

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

SEIEVA

Sorveglianza epidemiologica dell'epatite virale acuta

Dal 2 al 4 dicembre 1998 si è svolto a Bagno Vignoni (SI) il workshop biennale del SEIEVA.

Hanno partecipato all'incontro i coordinatori regionali della sorveglianza e alcuni esperti nel campo delle epatiti. I temi trattati sono stati: le epatiti nonA, nonC, la sorveglianza e prevenzione dell'epatite A, l'opportunità di una dose di richiamo per la vaccinazione anti-epatite B, la prevenzione non immunitaria delle epatiti parenterali. Tutti questi argomenti sono stati introdotti da brevi relazioni alle quali ha fatto seguito un ampio dibattito.

Epatiti nonA, nonC

Il SEIEVA ha messo in evidenza che le epatiti nonA, nonC rappresentano l'1,3% dei casi notificati. In circa metà dei casi di epatiti nonA, nonC vi era una anamnesi positiva per assunzione di farmaci nelle sei settimane precedenti. Tra i farmaci che si associano a tale epatite compaiono il paracetamolo, gli antibiotici e i FANS. Uno studio *ad hoc* sulle epatiti acute da farmaci è stato avviato nella Regione Lombardia.

Sorveglianza e prevenzione dell'epatite A

L'incidenza di epatite A è in aumento soprattutto nelle fasce di età 15-

Messaggi chiave dell'incontro SEIEVA

- *Le epatiti nonA, nonC rappresentano circa il 2% delle epatiti acute notificate.*

- *Circa il 50% delle epatiti nonA, nonC sono molto probabilmente causate da farmaci.*

- *Il SEIEVA si è rivelato un sistema sensibile per evidenziare le epatiti da farmaci.*

- *La prevenzione dei casi secondari di epatite A tramite vaccino può avere un ruolo importante per interrompere la trasmissione dell'infezione.*

- *Le aziende sanitarie debbono controllare la provenienza e la commercializzazione dei frutti di mare.*

- *Non è indicato il richiamo per la vaccinazione anti-epatite B.*

- *Il dosaggio degli anticorpi anti-HBs non è raccomandato.*

- *Per i soggetti a rischio per attività lavorativa si raccomanda il test (anti-HBs) dopo il ciclo primario e l'uso di immunoglobuline nella profilassi postesposizione di soggetti non responders.*

- *Ci sono evidenze molto forti indicanti che i fattori di rischio iatrogeni giocano un ruolo molto importante nella trasmissione delle epatiti parenterali.*

- *Il controllo della trasmissione nosocomiale è una priorità di sanità pubblica non più rimandabile.*

24 anni. Il fattore di rischio principale è il consumo di frutti di mare. Altri fattori sono rappresentati dal contatto con soggetto itterico e dai viaggi in paesi ad alta endemia.

Sebbene si stiano sperimentando nuovi sistemi di depurazione, attualmente non esistono procedimenti che garantiscano l'eliminazione del virus dai frutti di mare inquinati. Inoltre, è stata sperimentata l'elevata resistenza al calore del virus dell'epatite A. Il virus presente in omogenato di cozze resiste per un minuto a 100 °C. E' necessario quindi controllare la provenienza dei frutti di mare e consumarli dopo una adeguata cottura.

Sono stati presentati inoltre i dati di un trial che dimostrano che il vaccino anti-epatite A ha una efficacia di circa l'80% nel prevenire casi secondari.

Richiamo per la vaccinazione anti-epatite B

Dagli studi condotti sull'argomento emerge che non è necessaria una dose booster del vaccino e per il personale sanitario che al completamento del ciclo primario era anti-HBs positivo non è necessario nessun richiamo. Nei non responders (anti-HBs negativi) in caso di profilassi post-esposizione vanno somministrate le immunoglobuline specifiche.

Prevenzione non immunitaria delle epatiti parenterali

Oltre ai dati SEIEVA che mostrano un'associazione tra esposizioni iatrogene parenterali ed epatite da virus B e C, sono state riportate alcune epidemie.

In Emilia-Romagna si sono recentemente verificate alcune infezioni da HCV ben documentate, anche virologicamente, nel corso di una seduta operatoria dove la possibile modalità di trasmissione è stata individuata nell'uso promiscuo di siringhe per somministrare l'anestetico ai vari pazienti. Nel Veneto due pazienti sono stati infettati da HCV durante un intervento chirurgico, probabilmente a causa di manovre scorrette da parte del personale. Inoltre, sono stati infettati da HCV sei soggetti che facevano autotrasfusioni con sangue arricchito con ozono e utilizzavano lo stesso studio medico.

Anche per l'HBV è stato segnalato un episodio nel Veneto in cui è stato coinvolto un chirurgo che si è infettato e, a sua volta, ha trasmesso l'infezione a tre pazienti.

