dell'obbligo; il 43% non ha una occupazione. Più della metà (57%) riferisce di essere celibe o nubile; il 73% dei partecipanti ha avuto più di 5 partner sessuali nella vita; l'età mediana al primo rapporto sessuale è 16 anni (intervallo interquartile: 15-18). Il 39% dei tossicodipendenti è in carico al SerT da più di 10 anni. Per quanto riguarda il trattamento, più della metà risulta

essere sotto trattamento metadonico. La maggior parte dei tossicodipendenti dichiara di usare eroina (92%), cannabis (64%), e cocaina (62%). Dei 2.582 tossicodipendenti, 1.917 (74%) ha fatto uso almeno una volta nella vita di sostanze per via iniettiva. La figura 1 mostra le percentuali di sieropositività.



**Figura 1. Sieropositività (%) per HIV, HBV, HCV in 2582 tossicodipendenti in carico presso SerT**

## Conclusioni

I dati presentati indicano una ridotta allerta tra i servizi sanitari che si occupano di tossicodipendenze per quanto riguarda le infezioni virali droga-correlate. Infatti, la percentuale di tossicodipendenti non testati per tali infezioni è rilevante. Viceversa, le prevalenze di tali infezioni rimangono alte, dimostrando che i virus HBV e HCV circolano non solo nei tossicodipendenti iniettivi, ma anche tra i tossicodipendenti non iniettivi.

Questi risultati evidenziano la necessità di proporre sistematicamente i test ai tossicodipendenti attivi, anche non iniettivi, almeno una volta l'anno, come indicato dalle linee guida del Dipartimento Politiche Antidroga nel 2010. Inoltre considerando che nel campione studiato risultano vaccinati contro l'epatite B meno di 1/3 dei tossicodipendenti, appare opportuno continuare a promuovere la vaccinazione per questa popolazione.

# INCIDENZA DI EPATITE ACUTA NELLE POPOLAZIONI MIGRANTI

Maria Elena Tosti

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## Introduzione

Nel quadro epidemiologico relativo all'epatite virale in Italia, un elemento di novità è rappresentato dall'aumento della popolazione immigrata: al 31 dicembre 2010 risultavano residenti in Italia 4.570.317 stranieri, pari al 7,5% della popolazione totale, cui si aggiungono oltre 400.000 stranieri irregolari stimati (1). Nell'ultimo decennio la presenza di immigrati in Italia è più che raddoppiata (fonte ISTAT). Tale popolazione ha il suo carico di problematiche sociali, culturali e sanitarie (es. molte persone provengono da Paesi ad alta endemia di virus B e C). È dunque importante studiare la diffusione dell'epatite virale tra gli stranieri presenti in Italia, allo scopo di favorire interventi di prevenzione e assistenza sanitaria.

A partire dal 2004 il SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta) raccoglie routinariamente l'informazione sulla cittadinanza, ed è quindi possibile analizzare l'occorrenza di epatite virale acuta nella popolazione immigrata.

## Metodi

Sono stati calcolati i tassi annuali di incidenza, per i diversi tipi di epatite. Il numeratore è basato sui dati del SEIEVA, limitatamente ai casi notificati nelle 10 Regioni italiane in cui il SEIEVA ha una copertura del 100%: Valle d'Aosta, Piemonte, Veneto, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Umbria, Lazio e Puglia.

La stima del numero di stranieri residenti in Italia (denominatore) è fornita dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) a partire dai dati di fonte anagrafica e stato civile.

L'analisi è stata effettuata separatamente per gli stranieri provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM)\* e da Paesi a Sviluppo Avanzato (PSA).

I tassi sono stati standardizzati per età, utilizzando come standard la popolazione di riferimento del SEIEVA nelle regioni selezionate (relativa all'anno 2010).

## Risultati

Nel periodo che va dal 2004 al 2010 sono stati notificati al SEIEVA 7.914 casi di epatite virale acuta: il 14% riguardava cittadini di nazionalità non italiana (PSA+PFPM). Questa percentuale è progressivamente aumentata negli anni, passando dal 10,9% nel 2004 al 17,9% nel 2010.

---

\* Si considerano a forte pressione migratoria i Paesi dell'Europa centro-orientale (inclusi quelli appartenenti all'Unione europea) e Malta, i Paesi dell'Africa, dell'Asia (esclusi Corea del Sud, Israele e Giappone), dell'America centro-meridionale e dell'Oceania (a eccezione di Australia e Nuova Zelanda).

La Tabella 1 mostra la distribuzione delle infezioni tra gli stranieri, per livello di sviluppo del Paese di origine, area geografica e tipo di epatite. La quasi totalità dei casi osservati in cittadini stranieri proveniva da PFPM (97%) e solo 35 casi da PSA. Per quanto riguarda l'area geografica, la maggior parte delle diagnosi ha riguardato cittadini dell'Europa dell'Est (41,6%) e dell'Africa (29,3%), aree dalle quali è più forte la pressione migratoria verso l'Italia. Analizzando in dettaglio i dati per tipo di epatite, si evidenzia come le notifiche di epatite A abbiano riguardato soprattutto cittadini africani, mentre le epatiti a trasmissione parenterale (B e C) provengono prevalentemente dai Paesi dell'Est, dove si registra il livello endemico più alto in Europa e tra i più alti nel mondo, specialmente per quanto riguarda l'epatite B (2).

