

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica
Sede di Igiene

L'evoluzione epidemiologica delle epatiti virali

Vincenzo Baldo
Tatjana Baldovin
Renzo Trivello

Rovigo, 1 Dicembre 2006



Scaletta intervento

- Epidemiologia HBV
- Epidemiologia HCV
- Conclusioni



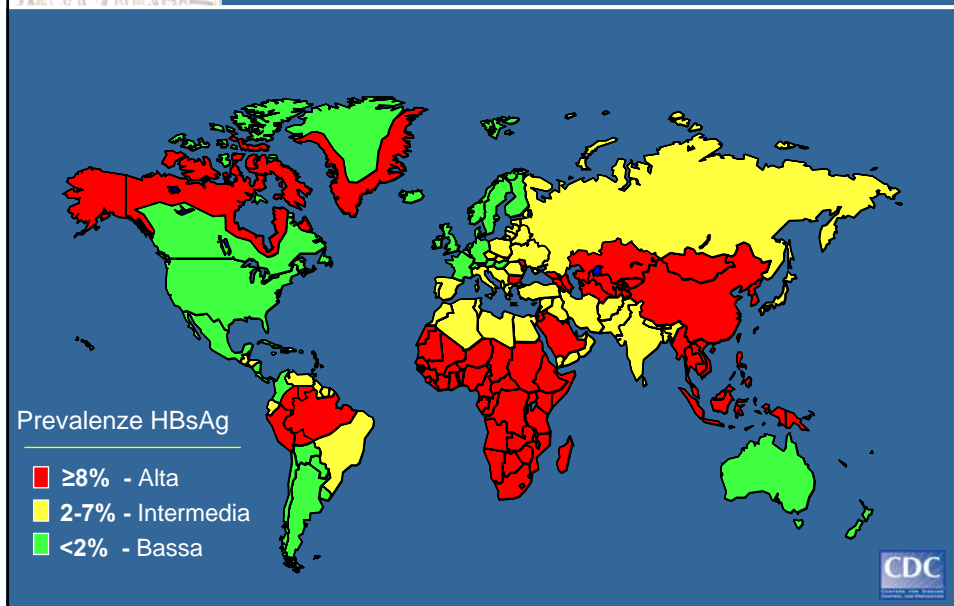
L'epatite B

- Rappresenta una problematica ancora importante a livello mondiale:
 - OMS stima 2 miliardi di persone che sono state infettate (1/3 della popolazione mondiale);
 - 350 milioni sono cronicamente affetti (6% della popolazione);
 - il 15-20% ha un elevato rischio di sviluppare la malattia;
 - 1 milione di morti/anno per sequele HBV correlate.

Kane 1996; Zuckermann 2000



Distribuzione dell'infezione cronica da HBV





Prevalenza di infezione cronica da HBV e modelli epidemiologici

- ❑ **Alta ($\geq 8\%$; anti-HBc 70-90%)**
 - 45% della popolazione mondiale (vive in queste zone)
 - il rischio di infezione durante la vita è $>60\%$
 - infezioni nella prima infanzia sono molto comuni

- ❑ **Intermedia (2-7%; anti-HBc 20-55%)**
 - 43% della popolazione mondiale
 - il rischio di infezione durante la vita è 20%-60%
 - infezioni a tutte le età

- ❑ **Bassa ($<2\%$; anti-HBc $<20\%$)**
 - 12% della popolazione mondiale
 - il rischio di infezione durante la vita è $<20\%$
 - le infezioni prevalentemente in gruppi a rischio



Nei Paesi industrializzati

- ❑ Il peso dell'HBV si è progressivamente ridotto
 - incremento degli standard igienico-sanitari;
 - introduzione delle misure preventive;
 - incremento degli screening per i donatori;
 - implementazione degli specifici programmi vaccinali