La prevenzione delle epatiti dovute a cause iatrogene si basa soprattutto sulla corretta applicazione delle norme igieniche universali. È necessaria l'elaborazione di linee guida ben precise redatte dopo un'accurata analisi dei punti critici delle procedure assistenziali.

DI PARTICOLARE INTERESSE

Epatite C:

Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. (1998). McHutchison, J.G., Stuart, C.G., *et al. N.E.J. Med.*, **339**: 1985-1992.

In questo trial gli autori hanno comparato l'efficacia e la sicurezza di

una terapia con solo interferon $\alpha 2b$ rispetto ad una terapia che prevedeva l'uso di interferon $\alpha 2b$ più ribavirina per il trattamento iniziale di soggetti con epatite cronica da virus C. Novecentododici pazienti affetti da epatite C cronica sono stati assegnati in maniera random al trattamento con una dose standard di interferon $\alpha 2b$ da solo o in combinazione con ribavirina (1 000 o 1 200 mg giornalieri per via orale a seconda del peso corporeo) per 24 o 48 settimane.

L'efficacia è stata valutata sulla base della presenza dell'RNA virale nel siero, del livello di transaminasi e della biopsia epatica.

La percentuale di risposta virologica sostenuta (definita come il livello di HCV-RNA indeterminabile nel siero 24 settimane dopo aver completato il trattamento) era più alta tra i pazienti che avevano ricevuto la terapia combinata sia per 24 settimane (70 su 228 pazienti, 31%) che per 48 settimane (87 su 228 pazienti, 38%) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la sola terapia interferonica per 24 settimane (13 su 231 soggetti, 6%), per 48 settimane (29 su 225 soggetti, 13%), ($p < 0,001$ per il confronto tra la terapia interferonica da sola rispetto alla terapia combinata interferon più ribavirina sia per 24 che per 48 settimane di trattamento).

Un miglioramento istologico era più comune nei pazienti trattati con la terapia combinata sia per 24 settimane (57%) che per 48 settimane (61%) rispetto a quelli trattati con la sola terapia interferonica sia per 24 settimane (44%) che per 48 settimane (41%). La necessità di ridurre le dosi del farmaco o di interrompere la terapia si è verificata più spesso nei pazienti sottoposti alla terapia combinata.

In conclusione, gli autori affermano che nei soggetti con epatite C cronica la terapia combinata interferon ribavirina è risultata più efficace della terapia con solo interferon $\alpha 2b$.

Characteristics of hepato-cellular carcinoma in Italy. (1998). Stroffolini, T., Andreone, P., *et al. J. Hepatol.*, **29**: 944-952.

Questo studio ha valutato in Italia le principali caratteristiche dell'epatocarcinoma al momento della diagnosi, particolarmente in relazione alla presenza o assenza di cirrosi, dei marcatori virali dell'epatite, dell'età del soggetto e dei valori delle alfa-fetoproteine.

In questo studio di prevalenza sono stati arruolati 1 148 pazienti con epatocarcinoma visti in 14 ospedali italiani in un anno (da maggio 1996 a maggio 1997).

Sono stati inclusi nello studio sia i casi incidenti (di nuova diagnosi) che quelli diagnosticati prima del maggio 1996 ospedalizzati durante il periodo di studio. Il 71,1% dei casi è stato trovato positivo per gli anticorpi anti-HCV ma negativo per l'HBsAg, mentre l'11,5% era anti-HCV negativo ma HBsAg positivo; il 5,3% era positivo per entrambi i marcatori, e il 12,1% era negativo per entrambi i virus. L'età media era superiore a 60 anni con l'età più giovane nei soggetti HBsAg positivi rispetto ai soggetti anti-HCV positivi (59,3 anni *vs* 65,6, $p < 0,01$). Il rapporto maschi femmine tra i pazienti HBsAg positivi era 10,4 :1, rispetto ad un rapporto di 2,8:1 tra i soggetti anti-HCV positivi ($p < 0,01$). La maggior parte (93,1%) dei casi di HCV aveva una concomitante cirrosi. I pazienti cirrotici avevano una maggiore probabilità di essere anti-HCV positivi rispetto ai casi senza cirrosi (73,2% *vs* 43,9%; $p < 0,01$); per contro l'assenza di marcatori virali era più frequentemente osservata nella popolazione di soggetti non cirrotici rispetto a quelli con cirrosi (40,9% *vs* 10,0%; $p < 0,01$).

Complessivamente il livello di alfa-fetoproteine risultava alterato ($> 20 \text{ ng/ml}$) nel 57,9% dei pazienti; solo il 18% dei casi presentava valori diagnostici di alfa-fetoproteine (> 400

ng/ml). L'analisi multivariata mostrava come la positività per l'anti-HCV (OR 2,0; CI 95%=1,3-3,1) ma non quella per l'HBsAg (OR 1,0; CI 95%=0,6-1,8) era un fattore predittivo indipendente della probabilità di avere valori alterati delle alfa-fetoproteine.