**Tabella 1. Casi di epatite virale acuta in stranieri per di provenienza (livello di sviluppo e area geografica) e tipo di epatite. SEIEVA 2004-2010**

Provenienza	Totale casi	Epatite A	Epatite B	Epatite C	Epatite NonA-NonC
<b>Livello di sviluppo</b>					
PFPM	1.075 (96,9)	422 (94,0)	448 (98,5)	44 (100,0)	161 (99,4)
PSA	35 (3,1)	27 (6,0)	7 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
<b>Area geografica</b>					
Africa	325 (29,3)	213 (47,4)	81 (17,8)	11 (25,0)	20 (12,3)
America centro-meridionale	86 (7,7)	37 (8,2)	39 (8,6)	3 (6,8)	7 (4,3)
Asia	206 (18,6)	54 (12,0)	67 (14,7)	4 (9,1)	81 (50,0)
Europa dell'Est	462 (41,6)	121 (26,9)	262 (57,6)	26 (59,1)	53 (32,7)
Europa occidentale	26 (2,3)	21 (4,7)	5 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nord America	3 (0,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oceania	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Totale</b>	<b>1.110 (100)</b>	<b>449 (100)</b>	<b>455 (100)</b>	<b>44 (100)</b>	<b>162 (100)</b>

La Tabella 2 presenta la distribuzione del totale di casi notificati al SEIEVA (2004-2010) per tipo di epatite, nazionalità e, tra gli stranieri, per livello di sviluppo del Paese di provenienza. Per quanto riguarda il tipo di epatite diagnosticata, negli stranieri oltre l'81% dei casi è attribuibile ai virus A e B. L'epatite C rappresenta solamente il 4% dei casi negli stranieri, contro quasi il 9% negli italiani. Le differenze osservate tra cittadini italiani e stranieri sono statisticamente significative ( $p < 0,001$ ).

**Tabella 2. Casi di epatite virale acuta per tipo di epatite, nazionalità e tipologia dei Paesi di provenienza. SEIEVA 2004-2010**

Epatite	Nazionalità		Tipologia dei Paesi di provenienza	
	italiana n (%)	straniera n (%)	PSA n (%)	PFPM n (%)
A	3.169 (46,6)	449 (40,4)	27 (77,1)	422 (39,3)
B	2.515 (37,0)	455 (41,0)	7 (20,0)	448 (41,7)
C	608 (8,9)	44 (4,0)	0 (0,0)	44 (4,0)
NonA-NonC*/ sconosciuta	512 (7,5)	162 (14,6)	1 (2,9)	161 (15,0)
<b>Totale</b>	<b>6.804 (100)</b>	<b>1.110 (100)</b>	<b>35 (100)</b>	<b>1.075 (100)</b>

\* casi di epatite acuta negativi ai test per le epatiti A, B e C

PSA: Paesi a Sviluppo Avanzato; PFPM: Paesi a Forte Pressione Migratoria

Considerando i casi in base al livello di sviluppo del Paese di origine, si osserva per i cittadini provenienti da PFPM una distribuzione analoga a quella registrata per il totale dei cittadini stranieri (dei quali costituiscono la quasi totalità). Tra i cittadini provenienti da PSA, l'epatite A è la forma di epatite virale acuta più frequente (77% dei casi): questo dato è atteso, in quanto l'epatite A non è endemica nei Paesi di provenienza (mentre lo è nei PFPM), di conseguenza, le persone provenienti dai PSA non hanno avuto modo di sviluppare precedentemente anticorpi protettivi contro l'infezione da virus A.

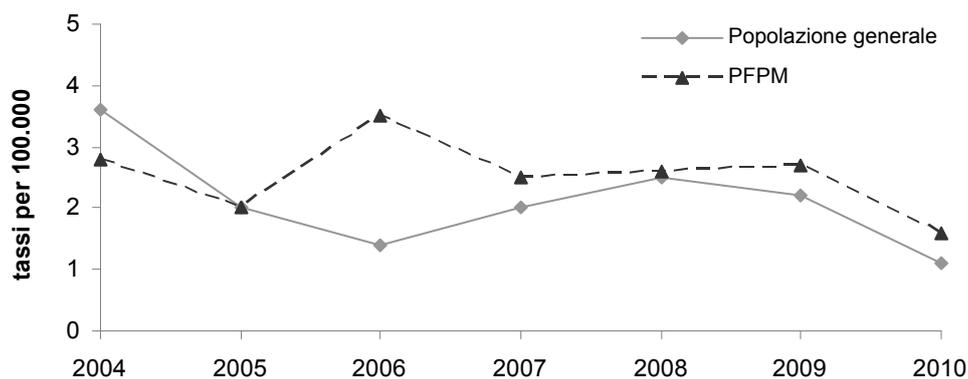
Per quanto riguarda le caratteristiche demografiche dei casi di epatite virale acuta in cittadini stranieri, per ogni tipo di epatite, come atteso, i casi negli stranieri hanno un'età media sensibilmente inferiore rispetto ai casi diagnosticati in cittadini Italiani. Anche per quanto riguarda il sesso esistono differenze significative tra le due popolazioni a confronto, infatti, il rapporto nettamente a favore del sesso maschile che si registra tra gli italiani per tutti i tipi di epatite, è un po' più basso nel caso degli stranieri anche se rimane prevalente il sesso maschile.

