

GIORGIO ANTONUCCI
INMI L. SPALLANZANI



PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI: EPATITI VIRALI

PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI
GLOBALIZZAZIONE, MIGRAZIONE, SALUTE E VACCINI

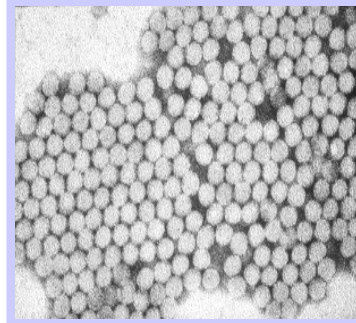
Le nuove patologie della Globalizzazione

Giovedì 9 aprile 2009, ore 08.30 – 16.30

I virus epatitici diffusi globalmente sono 5

- Epatite A (HAV);
- Epatite B (HBV);
- Epatite C (HCV);
- Epatite delta (HDV);
- Epatite E (HEV).

PATOLOGIE EMERGENTI
E
RIEMERGENTI

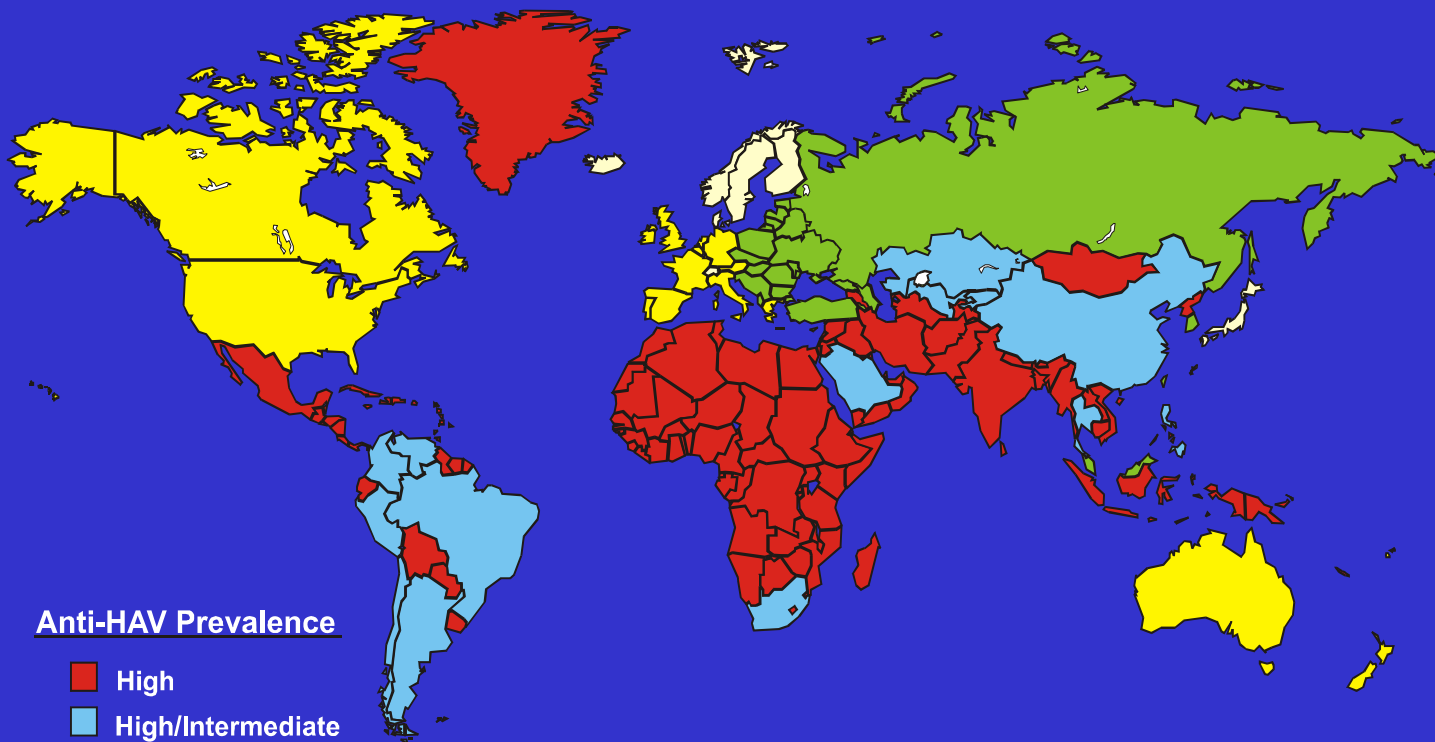


Il virus dell'Epatite A (HAV)



Infezione da HAV: Distribuzione geografica

Il virus è globalmente diffuso e causa
circa 1,4 milioni di casi di epatite/anno



Anti-HAV Prevalence

- High
- High/Intermediate
- Intermediate
- Low
- Very Low



Epatite A: Caratteristiche cliniche

- **Periodo d'incubazione:** In media 30 giorni
(15-50)
- **Ittero per gruppo d'età:**

< 6 anni	<10%
6-14 anni	40%-50%
> 14 anni	70%-80%
- **Complicazioni rare:** Epatite fulminante
Epatite colestatica
Eventuali ricadute
- **Sequela:** Nessuna



Epatite A: Vie di trasmissione

- **Contatto personale "stretto"**
(intrafamiliare, sessuale, asili)
- **Cibi contaminati, acqua**
(manipolazione di cibi da parte di persone infettate)
- **Esposizione a sangue**
(rara)
(Tossicodipendenza, transfusione)

