

EPIDEMIOLOGIA DELL'EPATITE B IN ITALIA DOPO L'INTRODUZIONE DELLA VACCINAZIONE UNIVERSALE PER HBV

Ornella Zuccaro, Enea Spada, Maria Elena Tosti, Alfonso Mele
*Reperto Epidemiologia Clinica e Linee Guida, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e
Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Negli ultimi decenni in Italia l'epidemiologia dell'epatite B ha subito un profondo mutamento e l'introduzione della vaccinazione ha contribuito all'evoluzione dello scenario epidemiologico.

L'infezione da HBV rappresenta ancora oggi uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale (1). Secondo l'OMS (2):

- nel mondo ci sono circa 2 miliardi di persone infettate dal virus HBV (1/3 della popolazione mondiale): tipicamente sono coloro che sono venuti a contatto con il virus, i cosiddetti “anti-HBc positivi”;
- si registrano ogni anno 4 milioni di nuovi casi di epatite acuta;
- ci sono quasi 400 milioni di portatori cronici (i soggetti HBsAg positivi per oltre 6 mesi dall'inizio dell'infezione acuta, che presentano anche positività per il DNA virale e possono essere anche antiHBc positivi);
- muoiono 1 milione di individui ogni anno per sequele correlate all'infezione da HBV (insufficienza epatica, cirrosi, epatocarcinoma).

L'epatite virale B rappresenta dunque un'infezione seria che costituisce un'importante causa di morbidità e mortalità e la vaccinazione rappresenta oggi la più efficace misura preventiva in grado di ridurre l'incidenza globale dell'epatite B e delle sue sequele. Tradizionalmente vengono descritte 3 categorie geografiche di endemicità correlate alla prevalenza di HBsAg (3): aree ad alta endemicità (prevalenza >8%), aree ad endemicità intermedia (prevalenza 2-7%), e aree a bassa endemicità (prevalenza <2%). L'Italia rientra tra i Paesi con basso livello di endemia (prevalenza 1,5%).

In Italia attualmente ci sono 600.000 portatori cronici di HBV. L'incidenza di infezioni acute è di 1 su 100.000 abitanti/anno (4). Molti studi hanno dimostrato inoltre come le infezioni croniche del fegato da virus HBV (e HCV) rappresentino i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di cirrosi e di tumore del fegato: 100.000 sono i casi di cirrosi attribuibili al virus HBV e ogni anno si hanno in Italia circa 1.500 morti attribuibili all'infezione da virus HBV.

Già a partire dalla fine degli anni '80, quindi prima dell'introduzione della vaccinazione, si osserva una progressiva riduzione dell'esposizione all'infezione da HBV e dunque della prevalenza. Questa progressiva riduzione della trasmissione del virus è documentata da diversi studi condotti nel corso degli anni '80 (5, 6).

I dati di prevalenza di uno studio condotto nel 1988 a Napoli su 484 bambini in apparente stato di buona salute, d'età compresa tra i 7 e i 12 anni e testati per i *markers* del virus HBV (HBsAg, anti HBc, anti HBe, HBeAg, anti HBsAg, HBV-DNA) mostrano una prevalenza di HBsAg e altri *marker* del virus HBV dello 0,8% e del 6,8% rispettivamente (6). Questi dati confrontati con quelli di un precedente studio simile condotto nel 1980 documentano una diminuzione della prevalenza di ogni *marker* di HBV, a dimostrazione di una minore esposizione rispetto al passato al virus HBV.

D'Amelio riporta invece i tassi di prevalenza aggiustati per età e area di residenza dei marcatori sierologici di epatite B riscontrati, nell'ambito di due studi sieroepidemiologici simili, in due campioni nazionali di reclute in Italia nel 1981 e 1990 (5). Nel 1981 la prevalenza dei *markers* sierologici di epatite B tra i giovani adulti è 3,4%. Nel secondo studio la prevalenza è

molto più bassa, indice del fatto che a 10 anni di distanza i ragazzi reclutati si sono trovati a vivere in condizioni a più basso rischio di epatite B: la circolazione del virus B diminuisce in modo consistente durante gli anni '80.