Per quanto riguarda l'area geografica di notifica non ci sono grandi differenze tra italiani e stranieri: solo per i casi di epatite A è più bassa la percentuale di casi notificati al sud-isole tra gli stranieri rispetto agli italiani.

Nelle sezioni successive vengono presentati i dati separatamente per tipo di epatite. In particolare, si riporta il confronto tra i tassi di incidenza complessivi osservati dal SEIEVA e i tassi standardizzati riscontrati in cittadini provenienti da PFPM. Sono invece esclusi da questa analisi i casi riferiti a soggetti provenienti da PSA, in quanto i tassi sarebbero poco stabili a causa dell'esiguità numerica.

## Epatite A

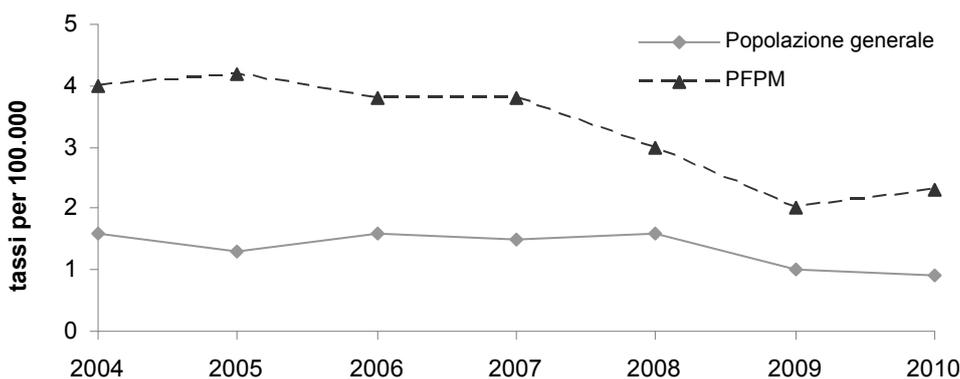
Nel periodo in studio, dei 449 casi di epatite A diagnosticati in stranieri (*vedi* Tabella 1), 422 provenivano da PFPM e ben 178 dal Marocco (42%). L'analisi temporale dei tassi di incidenza (Figura 1) mostra per entrambe le popolazioni a confronto una progressiva diminuzione: da valori intorno al 3 per 100.000 nel 2004 a meno del 2 per 100.000 nel 2010. Sebbene i tassi osservati per gli stranieri da PFPM si siano mantenuti leggermente più elevati di quelli della popolazione generale del SEIEVA, gli andamenti appaiono sostanzialmente sovrapponibili.



**Figura 1. Andamento per anno dei tassi standardizzati di incidenza (per 100.000) di epatite A. Stranieri provenienti da PFPM e popolazione generale. SEIEVA 2004-2010**

## Epatite B

Nel periodo in studio sono state registrate 455 diagnosi di epatite virale acuta B a carico di stranieri provenienti soprattutto dall'Europa dell'Est (vedi Tabella 1), e in particolare dalla Romania (128 casi). L'incidenza di epatite B negli immigrati da PFPM è risultata maggiore di quella osservata nella popolazione generale; la differenza si è andata riducendo negli anni, grazie a un trend in diminuzione dei tassi di malattia tra gli stranieri, più accentuato rispetto a quello complessivamente osservato dal SEIEVA (Figura 2).



**Figura 2. Andamento per anno dei tassi standardizzati di incidenza (x 100.000) di epatite B. Stranieri provenienti da PFPM e popolazione generale. SEIEVA 2004-2010**

Dal momento che nel SEIEVA il dato relativo agli anni di permanenza degli stranieri in Italia non è quasi mai disponibile, possiamo solo avanzare delle ipotesi sui reali motivi di tale andamento durante il periodo considerato. Le spiegazioni possono essere di tre tipi.

In primo luogo, l'inizio ritardato della vaccinazione anti-epatite B nei Paesi di origine – l'Italia è stata, infatti, la prima nazione ad attuare la vaccinazione di massa con la Legge 165/1991, ma molti altri Paesi hanno poi seguito la stessa strada. L'effetto della vaccinazione può essersi manifestato più tardi rispetto ai cittadini italiani, anche perché in diversi Paesi la strategia vaccinale utilizzata è stata quella della sola vaccinazione dei neonati, mentre in Italia si è partiti subito con una vaccinazione in parallelo dei neonati e dei dodicenni, in modo da coprire in 12 anni 24 coorti di nascita: questo ha fatto sì che il calo più rilevante tra gli italiani si sia verificato prima del 2004.

Inoltre, un certo numero di stranieri si trova in Italia dalla nascita o comunque dall'età di dodici anni e quindi può avere beneficiato della vaccinazione obbligatoria.