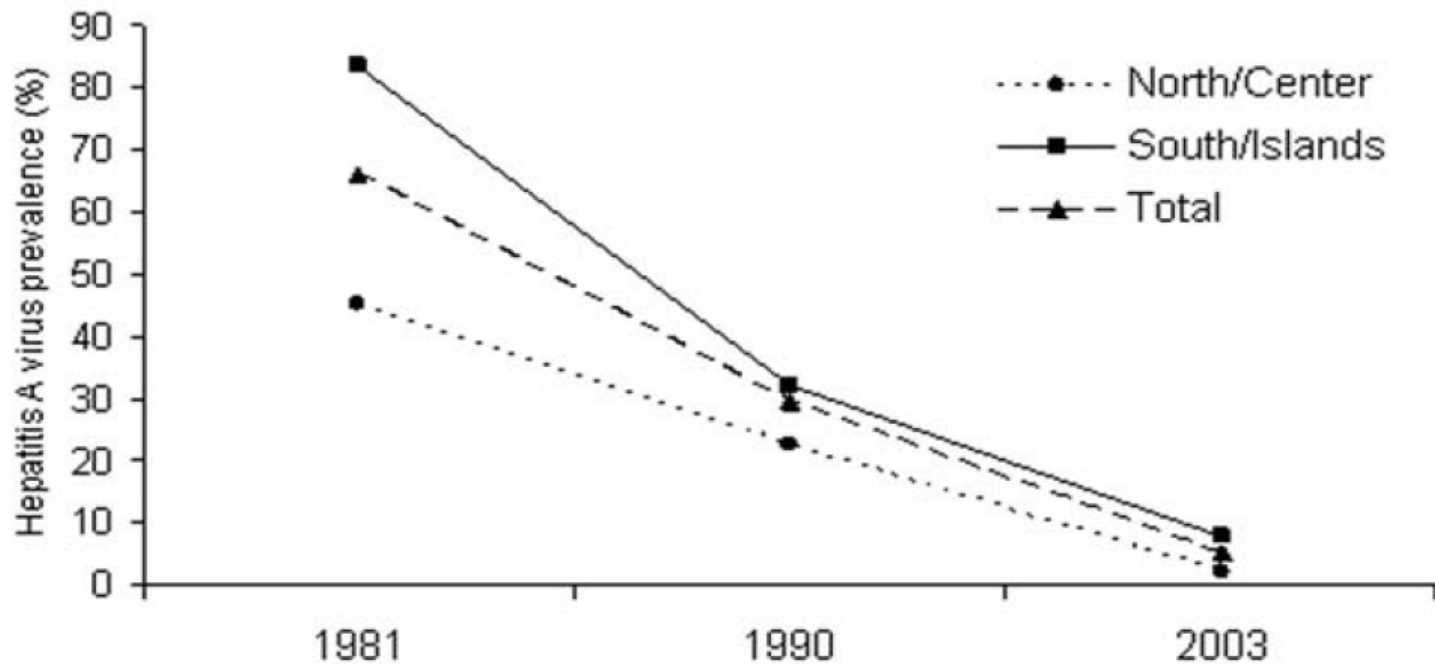




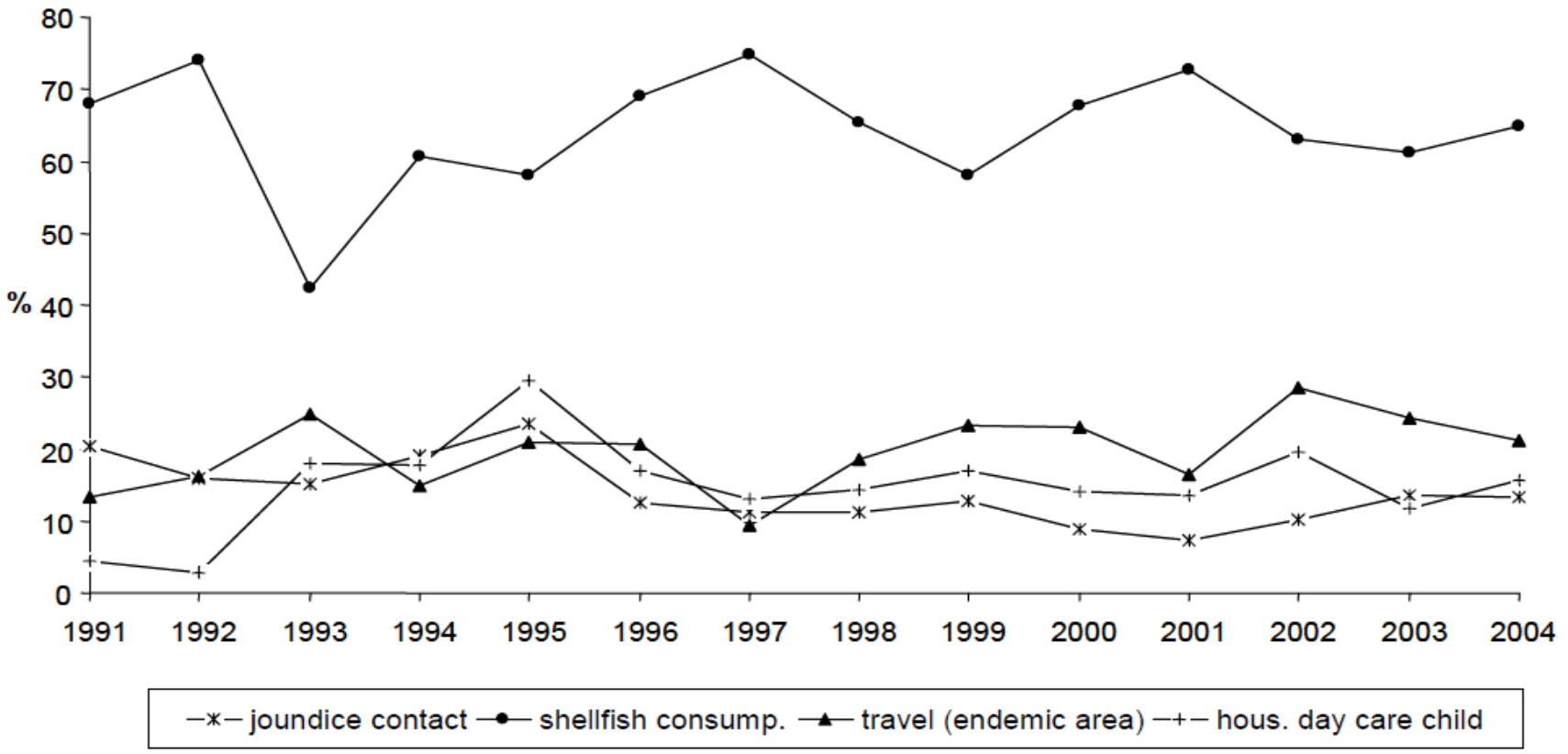
Prevalenza di anti-HAV nelle età giovanili