Simons 2004



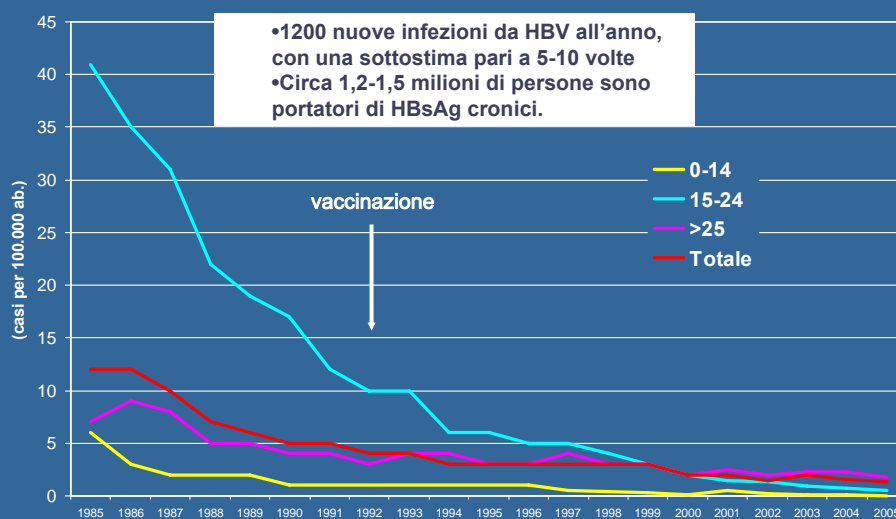
La vaccinazione

- ❑ Rappresenta la miglior misura per ridurre l'impatto dell'HBV
- ❑ Fino al 2005
168 nazioni hanno incrementato i programmi vaccinali contro l'HBV
- ❑ In Italia:
 - dal 1983 vaccinazione di specifici gruppi a rischio
 - dal 1991 vaccinazione dei neonati e dei 12enni
 - con un raggiungimento del 95% circa di copertura vaccinale.
 - Il 25% della popolazione è stato così vaccinato (15 milioni di persone)

Mele 2002



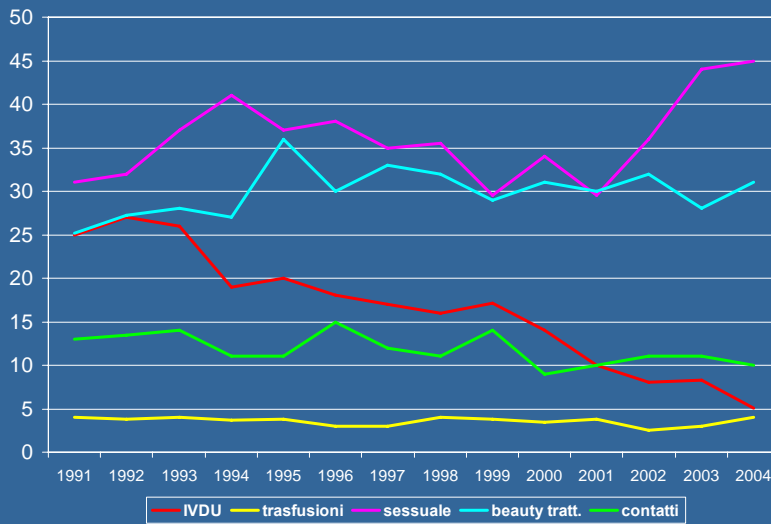
Tassi di incidenza dell'epatite B in Italia nel periodo 1985-2005, per anno e classe di età



SEIEVA, 2006



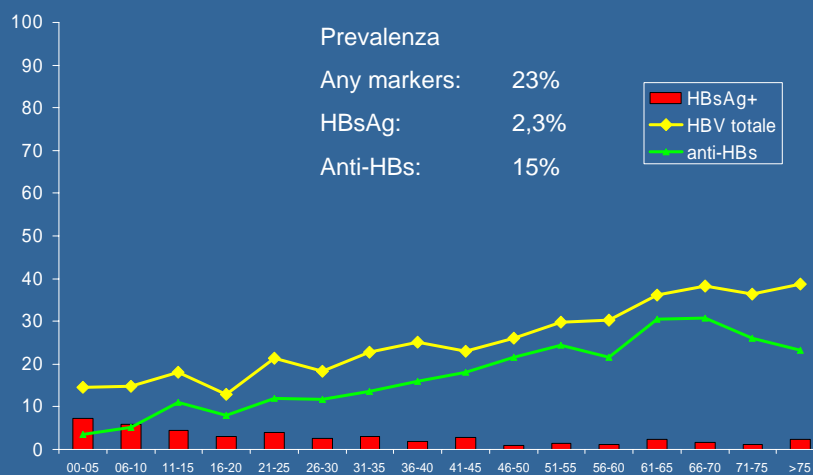
Fattori dichiarati nei sei mesi prima l'evento acuto di epatite B