Infine, la strategia vaccinale attuata in Italia ha creato nel tempo un'immunità di gruppo (*herd immunity*) per la quale l'infezione ha minore probabilità di diffondersi, perché la popolazione immune agisce da barriera tra i soggetti contagiosi e i suscettibili.

## Epatite C

Dei 652 casi di epatite C notificati al SEIEVA tra il 2004 e il 2010, 44 (6,7%) riguardavano stranieri tutti provenienti da PFPM; per quanto riguarda l'area geografica, il 59% dei casi proveniva dall'Europa dell'Est (Tabella 1), e di questi 9 dalla Romania.

La Figura 3 presenta l'andamento annuale dei tassi di incidenza standardizzati nella popolazione generale "sorvegliata" dal SEIEVA e negli immigrati (PFPM). Durante il periodo di osservazione, i valori sono rimasti costantemente al di sotto dell'1 per 100.000 in entrambe le popolazioni. Le due curve evidenziano peraltro un livello di rischio simile tra gli stranieri e la popolazione generale.

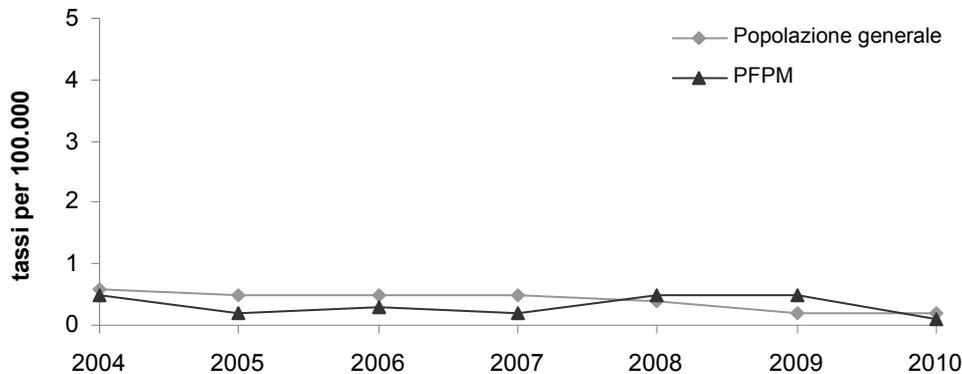


Figura 3. Andamento per anno dei tassi standardizzati di incidenza (x 100.000) di epatite C. Stranieri provenienti da PFPM e popolazione generale. SEIEVA 2004-2010

## Epatiti NonA-NonC e di origine sconosciuta

Durante il periodo di osservazione, tra i casi insorti in cittadini stranieri sono state notificate 162 epatiti acute negative ai test per la ricerca dei virus dell'epatite A, B e C (NonA-NonC) o di origine ignota. La Tabella 3 mostra la distribuzione di tali casi per eziologia e area geografica di provenienza.

Tabella 3. Epatite NonA-NonC o sconosciuta: distribuzione dei casi di epatite virale acuta per eziologia e area geografica di provenienza. SEIEVA 2004-2010

Agente eziologico	Casi n. (%)	Area di provenienza (n. casi)
Delta	8 (4,9)	Europa dell'est (7), Africa (1)
E	30 (18,5)	Asia (29 - Bangladesh, India e Pakistan), Africa (1)
NonA-NonD*	46 (28,4)	Asia (24), Europa dell'est (14), Africa e America centro-meridionale (4)
NonA-NonE**	5 (3,1)	Africa (4), Asia (1)
Sconosciuta	73 (45,1)	Europa dell'est (32), Asia (27), Africa (10), America centro-meridionale (3), Nord America (1)
<b>Totale</b>	<b>162 (100)</b>	

\* casi negativi ai test per HAV, HBV, Delta e HCV e non testati per rilevare la presenza di anticorpi anti-HEV

\*\* casi negativi ai test per HAV, HBV, Delta, HCV e HEV

## Validità e limiti

Il principale punto di forza di questo studio deriva dal fatto che la fonte dei dati utilizzati per ottenere i casi di epatite virale acuta è costituita da un sistema di sorveglianza, il SEIEVA, che è in funzione in Italia da oltre 25 anni ed ha subito pochissime modifiche sostanziali nel corso degli anni: questo consente una valutazione non distorta dei trend temporali. Un altro punto di forza è rappresentato dall'elevata copertura del SEIEVA, che raccoglie attualmente notifiche da circa il 76% delle ASL italiane (percentuale alta, considerando la natura volontaria della sorveglianza).

Il limite maggiore deriva dalla difficoltà di quantificare in modo esatto la popolazione straniera da utilizzare come denominatore per il calcolo dei tassi. La presenza straniera risulta infatti sottostimata, poiché dalle fonti di rilevazione ufficiali non è possibile individuare la quota di persone che vivono irregolarmente nel nostro Paese. Inoltre, i denominatori si riferiscono solo alla popolazione residente (non includono quindi tutti i presenti sul territorio italiano), mentre il SEIEVA raccoglie tutti i casi di epatite virale acuta diagnosticati sul territorio, indipendentemente dallo status giuridico e dall'iscrizione in anagrafe. Questo disallineamento tra numeratore e denominatore si traduce presumibilmente in una sovrastima dei tassi di incidenza relativi alla popolazione immigrata.