Nell'epoca pre-vaccinale indicativi sono anche i dati di prevalenza delle donne in gravidanza. La Figura 1 mostra i valori di prevalenza regionale di HBsAg in donne in gravidanza. Tali valori sono stati riscontrati in uno studio effettuato su 651.667 donne in gravidanza arruolate nel periodo 1984-1986 (7). La prevalenza globale è di 2,4%. Probabilmente questa prevalenza è sottostimata in quanto la popolazione screenata era costituita soprattutto da donne di ceto sociale medio-alto e del nord, dove si registrano valori di prevalenza più bassi. In alcune Regioni del nord e del centro la prevalenza di portatori di HBsAg è sotto allo 0,5% (Trento, Bolzano, Umbria) mentre nel sud si hanno valori più alti del 5% (Campania, Puglia, Sardegna). I valori più alti di prevalenza registrati al sud sono una conseguenza delle infezioni acquisite molto presto nel corso della vita.



Figura 1. Prevalenza regionale di HBsAg nelle donne in gravidanza (1984-1986); nd = non disponibile

La progressiva riduzione dell'esposizione all'infezione da HBV prima dell'introduzione della vaccinazione è stata conseguenza:

- delle migliorate condizioni igieniche e socio-economiche;

- della riduzione della dimensione dei nuclei familiari e quindi della circolazione intra-familiare del virus;
- di una maggiore conoscenza sulle vie di trasmissione e di una migliore prevenzione con l'introduzione di misure quali lo screening del sangue, lo screening per HBsAg nelle gravide e la profilassi nei nati da madri HBsAg positive;
- dell'adozione di precauzioni universali, prima fra tutte l'abbandono dell'uso di siringhe non monouso;
- della campagna educativa sull'infezione da HIV le cui modalità di trasmissione sono comuni al virus HBV.

Nel passato la trasmissione verticale da madre portatrice a figlio, la convivenza con un portatore cronico del virus, l'utilizzo di strumentario medico-chirurgico non adeguatamente sterilizzato, le trasfusioni e l'utilizzo di droghe per via endovenosa, rappresentavano i principali fattori di rischio per le infezioni da virus HBV (8).

Quanto visto finora è il quadro epidemiologico in epoca pre-vaccinale.

Dagli inizi degli anni '80 sono disponibili vaccini efficaci e sicuri per l'epatite B.

In Italia nel 1983 inizia la vaccinazione per persone appartenenti a gruppi ad alto rischio di infezione da virus HBV (tossicodipendenti, omosessuali, persone con più di 2 partners sessuali, operatori sanitari, conviventi di portatori di HBsAg, figli di madri HBsAg positive, emodializzati, politrasfusi). Nel 1991 la vaccinazione diviene obbligatoria per tutti i nuovi nati e per i dodicenni, rimanendo fortemente consigliata quella per i gruppi a rischio, offerta loro gratuitamente (7, 9). Il razionale di questa strategia è stato quello di proteggere i bambini, che spesso diventano portatori cronici, e gli adolescenti, prima dell'eventuale successiva esposizione al virus in caso di uso di droghe per via endovenosa o attraverso i rapporti sessuali. Seguendo questa strategia vaccinale, nel 2003 la coorte di bambini vaccinati nel 1991 raggiunge l'età dei 12 anni e termina la vaccinazione della coorte di dodicenni. Nel 2003 più di 12 milioni di bambini risultano immunizzati contro l'epatite B con una copertura del 95%.

Nell'ambito della prevenzione delle infezioni perinatali si inserisce poi lo screening delle donne al 3° trimestre di gravidanza insieme alla immunizzazione con vaccino e immunoglobuline dei neonati di donne HBsAg positive (lo screening è raccomandato dal 1984 e diviene obbligatorio dal 1991).