Rapporto ISTISAN 06/12 (modificato)



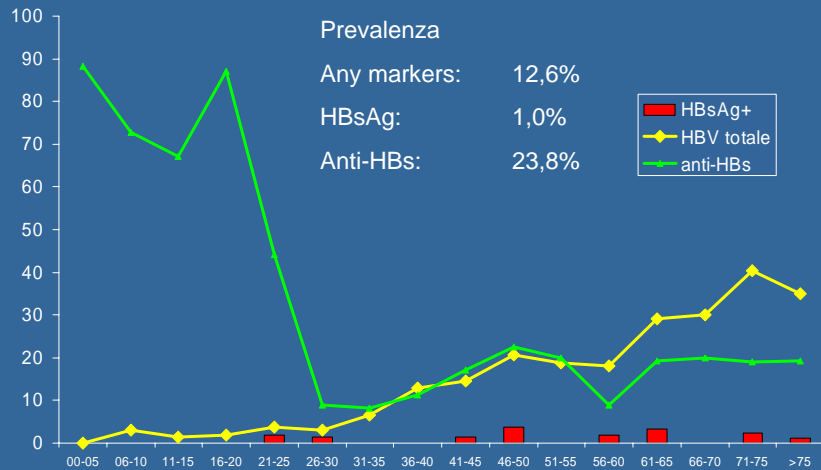
Prevalenza di HBsAg e HBV any markers in un campione di popolazione del Veneto nel 1979, per classe di età



Trivello et al, Boll. Ist. Sieroter. Milanese 1982



Prevalenza di HBsAg e HBV any markers in un campione di popolazione del Veneto nel 2002, per classe di età



Fabris, Baldo, Baldovin, Floreani, Trivello, et.al., J Clin Gastroenterol (in press) 2006

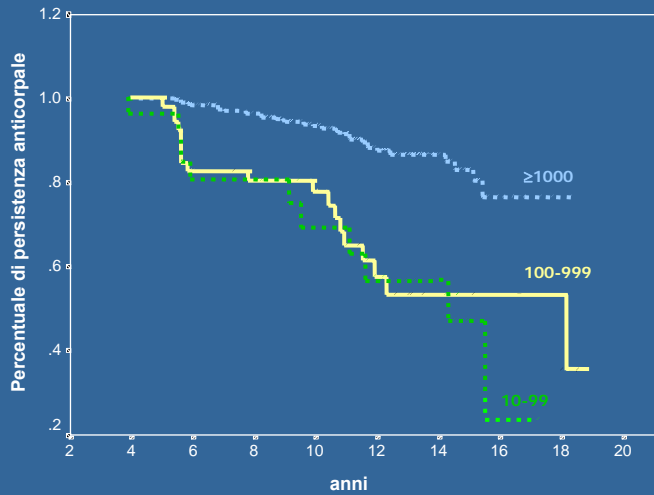


Prevalenza di HBsAg in popolazione generale italiana

Origine coorte	Soggetti N.	Prevalenza (%)	Periodo di studio	Autore e anno
Valentano (Lazio)	681	1,3	1994	Stroffolini <i>et al.</i> [1995]
Sersale (Calabria)	1352	0,8	1996	Guadagnino <i>et al.</i> [1997]
Buonalbergo (Campania)	488	0,2	1997	Maio <i>et al.</i> [2000]
Camporeale (Sicilia)	721	0,7	1999	Di Stefano <i>et al.</i> [2002]
Cittanova (Reggio Calabria)	1645	0,8	2002-2003	Pendino <i>et al.</i> [2005]



Persistenza di anti-HBs in relazione ai titoli anti-HBs post-vaccinali (ciclo primario)



422 soggetti (operatori sanitari)

