



STUDI DAL TERRITORIO

INCREMENTO DELLA PREVALENZA DI INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE C DI GENOTIPO 4 IN CALABRIA

Nadia Marascio¹, Giovanni Matera¹, Angelo G. Lamberti¹, Angela Quirino¹, Aida Giacotti¹, Giorgio S. Barreca¹, Cristina Giraldo², Walter Geremicca³, Rosa A. Leone⁴, Marta De Rosa⁵, Ignazio Vasapollo⁶, Benedetto Caroleo⁷, Vincenzo Guadagnino⁷, Anna Rita Ciccaglione⁸, Maria Carla Liberto¹ e Alfredo Focà¹

¹ Istituto di Microbiologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università "Magna Graecia", Catanzaro

² Ospedale SS. Annunziata, Cosenza

³ Ospedale S. Giovanni di Dio, Crotone

⁴ Ospedale Giovanni Paolo II, Lamezia Terme (CZ)

⁵ Ospedale Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

⁶ Ospedale Jazzolino, Vibo Valentia

⁷ Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università "Magna Graecia", Catanzaro

⁸ Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il virus dell'epatite C (HCV) infetta circa 170 milioni di persone nel mondo (1). Le caratteristiche cliniche dell'infezione possono differire in relazione alle modificazioni genetiche del virus (genotipi e sottotipi) che influiscono anche sulla risposta alla terapia e sulle modalità di trasmissione. I genotipi di HCV hanno una diversa distribuzione geografica (2). Il genotipo 1, sottotipo 1b, è diffuso in tutto il mondo, mentre i sottotipi 1a e 3a sono concentrati in Europa e America settentrionale; il genotipo 2 nelle regioni del Mediterraneo, estremo oriente e Africa occidentale; il genotipo 4 è endemico in Africa e medio oriente; il genotipo 5 in Africa meridionale; il genotipo 6 nel Sud-Est asiatico e il genotipo 7, recentemente isolato, nella Repubblica Democratica del Congo.

L'Italia è il Paese europeo con la maggiore prevalenza di HCV. La prevalenza dell'infezione varia dal 3 al 26%, con un aumento progressivo con l'età e valori più alti nelle regioni del Sud e nelle Isole rispetto alle regioni centrali e del Nord (3, 4).

Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole incremento delle infezioni da genotipo 4 di HCV (prevalente nel Nord Africa) in aree del Mediterraneo dove era precedentemente considerato raro, ad esempio in Spagna, Grecia, Francia (5) e soprattutto Italia. I dati più attuali

relativi al nostro Paese si riferiscono a una pubblicazione del 2002 che riporta una stima della prevalenza di genotipo 4 pari al 4,5% nel Sud Italia, calcolata su un campione di 3.273 pazienti HCV positivi (6). Il genotipo 4 suscita un crescente interesse nella pratica clinica, poiché è resistente alla terapia antivirale (PEG-Interferone e Ribavirina) ed è frequentemente associato allo sviluppo di cirrosi ed epatocarcinoma (7).

Scopo del presente studio è quello di valutare la prevalenza del genotipo 4 di HCV nel periodo marzo 2001-dicembre 2009 nella regione Calabria. In tale regione, un'indagine epidemiologica molecolare era stata condotta tra gennaio 1997 e febbraio 2001 su 3.273 pazienti HCV positivi provenienti solamente da tre ospedali calabresi (6). Successivamente, allo scopo di ampliare il tempo di osservazione e valutare il fenomeno su un campione il più possibile rappresentativo di tutto il territorio calabrese, tra marzo 2001 e dicembre 2009 abbiamo condotto una nuova indagine che ha coinvolto sei grandi strutture ospedaliere della Calabria (Catanzaro, Cosenza, Reggio Calabria, Crotone, Vibo Valentia e Lamezia Terme). Tutti i pazienti affetti ai suddetti ospedali, risultati positivi al test quantitativo per HCV, sono stati inclusi nel nostro studio; pertanto, nel periodo 2001-09, sono stati studiati

