

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

SEIEVA
Sistema Epidemiologico Integrato
dell'Epatite Virale Acuta.
Rapporto 2000-2001

A cura di
Alfonso Mele, Maria Elena Tosti, Enea Spada,
Loreta Kondili e Fabrizio Marzolini
Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
03/23

Istituto Superiore di Sanità

SEIEVA. Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta. Rapporto 2000-2001.

A cura di Alfonso Mele, Maria Elena Tosti, Enea Spada, Loreta Kondili e Fabrizio Marzolini
2003, v. 64 p. Rapporti ISTISAN 03/23 (in italiano e inglese)

Il rapporto si articola in due parti. Nella prima parte vengono riportati e discussi i dati relativi al biennio 2000-2001. In questi ultimi anni l'incidenza delle epatiti virali acute B e NonA-NonB è rimasta stabile. Per quanto riguarda l'epatite A, dopo le epidemie verificatesi negli anni '90, l'incidenza è tornata ai valori pre-epidemici. I più importanti fattori di rischio per l'epatite A sono il consumo di frutti di mare e i viaggi in zone ad alta endemia. I fattori di rischio iatrogeni e i rapporti sessuali hanno il ruolo maggiore nella trasmissione delle epatiti parenterali. Nella seconda parte del rapporto sono riportati gli atti della riunione SEIEVA che si è tenuta a Viterbo il 5-7 dicembre 2002.

Parole chiave: Sorveglianza dell'epatite

Istituto Superiore di Sanità

SEIEVA. Integrated epidemiological system for acute viral hepatitis. Report 2000-2001.

Edited by Alfonso Mele, Maria Elena Tosti, Enea Spada, Loreta Kondili and Fabrizio Marzolini
2003, v. 64 p. Rapporti ISTISAN 03/23 (in Italian and English)

The report is divided into two parts. The first part reports and discusses data obtained in 2000-2001. In the last years, the incidence of notified cases of acute hepatitis B and NonA-NonB has been constant. As regard hepatitis A, after the outbreak during the nineties, the incidence is now stable on the pre-epidemic levels. Shellfish consumption and travel to endemic areas are the most important risk factors for hepatitis A. Iatrogenic risk factors and sexual exposure have major roles in transmitting parenteral hepatitis. The second part contains the abstracts from the SEIEVA meeting held in Viterbo, December 5-7, 2002.

Key words: Hepatitis surveillance

Questo rapporto è stato parzialmente finanziato dal Progetto Epatite Virale dell'Istituto Superiore di Sanità (DL.vo 30/12/1992 n. 502).

Per informazioni su questo documento scrivere a: amele@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2003 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

Gruppo di collaborazione delle ASL partecipanti al SEIEVA
(in ordine geografico e per azienda sanitaria locale)

Valle d'Aosta

ASL 1 *Orlandi C*

Provincia autonoma Bolzano

ASL 1 *Mian P, Vedovelli C*

Provincia autonoma Trento

ASL 1 *Carraro V*

Piemonte

Università di Torino *Moiraghi A, Messori Ioli G, Zotti C, Zollesi G*

ASL 1 *Meda M*

ASL 5 *Gallone A*

ASL 6 *Gagliano P*

ASL 7 *Galati MT*

ASL 8 *Valenza G*

ASL 9 *Alibrandi MP*

ASL 10 *Incarbona A*

ASL 11 *Silano V*

ASL 12 *Ara G*

ASL 13 *Cipelletti A*

ASL 14 *Iodice S*

ASL 15 *Pellegrino A*

ASL 16 *Bertorello A*

ASL 17 *Barberis R*

ASL 18 *Giovanetti F*

ASL 19 *Marchisio MA*

ASL 20 *Rizzi B*

ASL 21 *D'Angelo M*

ASL 22 *Prosperi R*

Lombardia

ASL 3 *Longoni A*

Friuli-Venezia Giulia

ASL 1 *Ungaro M*

ASL 4 *Brianti G*

ASL 6 *Zamparo E*

Veneto

Assessorato Sanità *Gallo G, Carpenè A*

ASL 1 *Mel R*

ASL 2 *Soppelsa M*

ASL 3 *Sforzi M*

ASL 4 *Saugo M*

ASL 5 *Dal Lago M*

ASL 6 *Todescato A*

ASL 7 *Paludetti P*

ASL 8 *Corziali P*

ASL 9 *Forte M*

ASL 10 *Nicolardi L*

ASL 12 *Marchese G*

ASL 13 *Dalla Costa D*

ASL 14 *Boscolo Natta M*

ASL 15 *D'Ettore G*

ASL 16 *Gottardello L*

ASL 17 *Ferro A*

ASL 18 *Gallo L*

ASL 19 *Caffara L*

ASL 20 *Zivelonghi G*

ASL 21 *Soffritti S*

ASL 22 *Foroni M*

Emilia Romagna

Assessorato Sanità	<i>Ragni P, Ruffini P, Borrini BM, Lanciotti P</i>	
ASL 1	<i>Palmieri M, Murgo G, Cappelletti L</i>	ASL 6 <i>Rangoni R</i>
ASL 2	<i>Marchionni E, Alessandrini A, Verti L, Ziglioli F, Zatelli M, Gardenghi L</i>	ASL 7 <i>Di Maggio ML, Calzolari A, Collina N</i>
ASL 3	<i>Camerlengo P, Greci M, Poli A, Marcotti ML, Davoli A, Bignardi M</i>	ASL 8 <i>Gianninoni AR</i>
ASL 4	<i>Cagarelli R, Lambertini A, Errani F, Bulgarelli A, Vaccina D, Casolari E, Pezzi AM</i>	ASL 9 <i>Cova M, Taddia F, Strano S, De Togni A</i>
ASL 5	<i>Beltrami P, Todeschini R, Piccioli P</i>	ASL 10 <i>Bevilacqua L, Casadio GP, Calderoni B</i>
		ASL 11 <i>Fiumana E</i>
		ASL 12 <i>Renzetti T</i>
		ASL 13 <i>Pecci A, Bagli G</i>

Liguria

ASL 1	<i>Mela M</i>	ASL 4 <i>Zoppi G</i>
ASL 2	<i>Briata MP</i>	ASL 5 <i>Bertone A</i>
ASL 3	<i>Turello W</i>	

Toscana

Assessorato Sanità	<i>Ballocchini E, Mazzotta F, Graziani G</i>	
ASL 1	<i>Barani L, Ghiselli G</i>	ASL 8 <i>Verdelli F, Bindi R, De Sanctis E, Beltrano A</i>
ASL 2	<i>Di Vito A</i>	
ASL 3	<i>Mazzoli F, Wanderlingh V</i>	ASL 9 <i>Boncompagni G, Piacentini P, Di Cunto M, Papalini T, Incandela L</i>
ASL 4	<i>Epifani AC</i>	
ASL 5	<i>Galletti N, Sbrana F</i>	
ASL 6	<i>Battaglini M, Marinari G, Lombardi A</i>	ASL 10 <i>Baretti S, Lecconi R, Staderini C, Ciampi G</i>
ASL 7	<i>Lezzi J</i>	ASL 11 <i>Filidei P</i>
		ASL 12 <i>Raffaelli C</i>

Marche

Assessorato Sanità	<i>Bernacchia R</i>	
ASL 1	<i>Pelliccioni</i>	ASL 8 <i>Passatempo R</i>
ASL 2	<i>Moretti</i>	ASL 9 <i>Migliozzi F</i>
ASL 3	<i>Agostini M</i>	ASL 10 <i>Moretti G</i>
ASL 4	<i>Rossini R</i>	ASL 11 <i>Ciarrochi</i>
ASL 5	<i>Agostinelli</i>	ASL 12 <i>Impulliti</i>
ASL 6	<i>Burattini N</i>	ASL 13 <i>Angelini</i>
ASL 7	<i>Marcolini P</i>	

Umbria

Assessorato Sanità	<i>Giovannini G, Zenzeri M, Tosti A</i>	
ASL 1	<i>Pasquale A, Rossi M, Buscosi A</i>	ASL 3 <i>Santocchia F</i>
ASL 2	<i>Penza OC, Greco M, Cardinalini F, Scarabattieri A, Ciani C</i>	ASL 4 <i>Proietti ML, Romizi A</i>

Lazio

ASP	<i>Sangalli M</i>	ASL RM/D	<i>Labriola V, Gnesivo C</i>
ASL FR	<i>Iannone S, Gerardi M, Di Luzio G, Guzzi A, Panetta MT, Allegretti V</i>	ASL RM/E	<i>Pendenza A</i>
ASL LT	<i>Ciarlo G, Porcelli P, Ruta A, Fantasia O</i>	ASL RM/F	<i>Caracciolo B, Bueti P, Cassano AM</i>
ASL RI	<i>Guadagnoli R, Scipioni, Baldi G</i>	ASL RM/G	<i>Lancia A, Loffredo M, Cecere R</i>
ASL RM/A	<i>Sessa M, Giorgi D</i>	ASL RM/H	<i>Gallo L, Beato F, Aiello C, Ruiu M, Cigno DS, Mathis M</i>
ASL RM/B	<i>Cristofaro G, Russo P</i>	ASL VT	<i>De Santis, Giordani E, Aquilani S, Passini A, Forte S</i>
ASL RM/C	<i>Greco, Cerocchi C, Trinito M</i>		

Abruzzo

ASL 106 *Taccaliti G*

Campania

ASL AV/1	<i>De Lorenzo P</i>	ASL NA/3	<i>Peluso F</i>
ASL AV/2	<i>Ferrara MA</i>	ASL NA/4	<i>Morra G</i>
ASL BN	<i>D'Argenio P</i>	ASL NA/5	<i>Giugliano F</i>
ASL CE/1	<i>Bove C</i>	ASL SA/1	<i>Caiazzo AL</i>
ASL CE/2	<i>Trabucco M</i>	ASL SA/2	<i>Parella R</i>
ASL NA/1	<i>Simonetti A</i>	ASL SA/3	<i>Castiello R</i>
ASL NA/2	<i>Parlato A</i>		

Puglia

Assessore Sanità	<i>Barbuti S, Quarto M, Lo Palco P, Mundo A</i>		
ASL BA/1	<i>Magarelli L, Coviello V</i>	ASL FG/1	<i>Lauriola, Rubino</i>
ASL BA/2	<i>Colamaria R</i>	ASL FG/2	<i>Pagano I, Giannattasio N, Gadaleta</i>
ASL BA/3	<i>Madaro A, Mastrogiacomo</i>	ASL FG/3	<i>Di Martino V, Frisoli L</i>
ASL BA/4	<i>Montone, Scalzo, Fanelli</i>	ASL LE/1	<i>Fedele A, Chiarelli A</i>
ASL BA/5	<i>Avella</i>	ASL LE/2	<i>Piccinno G, Turco G</i>
ASL BR/1	<i>Strisciuglio, Ardizzone, Anaclerio</i>	ASL TA/1	<i>Annichiarico L, Minerba S</i>

Basilicata

ASL 2 *Negrone FS, Maldini M, Colasurdo A, De Lisa M, Polani E, La Vecchia R*
ASL 5 *Mauri F, Russo T*

Calabria

ASL 2 *Attademo G, Aloia F*

Sicilia

ASL 1 *Peritore G, Mangione R*
ASL 3 *Cuccia M, Rinnone S*

Sardegna

ASL 1 *Contu B* ASL 5 *Musa G*
ASL 2 *Saba A* ASL 8 *Steri G, Mereu*
ASL 3 *Fracasso D*

INDICE

PRIMA PARTE

Aggiornamento dei dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)	1
Introduzione	3
Metodi	3
Risultati	3
Dati 2000-2001	3
Incidenza	5
Fattori di rischio	5
Discussione	6
Bibliografia	6
Appendice A	
Obiettivi e metodi del SEIEVA	9
Appendice B	
Scheda di raccolta dati del SEIEVA	15
Appendice C	
Dati SEIEVA 1985-2001	21

SECONDA PARTE

6° Workshop SEIEVA. Viterbo, 5-7 dicembre 2002. Atti	33
Sessione I	
Epatite A	37
Sessione II	
Epatite B	48
Sessione III	
Epatite NonA-NonB	55

PRIMA PARTE
Aggiornamento dei dati
del Sistema Epidemiologico Integrato
dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

*Alfonso Mele, Maria Elena Tosti, Enea Spada,
Loreta Kondili, Fabrizio Marzolini*

Introduzione

Il sistema di sorveglianza specifico per l'Epatite Virale Acuta (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta, SEIEVA) è stato creato nel 1984 presso l'Istituto Superiore di Sanità (1). Esso costituisce un utile strumento per migliorare le conoscenze sulle epatiti virali, le loro modalità di trasmissione e per seguire l'efficacia delle misure di prevenzione.

Vengono qui riferiti i dati della sorveglianza relativi agli anni 2000 e 2001 e una sintesi dell'andamento dei tassi di incidenza dei diversi tipi di epatite acuta dal 1985 al 2001.

Metodi

Gli obiettivi e i metodi del SEIEVA sono illustrati in dettaglio nell'Appendice A. I tassi di incidenza sono stati calcolati utilizzando le notifiche giunte al centro di riferimento mediante il modulo di trasmissione settimanale (Appendice B). A partire dal gennaio 2003, nella scheda di notifica è stata introdotta anche l'informazione sulla positività per le IgM anti-HBc. I denominatori utilizzati sono quelli relativi al censimento 1991.

Per i dati clinici e per i fattori di rischio è stato utilizzato un questionario specifico (Appendice B). Anche in questo caso la scheda ha subito delle modifiche negli ultimi anni: già dal 2002 è stata introdotta una domanda sulla frequentazione dei SERT da parte dei tossicodipendenti. A partire dal 2003 è stata introdotta l'informazione sulla cittadinanza, sul vaccino anti-epatite A e su dati di laboratorio quali le transaminasi (AST e ALT) e la bilirubina (totale e diretta); è stata invece tolta la domanda sulla visita ginecologica in quanto, dalle elaborazioni eseguite sui dati SEIEVA relativi agli ultimi anni, non è risultato essere un fattore di rischio per l'epatite. Queste modifiche, e altre relative all'intero sistema di rilevazione e presentazione dei dati, sono illustrate nell'Appendice A.

La classificazione delle epatiti è stata fatta secondo i criteri riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Definizioni sierologiche dei tipi di epatite virale

HBsAg	IgM anti-HBc	IgM anti-HAV	Anti-HCV	Anti-Delta	Tipo di Epatite
+ - NR	- NR	+	+ - NR	- NR	A
+ - NR	+	- NR	+ - NR	- NR	B
+ - NR	-	-	+	- NR	C
+	+	- NR	+ - NR	+	Coinfezione Delta
+ -	-	- NR	+ - NR	+	Superinfez. Delta
+ - NR	-	-	-	-	NonA-NonC
NR	NR	NR	NR	NR	Sconosciuta
+	NR	- NR	+	NR	Sconosciuta

"+" = positivo, "-" = negativo, "NR" = Non Ricercato o dato mancante

Risultati

Dati 2000-2001

Le ASL aderenti al SEIEVA al 31 dicembre 2001 sono 144 (su un totale di 199 ASL in tutta Italia) localizzate in 19 delle 20 regioni italiane e rappresentano il 57% della popolazione del Paese (circa 33 milioni e mezzo). La cartina (Figura 1) mostra la distribuzione della 144 ASL.

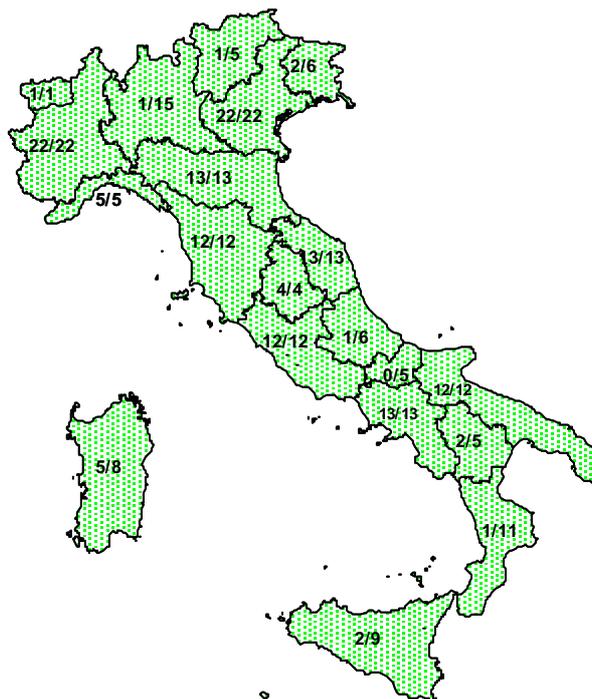


Figura 1. ASL partecipanti al SEIEVA (dicembre 2001)

Nel periodo 2000-2001 le ASL aderenti al SEIEVA hanno notificato 4071 casi di epatite acuta. Il test sierologico per la ricerca dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) è stato eseguito nell'86% dei casi notificati, le IgM anti-HBc nel 61%, il test relativo alle IgM anti-HAV nel 85%, mentre nell'81% dei casi è stato ricercato l'anti-HCV. L'anti-Delta è stato ricercato in 624 soggetti su 1529 HBsAg positivi (41%).