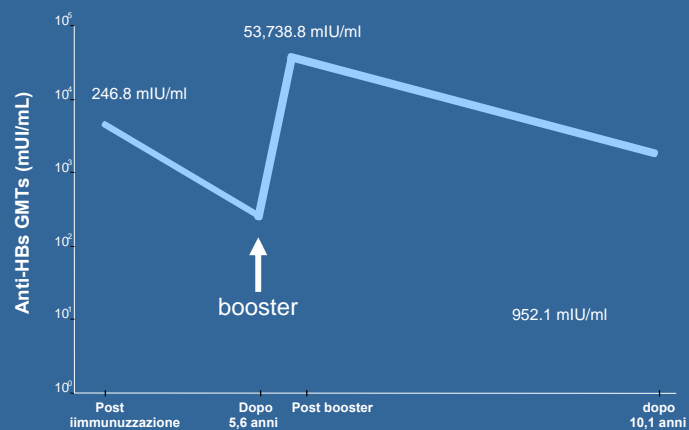
Valutati dopo 4.8-18.8 anni dal ciclo primario di vaccinazione

Media follow-up 11.8 years

Baldo V., Floreani A., Trivello R.: Vaccine 2005



Anti-HBs GMTs a diversi intervalli in 107 HCWs



Baldo V., Floreani A., Trivello R.: Vaccine 2005



Durata dell'immunità

- ❑ Gli studi fino ad oggi disponibili evidenziano
 - immunità indotta sembra in grado di fornire protezione nei confronti dell'HBV almeno nei 12 anni successivi come evidenziato dall' European Group on Hepatitis B Immunity
 - Non ci sono evidenze scientifiche che giustificano la necessità di effettuare una dose booster, almeno per 15 anni, in neonati adolescenti ed adulti che abbiano risposto al ciclo primario di vaccinazione
 - La raccomandazione di non effettuare la dose booster (CDC e WHO) si basa sui numerosi studi effettuati e con l'evidenza della risposta anamnestica



Long Term Efficacy

- ❑ La memoria immunologica persistente
- ❑ L'eventuale esposizione a HBV induce una risposta anamnestica
- ❑ Epatiti croniche da HBV sono state documentate raramente nei responder



Ceppi “varianti”

- ❑ S-Gene HBV mutans (G145R prototipo): sostituzione di un singolo aminoacido di Glicina con Arginina, avviene nell’aminoacido n.145, isolato in Italia ma anche in altri Paesi.
(Carman 90/97/98; Francais 2001; Harrison 1991; Fontain 1994)
- ❑ Questa variante, HBV(a), che non viene neutralizzata da parte dell’anti-HBs, ha un impatto ancora basso sebbene sia in aumento.
- ❑ In Italia sono stati isolati 3 tipi: G145R, P120S e P127S, seppur occasionalmente, in trapiantati e in bambini nati da madre HBsAg+.

Zanetti 2006



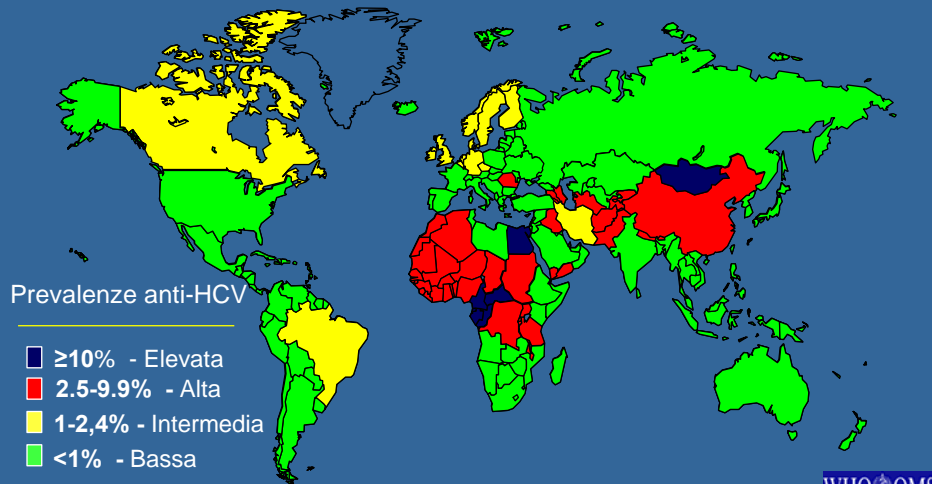
L’epatite C

- ❑ Prevalenza mondiale stimata del 2.3%:
 - OMS stima circa 150 milioni di persone infette;
- ❑ Causa maggiore di patologie croniche del fegato (cirrosi e HCC)
- ❑ Principale causa di trapianto
- ❑ Riduzione nei Paesi industrializzati nelle ultimi 20 anni
- ❑ Mancanza di una vaccinazione efficace