Questo lavoro ha evidenziato alcune differenze nelle caratteristiche delle popolazioni infettate dai virus C e B dell'epatite. Altri fattori oltre ai virus dell'epatite sono importanti nei pazienti non cirrotici.

E' stato dimostrato anche un cambiamento della prevalenza relativa dei marcatori virali tra i casi di epatocarcinoma, rispecchiando un significativo cambiamento nel tasso di endemicità dell' HBV nella popolazione italiana. L'aumentato dei tassi di mortalità per cancro del fegato in Italia (da 4,8 per 100 000 nel 1969 a 10,9 nel 1994) può rispecchiare una grossa corte di soggetti che si erano infettati col virus C per via iatrogena nel periodo 1950-1960 quando erano di uso comune siringhe di vetro per cure mediche.

Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. (1998). Haydon, G.H., Jarvis, L.M., *et al. Gut.*, 42: 570-575.

In questo lavoro gli autori cercano di chiarire la relazione tra i livelli di HCV-RNA intraepatici e le caratteristiche clinico-patologiche delle infezioni croniche da HCV. Sono stati studiati 98 pazienti, arruolati consecutivamente, affetti da infezione cronica da virus C dei quali nessuno aveva ricevuto terapia interferonica. Di questi, 12 pazienti erano risultati ripetutamente negativi per l'RNA virale nel siero rilevato mediante PCR.

Dopo laparoscopia e biopsia epatica è stata fatta un'analisi semiquantitativa per valutare i livelli di RNA virale intraepatico. I genotipi del-

l'HCV sono stati valutati attraverso l'analisi dei frammenti di restrizione del cDNA.

Dieci su dodici pazienti che erano negativi alla PCR per la ricerca dell'HCV-RNA nel siero risultavano PCR positivi alla PCR per HCV-RNA condotta sul fegato, tuttavia questo gruppo aveva un livello intraepatico di HCV-RNA ed un livello di ALT significativamente più basso rispetto ai rimanenti 86 pazienti.

La severità istologica (cirrosi: n=10); l'indice di attività istologica; i genotipi dell'HCV (genotipo 1: n=41; genotipo2: n=12; genotipo 3: n=36; genotipo 4: n=7); la modalità di infezione (somministrazione di droghe per endovena: n=58; post-trasfusionale: n=10; emofilici: n=4; per vie sporadiche: n=26) e l'abuso di alcol non influiscono sul livello intraepatico del virus.

Non c'era nessuna correlazione tra l'età dei pazienti, la durata dell'infezione e il livello intraepatico dell'HCV.

Le conclusioni sono che i livelli intraepatici del virus non erano determinati da fattori dell'ospite (età del paziente, modo o durata dell'infezione) o da fattori virali (genotipo dell'HCV, e la ripetuta negatività alla PCR per l'HCV-RNA nel siero non indica l'assenza di virus dal fegato.

Epatite B

A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. (1998). Ching-Lung, L., Rong-Nan, C., *et al. N. E. J. Med.*, 339: 61-68.

Sulla base di trial preliminari che hanno dato indicazioni sull'efficacia della lamivudina per il trattamento di pazienti con epatite cronica HBV-correlata, gli autori hanno condotto un trial in doppio cieco, della durata di un anno somministrando lamivudina a 358 pazienti con epatite B cronica.

I soggetti sono stati assegnati a caso a tre gruppi. Nel primo 142 pazienti avevano ricevuto 25 mg di lamivudina, nel secondo 100 mg a 143 pazienti, e nel terzo gruppo 73 pazienti avevano ricevuto solo placebo; per tutti la via di somministrazione era orale una volta al giorno.

Tutti i pazienti erano stati sottoposti a biopsia epatica prima di entrare nello studio e dopo aver completato il trattamento assegnato.

L'end-point primario era una riduzione di almeno due punti nel modello Knodell. L'attività necroinfiammatoria epatica era migliorata di due o più punti nel 56% dei pazienti che avevano ricevuto 100 mg di lamivudina, nel 49% dei pazienti che ne avevano ricevuto 25 mg e nel 25% dei pazienti che avevano ricevuto solo il placebo ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, rispettivamente per la comparazione del trattamento con lamivudina *versus* il placebo). Un peggioramento necroinfiammatorio è stato riscontrato nel 7% dei pazienti che avevano ricevuto 100 mg di lamivudina, nell'8% di quelli che avevano ricevuto 25 mg di lamivudina e nel 26% di quelli che avevano ricevuto solo il placebo.