Age group (years)	No. positive/no. tested	%
3–5	8/345	2.3
6–7	53/7360	3.9
11–12	153/7569	10.0
14–16	85/873	9.7
17–19	222/7360	16.3
Total	526/5507	9.5

Prevalenza di anti-HAV nelle reclute



Epatite A: modalità di trasmissione in Italia





Epatite A: modalità di trasmissione in corso di epidemia

Risk factors	Cases <i>n.</i> 192	Controls <i>n.</i> 193	Adjusted OR (95% CI)
Consumption of raw seafood			
Not eating seafood	32	139	1
Eating seafood other than mussels	23	34	2.7 (1.4–5.5)
Eating mussels	137	20	30.7 (16.0–52.0)
Holidays out of the city of Bari	39	101	0.3 (0.1–0.5)
Gender (males)	110	99	1.9 (1.1–3.3)
Contact with a case of hepatitis A	19	6	5.7 (1.9–18.4)



Sintesi

- ✓ L'Italia è considerata un Paese a bassa endemia di HAV con una elevata prevalenza di soggetti suscettibili nelle età giovanili.
- ✓ Le vie di trasmissione sono sia quelle interumane che quelle da cibi contaminati;
- ✓ Episodi epidemici da frutti di mare crudi si osservano nelle regioni meridionali;
- ✓ La vaccinazione è consigliata nelle categorie "a rischio" (militari che operano in aree ad elevata endemia, viaggiatori, personale sanitario, ecc.)



PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI

Il virus dell'Epatite C (HCV)

Natural history of HCV

Global burden

It is estimated that 140 million people worldwide are HCV carriers.

HCV causes about 1.5 million cases of clinical hepatitis each year.

Prevalenza di infezione da HCV nei 6 Paesi più abitati

La prevalenza di infezione da HCV in Italia è stimata essere del 2,2%

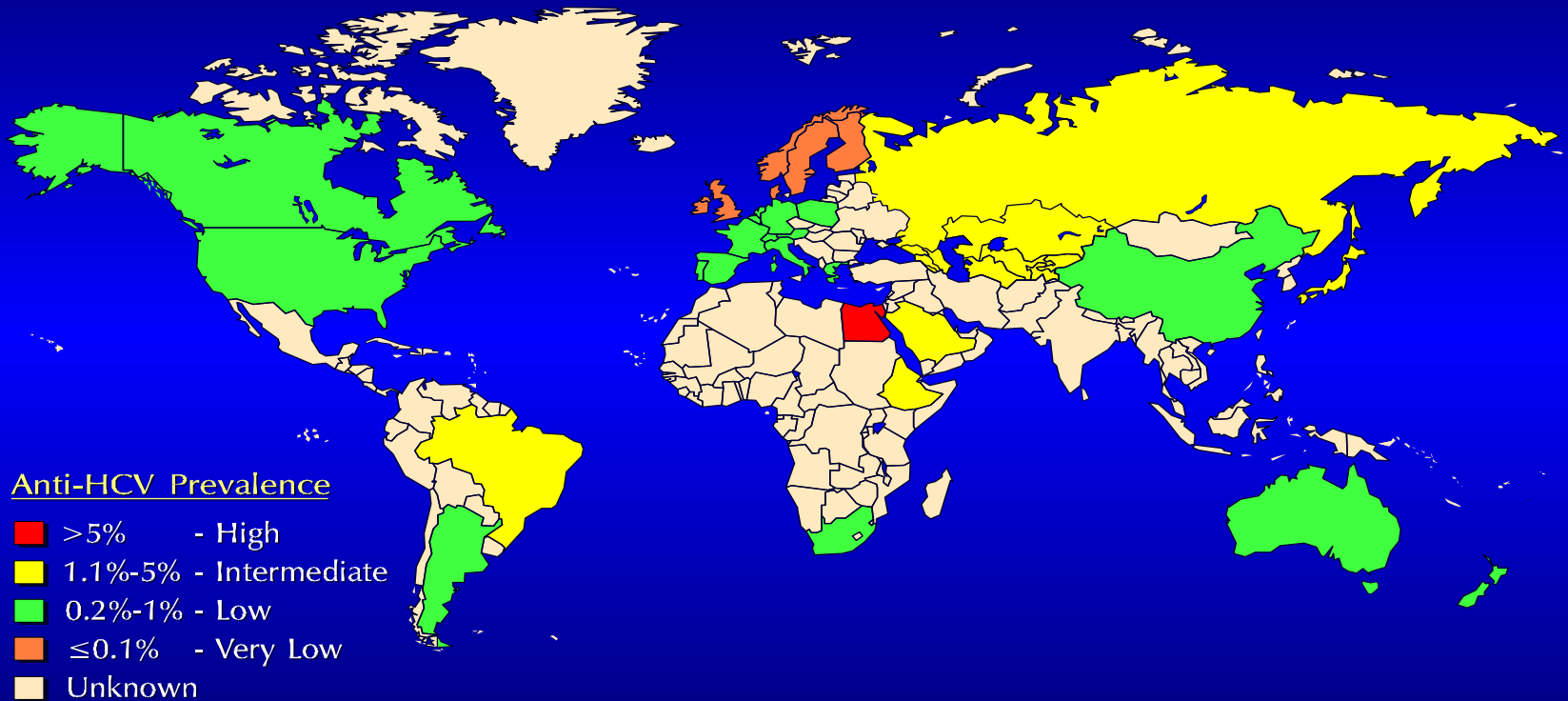
Country	Estimated 2004 total population (millions)	Estimated HCV seroprevalence (%)	Population studied
China	1300	3.2	Nationally representative sample (n=68 000) ¹²
India	1087	0.9	Community-based, West Bengal (n=3579) ¹³
USA	294	1.8	Nationally representative sample (n=21 214) ⁷
Indonesia	219	2.1	Volunteer blood donors (n=7572) ¹⁴
Brazil	179	1.1	Volunteer blood donors (n=66 414) ¹⁵
Pakistan	159	4.0	Volunteer blood donors (n=103 858) ¹⁶