7.531 pazienti che, per le caratteristiche del bacino di utenza delle 6 strutture ospedaliere di riferimento, costituiscono certamente la maggior parte dei casi della regione Calabria. La genotipizzazione degli isolati virali è stata condotta con il sistema automatizzato Cobas AmpliPrep/ Cobas TaqMan 48 e il Versant® HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA). Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando Graph Pad Prism, versione 4.03. L'associazione tra le variabili qualitative e i genotipi è stata stimata con il test χ^2 . Dopo aver creato una tabella di contingenza, la significatività dell'associazione tra le variabili e i genotipi è stata stimata riportando l'*odds ratio* e l'indice di significatività, mentre l'intervallo di confidenza è stato usato quale misura di dispersione. I risultati dimostrano che il sottotipo 1b è quello predominante (44%), in accordo con i dati europei (2), seguito dal sottotipo 2a/2c (19,8%) e il genotipo 3 (11,2%). Il genotipo 4 mostra una prevalenza del 5,9% sul pool dei 7.531 pazienti infettati e i sottotipi maggiormente rappresentati sono il 4a/4c/4d (30%), seguiti dai sottotipi 4e (4%), 4h (2%), 4b (1%) e 4f (1%). All'interno del pool, la maggior parte delle infezioni è a carico del sesso maschile (4.699 casi, pari al 62,4%). Anche il genotipo 4 è significativamente prevalente a carico del sesso maschile (pari al 65% dei ►

Tabella - Confronto delle prevalenze all'interno dei pool dei genotipi di HCV 4 e 1b

| Genotipi HCV | Gennaio 1997-Febbraio 2001 | | Marzo 2001-Dicembre 2009 | |
|--------------|----------------------------|------|--------------------------|------|
| | n. pazienti | % | n. pazienti | % |
| 1b | 1.744 | 53,3 | 3.303 | 44,0 |
| 4 | 146 | 4,5 | 449 | 5,9 |

449 casi totali). Al contrario, per il sottotipo 1b la distribuzione dei casi totali tra i sessi non è significativamente differente. La distribuzione dei casi totali di HCV genotipo 4 (n. 449) è prevalentemente a carico dei pazienti con età compresa tra 40 e 59 anni (37,8%; n. 170), seguiti dai soggetti di età compresa tra 20 e 39 anni (32,9%; n. 148), da quelli tra 60 e 79 anni (28,8%; n. 129) e infine dai soggetti di età inferiore ai 20 anni (0,5%; n. 2).

Nei due periodi cui si riferisce lo studio (gennaio 1997-febbraio 2001 e marzo 2001-dicembre 2009), per un totale di 13 anni totali di osservazione, si è rilevata una crescita progressiva delle prevalenze del genotipo 4 con valori medi compresi tra 4,5% (6) e 5,9%, rispettivamente per il primo e secondo periodo (Tabella). Nello stesso arco di tempo è stato possibile osservare una progressiva diminuzione del sottotipo 1b con valori di prevalenza compresi tra 53,3% (6) e 44%.

In un'indagine anteriore, svolta nel 1996 in Calabria, era stata riportata una percentuale di infezioni da genotipo 4 pari all'1,3% (8). Se si esamina quindi l'andamento delle percentuali

a partire dalla prima osservazione del 1996, l'incremento della prevalenza di genotipo 4 è pari a 4,5 volte (1,3% (8) vs 5,9%). Sulla base dei risultati complessivi è possibile evidenziare un costante aumento di HCV genotipo 4 e dei suoi sottotipi, in controtendenza con altri genotipi e in particolare con il sottotipo 1b, finora maggiormente rappresentato. Questa osservazione suggerisce da una parte l'opportunità di ulteriori approfondimenti sulle modalità, sulle ragioni di diffusione e sulla reattività sia alla terapia tradizionale sia ai nuovi farmaci antivirali, del genotipo 4 di HCV e, dall'altra, una revisione globale delle strategie di controllo nei confronti del virus. ■

Riferimenti bibliografici

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
2. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42(4):962-73.

3. Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, et al. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol* 2005; 76(3):327-32.
4. Mele A, Tosti ME, Spada E, et al. *Epidemiology of acute viral hepatitis: twenty years of surveillance through SEIEVA in Italy and a review of the literature*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 06/12).
5. Esteban JD, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;(48):148-62.
6. Matera G, Lamberti AG, Quirino A, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;(42):169-73.
7. El-Zayadi AR, Attia M, Barakat EM, et al. Response of hepatitis C genotype-4 naive patients to 24 weeks of Peg-interferon-alpha2b/ribavirin or induction-dose interferon-alpha2b/ribavirin/amantadine: a non-randomized controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2447-52.
8. Guadagnino V, Stroffolini T, Rappicetta M, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997;(26):1006-11.