La dose di 100 mg di lamivudina era associata ad una riduzione della progressione della fibrosi ($p = 0,01$) rispetto al placebo, al più alto tasso di sierconversione dell'antigene e dell'epatite B (HbeAg) (perdita di HbeAg e sviluppo di anticorpi anti Hbe, e HBV DNA indeterminabile; 16%), ad una maggior riduzione della quantità di HBV DNA (98% alla cinquantaduesima settimana comparato col valore iniziale), e col più alto tasso di normalizzazione dei livelli di ALT (72%).

Il 96% dei pazienti aveva completato lo studio. L'incidenza degli effetti avversi era simile in tutti i gruppi.

Alla fine del follow-up le conclusioni sono state che la lamivudina era associata con un sostanziale miglioramento istologico nei pazienti con

epatite B cronica e una dose giornaliera di 100 mg risultava più efficace di una dose di 25 mg.

Altri tipi virali

Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. (1998). Simmonds, P., Davidson, F., *et al. Lancet*, **352**: 191-197.

Viene valutata la frequenza di viremia del TTV nei donatori di sangue, l'eventuale contaminazione di prodotti emoderivati, come il fattore VIII e IX, preparati di immunoglobuline, e il possibile ruolo eziologico nelle epatiti fulminanti criptogenetiche (FHF).

La metodologia usata per il rilevamento del TTV consisteva nell'estrazione del DNA dal plasma dei donatori, dei pazienti con FHF e dagli emoderivati (fattore VIII e IX e preparati di immunoglobuline), e nella successiva amplificazione per mezzo della PCR usando primer selezionati in regioni conservate del genoma virale.

La viremia era stata riscontrata in 19 (1,9%) dei 1 000 donatori periodici testati. I donatori infettati da TTV avevano una età media più alta rispetto a quelli infettati da HCV e da altri virus a trasmissione parenterale. La contaminazione da TTV è stata trovata in 10 (56%) dei 18 campioni di fattore VIII e IX, provenienti da quei donatori periodici e in 7 (44%) dei 16 preparati disponibili commercialmente.

Mentre il trattamento con solventi e detergenti ha poco effetto sul rilevamento del TTV nei fattori VIII e IX

tramite PCR, sembra avere effetto sulla inattivazione della infettività del virus.

L'infezione da TTV è stata determinata in 4 (19%) su 21 pazienti con FHF; in tre casi l'infezione è stata determinata all'inizio della malattia, non escludendo un possibile ruolo eziologico del virus.

I risultati a cui giungono gli autori è che la viremia da TTV è frequente nei donatori di sangue, e la trasmissione del virus attraverso la trasfusione di componenti del sangue potrebbe essere frequente.

La valutazione clinica dei donatori infetti e dei riceventi la donazione di sangue e dei prodotti del sangue, e la valutazione del ruolo eziologico nella malattia epatica ed extraepatica necessita ancora di ulteriori ricerche.

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Epatite A:

Wilner, I.R., Howard, S.C., *et al.* (1998). An analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann. Intern. Med.*, **128**: 111-114

Epatite B:

Borg, F., Kate, F.J.W., *et al.* (1998). Relation between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B antigen. *Lancet*, **351**: 1914-1918.

Omata, M. (1998). Treatment of chronic hepatitis B infection. *N.E.J. Med.*, **339**:114-115.(Editorial)

Niu, T.M., Rhodes, P., *et al.* (1998). Comparative safety of two recombinant hepatitis B vaccines in children: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) and Vaccine Safety Datalink (VSD). *J. Clin. Epidemiol.*, **51**: 503-510.

Altri tipi virali

Charlton, M., Adjei, P., *et al.* (1998). TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*, **28**: 839-842.

Poovorawan, Y., Theamboonlers, A., *et al.* (1998). Hepatitis TT Virus infection in high-risk groups. *Infection*, **26**: 355-358.

Responsabile scientifico del SEIEVA:

Alfonso Mele

Hanno collaborato:

Massimo Ciccozzi, Antonella Marzolini, Enea Spada, Tommaso Stroffolini e Maria Elena Tosti

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: **Giuseppe Benagiano**

Direttore responsabile: **Vilma Alberani**; Redazione: **Paola De Castro, Carla Faralli**

Composizione, Stampa e Distribuzione: **Patrizia Mochi, Massimo Corbo**

Realizzazione in Internet (<http://www.iss.it/pubblicazioni/notiziar.htm>): **Marco Ferrari**

Redazione, Amministrazione e Stampa: Istituto Superiore di Sanità, Servizio per le attività editoriali, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649901 - Telex 610071 ISTISAN I - Telegr. ISTISAN - 00161 Roma - Telefax 0649387118

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 1999 - Numero chiuso in redazione il 18 marzo 1999