## Conclusioni

Nel periodo 2004-2010 il numero di stranieri presenti in Italia è raddoppiato e la maggior parte proviene da Paesi ad alta endemia di epatite B e C. I dati del SEIEVA hanno evidenziato come, parallelamente ad un aumento della presenza, è aumentata anche la proporzione di stranieri tra i casi. Le differenze più rilevanti in termini di incidenza tra gli immigrati PFPM e la popolazione generale riguardano l'epatite B, infezione prevenibile grazie ad uno specifico vaccino che si è dimostrato altamente sicuro ed efficace. Esiste quindi una possibilità concreta e praticabile di prevenzione da offrire alla popolazione immigrata. Anche l'infezione da virus A può essere prevenuta attraverso un vaccino; tuttavia, in considerazione del rischio solo leggermente aumentato tra gli stranieri e del fatto che l'epatite A non cronicizza, al momento non si ritiene prioritario intraprendere azioni specifiche per prevenire questo tipo di infezione nelle popolazioni immigrate provenienti da PFPM.

A partire dai dati presentati è possibile formulare alcune sintetiche raccomandazioni:

- agli immigrati andrebbe offerta attivamente la vaccinazione anti-epatite B;
- andrebbe valutata l'opportunità di effettuare lo screening per HBV e HCV in persone provenienti da Paesi ad alta endemia per questi virus;
- i soggetti con infezione da HBV o HCV andrebbero indirizzati verso centri specializzati per l'opportuna assistenza e cura;
- sarebbe auspicabile un'opera di counselling volta a rendere consapevoli gli immigrati delle problematiche relative all'epatite, con particolare riguardo ai fattori di rischio e alla prevenzione.

## Bibliografia

1. Caritas italiana, Fondazione Migrantes. *Dossier Statistico Immigrazione. 21° Rapporto - 2011*. Roma: Edizioni IDOS; 2011
2. World Health Organization. *Hepatitis B. Fact sheet*. Geneva: WHO; 2012.

## EPATITE A NEI BAMBINI IMMIGRATI: ESPERIENZA DELLA REGIONE PIEMONTE

Carla M. Zotti (a), Silvia Scoffone (b), Leila Le Gouellec (b)

(a) Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche. Università di Torino

(b) Medici in formazione; Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva

In seguito al miglioramento della situazione igienico-sanitaria e alla diffusione dell'offerta di vaccino nei viaggiatori si è assistito progressivamente ad una consistente riduzione della circolazione del virus dell'epatite A nel nostro territorio. Anche in Regione Piemonte nell'arco di un decennio i casi annuali si sono pressoché dimezzati (media di 120 casi notificati nel periodo 2002-2006; 60 nel periodo 2007-2011); la situazione resta endemica nelle aree africane che si affacciano sul Mediterraneo da cui proviene un quinto dell'immigrazione extra-comunitaria piemontese (76.300 su 389.000 residenti = 20%).

I figli di immigrati nati e/o residenti dalle prime età della vita nel nostro paese, non hanno avuto nella maggior parte dei casi occasione di immunizzarsi contro l'epatite A e costituiscono una popolazione a rischio di infezione nel momento di un ipotetico viaggio nel loro paese d'origine, ad esempio durante il periodo estivo.

In Piemonte nel 2010 i minori stranieri rappresentano il 22,7% della popolazione straniera, mentre i minori italiani rappresentano solo il 14,6% della popolazione italiana. I residenti stranieri rappresentano l'8,5% della popolazione residente (circa 390.000 soggetti); i minori stranieri rappresentano il 13,0% dei minori (circa 89.000 soggetti); i nuovi nati figli di immigrati sono stati negli ultimi anni circa 7.000 /anno (18% dei nuovi nati)

La vaccinazione contro l'epatite A è raccomandata per i viaggiatori che si recano in Paesi in cui la malattia è endemica. Il Piano Piemontese di Promozione delle Vaccinazioni dal 2006 prevede che la vaccinazione anti-epatite A sia offerta gratuitamente ai viaggiatori di età inferiore ai 18 anni diretti in aree a rischio, in occasione delle altre vaccinazioni dell'infanzia, al fine di evitare l'importazione e la diffusione di patologie infettive.

L'obiettivo di questo studio è stato di osservare l'andamento delle infezioni nei bambini (età ≤ 14 anni), durante il periodo 2002-2011, valutando la correlazione con i viaggi effettuati. Inoltre, è apparso importante valutare l'effettuazione di procedure di profilassi post esposizione nelle scuole piemontesi, nel medesimo arco di tempo. Utilizzando la sorveglianza SEIEVA sono stati quindi analizzati i dati relativi ai casi di epatite A notificati e sottoposti a inchiesta epidemiologica nel periodo 2002-2011. I casi indagati dal SEIEVA rappresentano in Piemonte (in media) l'89,3% dei casi notificati a SIMI; dal 2007 i dati sono quasi sovrapponibili.