La Figura 2 riporta la distribuzione per tipo dei casi di epatite notificati nel 2000-2001. L'epatite A è il tipo di epatite più frequente (54%), con circa 1000 casi notificati per anno (più di 2000 casi nel periodo 2000-2001).

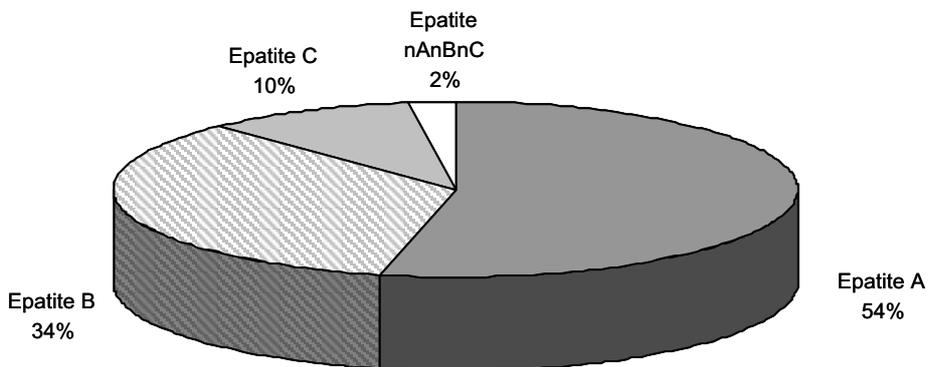


Figura 2. Distribuzione dei casi di Epatite Virale Acuta, per tipo. SEIEVA 2000-2001

Incidenza

Nella Tabella 1C (Appendice C) è riportata l'incidenza dei diversi tipi di epatite, nel 2001, per sesso, età e area geografica: tutti i tipi di epatite sono più frequenti negli uomini che nelle donne; per quanto riguarda, invece, la distribuzione per età e area geografica, questa varia in base al tipo di epatite.

Nelle Tabelle 2C -4C (Appendice C) sono riportate le incidenze delle epatiti A, B e NonA-NonB per anno, per età e area geografica.

Per quanto riguarda l'epatite A, dopo l'ondata epidemica che si è verificata negli anni dal 1996 al 1998, negli ultimi anni l'incidenza è tornata ai livelli pre-epidemici (3 per 100.000 per anno). L'età di massima incidenza continua ad essere quella giovanile (Tabella 2C dell'Appendice C).

A partire dalla fine degli anni '80, l'incidenza dell'infezione acuta da virus B è andata diminuendo, con un "trend" che è stato più marcato nelle fasce di età tra i 15 e i 24 anni e per i residenti nel sud Italia (Tabella 3C dell'Appendice C). Negli ultimi due anni l'incidenza si è stabilizzata su 2 casi per 100.000 per anno.

L'epatite NonA-NonB, dopo un calo dell'incidenza negli anni '90, ha avuto negli ultimi anni un andamento pressoché stabile (Tabella 4C dell'Appendice C). Il 77% delle epatiti NonA-NonB notificate negli anni 2000-2001 erano anti-HCV positive.

Fattori di rischio

Le Tabelle 5C e 6C (Appendice C) riportano i fattori di rischio per l'epatite A riportati rispettivamente nel 2000 e nel 2001. In entrambi gli anni, i fattori di rischio più frequentemente riportati dai casi di epatite acuta di tipo A sono il consumo di frutti di mare e i viaggi. Il consumo di frutti di mare in particolare continuano ad essere il fattore di rischio più importante per l'epatite A in Italia in tutte le fasce di età.

I rapporti sessuali con più partner, le altre esposizioni parenterali (buchi alle orecchie, tatuaggi, agopuntura, rasatura dal barbiere o manicure/pedicure) e la terapia odontoiatrica, sono i fattori di rischio che ricorrono con maggior frequenza nei casi di epatite B notificati nel 2000 e nel 2001 (Tabella 7C e 8C dell'Appendice C). In questi anni, un totale di 31 casi di epatite B avevano ricevuto trasfusioni di sangue, di questi 25 riportavano la trasfusione associata ad un intervento chirurgico; va infine sottolineato che 43 casi nel 2000 e 42 casi nel 2001 riferivano di avere un convivente portatore di HBsAg e di questi 40 già prima della malattia sapevano di essere esposti al virus B dell'epatite.

Nelle Tabelle 9C e 10C (Appendice C) sono riportati i fattori di rischio dell'epatite C per gli anni 2000 e 2001. In entrambi gli anni, per questo tipo di epatite il fattore di rischio più frequentemente riportato è l'uso di droghe endovena; come per l'epatite B fattori di rischio molto frequentemente riportati sono i rapporti sessuali con partner multipli e le altre esposizioni parenterali. Nel periodo considerato 19 casi hanno riferito una trasfusione nei sei mesi precedenti la malattia (in 13 di questi casi la trasfusione era associata ad intervento chirurgico).

Nelle Tabelle 11C e 12C (Appendice C) sono riportate le frequenze dei fattori di rischio per i casi di epatite NonA-NonC.

Discussione

L'epatite A è attualmente il tipo di epatite acuta più frequente in Italia. Nel periodo 2000-2001 sono stati notificati circa 1000 casi di epatite acuta A all'anno. Poiché, soprattutto nel sud Italia, una percentuale rilevante della popolazione adulta è già entrata a contatto col virus durante i periodi epidemici (due epidemie negli anni novanta), diventando immune, le età di maggiore incidenza sono quelle al di sotto dei 25 anni. La maggior parte dei casi di epatite A riportano il consumo dei frutti di mare e/o i viaggi. Questi rappresentano quindi i fattori di rischio verso cui indirizzare un'azione di prevenzione che per quanto riguarda il consumo di frutti di mare deve essere quella di raccomandare ai consumatori una adeguata cottura degli stessi e ai servizi di igiene pubblica un controllo accurato della provenienza e delle commercializzazione dei molluschi bivalvi (2-3).

Per quanto riguarda l'epatite B, dopo l'introduzione nel 1991 dell'obbligo della vaccinazione anti-epatite B nei dodicenni si è verificato un calo dei tassi di incidenza dell'infezione nella fascia di età 15-24. Per quanto riguarda l'impatto della vaccinazione nei neonati sarà necessario attendere ancora alcuni anni per valutarne l'effetto attraverso l'analisi dei tassi di incidenza (4).

I rapporti sessuali con più di un partner rappresentano un fattore di rischio importante sia per l'epatite B che per l'epatite C. La trasmissione sessuale insieme alle esposizioni iatrogene e ai trattamenti estetici spiegano la maggior parte delle epatiti parenterali (5-7).

Il permanere di un numero non piccolo dei casi di epatite B dovuti a convivenza con portatore cronico deve richiamare fortemente l'attenzione dei servizi di igiene pubblica sull'argomento, al fine di potenziare l'offerta attiva della vaccinazione ai conviventi di soggetti HBsAg positivi.

Infine va notato che una quota di epatiti acute (2%) è classificata NonA-NonC. Probabilmente molti di questi casi sono da virus C con sierconversione tardiva o, in alternativa, potrebbero essere attribuibili ad altri agenti virali o a sostanze epatotossiche.

Bibliografia

1. Mele A, Rosmini F, Zampieri A, Gill ON. Integrated Epidemiological System for Acute Viral Hepatitis in Italy (SEIEVA): description and preliminary results. *Eur J Epidemiol* 1986;2:300-304.
2. Mele A, Stroffolini T, Palumbo F, Gallo G, Ragni P, Balocchini E, Tosti ME, Corona R, Marzolini A, Moiraghi A and the SEIEVA Collaborating Group. Incidence of and risk factors for Hepatitis A in Italy: public health indications from a ten-year surveillance. *J Hepatol* 1997;26:743-747.
3. Ciccozzi M, Tosti ME, Gallo G, Ragni P, Zotti C, Lopalco P, Ara G, Sangalli M, Balocchini E, Salem Szklo A, Mele A and the SEIEVA collaborating group. Risk of hepatitis A infection following travel. *J Viral Hepatitis* 2002;9(6):460-465.
4. Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, Gallo G, Balocchini E, Ragni P, Santonastasi F, Marzolini A, Ciccozzi M, Moiraghi A. The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol* 2000;33(6):980-985.
5. Spada E, Mele A, Ciccozzi M, Tosti ME, Bianco E, Szklo A, Ragni P, Gallo G, Balocchini E, Sangalli M, Lopalco PL, Moiraghi A, Stroffolini T, and the SEIEVA collaborating Group. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: result from the hepatitis surveillance system in Italy. *Dig Liver Dis* 2001;33(9):778-784.
6. Mele A, Stroffolini T, Tosti ME, Corona R, Santonastasi F, Gallo G, Ragni P, Balocchini E, Bernacchia R, Moiraghi A. Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *J Med Virol* 1999;57(2):111-113.

7. Mele A, Spada E, Sagliocca L, Ragni P, Tosti ME, Gallo G, Moiraghi A, Balocchini E, Sangalli M, Lopalco PL, Stroffolini T. Risk of parenteral transmitted hepatitis following exposure to surgery and medical invasive procedures. *J Hepatol* 2001;35(2):284-289.

APPENDICE A
Obiettivi e metodi del SEIEVA

Scopo

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA).

Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

Obiettivi specifici

Gli obiettivi specifici sono:

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.
- Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
- Precoce individuazione di focolai epidemici.
- Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
- Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
- Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.

Metodo generale

La metodologia generale prevede:

- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
- Registrazione dei *marker* sierologici disponibili.
- Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

Metodo dettagliato

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 57% della popolazione italiana.

Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, dell'anti-HCV e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato: oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti.

Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione.

Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine ad hoc per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione.

La classificazione delle epatiti per il calcolo dei tassi è fatta secondo i criteri riportati nella figura 1, mentre per la distribuzione dei fattori di rischio si è utilizzata una definizione di caso che tiene conto delle IgM anti-HBc e della positività per anti-HCV.

Per il calcolo dei tassi di incidenza il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica al momento dell'adesione.

Novità nella raccolta e diffusione dei dati SEIEVA

A partire dal 2003 sono state apportate alcune modifiche al sistema di rilevazione dati del SEIEVA. Le modifiche si articolano in tre diversi punti:

- modifiche sulle schede SEIEVA (sia su quella di Notifica che sul questionario epidemiologico);
- aggiornamento del sito internet www.seieva.iss.it;
- nuovo programma di inserimento dei dati relativi al questionario epidemiologico SEIEVA.

Modifiche sulle schede SEIEVA

Sulla scheda di notifica è stato inserito il risultato del test per il rilevamento delle IgM anti-HBc.

Sul questionario epidemiologico sono state inserite due nuove voci: la cittadinanza ed una domanda sul vaccino anti-epatite A (con le date delle dosi effettuate). E' stata tolta la domanda relativa alla visita ginecologica, in quanto, dalle elaborazioni eseguite sui dati SEIEVA relativi agli ultimi anni, non è risultato essere un fattore di rischio per nessuno dei diversi tipi di epatite.

Sito internet www.seieva.iss.it

Sul sito www.seieva.iss.it sono contenute tutte le informazioni riguardanti il SEIEVA: referenti all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, centri partecipanti, metodologie adottate, elaborazioni dati che comprendono il calcolo dei tassi di incidenza e delle percentuali dei fattori di rischio riportati dai casi notificati alla sorveglianza. Attraverso il sito è possibile anche accedere ai rapporti SEIEVA ed ai Notiziari. Del sito esiste anche una versione in inglese.

Nuovo programma di inserimento dati

Questo nuovo sistema di inserimento dati è stato fatto utilizzando il programma Microsoft Access del pacchetto applicativo Office '97.

Per mandare in esecuzione il programma bisogna cliccare due volte sul nome del file; fatto ciò si apre una "maschera" sulla quale sono inserite tutte le domande presenti sul questionario SEIEVA e, per ogni domanda, un apposito spazio in cui inserire le risposte. Una volta aperto il file il suo utilizzo è semplice. Nelle variabili ci si posiziona con il mouse. Premendo il tasto TAB ti consente di passare da una variabile a l'altra.

Per tutte le variabili per le quali esistono risposte precodificate, è stato predisposto un menù a tendina che facilita la compilazione della scheda elettronica. Quando le risposte previste sono del tipo: "Sì, No, Non So", oppure "Sì, No, Non ricercato", queste sono elencate direttamente sulla schermata e le risposta si sceglie cliccando sul cerchio che compare a fianco di questa. La variabile "Regione" viene registrata sin dall'inizio a secondo della regione a cui è diretto il programma di inserimento. Per quanto riguarda le ASL il menù a tendina verrà personalizzato per ogni regione.

Per andare avanti nel questionario si può utilizzare la barra alla destra del video, che consente di poter salire o scendere a seconda delle proprie esigenze.

In caso di errori di inserimento si può tranquillamente accedere alle variabili precedenti tornando nella parte superiore del video con il mouse.

Una volta finito l'inserimento si passa automaticamente al record successivo nel quale va inserita la scheda successiva.

Per tornare al record precedente si utilizza la barra degli strumenti posizionata alla fine della pagina access.

Il file è stato creato in Access '97. un suo utilizzo anche con le versioni successive dell'Access.

The screenshot displays a Microsoft Access window titled "Microsoft Access - [SEIEVA]". The main area shows a data entry form for a questionnaire. The title bar of the form reads "QUESTIONARIO DI UN CASO NOTIFICATO DI EPATITE VIRALE ACUTA - Istituto Superiore di Sanità". The form is organized into several sections:

- Personal Data:** Fields for A.S.L., REGIONE (set to CAMPANIA), IL CASO, DATA INTERVISTA, COGNOME (iniziale), NOME (iniziale), COMUNE DI DOMICILIO ABITUALE, and ETA.
- Demographic Data:** Fields for SESSO (radio buttons for Maschio and Femmina), ATTIVITA', TITOLO STUDIO PIU' ALTO CONSEGUITO (dropdown menu set to ANALFABETA), and ANALFABETA.
- Clinical History Questions:**
 - 1. DURANTE LA SUA RECENTE MALATTIA E' DIVENTATO GIALLO? (radio buttons for Si, No)
 - 2. DI CHE DATA E' INIZIATA LA MALATTIA? (text input field)
 - 3. E' STATO OSPEDALIZZATO PER QUESTA MALATTIA? (radio buttons for Si, No) with a sub-field "Se, SI, quanti giorni è rimasto..." (text input field)
 - 4. DURANTE LE 6 SETTIMANE PRIMA DELL'INIZIO DELLA MALATTIA:
 - a) Ha preso farmaci? (radio buttons for Si, No, Non so) with sub-fields "Se si, quali?" (text input) and "Per quanto tempo?" (text input).
 - b) Ha consumato frutti di mare? (radio buttons for Si, No, Non so) with sub-field "Se SI, i frutti di mare consumati erano tutti o in parte crudi?" (text input).
 - c) Ha bevuto acqua di pozzo o di sorgente? (radio buttons for Si, No, Non so)
 - d) Ha trascorso almeno una o piu' notti fuori della sua città? (radio buttons for Si, No, Non so)

At the bottom of the form, there are fields for "Se SI, dove?" and "QUANDO?". The Access interface includes a menu bar (File, Modifica, Visualizza, Inserisci, Formato, Record, Strumenti, Finestra, ?), a toolbar, a record navigation bar, and a status bar showing "Visualizzazione Maschera", "Microsoft Access - [SEIEVA]", and the time "15:03".

Esempio della prima parte del programma di inserimento dati

APPENDICE B
Scheda di raccolta dati del SEIEVA

Lab. Epidemiologia e
Biostatistica
Tel. 06/49902827

QUESTIONARIO DI UN CASO NOTIFICATO DI EPATITE VIRALE ACUTA (SEIEVA)



A.S.L. [] [] REGIONE [] [] N° CASO [] [] [] []

STRETTAMENTE RISERVATO!

Si prega di dare uguale rilievo a tutte le domande e segnare o scrivere la risposta nelle apposite caselle o righe. Se il caso è di età inferiore a 15 anni, intervistare insieme ad un parente o tutore.

Data intervista (gg-mm-aa): []-[]-[] COGNOME (iniziale) [] NOME (iniziale) []
 Comune di domicilio abituale _____ Cittadinanza _____
 Età [] Sesso M F Attività _____ [] []
 Titolo di studio più alto conseguito (del capofamiglia, se il caso è minorenne) _____ []

IMPORTANTE

EFFETTUARE L'INTERVISTA IN UN CLIMA DI ASSOLUTA RISERVATEZZA.
Intervista il paziente senza aspettare i risultati di laboratorio da aggiungere appena disponibili.