I valori di prevalenza di HBsAg, stimati in alcuni studi condotti in alcuni Comuni italiani tra il 1994 e il 2001 su soggetti estratti in maniera randomizzata dal censimento, dimostrano come è la diffusione della malattia dopo l'avvento della vaccinazione in Italia (Tabella 1) (10-14). Si va da un valore di 1,3% nel 1994 a un valore di 0,8% nel 2001.

Tabella 1. Prevalenza di HBsAg nella popolazione generale in alcuni comuni d'Italia

Comune (Regione)	Numero soggetti	Prevalenza di HBsAg	Anno
Valentano (Lazio)	681	1,3%	1994
Sersale (Calabria)	1.352	0,8%	1996
Buonalbergo (Campania)	488	0,2%	1997
Camporeale (Sicilia)	721	0,7%	1999
Cittanova (Calabria)	1.645	0,8%	2001

Confrontando poi i valori di prevalenza di HBsAg in donne in gravidanza in Italia per gli anni 1984-86, visti precedentemente, 2000 e 2008-2009, vediamo come la prevalenza globale passi da 2,4% a 1,6% a 0,9% (7, 15, 16). Attraverso la rete del SEIEVA nel periodo agosto 2008-febbraio 2009 abbiamo raccolto i dati relativi allo screening per HBsAg in 17.260 donne

gravide e i dati relativi alla immunoprofilassi perinatale per HBV. Tali dati sono stati raccolti, attraverso l'utilizzo di questionari, in strutture pubbliche (per il 90%) e private di 13 Regioni italiane, in particolare del nord (per il 41%) (16). Lo screening è stato effettuato nel 98% delle donne e la profilassi effettuata nel 100% dei nati da madre HBsAg positive. Il 22,2% delle oltre 17.000 donne incluse nello studio era di nazionalità non italiana (in particolare dell'est Europa, dell'Africa e dell'Asia). La prevalenza globale di HBsAg è dello 0,9%, ma stratificando per area di nascita, è emerso che tra le italiane la prevalenza è di 0,4% e tra le straniere del 2,5%.

Per quanto riguarda l'incidenza di epatite B, negli ultimi 20 anni è progressivamente diminuita, passando da 12 per 100.000 nel 1985 a 0,9 per 100.000 nel 2010 (Figura 2) (4, 17). Questo è stato il risultato di tutti i fattori enunciati prima, determinanti per il cambiamento dello scenario epidemiologico già nel periodo pre-vaccinale, e della campagna vaccinale. La diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo il gruppo d'età 15-24 anni, verosimilmente grazie alla vaccinazione nei dodicenni.