Table: Reported HCV infection prevalence in the six most populous nations in the world



Prevalenza dell'infezione da HCV tra i donatori di sangue

Prevalence of HCV Infection Among Blood Donors*



* Anti-HCV prevalence by EIA-1 or EIA-2 with supplemental testing; based on data available in January, 1995.

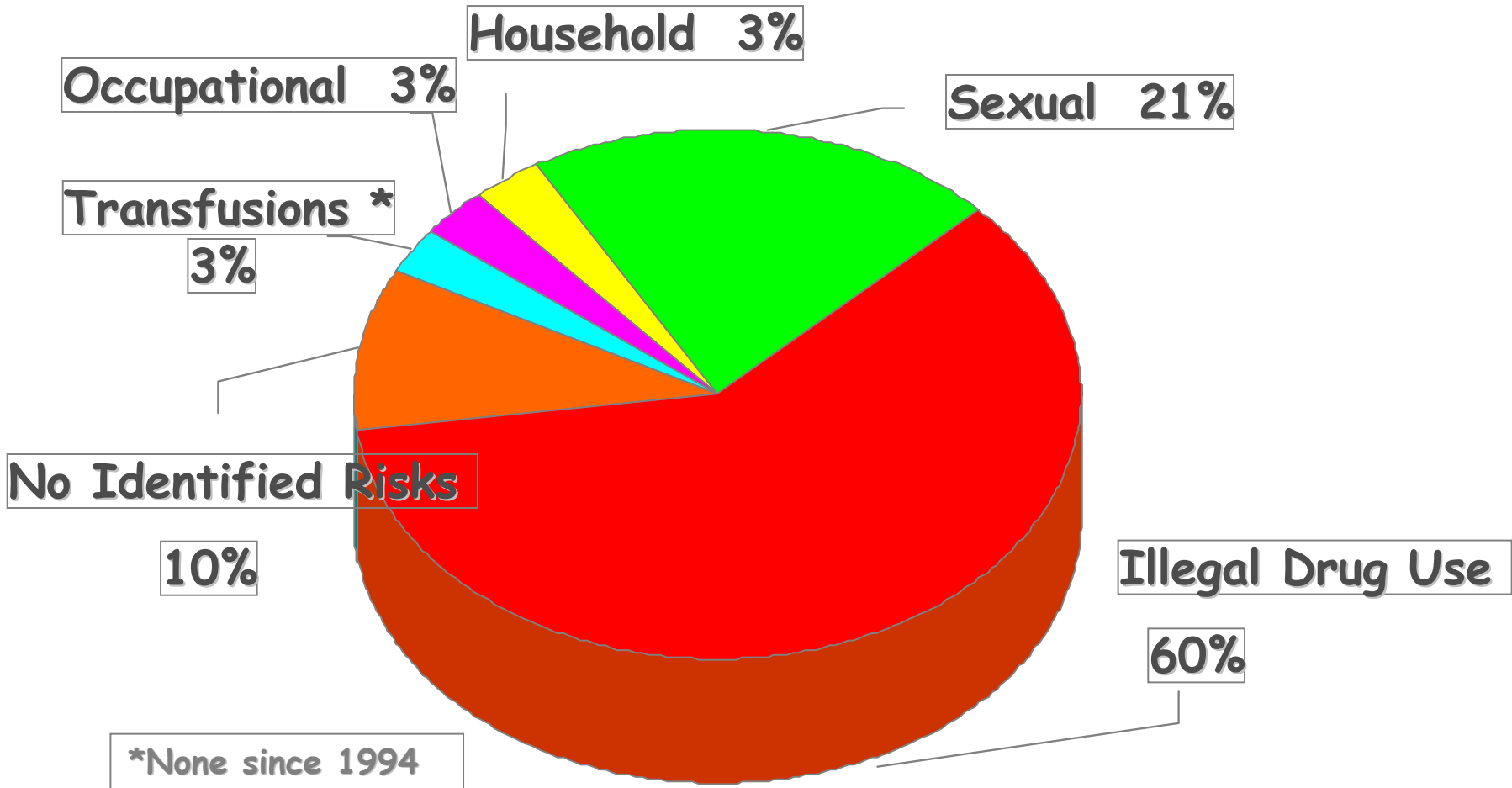


Epatite C: Caratteristiche cliniche

- **Periodo d'incubazione** In media 6/7
sett. (2/26
sett.)
- **Malattia acuta (ittero)** Lieve ($\leq 20\%$)
- **Letalità** Bassa
- **Infezione cronica** 60%-85%
- **Epatite cronica** 70%
- **Cirrosi** 5%-20%
- **Mortalità da CLD** 3%