SORVEGLIANZE NAZIONALI

L'INTERSCAMBIABILITÀ DELL'INTERVISTA TELEFONICA E FACCIA-A-FACCIA NELLA SORVEGLIANZA DELLA POPOLAZIONE ULTRA64ENNE: UN'APPLICAZIONE DEL TEST-RETEST

Benedetta Contoli¹, Andrea Nucera², Piero Bestagini², Maria Chiara Antoniotti², Arianna Dittami¹ e Alberto Perra¹

¹Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

²Servizio Sovrazonale di Epidemiologia, ASL Novara

PASSI d'Argento è stato un progetto biennale (2008-10) promosso dal Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute, coordinato dalla regione Umbria (1) in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Con l'obiettivo di valutare la fattibilità e la sostenibilità

di un sistema di sorveglianza della popolazione ultra64enne presente in tutto il territorio nazionale e centrato sulle esigenze delle realtà regionali (2), sono state realizzate tra il 2009 e il 2010 due indagini sperimentali per un totale di circa 10.000 interviste, mediante la somministrazione di un questionario standardizzato attraverso

due modalità differenti: telefonica e faccia-a-faccia. Come esito della sperimentazione, le regioni si apprestano a mettere a regime nei prossimi 2 anni un sistema di sorveglianza informativo, efficiente e sostenibile, tecnicamente ed economicamente. In tale situazione, come anche emerge dalla letteratura (3), l'opportunità di usufru-

ire dell'impiego della duplice modalità di intervista costituirebbe un criterio a favore della sostenibilità per ciò che riguarda efficienza e limitazione dei costi, in quanto l'intervista telefonica ha un costo, in termini di risorse umane e materiali, decisamente più contenuto delle interviste realizzate con la modalità faccia-a-faccia. In vista della messa a regime della sorveglianza di popolazione ultra64enne, affidata al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS e alle regioni, si è reso opportuno valutare l'interscambiabilità delle due modalità di intervista, al fine di assicurare la sovrapposibilità e la qualità dei dati raccolti.

L'ipotesi di studio è che le informazioni raccolte tramite questionario somministrato con le due diverse modalità siano sovrapponibili e quindi il questionario sia egualmente affidabile, a prescindere dalla modalità di somministrazione. A tale scopo è stato adottato l'approccio del test-retest, largamente utilizzato in letteratura per valutare l'affidabilità di questionari (4, 5).

Seguendo l'approccio del test-retest, lo stesso questionario viene somministrato ad un gruppo di persone in due diverse occasioni, con due modalità di intervista differenti, e viene valutata poi la concordanza tra le informazioni raccolte nella prima e nella seconda intervista. Si deve assumere che il fenomeno che viene rilevato con ciascuno degli *item* del questionario testato non si modifichi nell'intervallo fra la prima e la seconda somministrazione del questionario. Per lo studio della concordanza viene frequentemente utilizzato il coefficiente kappa (k) di Cohen (6, 7) come misura adimensionale dell'accordo tra le risposte qualitative o categoriali della medesima persona in momenti differenti. Premesso che una quota della concordanza è dovuta al caso, il calcolo del k di Cohen permette di calcolare la concordanza vera, cioè quella prodotta dal reale accordo tra le risposte osservate, sottraendo alla quota della concordanza totale quella dovuta al caso. Il valore di k varia tra -1 (discordanza perfetta negativa) e 1 (concordanza perfetta positiva), con 0

che indica nessuna concordanza. Al k di Cohen è associata una significatività statistica per convenzione, quando il valore di p è inferiore a 0,05. Ai fini di una lettura qualitativa del grado di accordo misurato dal k di Cohen, si considera un valore di k di 0,01-0,20 come indicatore di scarsa concordanza; 0,21-0,40 di concordanza modesta; 0,41-0,60 di concordanza moderata; 0,61-0,80 di concordanza buona; 0,81-1,00 di concordanza quasi perfetta.

Nel nostro studio, è stato selezionato un campione di convenienza di 100 ultra64enni reclutato attraverso diversi enti o istituzioni, quali centri diurni, università della terza età, circoli, sindacati e altri. Le interviste sono state realizzate da ricercatori non conoscenti o in familiarità con l'intervistato e sono sempre state precedute da una lettera per il consenso informato che precisava obiettivi e modalità dell'indagine. A random il campione è stato suddiviso in due gruppi di numerosità simile, al primo dei quali è stato somministrato il questionario per via telefonica e al secondo faccia-a-faccia. La seconda intervista è stata raccolta a distanza di non meno di 2 e non più di 3 settimane dalla prima, entrambe effettuate dallo stesso operatore, ma con modalità differente. Il questionario è stato somministrato interamente e a tutti i soggetti del campione nei due tempi previsti dallo studio. In fase di analisi, tuttavia, non sono stati presi in considerazione gli *item* "tempo-dipendenti", cioè quelli che fanno riferimento ad un arco tem-

porale definito, per i quali era plausibile una risposta non concordante (ad esempio: "È caduto nelle ultime due settimane?") (Tabella 1).