Dall'analisi è emerso che l'epatite A presenta una chiara *stagionalità*, sia negli adulti che nei bambini, ma soprattutto in questi ultimi (Figura 1 e Figura 2); nello specifico, pur essendo presente in tutte le fasce di età, questo fenomeno risulta più evidente nei bambini di età compresa tra i 5 e i 9 anni. La *stagionalità* della malattia appare verosimilmente correlata ai viaggi: al picco di casi di HAV nel mese di settembre, corrisponde infatti anche un aumento del numero di viaggi, e del numero di viaggi in Nord Africa negli stessi soggetti.

Se si confrontano gli *italiani* con gli *stranieri adulti* si può osservare un maggior numero di casi di HAV, e allo stesso tempo di viaggi e soggiorni in Nord Africa, negli italiani rispetto agli stranieri; nei *bambini* invece si osserva il fenomeno opposto: maggior numero di casi di HAV negli stranieri rispetto agli italiani, con un numero superiore di viaggi e soggiorni in Nord Africa sempre nei primi rispetto ai secondi (Figure 3 e 4).

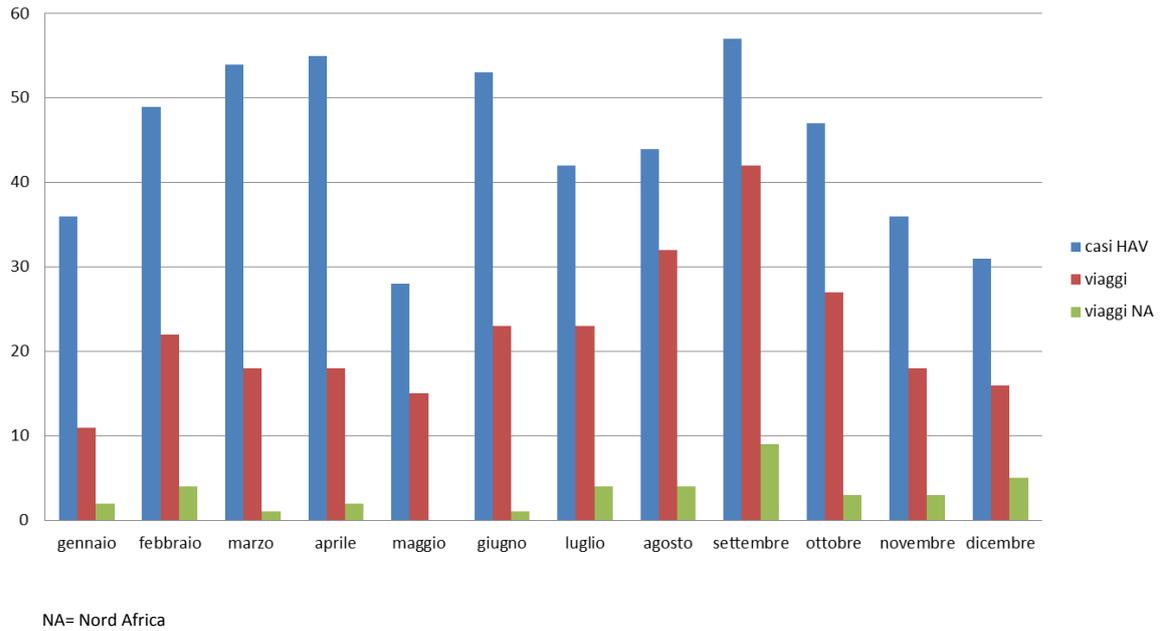


Figura 1. Stagionalità HAV italiani e stranieri età > 14 anni (2002-2011)