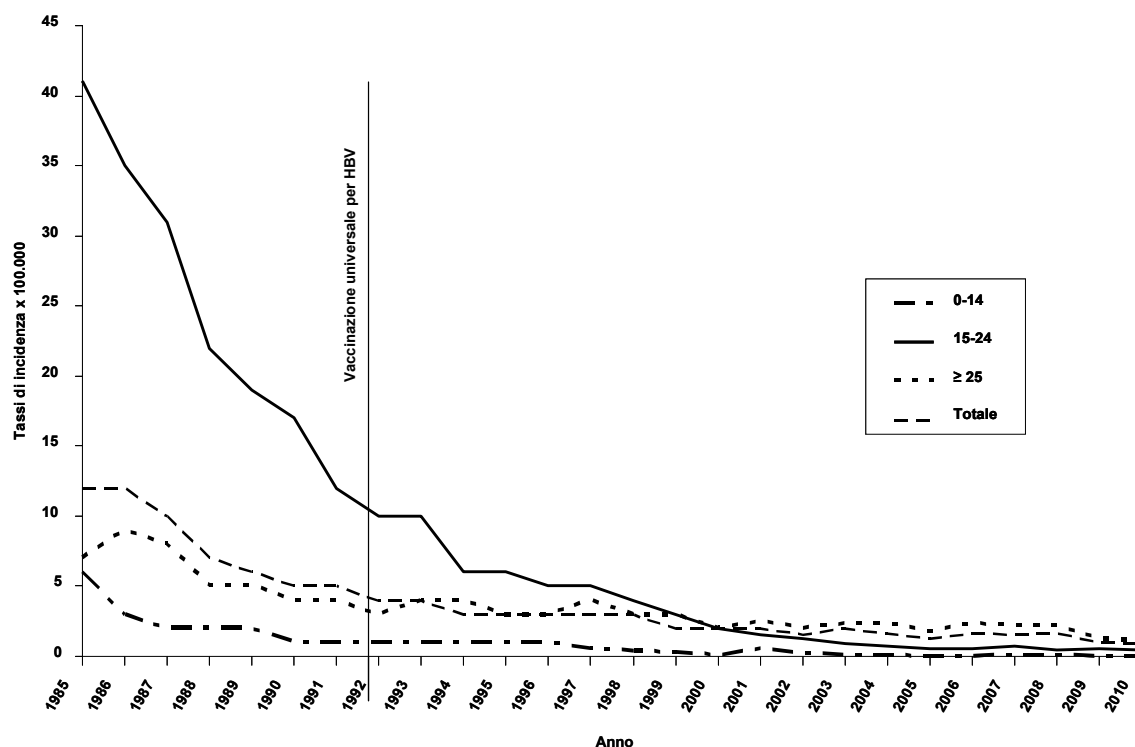


Figura 2. Andamento dei tassi di incidenza per 100.000 di infezione da epatite B acuta. SEIEVA 1985-2010

I casi notificati al SEIEVA nel periodo 2007-2010 riguardavano per il 76% soggetti di sesso maschile e soprattutto della fascia d'età 35-54 anni. Inoltre oggi il 17% delle infezioni acute da HBV riguardano gli immigrati, in particolare provenienti dall'Europa dell'est, area questa ad alta endemia per HBV.

L'immunizzazione contro l'epatite B ha contribuito in modo significativo alla riduzione del numero delle nuove infezioni da HBV e indirettamente al controllo dell'epatite delta, epatite che si verifica solo nei soggetti infettati dal virus HBV come coinfezione o superinfezione.

In questi ultimi anni le più forti associazioni (*Adjusted Odds Ratios* - ORadj) con le infezioni acute da HBV si riscontrano per la convivenza/rapporto con portatori HBsAg positivi, per pratiche sessuali a rischio (segnatamente non uso di condom in rapporti occasionali), per esposizione percutanea in corso di trattamenti cosmetici, per l'uso di droghe per via endovenosa e per esposizione nosocomiale (Tabella 2). La stima del rischio attribuibile di popolazione (*Population Attributable Risk* – PAR) ci dice approssimativamente che il 15% dei casi è attribuibile ai trattamenti cosmetici, un 14% a pratiche sessuali a rischio, l'11% a convivenza/rapporto con portatori HBsAg positivi e il 10% a esposizione nosocomiale.

Tabella 2. Associazione tra Epatite B acuta e modalità di trasmissione. SEIEVA 2003-2010¹

Fattori di Rischio	ORadj	(IC 95%)	PAR
Uso di droghe EV	2,0	(1,2-3,2)	1,8%
Esposizioni nosocomiali ²	1,9	(1,5-2,4)	9,7%
Terapia odontoiatrica	1,4	(1,2-1,7)	7,7%
Trattamenti cosmetici con esposizione percutanea ³	2,0	(1,7-2,4)	15,3%
Attività sessuale promiscua (più di 2 partners sessuali)	1,0	(0,8-1,2)	-
Mancato/occasionale uso del condom	3,3	(2,6-4,2)	14,3%
Convivente di soggetto HBsAg+	6,8	(4,5-10,3)	10,8%

1. Pazienti di età maggiore di 14 anni

2. Emodialisi, interventi chirurgici, ospedalizzazione, endoscopia, trasfusioni

3. Piercing, tatuaggi, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere e agopuntura

Quanto visto finora mostra come negli ultimi decenni si sia verificato un cambiamento radicale dell'epidemiologia dell'epatite B in Italia e i cambiamenti sociali e la vaccinazione sono stati i determinanti maggiori di questi mutamenti.