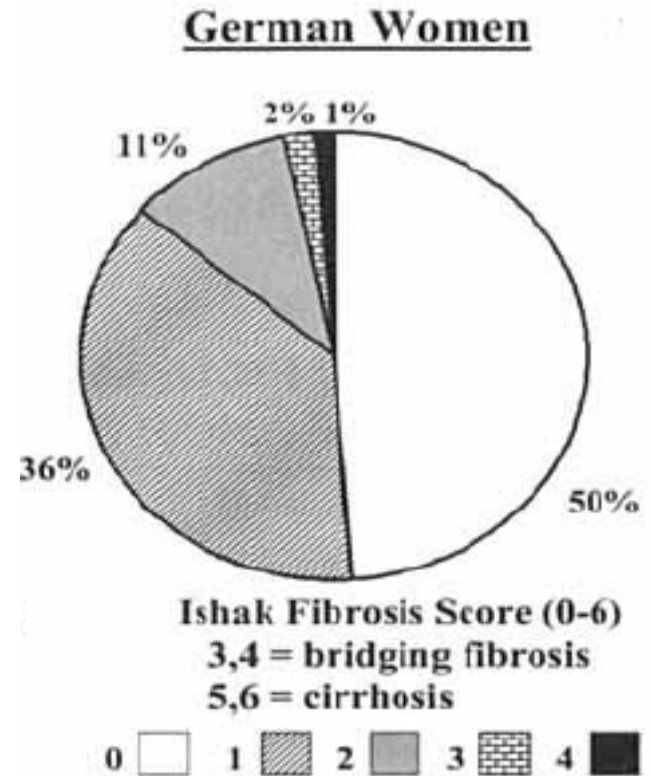
Epatite C: Vie di trasmissione



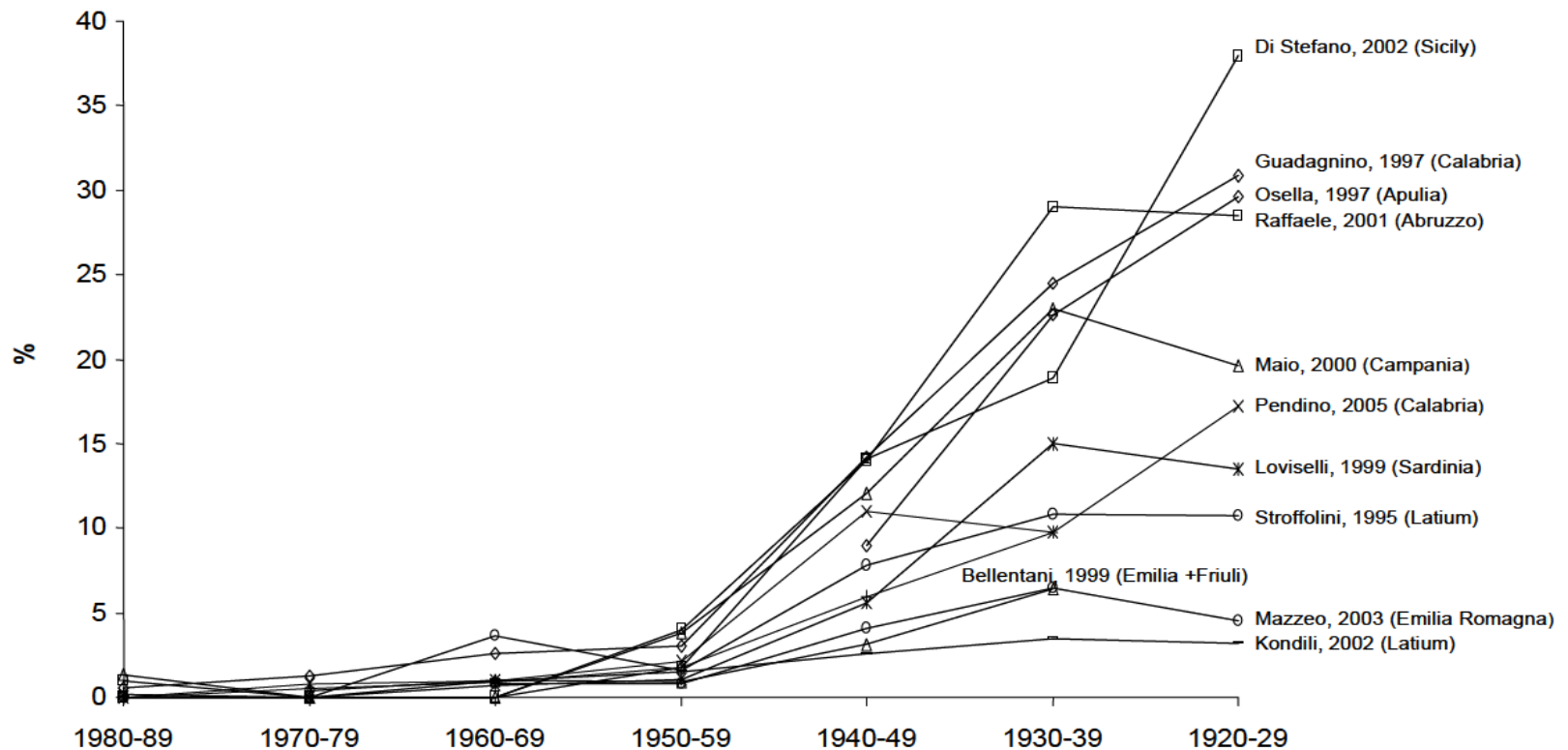
Low Frequency of Cirrhosis in a Hepatitis C (Genotype 1b) Single-Source Outbreak in Germany: A 20-Year Multicenter Study