1. Durante la sua malattia è diventato giallo? SI NO
2. In che data è iniziata la malattia? []-[]-[]
gg mm aa
3. E' stato ospedalizzato per questa malattia?
Se SI, quanti giorni è rimasto in ospedale? SI NO
giorni [] []
4. DURANTE LE **6 SETTIMANE** PRIMA DELL'INIZIO DELLA MALATTIA:
 - a) Ha preso farmaci? SI NO Non so
 Se SI, quali? _____ Per quanto tempo? giorni [] []
 _____ Per quanto tempo? giorni [] []
 - b) Ha consumato frutti di mare? SI NO Non so
 Se SI, i frutti di mare consumati erano tutti o in parte crudi? SI NO Non so
 - c) Ha bevuto acqua di pozzo o di sorgente? SI NO Non so
 - d) Ha trascorso almeno una o più notti fuori della sua città?
Se SI, dove? _____ Quando? SI NO Non so
 []-[]-[]
gg mm aa
 - e) Le è stata somministrata almeno una dose di vaccino per l'epatite A?
Se SI, data: 1a dose []-[]-[] 2a dose []-[]-[]
gg mm aa gg mm aa
5. DURANTE I **6 MESI** PRIMA DELL'INIZIO DELLA MALATTIA:
 - a) Ha avuto somministrazione di sangue o di plasma? SI NO Non so
 - b) Ha avuto somministrazione di altri derivati del sangue (fattori della coagulazione, immunoglobuline, etc.)? SI NO Non so
 - c) Ha avuto interventi chirurgici (compresa piccola chirurgia)? SI NO Non so
 Se SI: Specificare _____ Ambulatoriale Con ricovero
 (tipo di intervento)
 - d) E' stato sottoposto ad endoscopia? SI NO Non so
 Se SI: Specificare _____ Ambulatoriale Con ricovero
 (tipo di endoscopia)
 - e) E' stato ospedalizzato (incluso Day Hospital)? SI NO Non so
 Se SI: Ospedale _____ Reparto _____ Data []-[]-[]
 _____ Ospedale _____ Reparto _____ Data []-[]-[]
 _____ Ospedale _____ Reparto _____ Data []-[]-[]
 gg mm aa gg mm aa gg mm aa

5. (segue) DURANTE I 6 MESI PRIMA DELL'INIZIO DELLA MALATTIA:

- f) Si è iniettato droghe? 1 SI 2 NO 8 Non so
- Se SI, ha mai avuto contatti con SERT? 1 SI 2 NO 8 Non so
- g) Ha avuto un trattamento dentario? 1 SI 2 NO 8 Non so
- h) Si è fatto i buchi alle orecchie o altro tipo di piercing? 1 SI 2 NO 8 Non so
- i) Si è fatto un tatuaggio? 1 SI 2 NO 8 Non so
- l) Le è stata praticata l'ago puntura? 1 SI 2 NO 8 Non so
- m) Si è rasato dal barbiere? 1 SI 2 NO 8 Non so
- n) E' stato dal callista o dal manicure? 1 SI 2 NO 8 Non so
- o) E' stato emodializzato? 1 SI 2 NO 8 Non so
6. Le è stata somministrata almeno una dose di vaccino per l'epatite B?
 Se SI, data (gg-mm-aa): 1^adose: ____-____-____ 2^adose: ____-____-____ 3^adose: ____-____-____
7. Durante i 6 mesi prima dell'inizio della sua epatite un suo familiare, convivente, amico o compagno di scuola o di lavoro ha avuto l'epatite?
 Se SI, la loro malattia è iniziata meno di due mesi prima della sua? 1 SI 2 NO 8 Non so
8. Ha un convivente o partner sessuali HBsAg (Antigene Australia) positivo?
 Se SI: Tipo di relazione _____
 Era a conoscenza che un componente della sua famiglia (o il suo partner) era portatore di HBsAg prima che Lei avesse l'epatite acuta? 1 SI 2 NO 8 Non so
 Se SI, perché non si era vaccinato? 1 Non era sicuro dell'efficacia
 2 Paura degli effetti collaterali
 3 Non sapeva a quale struttura rivolgersi
 4 Altro: _____
9. Ha un convivente o partner sessuale anti-HCV positivo? 1 SI 2 NO 8 Non so
10. Ha un convivente tossicodipendente? 1 SI 2 NO 8 Non so
11. Durante lo scorso anno con quanti partners ha avuto rapporti sessuali? N. partners: ____ Maschile ____ Femminile
12. Ha avuto un partners sessuale tossicodipendente negli ultimi 6 mesi? 1 SI 2 NO 8 Non so
13. Durante lo scorso anno ha avuto rapporti occasionali? 1 SI 2 NO 8 Non so
 Se SI, ha utilizzato il profilattico? 1 Sempre
 2 Occasionalmente
 3 Ma
14. Quante persone vivono nella sua casa? (____) (Lei incluso) 1 SI 2 NO 8 Non so
15. Vi sono bambini che frequentano un asilo nido o una scuola materna? 1 SI 2 NO 8 Non so
16. Valori all'ingresso in ospedale o al momento della visita domiciliare per paziente non ospedalizzato:
 AST: ____ ALT: ____ Bilirubina Totale: ____ Bilirubina Diretta: ____

RISULTATI DI LABORATORIO

- a. E' positivo per HBsAg? 1 SI 2 NO 8 NON RICERCATO
- b. E' positivo per IgM anti-HBc? 1 SI 2 NO 8 NON RICERCATO
- c. E' positivo per IgM anti-Epatite A? 1 SI 2 NO 8 NON RICERCATO
- d. E' positivo per anti-Delta? 1 SI 2 NO 8 NON RICERCATO
- e. E' positivo per anti-HCV? 1 SI 2 NO 8 NON RICERCATO

COMMENTI _____

In caso di decesso barrare questa casella Firma dell'intervistatore _____



SEIEVA

Scheda di un caso di epatite associato a trasfusione e a somministrazione di altri derivati del sangue

Nome _____ Cognome _____ Sesso M F
 Epatite B Epatite nonA-nonB HCV positivo

Trasfusioni

Data trasfusioni nei 6 mesi precedenti:

gg	mm	aa

 Luogo trasfusioni * _____

Motivo trasfusioni: _____

Prodotto trasfuso:

Sangue intero	<input type="checkbox"/>
Emazie concentrate	<input type="checkbox"/>
Piastrine	<input type="checkbox"/>
Plasma	<input type="checkbox"/>

 Unità di prodotto trasfuso:

Donatori periodici 1 SI 2 NO 8 Non so
 Controlli sui donatori: effettuati il _____
 risultati _____

Somministrazione di altri derivati del sangue

Somministrazione di altri derivati del sangue: 1 SI 2 NO 8 Non so
 (immunoglobuline, fattori della coagulazione, ecc.)

Se SI, tipo di emoderivato somministrato: _____
 Specificare la via di somministrazione (intramuscolare, endovenosa) _____
 Data di somministrazione: _____
 Luogo della somministrazione: * _____
 Motivo della somministrazione: _____

* Casa o ospedale. Nel caso di ospedale specificare quale.
 Se la trasfusione è stata domiciliare indicare il servizio trasfusionale

APPENDICE C
Dati SEIEVA 1985-2001

Tabella 1C. Tassi annuali /100.000 per fascia d'età, sesso e area geografica delle epatiti virali acute. SEIEVA 1^a-52^a settimana 2001

Tipo di epatite	Età	Nord-centro*			Sud-isole**			Italia		
		M	F	T	M	F	T	M	F	T
Epatite A	0-14	1,3	1	1,1	13	9,3	11	6	4	5
	15-24	2	1,1	1,5	16	6	11	7	3	5
	25 e +	2,5	1	2	4	1,5	3	3	1	2
	Totale	2,2	1	1,5	8	4	6	4,1	2	3
Epatite B	0-14	0,2	0,1	0,1	2	1	1	1	0,3	0,5
	15-24	2	1	2	2,3	1	1,5	2,1	1	1,5
	25 e +	5	1,2	3	2,2	1,1	1,6	4,1	1,2	2,5
	Totale	3,5	1	2	2,0	1	1,5	3	1	2
Epatite NonA-NonB	0-14	0,1	0,2	0,1	1	1	1	0,4	0,4	0,4
	15-24	1,3	0,4	1	1,3	0,0	1	1,3	0,2	0,1
	25 e +	1	0,4	1	1,0	0,4	1	1	0,4	1
	Totale	1	0,4	1	1,1	0,4	1	1	0,4	1
Epatite non classificata	0-14	0,2	0,2	0,2	1	1,4	1,0	0,4	0,6	0,5
	15-24	0,2	0,0	0,1	0,1	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1
	25 e +	0,3	0,0	0,1	1	0,1	0,3	0,4	0,0	0,2
	Totale	0,2	0,0	0,1	0,5	0,5	0,4	0,2	0,3	0,2

*Nord-Centro: Prov. Aut. Bolzano, Piemonte, Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Veneto, Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Abruzzo.

**Sud-Isole: Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sardegna, Sicilia.

M = maschi; F = femmine; T = totale

Tabella 2C. Epatite A: tassi di incidenza (x 100.000) per fascia d'età, anno e area geografica. SEIEVA 1985-2001

Anno	Nord				Sud-isole				Italia			
	0-14	15-24	25 e +	totale	0-14	15-24	25 e +	totale	0-14	15-24	25 e +	totale
1985	7	13	2	4	69	22	2	24	29	16	2	10
1986	3	7	3	4	8	9	1	4	4	7	3	4
1987	2	3	1	1	18	14	2	4	6	6	1	2
1988	4	6	2	3	5	2	0	1	4	5	1	2
1989	1	4	2	2	3	2	0	1	2	4	2	2
1990	2	5	2	3	6	8	0	2	3	5	2	2
1991	2	4	2	2	19	13	1	8	8	7	2	4
1992	2	5	2	2	29	37	3	16	11	15	2	6
1993	3	5	4	4	19	23	2	10	7	9	3	5
1994	2	3	2	2	28	36	2	15	11	14	2	6
1995	1	3	1	1	13	16	2	7	5	6	1	3
1996	3	7	3	4	23	42	4	16	10	18	3	7
1997	5	7	3	4	64	129	12	45	31	57	6	19
1998	2	3	3	3	15	33	5	13	8	15	4	6
1999	4	2	2	2	2	10	2	4	3	5	2	3
2000	2	2	2	2	4	11	2	4	3	5	2	3
2001	1,1	1,5	2	1,5	11	11	3	6	5	5	2	3

Tabella 3C. Epatite B: tassi di incidenza (x 100.000) per fascia d'età, anno e area geografica. SEIEVA 1985-2001

Anno	Nord				Sud-isole				Italia			
	0-14	15-24	25 e +	totale	0-14	15-24	25 e +	totale	0-14	15-24	25 e +	totale
1985	1	42	8	11	16	40	7	15	6	41	7	12
1986	2	39	9	12	8	13	11	10	3	35	9	12
1987	2	38	10	12	2	11	3	4	2	31	8	10
1988	1	23	6	7	5	17	3	5	2	22	5	7
1989	1	21	6	7	3	14	2	3	2	19	5	6
1990	1	19	6	7	2	8	1	2	1	17	4	5
1991	1	13	4	5	2	10	3	4	1	12	4	5
1992	0	8	4	4	2	13	3	5	1	10	3	4
1993	1	10	4	4	2	12	4	5	1	11	4	4
1994	1	6	4	3	1	6	3	3	1	6	4	3
1995	0	6	3	3	1	8	3	3	1	6	3	3
1996	0	4	3	3	1	6	2	2	1	5	3	3
1997	0	5	4	3	0	4	2	2	0	4	3	3
1998	1	5	4	4	0	2	2	1	0	4	4	3
1999	0,2	3	3	3	0,3	3	2	2	0,3	3	3	2
2000	0,1	2	3	2	0,1	1	1	1	0,1	2	2	2
2001	0,1	2	3	2	1	1	1	1	0,5	1,5	2,5	2

Tabella 4C. Epatite NonA-NonB: tassi di incidenza (x 100.000) per fascia d'età, anno e area geografica. SEIEVA 1985-2001

Anno	Nord				Sud-isole				Italia			
	0-14	15-24	25 e +	totale	0-14	15-24	25 e +	totale	0-14	15-24	25 e +	totale
1985	1	15	3	4	5	19	5	7	2	16	4	5
1986	1	10	4	6	4	12	4	6	1	10	4	4
1987	0	9	4	4	1	6	2	3	1	8	3	3
1988	0	9	3	3	1	8	1	2	1	9	2	3
1989	0	8	3	3	1	7	2	2	0	8	2	3
1990	0	6	3	3	0	4	0	1	0	6	2	2
1991	0	5	2	2	1	4	2	2	1	5	2	2
1992	0	4	2	2	1	5	2	2	0	4	2	2
1993	0	4	1	1	1	4	2	2	0	4	2	2
1994	0	3	1	1	1	3	2	2	0	3	2	2
1995	0	2	1	1	1	3	3	2	0	2	2	1
1996	0	2	1	1	0	2	2	1	0	2	1	1
1997	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
1998	0	2	1	1	0	1	1	1	0	2	1	1
1999	0,2	1	1	1	0,1	1	1	1	0,1	1	1	1
2000	0,1	1	1	1	0	0,5	1	1	0,1	1	1	1
2001	0,1	1	1	1	1	1	1	1	0,4	1	1	1

Tabella 5C. Epatite A: casi* notificati con fattore di rischio identificato per fascia d'età.
SEIEVA 1^a-52^a settimana 2000

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età							
		0-14		15-24		25 e +		totale	
		<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	105	(49)	220	(82)	272	(69)	597	(68)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	34	(16)	16	(6)	21	(6)	71	(8)
	Notte fuori città	68	(31)	45	(17)	153	(39)	266	(30)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	0		0		1	(0,3)	1	(0,1)
	Interventi chirurgici	1	(0,5)	6	(2,2)	21	(6)	28	(3)
	Ospedalizzazione	6	(3)	8	(3)	24	(7)	38	(5)
	Altre esposizioni parenterali**	4	(2)	49	(20)	77	(20)	130	(16)
	Terapia odontoiatrica	21	(10)	32	(12)	69	(18)	122	(14)
	Uso di droghe E.V.	0		11	(4,1)	17	(4,6)	28	(3)
	Convivente Tossicodipendente	1	(0,5)	5	(2)	5	(1,4)	11	(1,3)
	Contatto con itterico nei sei mesi	2	(0,9)	3	(1,1)	4	(1,1)	9	(1,1)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	1	(0,5)	19	(7,2)	45	(12)	45	(8)
	Convivente di soggetto HBsAg+	2	(1)	2	(0,8)	5	(1,5)	9	(1,2)
TOTALE*** (100%)		256		303		432		991	

* I casi possono avere più di un fattore di rischio.

** Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere.

*** Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile.

**Tabella 6C. Epatite A: casi* notificati con fattore di rischio identificato per fascia d'età.
SEIEVA 1^a-52^a settimana 2001**

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età							
		0-14		15-24		25 e +		totale	
		<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	81	(59)	206	(83)	339	(72)	626	(73)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	12	(11)	17	(8)	35	(9)	64	(9)
	Notte fuori città	32	(23)	36	(15)	222	(47)	290	(34)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	1	(1)	0		2	(0,4)	3	(0,4)
	Interventi chirurgici	1	(1)	4	(2)	32	(7)	37	(5)
	Ospedalizzazione	6	(5)	2	(1)	32	(7)	40	(5)
	Altre esposizioni parenterali**	3	(3)	54	(23)	127	(27)	184	(22)
	Terapia odontoiatrica	13	(11)	40	(16)	112	(25)	165	(20)
	Uso di droghe E.V.	0		4	(2)	14	(3)	18	(2)
	Convivente Tossicodipendente	0		2	(1)	6	(1)	8	(1)
	Contatto con itterico nei sei mesi	19	(16)	24	(11)	46	(11)	89	(12)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0		14	(25)	71	(29)	85	(26)
	Convivente di soggetto HBsAg+	1	(1)	3	(1)	10	(3)	14	(2)
TOTALE*** (100%)		144		259		495		898	

* I casi possono avere più di un fattore di rischio.

** Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere.

*** Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile.

**Tabella 7C. Epatite B: casi* notificati con fattore di rischio identificato per fascia d'età.
SEIEVA 1^a-52^a settimana 2000**

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età							
		0-14		15-24		25 e +		totale	
		<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	1	(20)	33	(50)	211	(42)	245	(42)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	0		2	(3)	22	(4,5)	24	(4)
	Notte fuori città	1	(20)	15	(22)	139	(27)	155	(27)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	0		0		13	(2)	13	(2.1)
	Interventi chirurgici	0		9	(12)	75	(14)	84	(14)
	Ospedalizzazione	0		3	(4,4)	75	(14)	78	(13)
	Altre esposizioni parenterali**	0		28	(37)	168	(31)	196	(32)
	Terapia odontoiatrica	1	(20)	19	(26)	167	(32)	187	(31)
	Uso di droghe E.V.	0		18	(25)	70	(13)	88	(14)
	Convivente Tossicodipendente	0		3	(4)	14	(3)	17	(3)
	Contatto con itterico nei sei mesi	0		3	(4)	8	(2)	11	(2)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0		24	(34)	172	(35)	196	(34)
	Convivente di soggetto HBsAg+	0		10	(18)	33	(8)	43	(9)
TOTALE*** (100%)		5		82		580		667	

* I casi possono avere più di un fattore di rischio.

** Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere.

*** Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile.

**Tabella 8C. Epatite B: casi* notificati con fattore di rischio identificato per fascia d'età.
SEIEVA 1^a-52^a settimana 2001**

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età							
		0-14		15-24		25 e +		totale	
		<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	1	(33)	32	(48)	228	(48)	261	(48)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	1	(33)	5	(8)	13	(3)	19	(4)
	Notte fuori città	2	(67)	17	(25)	171	(36)	190	(35)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	1	(20)	0		14	(3)	15	(3)
	Interventi chirurgici	0		10	(14)	78	(15)	88	(15)
	Ospedalizzazione	2	(40)	8	(12)	86	(18)	96	(17)
	Altre esposizioni parenterali**	1	(25)	25	(33)	159	(31)	185	(32)
	Terapia odontoiatrica	0		28	(39)	159	(32)	187	(32)
	Uso di droghe E.V.	0		12	(17)	55	(11)	67	(12)
	Convivente Tossicodipendente	0		1	(2)	11	(2)	12	(2)
	Contatto con itterico nei sei mesi	1	(33)	11	(18)	42	(9)	54	(11)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0		20	(54)	121	(36)	141	(37)
	Convivente di soggetto HBsAg+	0		7	(14)	34	(9)	41	(9)
TOTALE*** (100%)		5		79		525		609	

* I casi possono avere più di un fattore di rischio.

** Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere.

*** Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile.

Tabella 9C. Epatite C: casi* notificati con fattore di rischio identificato per fascia d'età.
SEIEVA 1°-52° settimana 2000

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età							
		0-14		15-24		25 e +		totale	
		<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	0		8	(26)	52	(40)	60	(37)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	0		1	(4)	4	(3)	5	(3)
	Notte fuori città	0		6	(19)	26	(20)	32	(20)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	0		0		8	(6)	8	(5)
	Interventi chirurgici	0		3	(9)	25	(18)	28	(16)
	Ospedalizzazione	0		4	(12)	34	(25)	38	(22)
	Altre esposizioni parenterali**	0		18	(49)	36	(25)	54	(30)
	Terapia odontoiatrica	0		10	(29)	27	(20)	37	(22)
	Uso di droghe E.V.	0		24	(73)	48	(35)	72	(42)
	Convivente Tossicodipendente	0		3	(9)	10	(8)	13	(8)
	Contatto con itterico nei sei mesi	0		3	(10)	9	(7)	12	(8)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0		9	(56)	10	(26)	19	(34)
	Convivente di soggetto HBsAg+	0		1	(4)	4	(4)	5	(4)
TOTALE*** (100%)		0		37		150		187	

* I casi possono avere più di un fattore di rischio.

** Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere.

*** Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile.

**Tabella 10C. Epatite C: casi* notificati con fattore di rischio identificato per fascia d'età.
SEIEVA 1^a-52^a settimana 2001**

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età							
		0-14		15-24		25 e +		totale	
		<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	1	(100)	9	(32)	37	(36)	47	(35)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	1	(100)	3	(12)	1	(1)	5	(4)
	Notte fuori città	0		9	(33)	24	(23)	33	(25)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	0		1	(3)	9	(7)	10	(6)
	Interventi chirurgici	0		5	(16)	36	(30)	41	(27)
	Ospedalizzazione	0		1	(4)	39	(33)	40	(27)
	Altre esposizioni parenterali**	0		8	(28)	33	(24)	41	(24)
	Terapia odontoiatrica	0		8	(26)	25	(21)	33	(22)
	Uso di droghe E.V.	0		16	(53)	26	(21)	42	(27)
	Convivente Tossicodipendente	0		2	(7)	7	(6)	9	(6)
	Contatto con itterico nei sei mesi	1	(100)	3	(12)	4	(4)	8	(6)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0		8	(42)	12	(17)	20	(22)
	Convivente di soggetto HBsAg+	0		2	(9)	3	(3)	5	(4)
TOTALE*** (100%)		2		33		134		169	

* I casi possono avere più di un fattore di rischio.

** Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere.

*** Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile.

Tabella 11C. Epatite NonA-NonC: casi* notificati di con fattore di rischio identificato per fascia d'età. SEIEVA 1^a-52^a settimana 2000

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età							
		0-14		15-24		25 e +		totale	
		<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	0		1	(17)	13	(39)	14	(34)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	0		0		0		0	
	Notte fuori città	1	(50)	0		5	(15)	6	(14)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	0		0		1	(3)	1	(2)
	Interventi chirurgici	0		2	(25)	1	(3)	3	(7)
	Ospedalizzazione	0		1	(13)	2	(7)	3	(8)
	Altre esposizioni parenterali**	0		2	(25)	10	(29)	12	(27)
	Terapia odontoiatrica	0		2	(25)	8	(24)	10	(23)
	Uso di droghe E.V.	0		1	(13)	2	(6)	3	(7)
	Convivente Tossicodipendente	0		1	(13)	0		1	(2)
	Contatto con itterico nei sei mesi	0		2	(29)	1	(3)	3	(8)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0		0		2	(17)	2	(12)
	Convivente di soggetto HBsAg+	0		0		1	(4)	1	(3)
TOTALE*** (100%)		2		9		40		51	

* I casi possono avere più di un fattore di rischio.

** Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere.

*** Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile.

Tabella 12C. Epatite NonA-NonC: casi* notificati di con fattore di rischio identificato per fascia d'età. SEIEVA 1^a-52^a settimana 2001

Tipo di fattore di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età							
		0-14		15-24		25 e +		totale	
		<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)	<i>n.</i>	(%)
Oro-fecale	Consumo di frutti di mare	1	(25)	4	(57)	13	(65)	18	(58)
	Contatto con itterico nelle sei settimane	0		0		0		0	
	Notte fuori città	0		1	(14)	5	(26)	6	(21)
Parenterale o sessuale	Trasfusione sangue	0		0		0		0	
	Interventi chirurgici	0		1	(14)	2	(10)	3	(10)
	Ospedalizzazione	0		0		3	(14)	3	(9)
	Altre esposizioni parenterali**	0		2	(29)	5	(24)	7	(22)
	Terapia odontoiatrica	1	(25)	4	(57)	10	(48)	15	(47)
	Uso di droghe E.V.	0		1	(14)	1	(5)	2	(7)
	Convivente Tossicodipendente	0		0		0		0	
	Contatto con itterico nei sei mesi	1	(25)	0		2	(10)	3	(10)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0		0		2	(18)	2	(13)
	Convivente di soggetto HBsAg+	0		0		0		0	
TOTALE*** (100%)		5		7		22		34	

* I casi possono avere più di un fattore di rischio.

** Piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere.

*** Per alcuni casi l'informazione relativa ad alcuni fattori di rischio non è disponibile.

SECONDA PARTE
6° Workshop SEIEVA
Viterbo, 5-7 dicembre 2002
Atti

In questa seconda parte del rapporto sono riportati gli atti della riunione biennale SEIEVA che, nell'ultima edizione (la sesta), si è tenuta a Viterbo il 5-7 dicembre 2002.

Il Workshop è organizzato dal gruppo SEIEVA, coordinato dal Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Reparto di Epidemiologia Clinica, dell'Istituto Superiore di Sanità.

L'incontro si è articolato in tre distinte sessioni: Epatite A, Epatite B e Epatite NonA-NonB.

In ognuna delle sessioni sono stati affrontati argomenti specifici dei quali sono presentate qui le relazioni riassuntive.

Alla fine di ogni sessione è stata condotta una discussione generale sugli argomenti trattati in quella sessione.

Il terzo giorno del Workshop, un relatore, designato in precedenza per ognuna delle sessioni, ha provveduto a riassumere la discussione generale ed a riportarla in un testo scritto. Il testo della discussione è inserito alla fine delle relazioni di quella sessione.

SESSIONE I: EPATITE A

Aggiornamento sull'epatite A

Alfonso Mele

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Successivamente al picco epidemico della seconda metà degli anni '90, l'incidenza di epatite A in Italia è di circa il 3 per 100.000. L'incidenza al Sud è molto maggiore rispetto al Nord e continuano ad essere più colpiti i giovani e i bambini.

I fattori di rischio più importanti sono il consumo di frutti di mare, i viaggi e il contatto con un soggetto itterico. Attualmente il fattore di rischio più importante al sud è il consumo di frutti di mare, mentre al nord a questo si affianca il viaggio verso aree endemiche. Per quanto riguarda i viaggi, il rischio di contrarre l'epatite A è legato all'area di residenza (è maggiore per i soggetti residenti al nord-centro dell'Italia) ed è in relazione al livello di endemia del luogo di destinazione.

Il contatto con itterico, sebbene compaia in una proporzione minore di soggetti, gioca un ruolo importante per il mantenimento e l'allargamento dei focolai epidemici.

SESSIONE I: EPATITE A

Epidemiologia molecolare dell'epatite A in Puglia

Maria Chironna

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Sezione di Igiene, Università degli Studi di Bari, Bari

Il virus dell'epatite A (HAV), come è noto, è responsabile di epatite acuta sia nell'uomo sia in alcuni primati. La trasmissione dell'infezione avviene attraverso il circuito oro-fecale. Nei Paesi in via di sviluppo, l'infezione da HAV è più frequente nei bambini e decorre generalmente in modo asintomatico. Nei Paesi industrializzati, l'innalzamento dell'età dei soggetti suscettibili verso l'adolescenza o l'età adulta determina un incremento delle forme sintomatiche.

Studi *in vivo* e *in vitro* hanno evidenziato la presenza di un unico sierotipo antigenico del virus dell'epatite A. Una struttura antigenica così conservata riflette una sequenza aminoacidica altrettanto conservata a livello delle proteine del capside.

Questa limitata variabilità antigenica ha precluso l'impiego dei metodi sierologici ai fini della corretta identificazione delle sorgenti di infezione in situazioni sia di endemia sia di epidemia della malattia. L'analisi di sequenze nucleotidiche di porzioni limitate del genoma di HAV rappresenta, pertanto, un approccio alternativo per definire le correlazioni genetiche di isolati differenti del virus. Sulla base della variabilità delle regioni di giunzione tra VP3 e VP1 (VP3-VP1 junction) e VP1 e 2A (VP1/2A junction) sono state individuate varianti genetiche di HAV. Nella regione VP1/2A (168 bp), ceppi virali con sequenze nucleotidiche variabili dal 15 al 25% costituiscono genotipi differenti. Attualmente, sono stati identificati 7 genotipi principali di HAV: quattro umani (I, II, III e VII) e tre di primati (IV, V e VI). Nell'ambito dei genotipi I e III, differenze nucleotidiche del 7,5% circa permettono di definire dei sottogenotipi (IA, IB, IIIA e IIIB).

L'epatite A in Puglia ha rappresentato negli ultimi anni un importante problema di sanità pubblica. Una vasta epidemia di epatite A si è verificata negli anni 1996-1997 e il consumo crudo di molluschi bivalvi ha rappresentato un importante fattore di rischio associato all'infezione. Allo scopo di valutare in modo più approfondito il pattern epidemiologico dell'epatite A in Puglia sono state eseguite indagini molecolari sia su campioni di mitili per individuare la presenza di HAV, sia su casi di epatite A acuta verificatisi in Puglia negli anni 2000-2002.

Le indagini molecolari sui mitili (290 campioni) hanno permesso di confermare la presenza di HAV-RNA nel 18% di tutti campioni e nel 23% dei campioni prelevati direttamente sui banchi di vendita e di verificare come il processo di depurazione, così come attualmente praticato, non garantisca la salubrità di questi alimenti.

Sono stati caratterizzati, inoltre, circa 40 ceppi di HAV identificati in Puglia sia da casi sporadici sia nel corso di un focolaio epidemico ed è stata eseguita, inoltre, un'analisi filogenetica per stabilire correlazioni con altri ceppi di HAV identificati in aree geografiche differenti. In particolare, sono stati collezionati campioni di feci o di siero da casi sporadici di epatite A acuta verificatisi durante il 2000 e il 2001 e campioni da casi appartenenti ad un focolaio epidemico associato ad alimentarista verificatosi nella città di Bari nel giugno 2002.

Preliminarmente, è stato isolato e purificato l'RNA virale da campioni di feci o di siero di casi di epatite virale A acuta segnalati dai reparti di malattie infettive o infettivologia pediatrica della provincia di Bari e di casi appartenenti al cluster epidemico. Successivamente, sono state amplificate, mediante RT-PCR/nested PCR, le regioni di giunzione VP3-VP1 e VP1/2A

rispettivamente di 319 e 512 paia di basi. I prodotti di amplificazione sono stati purificati e sequenziati. L'analisi delle sequenze nucleotidiche ha mostrato una omologia dei ceppi isolati nel 2000 e 2001 variabile dal 91,9% al 100% nella regione VP3-VP1 e dal 89,9 al 100% nella regione VP1/2A. Tutti i ceppi appartenevano al genotipo I. L'84% dei ceppi, inoltre, apparteneva al sottogenotipo IA e il 26% al sottogenotipo IB.

Una co-circolazione di ceppi sottogenotipo IA e IB è stata osservata nel 2000 mentre tutti i ceppi del 2001 appartenevano al sottogenotipo IA. Dall'analisi filogenetica dei ceppi isolati nel 2001 è emersa, inoltre, una stretta correlazione con dei ceppi tipizzati a Cuba nel 1997 (98,8% d'identità nella regione VP1/2A). Inoltre, gran parte dei ceppi del 2001 hanno mostrato la stessa sostituzione aminoacidica in posizione 785 (Glu→Asp) corrispondente alla sostituzione G→T della terza base del codone 22 della stessa regione. Una stretta correlazione è emersa anche tra i ceppi sottogenotipo IB e ceppi identificati in Grecia.

Tutte le sequenze della regione VP1/2A dei casi del focolaio epidemico, tranne una, hanno mostrato una identità del 100% tra loro, a conferma della sorgente comune di infezione. Inoltre, la sequenza nucleotidica della regione VP1/2A del ceppo del caso indice è risultata anch'essa identica a quelle dei casi. Un caso, temporalmente associato al cluster epidemico, ha mostrato una similarità nucleotidica con gli altri isolati del 98,8%. È probabile che per questo caso si debba ipotizzare una fonte di contagio differente.

L'approccio molecolare, quale strumento per una migliore definizione del pattern epidemiologico dell'epatite A in Puglia, ha confermato il ruolo dei mitili quale principale sorgente di infezione e riproposto in modo pressante il problema di controlli microbiologici più adeguati su questi alimenti. La caratterizzazione dei ceppi di HAV identificati ha consentito di verificare una co-circolazione di sottogenotipi IA e IB in un periodo limitato di tempo e la presenza, nell'ambito del sottogenotipo IA, di differenti cluster, alcuni dei quali correlati ad isolati di aree geografiche molto lontane. Ciò confermerebbe l'ipotesi di una sostanziale eterogeneità dei ceppi di HAV circolanti nell'Europa occidentale e nell'area del Mediterraneo. Infine, l'analisi molecolare dei ceppi ha consentito di identificare e caratterizzare il primo focolaio epidemico di epatite A associato ad alimentarista in Italia.

Bibliografia

1. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, Widell A, Margolis H, Isomura S, Ito K, Ishizu T, Moritsugu Y, Lemon SM. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol* 1992, 73:1365-1377.
2. Malfait P, Lopalco PL, Salmaso S, Germinario C, Salamina G, Quarto M, Barbuti S. An outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996. *Eurosurveillance* 1996, 5: 33.
3. Lopalco PL, Malfait P, Salmaso S, Germinario C, Quarto M, Barbuti S. A persisting outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996: epidemiological follow up. *Eurosurveillance* 1997, 4: 31-32.
4. Chironna M, Germinario C, De Medici D, Fiore A, Di Pasquale S, Quarto M, Barbuti S. Detection of hepatitis A virus in mussels from different sources marketed in Puglia region (South Italy). *Int J Food Microbiol* 2002, 75:11-18.
5. Diaz BI, Sariol CA, Normann A, Rodriguez L, Flehmig B. Genetic relatedness of Cuban HAV wild-type isolates. *J Med Virol* 2001, 64:96-103.
6. Chironna M, Grottola A, Lanave C, Barbuti S, Villa E, Quarto M. Genetic analysis of HAV strains recovered from patients with acute hepatitis from Southern Italy. *J Med Virol* (submitted).

SESSIONE I: EPATITE A

Cluster epidemico di epatite A in Puglia associato ad alimentarista

Pier Luigi Lopalco

Istituto di Igiene, Università degli Studi di Bari, Bari

L'epatite A, negli ultimi dieci anni, si è presentata in Puglia con importanti manifestazioni epidemiche che si sono susseguite con regolarità ciclica impiantandosi su una costante situazione di endemia di livello intermedio. Dalle indagini epidemiologiche condotte in concomitanza con i picchi epidemici, il consumo di frutti di mare crudi è risultato essere il più importante fattore di rischio legato alla malattia. Non per questo vanno sottovalutate le altre modalità di trasmissione dell'infezione. A tale riguardo segnaliamo un episodio epidemico occorso a Bari, legato al consumo di prodotti alimentari di banco.