Le interviste sono state somministrate tra aprile e giugno 2010 nella regione Piemonte da 6 operatori specificamente formati. Il campione era composto da 100 anziani identificati rispettando la proporzione per sesso e classe di età della popolazione di riferimento. L'età mediana degli anziani era 76 anni, con un range di 65-94, il 45% aveva un'età compresa tra 65 e 75 anni, il 43% tra 75 e 84 anni e il 12% aveva più di 85 anni. Gli uomini rappresentavano il 44% del campione. Il tempo intercorso tra la prima e la seconda intervista era di circa 3 settimane. Gli *item* del questionario PASSI d'Argento sono 116. In fase di analisi sono stati esclusi 22 *item* tempo-dipendenti, altri 22 per bassa numerosità, e quelli relativi alle caratteristiche socio-demografiche (sesso, età, altezza, peso). La statistica del k di Cohen è stata quindi applicata a tutti gli altri *item* del questionario (68), i cui risultati sono stati raggruppati in Tabella 2 nelle 5 classi qualitative che esprimono il grado di accordo tra i dati raccolti con le due modalità di intervista.

Per circa la metà degli *item* (49%) vi è una concordanza quasi perfetta tra i dati raccolti con l'intervista telefonica e con quella faccia-a-faccia; per i restanti *item* si ha comunque una concordanza buona o moderata. I valori più bassi del k di Cohen si hanno per alcuni ►

Tabella 1 - *Item* del questionario di PASSI d'Argento, selezionati e non selezionati per il test-retest

| Area di indagine | Item totali | Item non selezionati | Item selezionati |
|---|-------------|----------------------|------------------|
| Percezione della salute e qualità della vita | 15 | 3 | 12 |
| Cadute, cause e conseguenze | 7 | 5 | 2 |
| Attività della vita quotidiana: primarie e strumentali | 22 | - | 22 |
| Stili di vita e attività sociali, l'anziano risorsa | 27 | 3 | 24 |
| Attenzione e assistenza agli anziani da parte della famiglia e dei servizi pubblici | 19 | 11 | 8 |
| Dati socio-anagrafici dell'anziano | 10 | 10 | - |
| Dati socio-anagrafici del <i>proxy</i> (se presente nell'intervista) | 5 | 5 | - |

Tabella 2 - Distribuzione degli *item* del questionario (n. 68) per classi del k di Cohen

| Classe di valori k di Cohen | Item (n. 68) |
|-----------------------------|--------------|
| 0,81 - 1,00 | 33 (49%) |
| 0,61 - 0,80 | 26 (38%) |
| 0,41 - 0,60 | 7 (10%) |
| 0,21 - 0,40 | 2 (3%) |
| 0,01 - 0,20 | 0 |

item che stimano la capacità cognitiva utilizzati all'interno del questionario come parte di un algoritmo decisionale sulla opportunità di continuare l'intervista con il soggetto ultra64enne o ricorrere a un *proxi*. Sono in corso analisi più accurate (multivariate) al fine di formulare ipotesi che spieghino tale risultato. Non si sono riscontrate differenze significative tra i due sessi nei

valori del k di Cohen per gli *item* testati, mentre si notano importanti differenze stratificando i valori del k per età. La concordanza si situa generalmente nella classe qualitativa più alta (concordanza quasi perfetta), nella fascia di età tra i 65 e i 75 anni, ma decresce velocemente al crescere dell'età.

Nel nostro studio, in conclusione, tramite l'utilizzo di indicazioni della letteratura scientifica e di strumenti statistici adatti, è stata studiata l'interscambiabilità di due modalità di intervista, telefonica e faccia-a-faccia.

L'analisi si è avvalsa del coefficiente k di Cohen, usato in diversi studi e ambiti per valutare la misura di accordo tra due persone sugli stessi oggetti o della stessa persona in due momenti differenti. I risultati hanno confermato che l'informazione raccolta con lo stesso questionario somministrato con

due modalità differenti, telefonica e faccia-a-faccia, è la stessa e che quindi ai fini dell'intervista le due modalità sono interscambiabili. Su questa base è possibile ipotizzare che, a seconda delle caratteristiche e delle opportunità delle differenti regioni e aziende sanitarie del Paese, l'organizzazione e la raccolta dei dati di sorveglianza della popolazione ultra64enne possa avvenire nei prossimi anni, avvalendosi indifferentemente e senza pregiudizio per la qualità dei dati, per via telefonica o faccia-a-faccia. ■