TABLE 3. Outcome 20 Years After Infection With HCV Genotype 1b in Formerly Healthy Women

	Patients (n)	Percent Rate	
		(of all)	(after acute hepatitis)
Total	1,018	(n = 1,018)	(n = 917)
Constitutional symptoms*	599	59	65
Moderate or intermittent	422	42	46
Substantial or permanent	177	17	19
Clinical findings†			
Liver below costal margin	441	43	48
Hepatosplenomegaly	3	0.3	0.3
HCV infection status			
Serum HCV-RNA positive‡	500	49	55
Chronic infection (untreated)	436	43	48
Nonresponder to interferon§	64	6	7
Serum HCV-RNA negative‡	516	51	45
Responder to interferon§	27	3	3
Self-limited infection¶	388	38	42
No evidence of past HCV#	101	10	—
Liver disease†			
None	515	51	45
Recovered	388	38	42
HCV carrier**	26	3	3
No evidence of past HCV#	101	10	—
Responder to interferon§	27	3	3
Chronic hepatitis	474	47	52
Cirrhosis	4††	0.4	0.4
Markers for hepatocellular carcinoma			
Alpha-fetoprotein >5 ng/mL	0	0	0
Focal liver lesion	0	0	0
Death from liver disease	2††††	0.2	0.2