Nel giugno 2002 è stato segnalato all'Osservatorio Epidemiologico Regionale un cluster epidemico di epatite A occorso in un gruppo di operatori di una azienda di servizi (Planetek) con sede in Bari. Nella segnalazione veniva ipotizzato un legame fra l'episodio epidemico e il probabile caso indice rappresentato da un soggetto di 22 anni impiegato come commesso presso un esercizio di generi alimentari dove si servono abitualmente i dipendenti della ditta Planetek.

È stata quindi avviata l'indagine epidemiologica che ha portato all'individuazione di 10 casi fra gli operatori della Planetek, di età compresa fra 25 e 35 anni, con data di inizio dei sintomi fra il 4 e il 13 giugno. Tutti riferivano di aver consumato spesso pasti forniti dalla salumeria in questione nel periodo antecedente la comparsa della malattia.

A questi si sono aggiunti ulteriori 16 casi, individuati attraverso l'analisi dei ricoveri ospedalieri, non riferibili al gruppo precedente, ma temporalmente associati all'episodio e in qualche modo riconducibili (per residenza o attività lavorativa) allo stesso quartiere dove è ubicata la Planetek e l'esercizio di generi alimentari.

Il sospetto caso indice, addetto al banco salumi e alla preparazione di panini, ha presentato i primi sintomi di malattia il 23 maggio, data del ricovero presso l'Unità Operativa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari. Fino al momento del ricovero il soggetto ha continuato a svolgere l'abituale attività lavorativa.

Per l'indagine analitica sono stati selezionati 51 controlli sani fra i dipendenti della Planetek, i dipendenti di un'altra azienda di servizi ubicata nei dintorni e i conviventi degli altri casi individuati al di fuori del gruppo "Planetek".

L'indagine ha messo in evidenza una associazione significativa con il consumo di panini preparati al banco dall'esercizio presso cui lavorava il caso indice (OR= 5,36; IC 95%= 1,58-19,25).

Le indagini virologiche di tipo molecolare (su campioni clinici dei pazienti) effettuate presso il laboratorio della Sezione di Igiene del DIMIMP, finalizzate alla identificazione del genotipo di HAV e al sequenziamento del menoma dei ceppi isolati sia dal sospetto caso indice che dai casi secondari, hanno confermato l'ipotesi dell'origine comune dei casi.

L'episodio epidemico descritto impone di incrementare la sorveglianza e le misure di profilassi generale delle malattie a trasmissione oro-fecale, con particolare riferimento al ruolo svolto dagli alimentaristi anche riguardo a patologie, quali l'epatite A, classicamente associate ad altri veicoli di trasmissione.

SESSIONE I: EPATITE A

Revisione sistematica dell'efficacia delle immunoglobuline nella prevenzione dell'epatite A

Tom Jefferson (a), Elvira Bianco (a), Salvatore De Masi (b), Alfonso Mele (a)
(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(b) *Azienda Sanitaria Locale 6, Livorno*

Introduzione

Le immunoglobuline rappresentano un presidio preventivo contro l'epatite A di largo uso e diffusione. Non esistono revisioni sistematiche di prove sperimentali dei loro effetti.

Obiettivi

Identificare, valutare e metanalizzare studi che presentano evidenze sperimentali di efficacia e sicurezza delle immunoglobuline.

Ricerche

Le ricerche sono state condotte su banche dati e sulle bibliografie di studi identificati usando una strategia predefinita.

Criteri di selezione

Studi prospettici randomizzati o semi-randomizzati che confrontano le immunoglobuline con placebo o nessun intervento per la prevenzione dell'epatite A o epatite infettiva.

Risultati

Sono stati inclusi nella revisione otto studi che riportano i risultati di sei trial (di cui due in lingua Russa) ed è stata eseguita una meta-analisi dei dati (denominatore complessivo 279.715 individui). Le immunoglobuline sono significativamente più efficaci del placebo o di nessun intervento per la prevenzione primaria dell'epatite infettiva in tutte le fasce di età (efficacia 83%, RR 0,17, IC 95% 0,15 – 0,19), negli adulti (efficacia 52%, RR 0,48, IC 95%: 0,38-0,60) e nei soggetti fra i 3 e i 17 anni (efficacia 90%, RR 0,10, IC 95%: 0,9-0,12). Nei contatti di casi indice in tutte le fasce di età (efficacia 69%, RR 0,31, IC 95%: 0,20-0,47) e nei bambini fra i 2 e i 9 anni (efficacia 67%, RR 0,33, IC 95%: 0,15-0,72).

Non sono stati reperiti dati relativi ad outcome di sicurezza.

Appare una variabilità di efficacia per lotti di immunoglobuline sebbene questa osservazione sia basata su un solo studio.

Conclusioni

Le immunoglobuline sono efficaci nella prevenzione dell'epatite infettiva ma dagli studi inclusi non emergono evidenze circa la loro sicurezza.

SESSIONE I: EPATITE A

Stato dello studio sull'offerta attiva del vaccino anti-epatite A

Isabella Richichi

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Contesto e obiettivi

L'infezione da virus dell'epatite A rappresenta la forma di epatite più diffusa ed è un problema di sanità pubblica di grande rilievo soprattutto nei Paesi industrializzati. In essi le migliorate condizioni di vita e sanitarie hanno determinato una riduzione del tasso di infezione tra i bambini, ma conseguentemente è aumentata l'incidenza tra gli adulti a causa di una maggiore percentuale di soggetti suscettibili con un maggiore rischio di forme cliniche la cui severità aumenta con l'età. Dal SEIEVA emerge che la diffusione del virus avviene principalmente attraverso il consumo di frutti di mare, i viaggi e i contatti persona-persona. Quest'ultima modalità spiega almeno il 15-20% dei casi acuti e ha un ruolo determinante nella propagazione dell'infezione nei focolai epidemici. La profilassi indicata come provvedimento da adottare nei confronti di conviventi e di contatti di casi acuti di epatite A è la somministrazione di immunoglobuline, purché avvenga entro 2 settimane dall'esposizione (circolare n. 4 del 13/03/98). Un recente trial sull'uso del vaccino HAV nella prevenzione dell'infezione secondaria supporta l'uso dello stesso nella profilassi post-esposizione (Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, *et al. Lancet* 1999;353:1136-9). L'efficacia protettiva del vaccino, somministrato entro 8 giorni dall'esposizione, si è rivelata pari al 79% (IC 95%: 7-95%). In considerazione del fatto che il vaccino conferisce una immunità di lunga durata, e a causa dei limiti delle immunoglobuline spesso difficili da ottenere e la cui protezione è limitata a circa tre mesi, la vaccinazione va considerata come la strategia di elezione per la prevenzione dei casi secondari.

Con il presente studio osservazionale si è inteso valutare l'accettabilità e la praticabilità dell'offerta attiva del vaccino ai familiari di casi di epatite A e l'incidenza di infezioni secondarie nei vaccinati.

Metodi

Lo studio è stato condotto da dicembre 2000 ad ottobre 2002 in due regioni ad elevata endemia di epatite A: Campania e Puglia. Sono stati definiti casi indice soggetti con infezione primaria e IgM anti-HAV positive ricoverati entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Ai familiari di età superiore ad 1 anno e inferiore ai 40 è stata offerta la vaccinazione anti-HAV e un follow-up sierologico anche in caso di rifiuto della vaccinazione. Ai partecipanti, al momento dell'arruolamento nonché dopo 14 e 45 giorni sono stati prelevati campioni di siero per valutare la positività delle IgG e IgM anti-HAV e i valori delle ALT.

Risultati

Da una analisi preliminare dei dati si è evidenziato quanto segue. I casi indice arruolati nei vari centri sono stati 497. I familiari arruolati sono stati 1180 dei quali 1008 eleggibili e 172 non eleggibili in quanto di età minore di 1 anno o superiore a 40. Tra i 1008 soggetti eleggibili 656 (65%) hanno accettato la vaccinazione. È stata riscontrata una proporzione di familiari immuni

al primo controllo pari al 38% (dato pressoché sovrapponibile nelle due regioni). Tra i 656 vaccinati sono stati individuati 12 casi coprimari (1,8%). Tra i 396 casi suscettibili al primo prelievo si sono avuti 9 casi secondari (2,3%) mentre 267 sono risultati IgG anti-HAV al secondo prelievo e 304 al terzo. Considerando i soggetti vaccinati e con follow-up completo a 45 giorni, la proporzione di coloro che hanno risposto alla vaccinazione è del 97,4%. Non sono stati segnalati eventi avversi. I persi al follow-up sono stati 72 (18,2%). Tutti i casi secondari sono stati rilevati al secondo prelievo o hanno sviluppato i sintomi entro 24 giorni dall'esordio dei sintomi del caso indice. Trecentocinquantadue familiari eleggibili hanno rifiutato la vaccinazione e di essi 48 (13,4%) hanno accettato il follow-up. I rifiuti sono risultati essere meno istruiti e più giovani di età rispetto a coloro che hanno accettato la vaccinazione. Non è stato possibile trarre dati dal follow-up sierologico e clinico dei rifiuti in quanto il tasso di abbandono dello stesso è stato molto elevato.

Conclusioni

La proporzione dei casi secondari nei soggetti suscettibili è sovrapponibile a quella trovata nel trial condotto da Saggiocca *et al.* Circa un terzo dei soggetti ha rifiutato la vaccinazione. Il motivo principale del rifiuto riferito è stato il timore di eventi avversi alla vaccinazione.

Gruppo collaborativo per lo studio sulla implementazione della vaccinazione anti-epatite A

Elvira Bianco, Marina Maggini, Alfonso Mele, Roberto Raschetti, Isabella Richichi, Luciano Saggiocca, Maria Elena Tosti (Istituto Superiore di Sanità); Pietro Amoroso, Novella Carannante (Ospedale Cotugno); Michele Quarto, Pier Luigi Lopalco, Piergiorgio Chiriaco, Giovanbattista Tantimonaco, Francesco Resta, Sergio Cataldini, Teresa Santantonio, Luigi Tagliaferro, Cesare Di Bari (Regione Puglia).

SESSIONE I: EPATITE A

Vaccinazione anti-epatite A: protezione assicurata?

Gloria Taliani (a), Serena Sbaragli (a), Alessandro Bartoloni (b), M. Grazia Santini (a), Franco Paradisi (a)
(a) Istituto di Malattie Infettive, Università degli Studi di Firenze, Firenze
(b) Ufficio Igiene Pubblica, Azienda Sanitaria Locale 10, Firenze

La vaccinazione anti-epatite A induce nei riceventi una precoce risposta immune e una elevata percentuale di sierconversione, tra il 98 e il 100% (1). Dati ottenuti recentemente in uno studio di vaccinazione “sul campo” riportano un tasso di mancata risposta dell’2,6% (95% CI 0,6-5,6) (Mele A, osservazione personale). Questo implica che una proporzione di soggetti vaccinati rimane suscettibile all’infezione nonostante il completamento di un corretto ciclo di immunizzazione. Ciò può avere una importanza trascurabile in contesti epidemiologici in cui il rischio di contagio sia basso, ma può assumere una rilevanza critica quando il rischio sia significativo.

I dati SEIEVA indicano che di 17.039 casi di epatite acuta A osservati nel periodo 1996-2000, 1519 (15,5%) riportano come fattore di rischio un viaggio recente in aree ad alta endemia, con una OR di 4,11 (IC 95%: 3,53-4,79) che è risultata significativamente superiore rispetto a quella di ogni altro fattore di rischio. Al secondo posto risulta essere il consumo di frutti di mare, con una OR di 2,41 (IC 95%: 2,17-2,68) (2).

Recentemente, sono apparse in letteratura due segnalazioni di epatite acuta da HAV in pazienti correttamente vaccinati, nei quali l’esposizione all’infezione era riferibile a viaggi in Paesi ad alta endemia (3) o consumo di frutti di mare (4) e negli ultimi mesi noi abbiamo osservato due casi di epatite da HAV verificatisi al rientro da una permanenza in Paesi ad alta endemia in due pazienti precedentemente vaccinati rispettivamente con vaccino ricombinante (Twinrix) e con vaccino liposomiale (Hepaxal) anti-HAV.

Per comprendere quale sia la rilevanza epidemiologica dell’epatite acuta in soggetti precedentemente vaccinati in rapporto al rischio di esposizione proponiamo di includere nella scheda SEIEVA una domanda relativa allo stato vaccinale anti-epatite A.

Rimane comunque di cruciale importanza riaffermare che vaccinazione può non essere sinonimo di protezione e che pertanto l’aderenza stretta alle norme di protezione universale per la prevenzione di infezioni a trasmissione fecale-orale mantiene il suo ruolo centrale nel controllo della diffusione dell’epatite da HAV in soggetti esposti a rischio quali i viaggiatori verso aree iperendemiche.

Bibliografia

1. Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Vollmar J, Sanger R. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine* 2002;20(7-8):1157-62.
2. Ciccozzi M, Tosti ME, Gallo G, Ragni P, Zotti C, Lopalco P, Ara G, Sangalli M, Balocchini E, Salem Szklo A, and the SEIEVA collaborating group. Risk of Hepatitis A infection following travel. *J Viral Hep* 2002;9:460-5.
3. Helliott JH, Kunze M, Torresi J. Hepatitis A vaccine failure. *Lancet* 2002;359:1948-9.
4. Junge U, Melching J, Dziuba S. Acute hepatitis A despite regular vaccination against hepatitis A and B. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1581-3.

SESSIONE I: EPATITE A

Discussione

Michele Quarto
Istituto di Igiene, Università degli Studi di Bari, Bari

Aggiornamento sull'epatite A

Dalla valutazione dei dati del SEIEVA del periodo 1996-2000 emerge che, dopo il picco della seconda metà degli anni '90, l'epatite A ha presentato in Italia una diminuzione della sua incidenza, pur in presenza ancora di un gradiente nord-sud. La malattia, con il 62,8%, risulta la più rappresentata nell'ambito delle segnalazioni di epatite virale acuta. L'età di maggiore incidenza è costituita ancora dalla classe 15-24 anni e la letalità risulta pari al 1,2 per 10.000. I principali fattori di rischio nel corso di questi anni sono risultati il consumo di frutti di mare, i viaggi e il contatto con itterico. Attualmente il consumo dei frutti di mare risulta il fattore di rischio più significativo (81%) nelle regioni del sud, mentre il contatto con itterico per quanto compaia in una proporzione minore di casi, sembra giocare un ruolo importante nel mantenimento e allargamento dei focolai epidemici. In riferimento ai viaggi, emerge poi una stretta associazione con il livello di endemia dell'area di destinazione (OR = 3,7 per il sud Italia; OR = 3,2 per i Paesi del mediterraneo).

Il rischio di epatite A risulta infine maggiore per i residenti nel centro-nord in caso di viaggio in area endemica, probabilmente per la presenza di un maggior numero di soggetti suscettibili rispetto alle regioni del sud.

Cluster epidemico di epatite A in Puglia associato ad alimentarista

Nel giugno 2002 è stato segnalato all'Osservatorio Epidemiologico Regionale della Puglia un focolaio epidemico in un gruppo di operatori di un'agenzia di servizi. Nella segnalazione veniva ipotizzato un possibile legame con un caso indice rappresentato da un commesso di un esercizio di vendita di prodotti alimentari, fornitore abituale dei dipendenti dell'agenzia. Il sospetto caso indice, addetto alla preparazione di panini al banco dei salumi, era stato ricoverato per epatite A presso le malattie infettive del Policlinico di Bari e fino al momento del ricovero aveva continuato a svolgere l'abituale attività lavorativa. Oltre i dieci casi dell'agenzia, attraverso l'analisi dei ricoveri ospedalieri, venivano individuati ulteriori 18 casi non riferibili al gruppo precedente, ma temporalmente associati all'episodio e in qualche modo riconducibili (per residenza o attività lavorativa) allo stesso quartiere. Per l'indagine analitica sono stati selezionati 51 controlli sani tra i dipendenti dell'agenzia e i conviventi degli altri casi individuati al di fuori di questo gruppo. Lo studio caso-controllo ha messo in evidenza una associazione significativa con il consumo di panini preparati al banco dall'esercizio presso cui lavorava il sospetto caso indice (OR = 5,36; IC 95% = 1,58-19,25). Indagini virologiche di tipo molecolare su campioni clinici dei pazienti, finalizzate alla identificazione del genotipo di HAV e al sequenziamento dei ceppi sia del sospetto caso indice che dei casi secondari, hanno confermato l'origine comune dei casi del cluster. L'episodio documentato rappresenta il primo focolaio epidemico in Italia associato ad alimentarista.