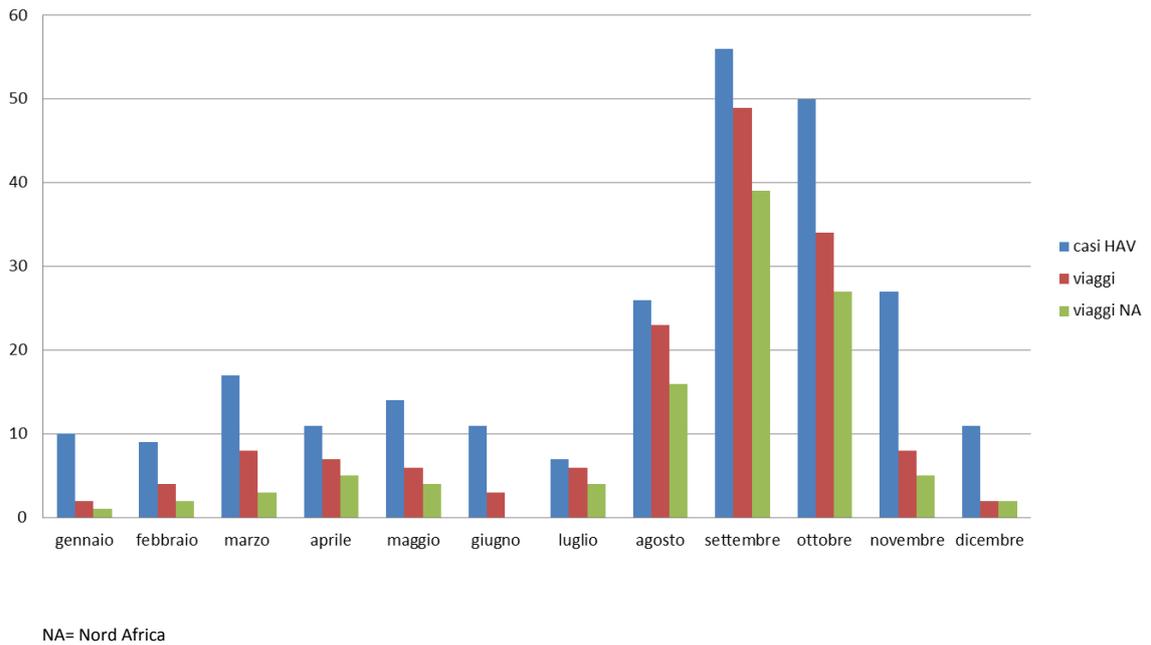


Figura 2. Stagionalità HAV italiani e stranieri età ≤ 14 anni (2002-2011)

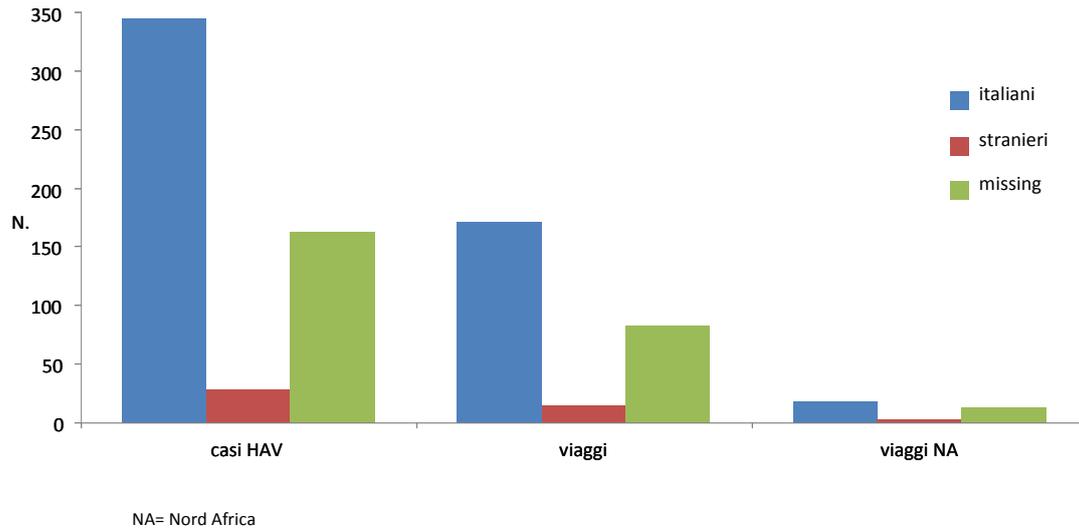


Figura 3. Italiani vs stranieri età > 14 anni (2002-2011)

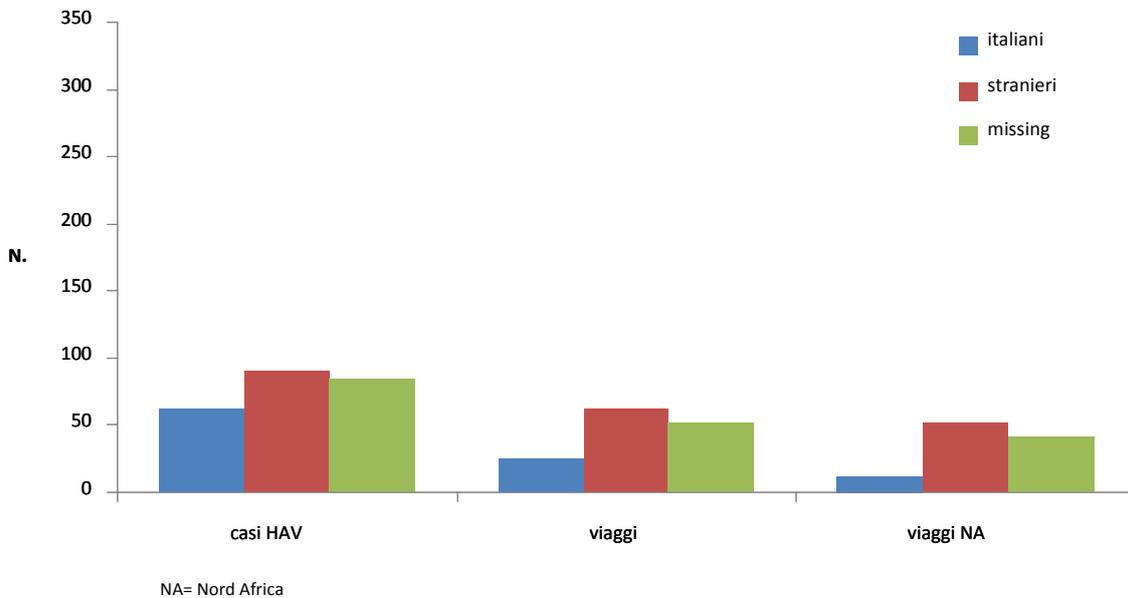


Figura 4. Italiani vs stranieri età ≤ 14 anni (2002-2011)

Considerando *adulti e bambini* insieme si registra un numero superiore di casi di HAV negli italiani rispetto agli stranieri per tutti gli anni considerati (dal 2002 al 2011) ad eccezione del 2011, in cui vi sono più casi negli stranieri rispetto agli italiani. Nel 2004 si osserva un picco di casi di HAV ma solo negli italiani.