WHO 2004



Distribuzione dell'infezione da HCV (2003)



WHO OMS

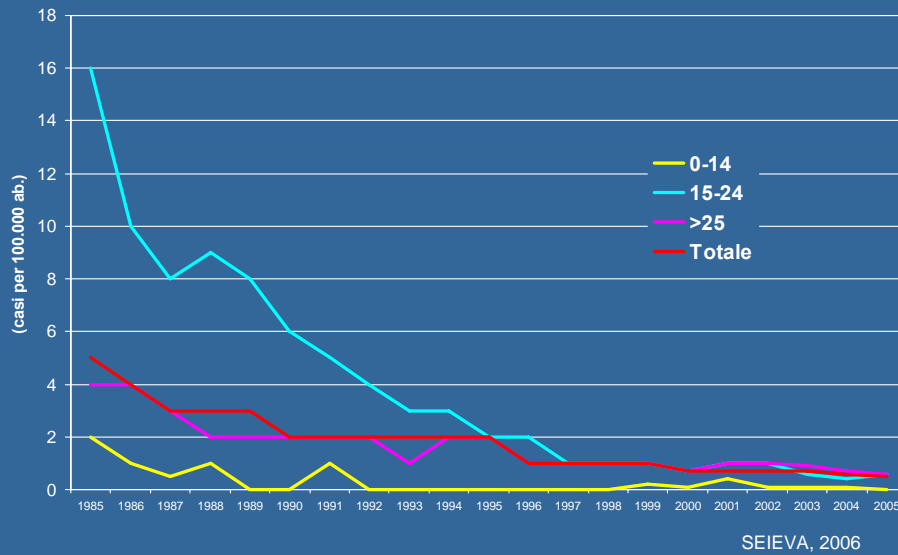


Prevalenza di anti-HCV in popolazione generale italiana

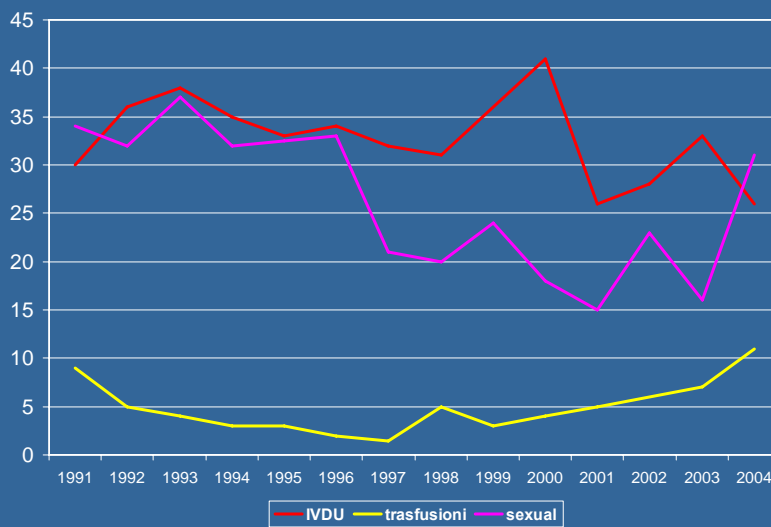
Autore e anno	Origine coorte	Periodo di studio	Soggetti		Prevalenza (%)
			N.	Età	
Albano A <i>et al.</i> [1992]	Milano	1990	812	20-90	2,9
Bellentani S <i>et al.</i> [1994] (studio Dionysos)	Modena e Gorizia	1991-1993	6917	12-65	3,2
Comandini UV <i>et al.</i> [1998]	Roma	1993-1994	9175	20-78	4,6
Stroffolini T <i>et al.</i> [1995]	Viterbo	1994	681	6-70	5,4
Campello C <i>et al.</i> [2002]	Lombardia	1994-1995	2154	17-67	3,3
Coppola RC <i>et al.</i> [2000]	Cagliari	1994-1995	3549	12-90	2,7
Ansaldi F <i>et al.</i> [2005]	18 regioni italiane	1996-1997	3577	00-90	2,7
Guadagnino V <i>et al.</i> [1997]	Catanzaro	1996	1352	7-91	12,6
Maggi G <i>et al.</i> [1999]	Como	1996-1997	2403	18-65	4,8
Maio G <i>et al.</i> [2000]	Napoli	1997	488	6-87	16,2
Di Stefano R <i>et al.</i> [2002]	Palermo	1999-2000	721	10-90	10,4
Pendino GM <i>et al.</i> [2005]	Reggio Calabria	2002-2003	1645	12-95	6,5