Attualmente le nuove infezioni, quasi scomparse in età infantile, si verificano in giovani adulti non vaccinati e il 15 per cento circa delle nuove infezioni colpisce gli immigrati. Una più ampia copertura vaccinale dei familiari dei portatori cronici e dei tossicodipendenti eviterebbe una parte non piccola (13%) delle nuove infezioni.

Bibliografia

1. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1):3-8. Review.
2. WHO. *Hepatitis B*. 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>; ultima consultazione 10/04/2012.
3. Teshale Eh, Hepatitis B. In: CDC. *Travelers' health; yellow book. Chapter 3*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b.htm>; ultima consultazione 10/04/2012.
4. Istituto Superiore di Sanità. Sistema Epidemiologico Integrato Epatite Virale Acuta. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/seieva/>; ultima consultazione 19/04/2012.
5. D'Amelio R, Matricardi PM, Biselli R, Stroffolini T, Mele A, Spada E, Chionne P, Rapicetta M, Ferrigno L, Pasquini P. Changing epidemiology of hepatitis B in Italy: public health implications. *Am J Epidemiol* 1992;135(9):1012-8

6. D'Argenio P, Esposito D, Mele A, Ortolani G, Adamo B, Rapicetta M, Forte P, Pisani A, Soldo L, Sarrecchia B, *et al.* Decline in the exposure to hepatitis A and B infections in children in Naples, Italy. *Public Health* 1989;103(5):385-9.
7. Stroffolini T, Pasquini P, Mele A. HBsAg carriers among pregnant women in Italy: results from the screening during a vaccination campaign against hepatitis B. *Public Health* 1988;102(4):329-33.
8. Scevola D, Zambelli A, Albiero D, Gambino R, Rondanelli EG. The spectrum of chronic hepatitis in the last two decades in a university hospital for infectious diseases. *Boll Ist Sieroter Milan* 1989;68(3):258-70.
9. Mele A, Stazi MA, Gill ON, Pasquini P. Prevention of hepatitis B in Italy: lessons from surveillance of type-specific acute viral hepatitis. SEIEVA Collaborating Group. *Epidemiol Infect* 1990;104(1):135-41.
10. Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, Dambruoso V, Poliandri G, Bozza A, Lecce R, Clementi C, Ippolito FM, Compagnoni A, *et al.* High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995;27(5):235-8.
11. Stroffolini T, Guadagnino V, Chionne P, Procopio B, Mazzuca EG, Quintieri F, Scerbo P, Giancotti A, Nisticò S, Focà A, Tosti ME, Rapicetta M. A population based survey of hepatitis B virus infection in a southern Italian town. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29(5):415-8.
12. Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, Intorcia M, Fossi E, D'Alessio G, Kondili LA, Rapicetta M, Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. Infectious Diseases Unit, Benevento Hospital, Italy. *J Hepatol* 2000;33(1):116-20.
13. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, Usticano A, Valenza LM, Montalbano L, Pomara G, Craxi A. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002;67(3):339-44.
14. Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, Bruno S, Mangano C, Polito I, Amato F, Cotichini R, Stroffolini T, Mele A; ACE Collaborating Group. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology*. 2005;41(5):1151-9.
15. Baldo V, Floreani A, Menegon T, Grella P, Paternoster DM, Trivello R. Hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infection in pregnant women in North-East Italy: a seroepidemiological study. *Eur J Epidemiol* 2000;16(1):87-91.
16. Spada E, Tosti ME, Zuccaro O, Stroffolini T, Mele A; Collaborating Study Group. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. *J Infect* 2011;62(2):165-71.
17. Mele A, Tosti ME, Mariano A, Pizzuti R, Ferro A, Borrini B, Zotti C, Lopalco P, Curtale F, Balocchini E, Spada E; National Surveillance System for Acute Viral Hepatitis (SEIEVA) Collaborating Group. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):868-75.