Dai dati analizzati emerge che negli *adulti (italiani e stranieri)* il 50% dei casi di HAV ha fatto un viaggio; degli stranieri il 14,3% si è recato in Nord Africa. Riguardo ai *bambini*

(italiani e stranieri) invece, il 61% dei casi con HAV ha fatto un viaggio e fra questi il 71% si è recato in Nord Africa.

Per quanto riguarda la presenza di focolai epidemici nelle ASL piemontesi e l'esecuzione di una eventuale profilassi post-esposizione nelle scuole della regione, nel periodo di tempo 2002-2011, sono riportati di seguito i dati delle ASL che hanno fornito documentazione.

Nella ASL di Biella, in tutto il periodo in esame, nei bambini, sono stati segnalati 24 casi (4 in italiani e 20 in immigrati); in 15 casi (su 20) i bambini frequentavano una scuola, in altri 5 la scuola era chiusa o non la frequentavano. Nell'ASL di Biella viene offerto il vaccino nella scuola solo se vi sono 2 o più casi. Sono stati profilassati, a fronte di 8 casi in bambini, 69 casi.

Nella ASL Cuneo 1, in tutto il periodo in esame, sono stati segnalati 2 casi pediatrici; in uno dei due casi è stata effettuata una profilassi post esposizione sia ai bambini, sia al personale della scuola materna, ma non vi è stata un'adesione completa.

Fermo restando che in Piemonte l'offerta in occasione di viaggi dei minori in area endemica è gratuita, resta il fatto che la famiglia non sempre ricorda l'invito formulato nel periodo delle vaccinazioni del calendario dell'infanzia e sfugge ad una misura di prevenzione che sarebbe invece dedicata specificamente a questa condizione. Potrebbe essere migliorata l'informazione nella popolazione immigrata in vista di ritorni temporanei nei paesi d'origine o, addirittura, potrebbe essere prevista una vaccinazione di routine dei neonati per HBV-HAV.

## CONCLUSIONI

Alfonso Mele (a), Alessandro Zanetti (b)

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano*

Quando nel 1984 si cominciò ad organizzare la rete di sorveglianza delle epatiti acute (Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute, SEIEVA) sul territorio nazionale, le statistiche ufficiali davano il dato dei casi acuti senza differenziazione per tipo etiologico. Ciò avveniva nonostante fossero disponibili dall'inizio degli anni '70 il marcatore del virus B e dall'inizio degli anni 80 quello del virus A.

La rete di sorveglianza negli anni si è espansa ed ha prodotto dati sull'incidenza dei casi notificati per tipo di epatite e sui fattori di rischio dando un importante contributo alla definizione delle strategie di prevenzione delle infezioni. Un esempio in tal senso è la decisione della vaccinazione anti-epatite B degli adolescenti, presa nel 1991 dal governo italiano, in base al quadro offerto delle incidenze per età delle notifiche di epatiti B. Successivamente anche altri Paesi seguiranno tale indicazioni. Mediante il rilevamento delle epatiti acute nei vaccinati e nei gruppi a rischio quali familiari dei portatori del virus B e i tossicodipendenti, il SEIEVA è stato un utile spunto per la valutazione dell'andamento della vaccinazione. E per finire tra le ricadute pratiche della rete di sorveglianza possiamo citare lo studio molecolare delle nuove infezioni da virus B (studio GISEBA), lo studio dell'immunità a lungo termine della vaccinazione e la storia naturale delle infezioni acute da virus C.

L'incontro 2012 ha avuto come sempre l'obiettivo di discutere le diverse attività della sorveglianza delle epatiti e qui di seguito sintetizzeremo i principali messaggi da ricordare.

Per quanto riguarda l'epatite A, i viaggi in aree endemiche e il consumo di frutti di mare sono i principali fattori di rischio delle maggior parte dei casi; la vaccinazione dei viaggiatori e il controllo igienico del territorio costituiscono le misure di prevenzione più efficaci.

La sorveglianza speciale dell'epatite E è iniziata da un anno ma ancora pochi sono i centri clinici che partecipano per cui è auspicabile un incremento delle unità partecipanti.

Sebbene la vaccinazione anti epatite B prosegua con successo, esiste ancora la necessità di migliorare l'offerta attiva del vaccino ai conviventi di portatori cronici e ai tossicodipendenti, mentre va iniziata una campagna di offerta del vaccino agli emigrati.

Infine, ma non è assolutamente un problema secondario, vanno intensificati i controlli per la sterilizzazione e disinfezione dello strumentario in ospedale e l'utilizzo appropriato di materiale monouso. Identici controlli vanno fatti per le strutture che praticano trattamenti estetici (*pearcing*, tatuaggi, ecc.). Infatti, le esposizioni nosocomiali e i trattamenti estetici, rappresentano importanti fattori di rischio delle epatite da HBV e da HCV.



*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di settembre 2015, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio  
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, settembre 2015*