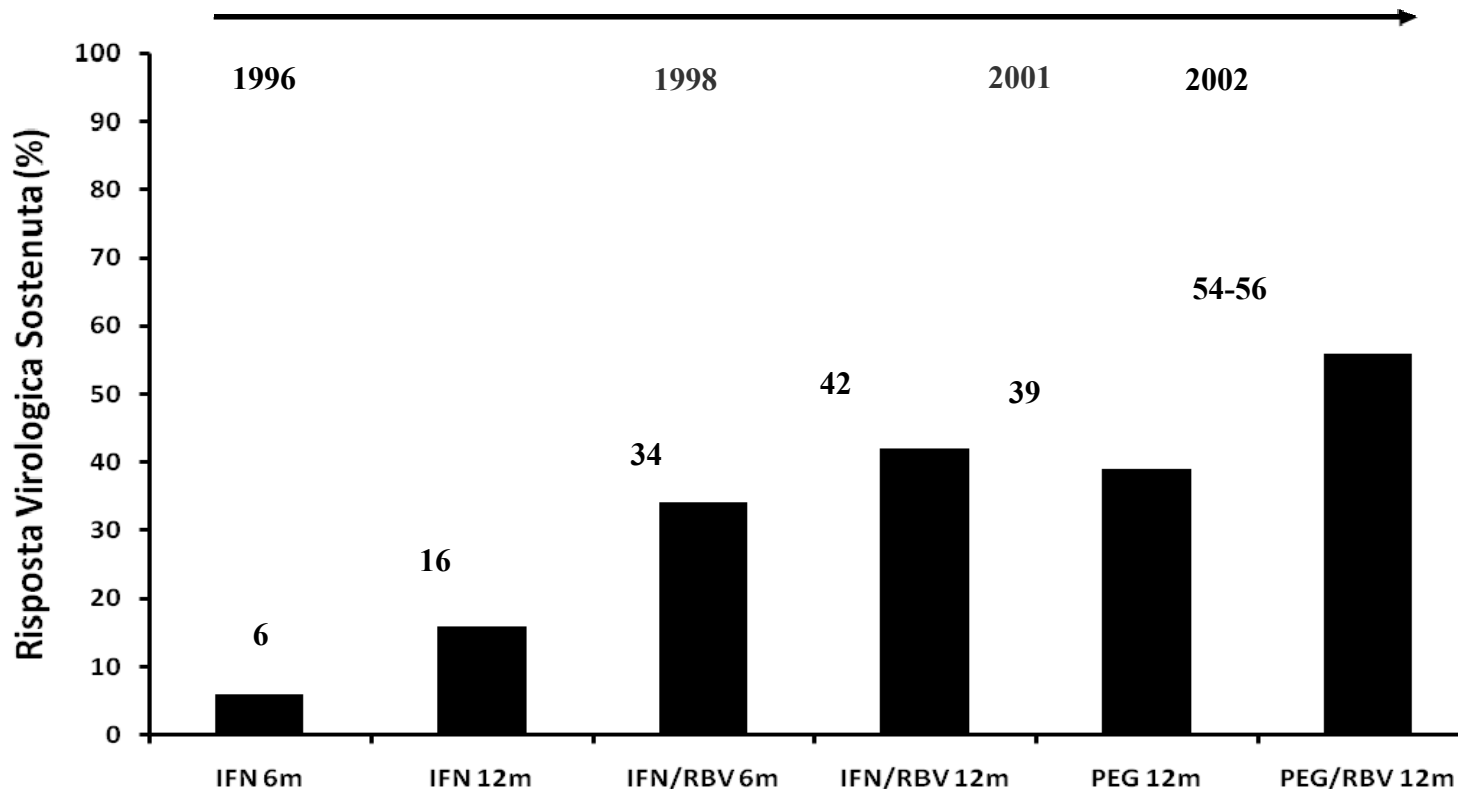


Prevalenza di HCV RNA per classi d'età in Italia





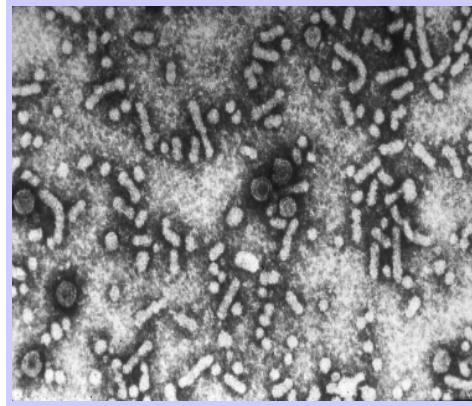
Evoluzione della Risposta Virologica Sostenuta nella terapia dell'epatite cronica C.





Sintesi

- ✓ In Italia l'incidenza di epatite C è in diminuzione, soprattutto nelle classi d'età giovani.
- ✓ L'uso di sostanze stupefacenti per via e.v., le procedure diagnostico/terapeutiche, i trattamenti estetici e l'attività sessuale con partner multipli sembrano essere le vie di trasmissione più frequenti.
- ✓ In assenza di vaccinazione, programmi miranti a implementare pratiche iniettive sicure tra i tossicodipendenti, ad aumentare nella popolazione generale la conoscenza dei comportamenti sessuali a rischio e l'osservanza delle misure di controllo delle infezioni in ambiente ospedaliero sembrano essere le misure di controllo più efficaci.



Il virus dell'Epatite B (HBV)



Natural history of HBV

Global burden

HBV infection is a major global public health problem.

It is estimated that 400 million people worldwide are HBV carriers.

WHO, 2000

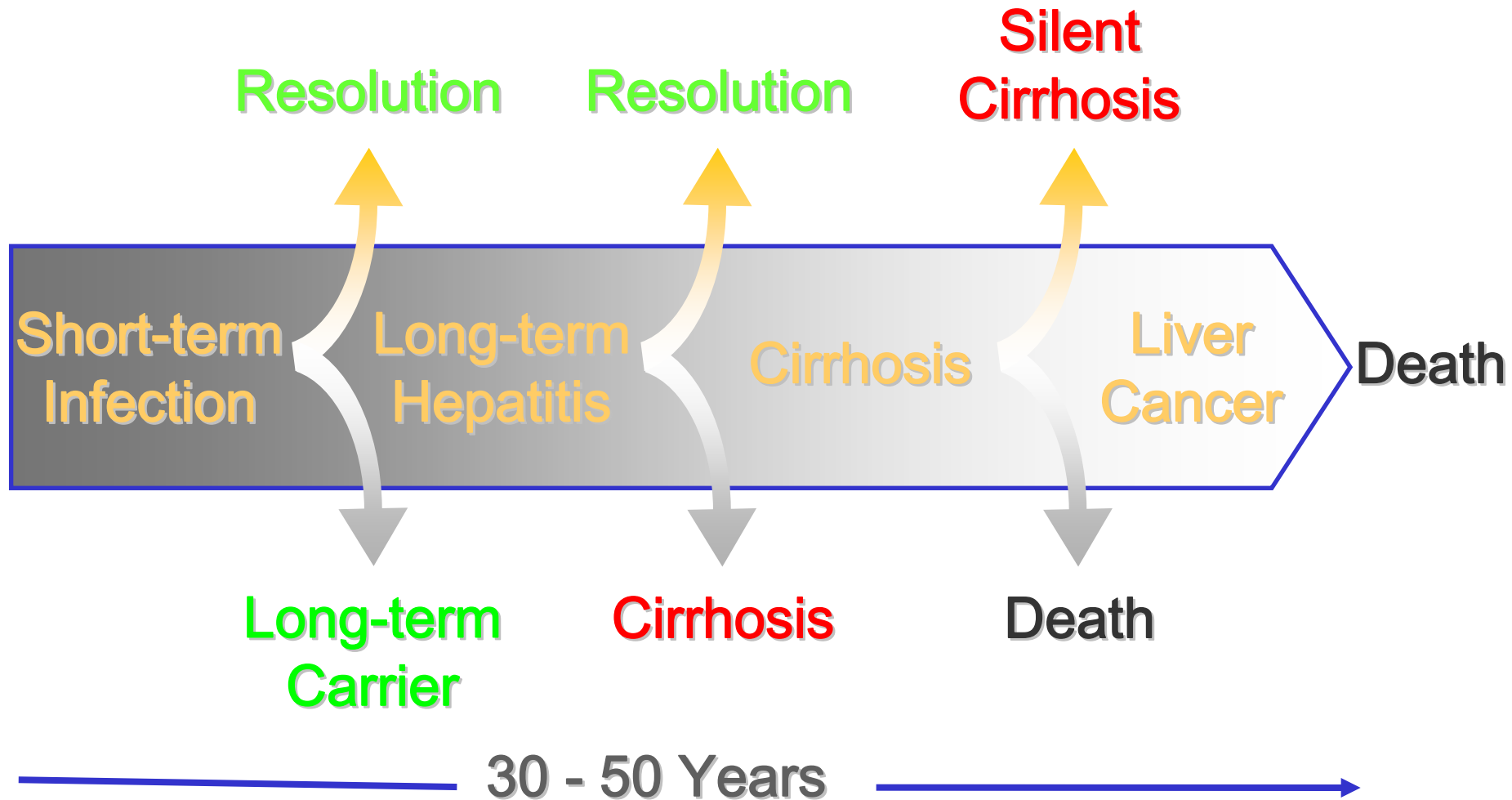


Epatite B: Caratteristiche cliniche

- **Periodo d'incubazione:** In media 60-90 gg
(45-180)
- **Malattia acuta:** <5 aa, >5
<10%
aa, 30%-50%
- **Letalità in fase acuta:** 0.5%-1%
- **Mortalità prematura da
CLD:** 15%-25%