Epidemiologia molecolare dell'epatite A in Puglia

L'epatite A ha rappresentato nell'ultimo decennio in Puglia un importante problema di sanità pubblica. Nel corso dell'ultima vasta epidemia del 1996-1997, uno studio caso-controllo e i dati del SEIEVA hanno individuato nel consumo di frutti di mare il più importante fattore di rischio associato all'infezione. Quale ulteriore contributo sulla caratterizzazione del pattern epidemiologico della malattia in questa regione, sono state eseguite di recente indagini molecolari sia su campioni di mitili di differente provenienza, sia su casi di epatite A osservati negli anni 2000-2002. La presenza di HAV-RNA è stata rilevata nel 18% di 290 campioni esaminati e nel 23% dei campioni prelevati direttamente sui banchi di vendita, confermando ulteriormente il ruolo svolto dai mitili quale principale veicolo di infezione e riproponendo il problema della inadeguatezza degli attuali processi di depurazione. Inoltre, sono stati sottoposti a genotipizzazione mediante sequenziamento 40 ceppi di HAV identificati sia da casi sporadici di epatite A collezionati durante il 2000 e 2001, sia da casi (28) riconducibili al cluster epidemico osservato in Bari nel giugno del 2002 e associato ad alimentarista. La caratterizzazione dei ceppi di HAV ha consentito di verificare una co-circolazione dei sottogenotipi IA e IB in un periodo limitato di tempo, la presenza nell'ambito del sottogenotipo IA di differenti cluster, alcuni correlati a ceppi di aree geografiche anche lontane (Cuba), rafforzando l'osservazione di una sostanziale eterogeneità dei ceppi che circolano in Europa occidentale e nel bacino del mediterraneo. Inoltre con l'analisi filogenetica dei ceppi identificati nel corso del focolaio epidemico è stato possibile individuare una nuova variante del sottogenotipo IB e confermare sperimentalmente, per la prima volta in Italia, l'associazione tra un cluster epidemico di epatite A e un alimentarista.

Stato dello studio sull'offerta attiva del vaccino anti-epatite A

Un recente studio sull'uso del vaccino anti-epatite A nella prevenzione della infezione secondaria ne ha confermato l'efficacia protettiva se lo stesso viene somministrato entro 8 giorni dall'esposizione (Sagliocca *et al.*, *Lancet* 1999;353:1136-9). Attraverso uno studio tuttora in corso, che ha coinvolto Campania e Puglia, si è inteso valutare l'accettabilità e la praticabilità dell'offerta attiva del vaccino ai familiari di casi di epatite A e l'incidenza di infezioni secondarie nei contatti vaccinati. Dall'analisi preliminare dei dati risultano arruolati nei vari centri 497 casi primari (caso indice) e 1180 familiari, dei quali 1008 eleggibili e 172 non eleggibili (età inferiore ad 1 anno o superiore a 40 anni). Tra i soggetti eleggibili il 65% ha accettato la vaccinazione e il 35% ha rifiutato, inoltre, è stata riscontrata una proporzione di familiari già immuni al primo controllo pressoché sovrapponibili nelle due regioni (38%). Tra i 656 vaccinati, sono stati individuati 12 casi co-primari (1,8%), mentre tra i 396 suscettibili al primo prelievo sono stati osservati 9 casi secondari (2,3%). 267 soggetti sono risultati IgG anti-HAV positivi al secondo prelievo e 304 al terzo pertanto, considerando i soggetti vaccinati e con follow-up completo a 45 giorni, la percentuale di soggetti risultati immuni dopo la vaccinazione è risultata pari al 97,4%. Non sono stati segnalati eventi avversi e i persi al follow-up sono stati 72 (18,2%). 352 familiari eleggibili per lo studio hanno rifiutato la vaccinazione e di questi 48 (13,4%) hanno accettato il follow-up sierologico. In definitiva, la proporzione dei casi secondari nei soggetti suscettibili è risultata sovrapponibile a quella del trial di Sagliocca *et al.* Circa un terzo dei soggetti ha rifiutato la vaccinazione e il motivo principale del rifiuto è stato il timore di eventi avversi.

Revisione sistematica dell'efficacia delle immunoglobuline nella prevenzione dell'epatite A

Partendo da una definizione di revisione, ne sono state esaminati i differenti tipi (editoriale, descrittiva, descrittiva con editoriale, sistematica, Cochrane) e le variabili associate (metodologia clinica, valutazione della qualità, bias, aggiornamento). Scopo del lavoro è stato quello di “identificare, valutare e metanalizzare studi prospettici sull'efficacia e sicurezza delle immunoglobuline vs placebo o nessuna prevenzione per epatite infettiva”. Le ricerche sono state condotte su banche-dati e differenti fonti bibliografiche. Sono stati individuati complessivamente 766 titoli di lavori (in gran parte molto vecchi) e di questi sono stati richiesti 20 che trattavano l'argomento oggetto di studio. Sono poi risultati esclusi 12 (non erano trial randomizzati o semi-randomizzati) e inclusi nella revisione 8 studi, che riportano i risultati di sei trial sui quali è stata eseguita la meta-analisi. Le immunoglobuline in linea generale risultano significativamente più efficaci del placebo o di nessun intervento in tutte le fasce d'età, sia in termini di prevenzione primaria dell'epatite infettiva sia nei contatti di casi indice. Tuttavia emerge dagli studi assenza di metodologia sulla qualità, valutazione incompleta (solo uno studio) sulla variabilità dell'efficacia da lotto a lotto, nessuna evidenza di outcome di sicurezza delle immunoglobuline. Inoltre, nonostante le immunoglobuline siano efficaci nella prevenzione delle infezioni secondarie da HAV, devono essere soppiantate dall'utilizzo del vaccino che è risultato efficace attraverso un trial clinico (Sagliocca *et al. Lancet* 1999) e inoltre conferisce una immunità più lunga di quella conferita dalle immunoglobuline.

Vaccinazione anti-epatite A: protezione assicurata?

La vaccinazione anti-epatite A induce una risposta immune precoce e una elevata quota di sierconversione, compresa tra il 98 % e il 100%. I dati preliminari dello studio sull'offerta attiva del vaccino anti-epatite A nei familiari di casi indice (Mele *et al.*) mostrano una mancata risposta immune nel 2,6% dei vaccinati. I dati SEIEVA del periodo 1996-2000 mostrano come il viaggio recente in aree ad alta endemia risulta il fattore di rischio di maggiore significato. Di recente sono apparse in letteratura due segnalazioni di epatite da HAV in soggetti vaccinati, nei quali l'esposizione all'infezione era riferibile rispettivamente a viaggio in Paese ad alta endemia e consumo di frutti di mare. Negli ultimi mesi sono inoltre stati osservati altri due casi di epatite A che si è manifestata dopo il rientro da un viaggio in Paesi ad alta endemia in soggetti regolarmente vaccinati in precedenza, rispettivamente con vaccino ricombinante e con vaccino liposomiale anti-epatite A.

In un caso è stato possibile verificare la mancata sierconversione su siero del soggetto congelato, mentre per l'altro caso non è stato possibile valutare retrospettivamente la non responsività. Sono attualmente in atto un revisione dei casi di fallimento della protezione riportati in letteratura e indagini su altri soggetti vaccinati.

A seguito di questa osservazione è stato stabilito di aggiungere, sul questionario SEIEVA, una domanda sulla vaccinazione anti-epatite A.

SESSIONE II: EPATITE B

Aggiornamento sull'epatite B

Maria Elena Tosti

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Incidenza

L'epatite acuta B costituisce attualmente circa il 24% dei casi di epatite acuta notificati ogni anno al SEIEVA. A partire dalla fine degli anni '80, l'incidenza dell'epatite acuta B è andata diminuendo, con un trend che è stato più marcato nelle fasce di età tra i 15 e i 24 anni e per i residenti al sud Italia. La vaccinazione anti-epatite B nei neonati e negli adolescenti, resa obbligatoria per legge nel 1991, non ha modificato sostanzialmente questo andamento, ha tuttalpiù contribuito a consolidarlo.

Vaccino anti-epatite B

Nonostante la Legge n. 165 del maggio 1991, ancora oggi vengono notificati casi di epatite B in soggetti che avrebbero dovuto essere vaccinati alla nascita o in età adolescenziale.

Complessivamente, 224 casi di epatite B si sono verificati negli anni dal 1992 al 2001 in soggetti per i quali il vaccino era obbligatorio per legge. Di questi, 20 casi riportavano, sulla scheda epidemiologica, di essere stati vaccinati.

Oltre a questi casi, nello stesso periodo sono stati notificati 697 casi in soggetti che rientrano nei gruppi considerati a rischio dalla legge del 1991 e per i quali la vaccinazione è consigliata: 96 tra gli operatori sanitari e 601 in conviventi di soggetti HBsAg positivi.

Fattori di rischio

Per quanto riguarda i fattori di rischio riportati dai casi di epatite acuta B, i più frequenti sono risultati essere i "rapporti sessuali con più di un partner" e le "altre esposizioni parenterali" (piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere), riportati da oltre il 30% dei casi notificati, e la terapia odontoiatrica (29%); una percentuale non irrilevante (14%) di casi riporta l'esposizione ad intervento chirurgico.

SESSIONE II: EPATITE B

Epatite B nei vaccinati

Luisa Romanò (a), Enea Spada (b)

(a) Istituto di Virologia, Università degli Studi di Milano, Milano

(b) Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I mutanti del determinante comune *a* del gene S del virus dell'epatite B possono essere in grado di determinare "l'escape" della risposta immune indotta dalla vaccinazione anti-epatite B. Abbiamo avuto l'opportunità di valutare il ruolo di queste mutazioni sull'esito della vaccinazione sia nel corso di uno studio di efficacia del vaccino somministrato a neonati di madri HBsAg positive sia nell'ambito dell'attività di sorveglianza del SEIEVA. La sorveglianza prevede infatti che, in casi notificati di epatite acuta B in vaccinati, si proceda all'esecuzione di prelievi di sangue sia nel soggetto infetto che negli eventuali casi indice per la caratterizzazione virologico-molecolare degli isolati.

Per valutare l'efficacia della vaccinazione anti-epatite B, è stato studiato un gruppo di 522 bambini nati nel periodo 1985-1994 da madre HBsAg positiva, che alla nascita avevano ricevuto vaccino e immunoglobuline. A distanza di 5-14 anni dall'immunizzazione, 14 bambini (3,3%) sono risultati positivi per anti-HBc ma negativi sia per HBsAg che per HBV DNA. In aggiunta 3 bambini sono stati riscontrati positivi per anti-HBc, HBsAg e HBV DNA. Nessuno dei complessivi 17 bambini vaccinati che hanno mostrato segni di infezione da HBV ha sviluppato un'epatite acuta sintomatica.

Dei 3 bambini portatori, l'analisi dell'HBV DNA ha rivelato che 2 possedevano un HBsAg *wild type* di sottotipo *ayw*, come le rispettive madri, mentre il terzo presentava una doppia mutazione aminoacidica a livello del determinante *a* del gene S con sostituzione di prolina con glicina rispettivamente al codone 120 (P120S) e 127 (P127S). Questo bambino risultava inoltre HBeAg positivo e positivo per anti-HBs (610 mIU/ml), con livelli di ALT lievemente sopra i valori normali (64 IU/l).

Nel 2001, ci è giunta la segnalazione da parte del Policlinico Universitario di Catania, di un caso di una bambina nata nel 1999 da madre HBsAg positiva e trattata alla nascita con HBIG più vaccino, che risultava HBsAg positiva e anti-HBs positiva. L'analisi della sequenza dell'HBV DNA, ha rivelato una sostituzione G145R nel gene S (determinante *a*) nel campione appartenente alla bambina mentre la madre non presentava alcuna mutazione (*wild type*). È tuttora in corso un'indagine sierologica e molecolare sui familiari della bambina; risultati preliminari hanno permesso di evidenziare la positività per HBsAg dei nonni e di una zia materna, oltre che la presenza di marcatori di pregressa infezione in altri familiari.

Nel corso del 2002 abbiamo invece ricevuto 3 segnalazioni di possibili casi di epatite acuta in soggetti vaccinati. Il primo caso riguarda un paziente in trattamento dialitico vaccinato nel 1999, che dopo controlli eseguiti in seguito ad un episodio di puntura accidentale che lo vedeva coinvolto, è risultato HBsAg positivo e anti-HBs positivo. Il paziente ha sviluppato un'epatite acuta sintomatica, con importante rialzo delle transaminasi. Sono in corso le indagini molecolari.

Un'altra segnalazione ha riguardato un soggetto maschio, tossicodipendente e carcerato, vaccinato nel 1999, che in agosto ha mostrato sintomi di epatite acuta in seguito ai quali è stato ricoverato. Durante il ricovero è stato riscontrato HBsAg +, IgM anti-HBc +, anti-HBs -, anti- δ + e anti-HCV +.

Infine, l'ultima segnalazione riguardava un bambino di 5 anni, vaccinato contro l'epatite B, che in seguito ad un controllo basale dopo una puntura accidentale è stato riscontrato HBsAg/anti-HBs positivo e negativo per gli altri marcatori.

Considerati sia i risultati dello studio di efficacia della vaccinazione sui neonati da madri HBsAg positive che il numero esiguo di segnalazione al SEIEVA di casi di epatite acuta B in vaccinati, si può al momento affermare che la emergenza di "escape mutants" non influenza l'efficacia del programma vaccinale in attuazione in Italia.

SESSIONE II: EPATITE B**Mutazione del gene “S” dell’HBV nei vaccinati.
Stato dell’arte e prospettive del lavoro futuro**

Luisa Romanò

Istituto di Virologia, Università degli Studi di Milano, Milano

La vaccinazione anti-epatite B è universalmente riconosciuta come una delle più efficienti misure di prevenzione dell’infezione da HBV. Numerosi sono i dati riguardanti l’efficacia dei vaccini anti-epatite B; tuttavia negli ultimi anni sono state evidenziate una grande varietà di mutazioni delle proteine virali di HBV tanto da porre dei dubbi sul fatto che i vaccini attualmente disponibili saranno in grado di mantenere la propria efficacia anche nel futuro. Infezioni occasionali di epatite B si possono verificare in soggetti vaccinati, alcune delle quali probabilmente causate da mutanti di HBV. Mutazioni puntiformi all’interno del comune determinante *a* di HBV compreso tra gli aminoacidi 124-147 del gene S, sono state riportate a livello mondiale come possibile causa del fallimento della vaccinazione. Tale regione genomica, formata da due *loop* maggiori e uno minore, è del resto considerata il principale target degli anticorpi neutralizzanti prodotti sia in seguito ad infezione naturale che dopo vaccinazione. La mutazione più comune è la G145R, una mutazione puntiforme che determina la sostituzione di una glicina con una arginina alla posizione aminoacidica 145 del secondo *loop* del determinante *a*; tale mutazione è stata identificata per la prima volta in Italia, in bambini nati da madre HBsAg positiva che alla nascita avevano ricevuto immunoglobuline e vaccino. La mutazione G145R e altre mutazioni meno frequenti all’interno del determinante *a*, sono state identificate in soggetti vaccinati in diversi Paesi quali Singapore, Thailandia, Cina, Giappone, Brasile e Stati Uniti. Sono inoltre state segnalate altre mutazioni a carico dei codoni 120, 123, 124, 126, 127, 129, 133, 142 e 144, sia in combinazione che da sole. Recentemente, a Taiwan sono state identificate diverse mutazioni nel determinante *a* di HBsAg a distanza di oltre 10 anni dall’introduzione della vaccinazione obbligatoria contro l’epatite B, suggerendo l’introduzione nei futuri vaccini sia delle proteine S wild-type che di quelle mutate. Del resto, basandosi sull’assunto che gli attuali vaccini che contengono la proteina S wild-type non sono in grado di fornire cross-protezione contro il mutante G145R, uno studio di modelli matematici della vaccinazione anti-epatite B ha predetto la scomparsa dell’HBV wild-type nell’arco di 200 anni e l’emergenza del mutante G145R come il più comune virus circolante in circa 100 anni. In Italia, studi condotti su bambini nati da madre portatrice che alla nascita hanno ricevuto HBIG e vaccino, hanno mostrato che la profilassi attiva e passiva è in grado di fornire una protezione immediata e duratura e che l’emergenza di mutanti del gene S di HBV è un evento raro e che non rappresenta un problema per l’attuale programma di immunizzazione. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi volti al monitoraggio epidemiologico dei mutanti virali di HBV, alla documentazione della storia naturale e della progressione clinica delle infezioni sostenute da mutanti nonché alla valutazione del rischio di trasmissione a soggetti suscettibili e vaccinati.

SESSIONE II: EPATITE B

Epatiti fulminanti: proposta di uno studio multicentrico

Pietro Amoroso

Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli

L'Insufficienza Epatica Acuta (IEA) è una condizione rara (in Italia 1-2 casi per 1.000.000 abitanti) caratterizzata dal quadro di un grave deficit funzionale d'organo associato ad encefalopatia, in un soggetto senza precedenti di malattia epatica.

Essa è il terminale clinico di una serie eterogenea e vasta di cause, che tuttavia hanno, evidentemente, un peso epidemiologico assai variabile, non solo in senso assoluto, ma anche in funzione dell'area geografica.

In Italia mancano conoscenze sistematiche in materia. Le informazioni disponibili sono ottenibili incrociando i dati di mortalità del SEIEVA con quelli relativi ai trapianti di fegato per tale condizione, questi dati non includono tuttavia i casi sopravvissuti spontaneamente.