Tassi di incidenza dell'epatite nonA-nonB in Italia nel periodo 1985-2005, per anno e classe di età



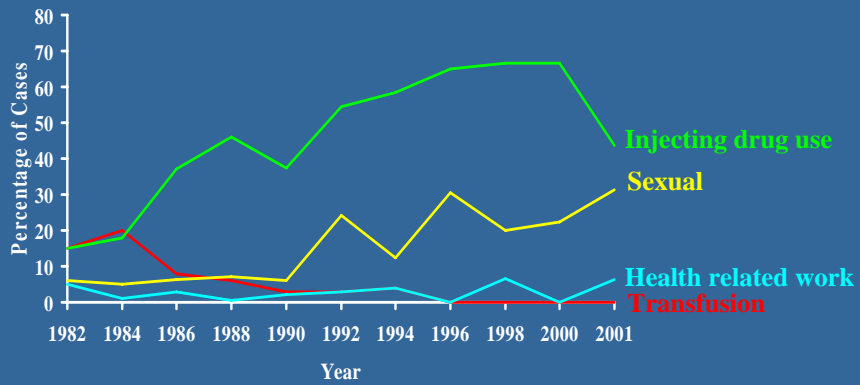
Fattori dichiarati nei sei mesi prima l'evento acuto di epatite C



Rapporto ISTISAN 06/12 (modificato)



Reported Cases of Acute Hepatitis C by Selected Risk Factors, United States, 1982-2001*