Riferimenti bibliografici

1. Cristofori M, Binkin N, Perra A, *et al.* "PASSI d'Argento": primo studio pilota sul distretto di Orvieto. Un'indagine su salute e qualità di vita nella terza età. *Not Ist Super Sanità - Insero BEN* 2008;21(9):i-ii.
2. Perra A, Biscaglia L. È partito il progetto PASSI d'Argento: un occhio attento alla salute e al ruolo della terza età nella società italiana. *Not Ist Super Sanità - Insero BEN* 2009;22(3):iv.
3. Rohde P. Comparability of telephone and face-to-face interviews in assessing axis I and II disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154:11.
4. McCormack B. Screening for depression among older adults referred to home care services: a single-item depression screener versus the geriatric depression scale. *Home Health Care Manag Pract* 2010;20(10):1-7.
5. Svensson B, Markström U, Bejerholm U, *et al.* Test-retest reliability of two instruments for measuring public attitudes towards persons with mental illness. *BMC Psychiatry* 2011;14(11):11.
6. Okamoto K, Ohsuka K, Shiraishi T, *et al.* Comparability of epidemiological information between self- and interviewer-administered questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2002;55(5):505-11.
7. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Measurement* 1960;20:37-46.

PASSI d'Argento: dal progetto al sistema di sorveglianza

Nel panorama mondiale l'Italia continua a essere uno dei Paesi con la maggiore proporzione di anziani. A oggi, gli ultra64enni costituiscono oltre il 20% della popolazione e fra 25 anni costituiranno il 34%. Con l'invecchiare della popolazione, cresceranno anche gli ultra84enni, i cosiddetti grandi vecchi, dal 2,3% al 7,8% del totale. Questa evoluzione demografica è associata a un ulteriore incremento delle patologie cronic-degenerative legate all'invecchiamento, con conseguente aumento dei costi di cura e assistenza delle persone anziane. D'altra parte, i dati provenienti dalla sperimentazione di PASSI d'Argento, dimostrano che, senza differenze di genere apprezzabili, una persona ultra64enne su due è "risorsa", fattore che costituisce una caratteristica della nostra cultura e del nostro sistema sociale, essenziale per la cura dei nipoti ma anche per l'attenzione di anziani non solo della stessa famiglia ma anche di anziani amici o conoscenti non appartenenti al nucleo familiare. Tali aspetti così distanti ma così importanti per il tessuto sociale, familiare ed economico del nostro Paese saranno oggetto, fra gli altri aspetti di studio, di un sistema di sorveglianza che il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, dopo due anni di sperimentazione realizzata con la regione Umbria su mandato del CCM, metterà a regime nelle regioni italiane. A cominciare dal mese di giugno prossimo, in cui le regioni saranno invitate a partecipare a un workshop nazionale di concertazione, si svilupperanno le attività di formazione dei responsabili sociali e sanitari regionali nei mesi autunnali, che a loro volta formeranno gli operatori delle aziende sanitarie all'inizio del 2012, con l'obiettivo preciso di cominciare la raccolta dei dati sulla salute e sulla qualità di vita degli ultra64enni. Allo scopo di permettere un confronto dei diversi indicatori e variabili fra realtà diverse e, in tempi diversi, per la stessa realtà territoriale, si prevede di ripetere la raccolta di dati ogni 2 anni. Le caratteristiche salienti di questo nuovo sistema di sorveglianza di popolazione che va ad aggiungersi a quelli esistenti, PASSI, OKkio alla Salute e HBSC, sono la **tempestività**, per cui i risultati saranno utilizzabili qualche mese dopo la raccolta, la forte vocazione a **orientare l'azione**, per cui gli indicatori e le variabili misurate non sono a scopo di "studio" ma finalizzate a produrre informazioni atte localmente a riorientare interventi, i **costi limitati** (i costi vivi sono stimabili intorno a 4-5.000 euro per rilevazione e per ASL), l'**opportunità di formazione** degli operatori e la **crescita della cultura epidemiologica**; gli operatori si organizzano quindi localmente per raccogliere, interpretare e utilizzare i risultati della **survey** della propria area, al fine di migliorare il proprio lavoro, le opportunità di **cooperazione fra operatori sanitari e sociali**, a livello aziendale e distrettuale. In sintesi, ci si attende che in pochi anni la sorveglianza PASSI d'Argento produca una "mappa" di riferimento aggiornata e facilmente fruibile per gli operatori locali dei principali aspetti di salute e degli interventi in corso per gli ultra64enni.

Comitato editoriale BEN

Paola De Castro, Carla Faralli,
Marina Maggini, Alberto Perra,
Stefania Salmaso
e-mail: ben@iss.it