In Campania già dal 1997 esiste un programma per il trattamento dell'IEA che centralizza tutti i casi presso l'AO Cotugno e che opera in stretto contatto con i Centri regionali di trapianto epatico. Nell'ambito di questo sistema nell'ultimo quinquennio sono stati osservati 55 casi, che nel 67% presentavano un'eziologia virale (nelle quasi totalità il virus dell'epatite B che in assoluto costituisce la causa più frequente) e nel 33% un'eziologia non virale (criptogenetica 8 casi, farmaci 3 casi, Wilson 2 casi, steatosi acuta della gravidanza 2 casi, Amanita Ph. 1 caso, alcool 1 caso, aneurisma dissecante dell'aorta 1 caso). Nelle forme virali prevale nettamente il sesso maschile, mentre nelle forme non virali, principalmente quelle criptogenetiche e da farmaci, il sesso femminile è nettamente più rappresentato.

L'andamento nel tempo sembra indicare un cambiamento della realtà epidemiologica, coerente con quello osservato in altri Paesi dell'area occidentale, che vede decrescere progressivamente i casi dovuti all'HBV (36% nel 2002), attualmente appannaggio in prevalenza dei tossicodipendenti e degli extracomunitari, e crescere per converso il peso assoluto e percentuale delle forme da farmaci (20%) e criptogenetiche (14%).

Il trattamento intensivo ha consentito la sopravvivenza spontanea in circa 1/3 dei pazienti; l'indicazione al trapianto di fegato è stata posta in 25 casi e l'OLT effettuato in 23 soggetti, con un tempo di attesa dell'organo, che ha comportato il decesso di 2 pazienti, ma che si è andato progressivamente riducendo (in media circa 30 ore attualmente) e una sopravvivenza post-OLT che si colloca sul 65% dei casi (15/23), mentre la mortalità complessiva (inclusa quella post-trapianto) è stata del 38%.

Si propone di creare un sistema di sorveglianza e di studio dell'IEA, che coinvolga le Strutture deputate al trattamento di tale condizione e i Centri di trapianto epatico.

SESSIONE II: EPATITE B

Discussione

Elisabetta Franco

Istituto di Igiene, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

La sessione dedicata all'epatite B, partendo da un puntuale aggiornamento dei dati ricavabili dal SEIEVA, ha considerato fondamentalmente tre aspetti.

1. il rischio residuo da trasfusione;
2. il rapporto tra vaccino e infezioni da HBV, con particolare riguardo all'insorgenza di mutanti;
3. la correlazione fra infezioni da virus epatitici e Insufficienza Epatica Cronica.

I dati del SEIEVA mostrano che attualmente l'epatite B acuta rappresenta circa il 24% dei casi notificati, con un'incidenza in progressivo calo (1/100.000 nel 2001), soprattutto nella fascia di età 15-24 anni, che attualmente non è più quella che presenta il maggior rischio di infezione. I principali fattori di rischio rimangono esposizione parenterale e tossicodipendenza.

Rischio residuo da trasfusione

La trasfusione, nonostante il sempre maggiore affinamento delle procedure diagnostiche, rimane un fattore di rischio e si stima che 10-14 sacche per milione possano essere infettanti. I dati SEIEVA indicano che il 2,7% delle 3604 epatiti virali acute da HBV notificate nel periodo 1997-2001 riportava fra i fattori di rischio la trasfusione, nello 0,6% dei casi come singolo fattore. È ovvio che la trasfusione sarà stata responsabile dell'infezione solo in alcuni di questi casi, ma questo dato sottolinea la necessità di migliorare ulteriormente la sensibilità dei test di screening.

Rapporto tra vaccino e infezioni da HBV

Il notevole incremento dell'utilizzo del vaccino anti-HBV nella popolazione fa emergere il problema delle infezioni nei soggetti vaccinati, legate ad una non corretta esecuzione dell'immunoprofilassi, ad un fallimento primario del vaccino o all'emergenza di ceppi mutanti. Considerando che, quanto più si vaccina, tanto più aumentano in proporzione i casi nei vaccinati, è necessario attuare una sorveglianza epidemiologica e compiere indagini ad hoc in tutti i casi segnalati.

Dai dati del SEIEVA risulta che negli anni 1992-2001 sono state notificate 224 epatiti acute da HBV in soggetti (bambini e soprattutto adolescenti) che avrebbero dovuto essere vaccinati per legge e 697 in gruppi a rischio (conviventi di portatori e personale sanitario), per i quali la Legge 165/1991 ha ribadito il diritto all'offerta attiva e gratuita della profilassi, che era stato riconosciuto fin dalla metà degli anni '80. Sebbene sia probabile che la maggior parte delle infezioni negli operatori sanitari non sia dovuta ad esposizione professionale (ad es. lo specifico sistema di sorveglianza SIROH-Epinet, che raccoglie i dati da 38 centri italiani, non ha segnalato infezioni da HBV), esse avrebbero comunque potuto essere prevenute in questa categoria, che presenta tuttora alcune resistenze all'immunizzazione. È necessario che le stesse Direzioni Sanitarie siano maggiormente informate e formate in modo che possano attuare interventi efficaci, anche sulla base di quanto disposto dalla legge 626/92.

In una strategia che tende all'eliminazione dell'infezione da HBV, occorre indagare in tutti i possibili casi di epatite acuta B in vaccinati e contemporaneamente mantenere l'attenzione sul corretto utilizzo del vaccino. In quest'ottica sarebbe opportuno valutare la situazione sierologica in campioni rappresentativi di bambini vaccinati alla nascita nel periodo 1991-92 per rendersi conto del livello di protezione conferito dal vaccino nel primo anno di vita prima che, con l'anno in corso, si saldi la fascia degli immunizzati (alla nascita o a 12 anni) e si sospenda la vaccinazione dell'adolescente.

Il SEIEVA, nello stesso periodo 1992-2001, ha ricevuto 180 notifiche di epatite acuta B in vaccinati, anche se la documentazione di una profilassi correttamente eseguita era presente solo per il 20% di essi. In due casi studiati (un figlio di madre portatrice e un dializzato responder al vaccino) è stata rilevata un'infezione da virus mutante.

Nel mondo sono state identificate numerose mutazioni a livello del gene s (100-160/168) che possono essere rilevanti in relazione all'attuazione della profilassi immunitaria e potrebbero con il tempo sostituirsi al virus selvaggio. I mutanti emergono soprattutto in casi di postesposizione; e occorre tenere conto che alcuni di essi possono non essere identificati da singoli anticorpi monoclonali, perciò particolare attenzione va anche alla scelta dei test da utilizzare nelle procedure di screening.

In Italia non sembra che per il momento l'emergenza di mutanti possa rappresentare un problema di sanità pubblica anche se mancano dati sulla prevalenza di varianti nella popolazione. Un ampio studio su 522 bambini figli di madre portatrice (un gruppo ad elevato rischio di infezione potenzialmente prevenibile con la profilassi postesposizione), con un follow-up di 5-14 anni, ha rilevato 17 casi di infezione da HBV (di cui 3 diventati portatori cronici del virus), ma in un solo soggetto è stato identificato un virus mutante con la contemporanea presenza di anti-HBs. Il maggior rischio di mutazioni successive all'utilizzo della profilassi passiva-attiva deve comunque essere valutato al momento di decidere la somministrazione di IgG specifiche.

Correlazione fra infezioni da virus epatitici e insufficienza epatica cronica

L'ultimo aspetto trattato ha riguardato il rapporto fra infezioni da virus epatitici e Insufficienza Epatica Acuta (IEA). L'incidenza annua di IEA in Italia è di 1-2 casi per milione e l'HBV è l'agente virale principale, riconosciuto come causa in circa la metà dei trapianti epatici per IEA.

La gravità della patologia e il suo costo sociale e sanitario imporrebbero un sorveglianza basata su un'ampia rete di centri clinici e trapiantologici per ottenere maggiori dati sulla storia naturale e i fattori prognostici.

La sessione si è conclusa con la consueta proposta di variazioni della scheda SEIEVA dettate dai dati demografici, epidemiologici e clinici attuali. È stato deciso di aggiungere nella nuova scheda il dato della cittadinanza e l'informazione sulla vaccinazione anti-epatite A, mentre verrà eliminata la domanda sulla visita ginecologica.

SESSIONE III: EPATITE NonA-NonB

Aggiornamento sull'epatite NonA-NonB

Maria Elena Tosti

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Incidenza

L'epatite NonA-NonB costituisce attualmente il 10% dei casi di epatite acuta notificati al SEIEVA.

L'incidenza di questo tipo di epatite ha mostrato un trend in diminuzione che può essere in parte attribuibile alla campagna di prevenzione iniziata in era post AIDS che ha influito sulla diffusione di tutti i virus a trasmissione parenterale. La diminuzione osservata è stata più marcata nelle fasce di età tra i 15 e i 24 anni e per i residenti al sud Italia.

Epatite C

Tra i casi di epatite NonA-NonB notificati, una quota presentano positività per anti-HCV. Dal 1992, anno in cui è stato introdotto il test ELISA di terza generazione per lo screening del sangue, la percentuale di soggetti positiva per anti-HCV è rimasta stabile intorno al 70%.

Fattori di rischio. Il fattore più frequentemente riportato dai casi di epatite NonA-NonB, anti-HCV positivi, è la tossicodipendenza (33% dei casi). Frequenze superiori al 20% hanno altri fattori di rischio quali le esposizioni parenterali e sessuale, la terapia odontoiatrica e gli interventi chirurgici. Per quanto riguarda le diverse classi di età, nella fascia 0-14 anni il fattore di rischio predominante è l'intervento chirurgico riportato dal 50% dei casi (4/8), mentre nelle altre fasce la maggiore fonte di esposizione è la tossicodipendenza.

Epatite NonA-NonC

Dal 1992 in poi, tra i casi di epatite NonA-NonB notificati al SEIEVA, circa il 30% risultano negativi anche alla ricerca dell'anti-HCV.

Fattori di rischio. Il fattore più frequentemente riportato dai casi di epatite NonA-NonC è l'uso di farmaci riportato dal 36% dei soggetti; percentuali superiori al 20% hanno anche fattori di rischio quali il trattamento odontoiatrico e altre esposizioni parenterali.

SESSIONE III: EPATITE NonA-NonB

Infezione acuta da HCV: il punto sullo studio multicentrico (aspetti clinico-virologici)

Enea Spada (a) per il Gruppo di Studio italiano sull'Epatite Acuta C (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Gli altri membri del gruppo sono elencati alla fine della relazione*

Introduzione

L'infezione da HCV è caratterizzata da un elevatissimo tasso di progressione verso la cronicizzazione, che a seconda dei vari studi varia dal 50% al 90%. I fattori e i meccanismi responsabili di tale evoluzione non sono ancora ben noti. In particolare non è ancora chiaro il ruolo che, nel determinismo dell'infezione persistente, svolgono i fattori virali e quelli dell'ospite, la loro rispettiva importanza e le correlazioni tra di essi.

In mancanza di un modello animale appropriato, la comparazione prospettica di pazienti con epatite acuta C che risolvono spontaneamente l'infezione con quelli che invece progrediscono verso la cronicizzazione offre l'opportunità unica di identificare i meccanismi che determinano il controllo del virus e i fattori che influenzano l'esito dell'infezione.

Qui presentiamo i risultati preliminari di uno studio prospettico su pazienti con epatite acuta C seguiti dall'esordio dell'infezione. Lo scopo dello studio è di determinare il ruolo dei fattori dell'ospite, particolarmente la risposta immunitaria e i determinanti immunogenetici che la influenzano, nell'evoluzione dell'infezione acuta da HCV e analizzare la loro correlazione con i fattori virali.

Disegno dello studio

Studio prospettico di coorte in soggetti con epatite acuta C seguiti in follow-up dall'esordio dell'infezione per almeno 12 mesi se non trattati con antivirali o per almeno 6 mesi se successivamente entrati in terapia. La determinazione dei parametri clinici virologici e immunologici è stata effettuata ai mesi 0, 1, 3, 6, 12 e, se disponibili, 16, 20 e 24.

Popolazione in studio

75 pazienti con epatite acuta C, comprendenti: casi diagnosticati presso centri clinici; IUVD afferenti ai SERT seguiti in follow-up per il rilevamento dell'infezione; operatori sanitari con esposizione accidentale; neonati di madri infette da HCV. **Criteri di inclusione**

ALT > 10 volte v.n.; sierocconversione anti-HCV o positività alla diagnosi e un test negativo nei 12 mesi precedenti; test HCV RNA + almeno al 1° prelievo; esordio improvviso di sintomi di epatite acuta.

Criteri di esclusione

Altre cause di epatite acuta (alcol, autoimmunità, farmaci, tossine, altri virus epatotropi); disturbi immunologici concomitanti; coinfezione da HIV.

Indagini di laboratorio

Saggi virologici: Anti-HCV, HCV RNA, viremia, genotipo, quasispecie.

Saggi immunogenetici: Tipizzazione HLA (alplotipi classe I e II); analisi dei polimorfismi dei geni delle citochine (IL-2, IFN- γ).

Saggi immunologici: Risposta umorale anti-HVR1; risposta cellulare T HCV-specifica (ELISPOT-gamma); risposta proliferativa CD4+ e CD8+ HCV-specifica nelle PBMC.

Analisi statistica

Mann-Withney; χ^2 ; regressione logistica multipla.

Risultati

L'analisi è stata condotta preliminarmente su 35 pazienti con follow-up di almeno 6 mesi (mediana 13; range 6-29). 10/35 hanno normalizzato le ALT e negativizzato l'HCV RNA entro 6 mesi dall'esordio mantenendo tale status fino alla fine del follow-up, e con almeno 2 successivi risultati HCV RNA negativi dopo il 1° test negativo. In 6 pazienti le ALT si sono normalizzate e l'HCV RNA si è negativizzato entro 3 mesi dall'esordio. In 3 pazienti l'HCV RNA divenne negativo entro 3 mesi mentre le ALT normalizzarono entro 6 mesi. In 1 paziente le ALT divennero normali entro 3 mesi e l'HCV RNA negativo entro 6 mesi; 9/10 pazienti hanno eliminato il virus e 7/10 hanno normalizzato le ALT entro 3 mesi dall'esordio; 18/25 pazienti con evoluzione cronica hanno ALT elevate e HCV RNA positivo per tutta la durata del follow-up; 4/25 hanno normalizzato le ALT durante il follow-up ma con HCV RNA costantemente positivo. 2/25 hanno negativizzato l'HCV RNA entro 6 mesi ma hanno avuto ALT persistentemente elevate durante il follow-up.

Per quanto riguarda la correlazione tra esito dell'infezione e caratteristiche cliniche dei pazienti, l'analisi univariata non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti che avevano risolto l'infezione e quelli che avevano cronicizzato, per quanto riguardava fonte del reclutamento, modalità di trasmissione, distribuzione dei genotipi, presenza di sintomi e livelli di viremia all'esordio della malattia. I pazienti con epatite acuta C a risoluzione spontanea sembravano essere un po' più anziani (età media 40 vs 28 anni; $p = 0,079$) e avere livelli mediani massimi di ALT all'esordio più elevati (1201 vs 817 U/l; $p = 0,068$), sebbene queste differenze non siano risultate statisticamente significative. Le femmine tendevano a risolvere l'infezione in una proporzione significativamente maggiore rispetto agli uomini (5/8 vs 5/27; $p = 0,015$) e i pazienti con risoluzione spontanea dell'infezione avevano un picco mediano di bilirubina all'esordio significativamente più alto (7,66 vs 3,60 mg/dl; $p = 0,019$). L'analisi multivariata, includendo nel modello età, sesso, livelli di ALT e bilirubina all'esordio, mostrava che il solo fattore indipendentemente associato alla risoluzione dell'infezione era il sesso femminile (OR=10,8; IC: 1,27-91,4).

Considerazioni

Uno dei bias più frequenti negli studi sulla storia naturali dell'epatite acuta C consiste nel misclassificare come epatiti acute riacutizzazioni di forme croniche; gli stringenti criteri di inclusione di questo studio hanno minimizzato tale il rischio.

La percentuale di risoluzione del 28% è in accordo con i dati di altri studi condotti su pazienti con epatite acuta C sintomatica (fino a oltre il 50%).

In 3 pazienti che hanno cronicizzato e in 2 pazienti che hanno risolto l'infezione il follow-up era limitato a 6 mesi (gli ultimi 2 con HCV RNA negativo e ALT normali entro pochi giorni dall'esordio e poi fino alla fine del follow-up). È stato riportato che l'infezione può riattivare

anche dopo lunghi periodi con ALT normali e HCV RNA negativo e al contrario sono stati riportati casi di risoluzione anche tardivamente nel decorso dell'infezione. Perciò una conclusione definitiva sull'esito dell'infezione non può trarsi definitivamente per questi pazienti con follow-up inferiore a 12 mesi.

Lo status HCV RNA dopo 3 mesi dall'esordio potrebbe essere un buon predittore dell'esito dell'infezione, e potrebbe essere usato come criterio per la scelta del momento più opportuno per iniziare la terapia

L'influenza positiva del sesso femminile sulla tendenza alla risoluzione dell'infezione è stata già riportata da alcuni autori. Lo status ormonale femminile potrebbe influire positivamente in qualche modo sulla risposta immunitaria antivirale.