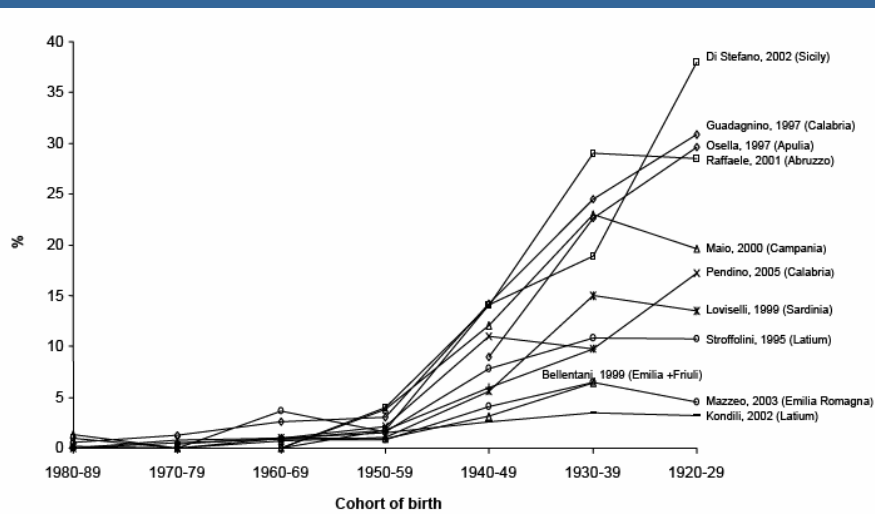


* 1982-1990 based on non-A, non-B hepatitis

Source: CDC Sentinel Counties



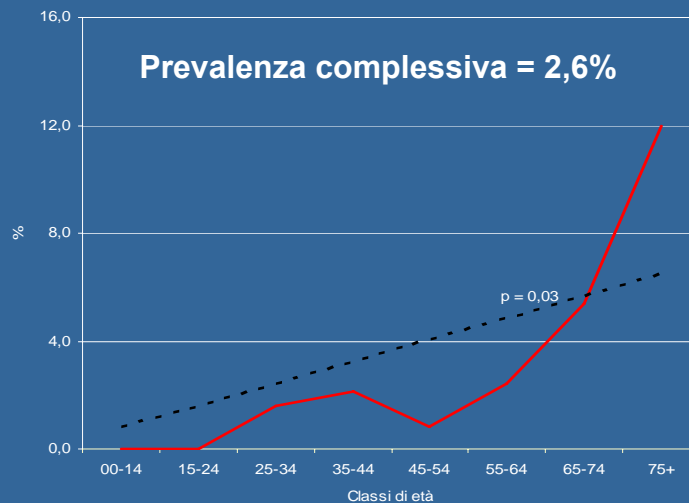
Prevalenza HCV per coorte di nascita (dati da diversi studi in alcune regioni italiane)



Rapporto ISTISAN 06/12



Sieroprevalenza di anti-HCV positività nella popolazione generale per classi di età



Fabris, Baldo, Baldovin, Floreani, Trivello, et.al., J Clin Gastroenterol (in press) 2006



Vaccino contro l'HCV

- Problemi relativi allo sviluppo di un vaccino contro l'epatite C,
 - una tendenza alla cronicizzazione;
 - marcata eterogeneità genetica e fenotipica con regioni relativamente conservate e regioni ipervariabili [alta mutabilità delle proteine dell'involucro virale (E1/E2)].
 - limitata conoscenza dei meccanismi di protezione contro l'infezione da HCV.
 - l'HCV è un virus che non si replica efficientemente *in vitro* limitandone la possibilità di studio
 - unica specie infettata all'HCV, oltre l'uomo, e lo scimpanzé.

- Possibili "end-point"
 - **Impedire l'infezione**, la maggior parte degli anticorpi neutralizzanti indotti a seguito dell'eventuale vaccinazione potrebbero solo proteggere da una successiva infezione con un virus omologo
 - più realistica la possibilità di sviluppare vaccini in grado ridurre l'infezione cronica.

- Studi su scimpanzè con vaccini ricombinanti della glicoproteina dell'envelope, hanno dimostrato un'efficacia nella protezione dello sviluppo di una patologia cronica sia per virus omologhi che eterologhi

(Rapporto ISTISAN, Houghton, Abrignani)



Marcatori di infezione da HBV e HbsAg: immigrati vs italiani

	Immigrati n. 47 (%)	Italiani n. 918 (%)	p**	OR** (95%IC)	Campione* n. 94 (%)	p**	OR** (95%IC)
Anti-HCV	0,0	2,7	n.s.	--	1,1	n.s.	--
HBsAg	6,4	0,8	0,01	8,88 (1,75-39,9)	0,0	0,03	--
Any marker	25,5	13	0,01	2,33 (1,10-4,76)	1,1	0,0001	31,89 (4,04-80,7)
Anti-HBs isolati	31,9	23,4	n.s.	1,53 (0,78-3,00)	40,4	n.s.	0,69 (0,31-1,54)

* campione casuale con appaiamento per sesso ed età (rapporto 1:2)
** rispetto agli immigrati



Conclusioni

- **declino** dell'infezione da **HBV** che consente di classificare l'area geografica a bassa endemicità (<2%, CDC Atlanta);
- **immigrati** dai Paesi in via di sviluppo possono rappresentare un **reservoir** di infezione per HBV.
- presenza di un picco di prevalenza per **anti-HCV** nei **giovani** verosimilmente correlato anche a "nuovi" fattori di rischio (tatuaggi, piercing, tossicodipendenza);
- "**effetto coorte**" minore prevalenza per anti-HCV negli anziani rispetto al passato correlata alla morte dei soggetti;
- necessità di mantenere **le misure di prevenzione e di profilassi vaccinale** sia nella popolazione generale che nelle popolazioni a rischio.



Nuove sfide

- **Ridurre la possibilità di infezioni “iatrogene” mediante la ricerca tramite le nuove tecnologie**
- **Intensificare la ricerca per lo sviluppo di un vaccino efficace per l’HCV**
- **Mantenere livelli di copertura vaccinale adeguati**