Gruppo di Studio italiano sull'Epatite Acuta C

E Spada, A Mele, L Ferrigno (Istituto Superiore di Sanità, Roma); A Berton, L Ruggeri R Cortese, A Nicosia, A Folgori (IRBM P Angeletti, Pomezia, Roma); A R Garbuglia, N Petrosillo, P Scognamiglio (Istituto Nazionale di Malattie Infettive L Spallanzani, Roma), MP Perrone, G Girelli, L Laurenti (Departmento di Biotecnologia cellulare ed Ematologia, Università "La Sapienza", Roma) P Del Porto, E Piccolella C Scottà (Dipartimento di Biologia cellulare e dello Sviluppo, Università "La Sapienza", Roma); Mario Umberto Mondelli (Dipartimento di Malattie Infettive, Policlinico San Matteo, Università di Pavia); G Taliani (Istituto di Malattie Infettive, Università di Firenze); P Amoroso, S Buonocore (Ospedale Compagnia Monaldi-Cotugno, Divisione di Malattie Infettive, Napoli); F Meneghetti (Ospedale di Padova, U O Malattie Infettive e Tropicali); T Stroffolini (Ospedale San Giacomo, Unità di Epatologia, Roma); G Maio (Ospedale A Rummo, U O Malattie Infettive, Benevento); R Francavilla (U O Malattie Infettive, Ospedale di Bisceglie); P Chiriaco (Ospedale A Perrino, U O Malattie Infettive, Brindisi); U Baldi (Ospedale Umberto I, U O Malattie Infettive, Nocera Inferiore); P Bellissima (Ospedale Gravina, UO Malattie Infettive, Caltagirone,); L Cosco, T Ferraro (Ospedale Pugliese Ciaccio, Divisione di Malattie Infettive, Catanzaro); N Petrosillo, P Scognamiglio (Istituti Nazionale Malattie Infettive, Lazzaro Spallanzani, Roma); V Mellace; F Montesano (SerT di Soverato, ASL 7); G Audino (SerT ASL 7, Catanzaro); C De Stefano, M Giustra (Dipartimento delle Dipendenze ASL 11, Reggio Calabria); A Caterini (Divisione di Malattie Infettive, Ospedale di Viterbo); V Guadagnino (Istituto di Malattie Infettive, Università di Catanzaro); M Cuccia (Servizio di Epidemiologia e Prevenzione, AUSL 3, Catania); O Zuccaro, AL Grandinetti (Istituto di Igiene, Università di "Tor Vergata", Roma).

SESSIONE III: EPATITE NonA-NonB

The dynamic of T Lymphocyte response during acute HCV infection

Alessandra Berton (a), Paola Del Porto (b), Lionello Ruggeri (a), Monica Pezzanera (a), Alessandra Vitelli (a), Enza Piccolella (b), Alfredo Nicosia (a), Riccardo Cortese (a), Antonella Folgori (a) per il Gruppo di Studio italiano sull'Epatite Acuta C (c)

(a) Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare "P. Angeletti", Pomezia, Roma

(b) Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

(c) Gli altri membri del gruppo sono elencati alla fine della relazione

Few reports provide experimental evidence that HCV infection elicits neutralizing antibodies, however these antibodies are not sufficient to eradicate the virus and most individuals still develop chronic infection. In contrast, recent reports support the notion that CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTL) and CD4⁺ T helper cell immunity plays an essential role in limiting HCV acute infection. However, most of these data and in particular those related to cytotoxic T cell responses have been hampered by the paucity of patient cohorts and were generated from cross-sectional studies where most patients were selected for a particular haplotype and tested for their reactivity to a small set of previously mapped epitopes. In fact, a comprehensive analysis of CD4 and CD8 T cell response during the primary HCV infection and without bias due to the *in vitro* culture conditions or the patient's HLA alleles is still missing on a large cohort of subjects. Thus, a statistically significant correlation between the type of immune response and the disease outcome could not be established, yet.

To address this issue, we have examined the cellular immune responses from acute phase and throughout the course of infection in HCV infected patients. For each patient, HLA haplotype and virus genotype was determined and viral load was assessed from the onset of the disease and during the follow-up. Antigen-specific T cells were evaluated ex-vivo, by a very sensitive Interferon-gamma ELISpot assay, using a panel of overlapping synthetic peptides spanning more than 75% of the HCV polyprotein. In addition the phenotype of the Ag specific IFN- γ producing cells was determined by intracellular cytokine staining and flow cytometry. The same approach has been used to quantitatively analyse the HCV specific T cell responses in a large cohort of chronic HCV patients.

The results of this study can be summarized as follows:

In chronic patients a quantitative T cell response is rarely detected and it is focused on few epitopes.

Acute HCV infection causes measurable cell mediated immunity (CMI) in the large majority of the patients.

Most of acute/chronic patients turn off CMI within few months from the infection.

Strong and multi-specific T cell responses at early times after infection lead to rapid disease resolution.

In conclusion, our prospective study on acutely infected subjects provides insight into the kinetics, vigor and quality of the immune response to HCV infection. These data will be helpful to identify multiple virological and immunological parameters that are likely determinants of viral clearance and persistence.

Gruppo di Studio italiano sull'Epatite Acuta C

E Spada, A Mele, L Ferrigno (Istituto Superiore di Sanità, Roma); A Berton, L Ruggeri R Cortese, A Nicosia, A Folgori (IRBM P Angeletti, Pomezia, Roma); AR Garbuglia, N Petrosillo, P Scognamiglio (Istituto Nazionale di Malattie Infettive L Spallanzani, Roma), MP Perrone, G Girelli, L Laurenti (Dipartimento di Biotecnologia cellulare ed Ematologia, Università “La Sapienza”, Roma), P Del Porto, E Piccolella, C Scottà (Dipartimento di Biologia cellulare e dello Sviluppo, Università “La Sapienza”, Roma); Mario Umberto Mondelli (Dipartimento di Malattie Infettive, Policlinico San Matteo, Università di Pavia); G Taliani (Istituto di Malattie Infettive, Università di Firenze); P Amoroso, S Buonocore (Ospedale Compagnia Monaldi-Cotugno, Divisione di Malattie Infettive, Napoli); F Meneghetti (Ospedale di Padova, U O Malattie Infettive e Tropicali); T Stroffolini (Ospedale San Giacomo, Unità di Epatologia, Roma); G Maio (Ospedale A Rummo, UO Malattie Infettive, Benevento); R Francavilla (UO Malattie Infettive, Ospedale di Bisceglie); P Chiriaco (Ospedale A Perrino, UO Malattie Infettive, Brindisi); U Baldi (Ospedale Umberto I, UO Malattie Infettive, Nocera Inferiore); P Bellissima (Ospedale Gravina, UO Malattie Infettive, Caltagirone.); L Cosco, T Ferraro (Ospedale Pugliese Ciaccio, Divisione di Malattie Infettive, Catanzaro); N Petrosillo, P Scognamiglio (Istituto Nazionale Malattie Infettive, Lazzaro Spallanzani, Roma); V Mellace; F Montesano (SerT di Soverato, ASL 7); G Audino (SerT ASL 7, Catanzaro); C De Stefano, M Giustra (Dipartimento delle Dipendenze ASL 11, Reggio Calabria); A Caterini (Divisione di Malattie Infettive, Ospedale di Viterbo); V Guadagnino (Istituto di Malattie Infettive, Università di Catanzaro); M Cuccia (Servizio di Epidemiologia e Prevenzione, AUSL 3, Catania); O Zuccaro, AL Grandinetti (Istituto di Igiene, Università di “Tor Vergata”, Roma).

SESSIONE III: EPATITE NonA-NonB

Infezione da HCV negli uremici cronici: proposta di uno studio

Salvatore Buonocore, Pietro Amoroso
Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli

L'infezione da virus dell'epatite C è un evento frequente e una causa importante di morbilità e mortalità nei soggetti con uremia cronica (UC) trattati sia con la dialisi che con il trapianto. Dall'analisi della Letteratura sull'argomento, non priva di dati controversi, emergono alcuni aspetti sui quali concordano la maggior parte dei lavori:

- 1) il trapianto renale, vantaggioso nelle fasi precoci di una concomitante malattia epatica, effettuato in soggetti con epatopatia avanzata (fibrosi 3-4/4) comporta una sopravvivenza ridotta rispetto al mantenimento in dialisi, poiché l'immunosoppressione tende ad indurre un'accelerazione nell'evoluzione verso la cirrosi e/o le sue complicazioni;
- 2) anche negli uremici non trapiantati, la progressione verso la cirrosi risulta più veloce rispetto al decorso della malattia nella popolazione generale;
- 3) negli uremici dializzati è di frequente riscontro una dissociazione tra l'attività necro-infiammatoria dell'epatopatia, che è solitamente modesta, e l'entità della fibrosi, che è generalmente estesa, tanto che in diverse "consensus" la biopsia epatica è ritenuta uno step obbligatorio nella valutazione pre-trapianto renale dei pazienti.

Tutti questi punti sono comunque bisognosi di ulteriori valutazioni. A questo fine, nell'ambito di una recente revisione di circa 150 UR con infezione da HCV candidabili al trapianto renale, abbiamo selezionato un gruppo di 36 pazienti che rispondesse ai seguenti requisiti: a) durata certa dell'infezione ricavata o dall'epoca della sieroconversione anti HCV o, antecedentemente al 91, dall'epoca di insorgenza di una epatite acuta NonA-NonB o di prima comparsa di transaminasi alterate; b) l'effettuazione di una biopsia epatica negli ultimi 12 mesi.

Tutti i pazienti sono stati valutati sul piano bioumorale (analisi standard), virologico (genotipo, se replicanti, e carica virale) e istologico (*grading* HAI e *staging* fibrosi secondo METAVIR). I risultati osservati confermano la scarsa attività bioumorale che generalmente caratterizza la malattia (90% dei casi con transaminasi stabilmente nella norma) e non sembrano evidenziare una accelerazione dell'attività di fibrogenesi, giacché in nessun paziente, anche in quelli con storia d'infezione superiore ai 10 anni, è stata rilevata fibrosi > di 2/4.

Questi risultati, sebbene preliminari e relativi ad una casistica non ampia, sembrano delineare uno scenario di storia naturale dell'infezione da HCV diverso da quello riportato dalla maggior parte dei lavori, peraltro su casistiche di altre aree geografiche, e sollecitano l'allargamento dello studio ad altri Centri italiani.

SESSIONE III: EPATITE NonA-NonB

Epatite da farmaci: uno studio epidemiologico sull'epatotossicità dei FANS

Giuseppe Traversa (a), Clara Bianchi (a), Iosies Abraha (b), Roberto Da Cas (a), Mauro Venegoni (c)
(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(b) *Servizio II Programmazione Socio-Sanitaria dell'Assistenza di Base e/O Ospedaliera e Osservatorio Epidemiologico, Regione Umbria, Perugia*
(c) *Gruppo di farmacovigilanza della Lombardia, Milano*

Introduzione

Il 18 marzo 2002 la *National Agency for Medicines* (NAM) finlandese ha deciso di sospendere la commercializzazione della nimesulide, sulla base dell'osservazione di un'alta frequenza di eventi avversi di tipo epatotossico. In considerazione del fatto che l'Italia rappresenta il Paese nel quale per prima è stata commercializzata la nimesulide, e che i livelli d'uso sono i più elevati a livello internazionale, si è deciso di approfondire la valutazione del rischio epatotossico associato dei diversi farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Obiettivi dello studio

Obiettivi specifici dello studio sono: stimare l'aumento di rischio associato all'uso di FANS e confrontare l'epatotossicità acuta associata all'uso dei diversi FANS.

Disegno dello studio

Studio di coorte condotto all'interno della popolazione dell'Umbria (837.000 abitanti)

Definizione della coorte

A partire dall'anagrafe degli assistibili della regione Umbria è stata individuata, tramite record linkage con l'archivio delle prescrizioni, la coorte di soggetti che nel periodo 1/1/1997 – 31/12/2001 hanno ricevuto almeno una prescrizione di FANS a carico del SSN. Ogni utilizzatore di FANS è entrato in studio a partire dalla prima prescrizione ed è rimasto in osservazione fino al verificarsi del primo di questi eventi: ospedalizzazione per epatite; completamento di 12 mesi successivi la prescrizione di un FANS; decesso; fine dello studio (31/12/2001).

Definizione dell'esposizione

I soggetti sono stati caratterizzati in base all'esposizione a FANS definita come "corrente" (durata della prescrizione più 2 settimane); "recente" (90 giorni successivi la fine del periodo corrente) e "non uso" (giorni successivi la fine del periodo recente fino al completamento dei 12 mesi). Nel caso di prescrizioni concomitanti di FANS differenti l'esposizione è stata definita "mix".

Eventi in studio e analisi dei dati

L'evento di interesse è rappresentato dall'ospedalizzazione per epatopatia acuta non infettiva (ICD-9: 573.3, 570, 576.8, 573.8 e 573.9), identificata all'interno dell'archivio regionale delle dimissioni ospedaliere. Sono state considerate tutte le diagnosi segnalate, sia principali che secondarie. Successivamente, mediante scheda di rilevazione, sono state riviste le cartelle cliniche al fine di acquisire l'anamnesi clinica e farmacologia e tutti i dati necessari a confermare la qualità della diagnosi e ad identificare la data di insorgenza dei sintomi che hanno indotto all'ospedalizzazione. Sono stati esclusi i soggetti ospedalizzati che, sulla base della revisione della cartella clinica, risultano avere una diagnosi di epatite virale, o una precedente diagnosi di epatite cronica, o una diagnosi concomitante di tumore. Il disegno dello studio prevede il controllo di fattori confondenti quali: età e sesso; altre prescrizioni concomitanti di farmaci diversi dai FANS; ricoveri precedenti (si prevede di recuperare le informazioni su eventuali precedenti episodi di ricovero).

Risultati

I dati sono in corso di elaborazione.

SESSIONE III: EPATITE NonA-NonB

Discussione

Rosa Cristina Coppola
Istituto di Igiene, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari

Le epatiti acute NonA-NonB rappresentano il 10,3% delle epatiti virali acute segnalate al SEIEVA. Il trend di incidenza dagli anni 1985 al 2001 è in netta diminuzione: 0,4/100.000 fino a 14 anni e 1/100.000, sia al Nord che al Sud, al di sopra di 14 anni.

Il 75% delle epatiti NonA-NonB notificate al SEIEVA dal 1992 sono risultate anti-HCV positive: in questi casi, il principale fattore di rischio identificato è stato la tossicodipendenza, riscontrata nel 33,2%, mentre altre esposizioni parenterali sono state riportate nel 27,6%, interventi chirurgici nel 21% e più di 1 partner sessuale nel 25% dei casi. Il 4% dei casi anti-HCV positivi riportava trasfusioni (l'1% riportava la trasfusione come unico fattore di rischio e i restanti casi la trasfusione associata ad altri fattori di rischio).

Nei casi di epatiti acute NonA-NonB anti-HCV negativi, l'uso di farmaci era riportato nel 40%, esposizioni parenterali nel 20%, interventi chirurgici nel 10% e trasfusioni nell'1,5%.

Uno studio prospettico mirato ad identificare fattori dell'ospite condizionanti l'evoluzione dell'infezione HCV verso la guarigione o verso la cronicizzazione hanno evidenziato una guarigione più frequente nelle donne e nei soggetti con bilirubinemia molto elevata all'esordio clinico. La clearance dell'HCV-RNA a 3 mesi dall'inizio della malattia potrebbe essere un fattore prognostico favorevole.

È stata inoltre studiata la risposta cellulo-mediata durante l'infezione acuta da HCV. La determinazione della risposta cellulo-mediata utilizzando il test "Elispot", basato su un pannello di peptici sintetici non diversi da quelli prodotti fisiologicamente, ha segnalato una risposta spiccata e persistente nei pazienti che evolvono verso la guarigione rispetto a quelli che cronicizzano.

La storia naturale dell'infezione HCV nei pazienti uremici cronici è stata oggetto di uno studio che richiede l'allargamento ad altri centri italiani. I risultati hanno evidenziato la scarsa attività bioumorale che caratterizza lo scenario clinico di questi pazienti, e non segnala alcuna accelerazione dell'attività di fibrogenesi diversa da quanto riscontrato nella popolazione generale.

L'epatotossicità da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è stata oggetto di un'indagine epidemiologica condotta su l'intera popolazione umbra (837.000 abitanti). L'opportunità dello studio è scaturita dalle recenti disposizioni finlandesi per la sospensione della commercializzazione della nimesulide, a causa dell'elevata frequenza di epatotossicità, e gli elevati livelli d'uso del farmaco in Italia. I risultati preliminari indicano un rischio relativo di epatotossicità correlata all'assunzione di FANS pari a 1,7 (1,30-2,06) e un rischio ancora superiore (2,6) per l'assunzione di più FANS nel periodo osservato.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, settembre 2003 (n. 3) 3° Suppl.