Progression of HBV Infection





Epatite B: Vie di trasmissione

- **Sessuale**



- **Parenterale**

- **Perinatale**



**Dal 1991 l'OMS consiglia di introdurre
la vaccinazione anti-HBV nei programmi
vaccinali di massa
di tutti i Paesi del Mondo**

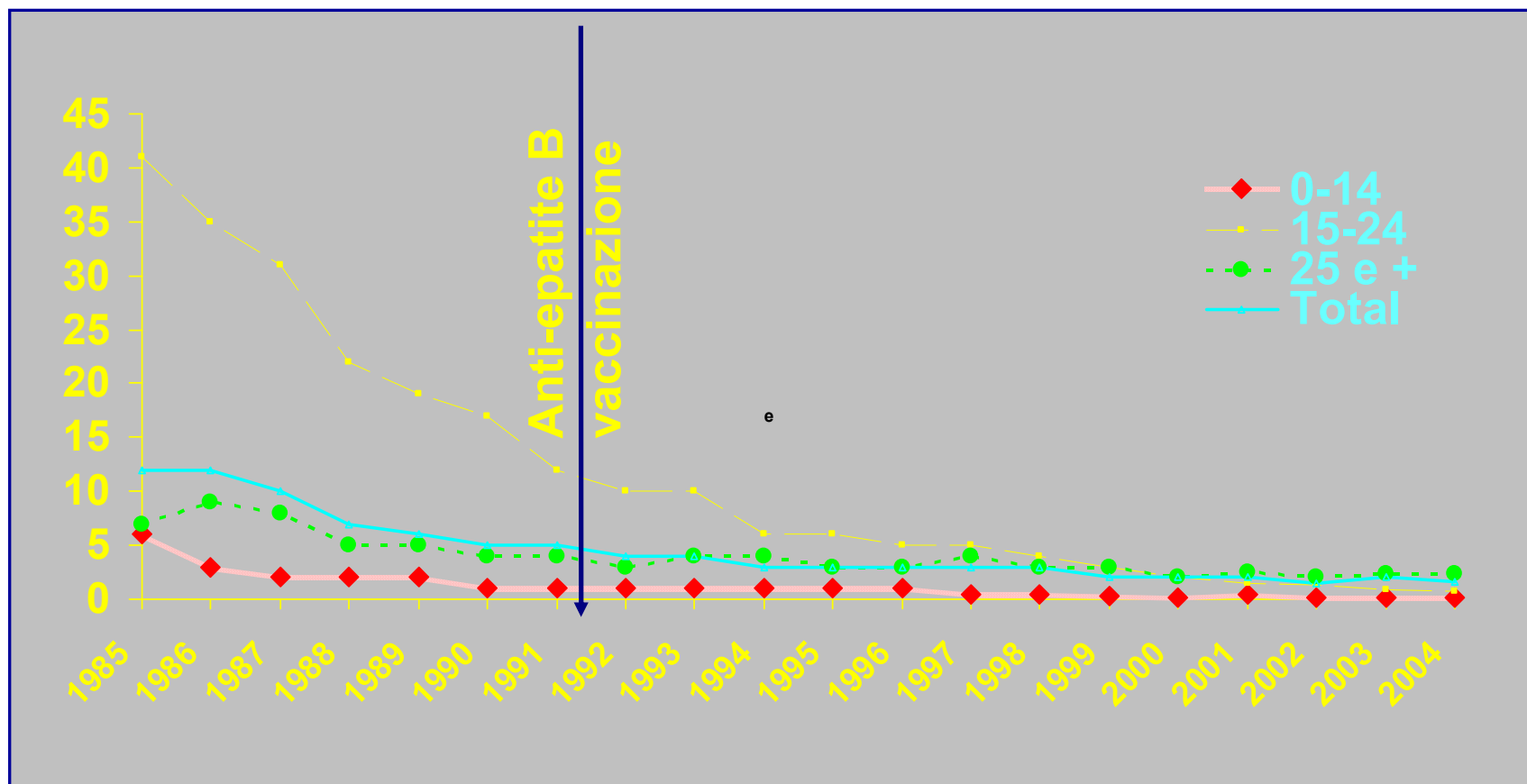
**In Italia dal 16/6/1991:
Vaccinazione obbligatoria
a tutti i bambini entro il 1° anno di
vita e a tutti i neo-dodicenni
(1° dei Paesi Industrializzati)**

Copertura vaccinale in Italia: 1996-1998

- **Bambini:** 94,5%
- **Adolescenti:**
 - Centro-Nord 97%
 - Sud-Isole 65%
- **Operatori sanitari** (*Stroffolini Dig Liver Dis 2008*):
 - 1996: 77% al Nord, 44% al Sud
 - 2006: 93% al Nord, 78% al Sud

Incidenza x 100.000 di casi notificati di epatite B in Italia età e per anni

SEIEVA 1985-2004



PREVALENZA DI HBsAg IN SOGGETTI CON EPATITE CRONICA IN ITALIA NEL TEMPO

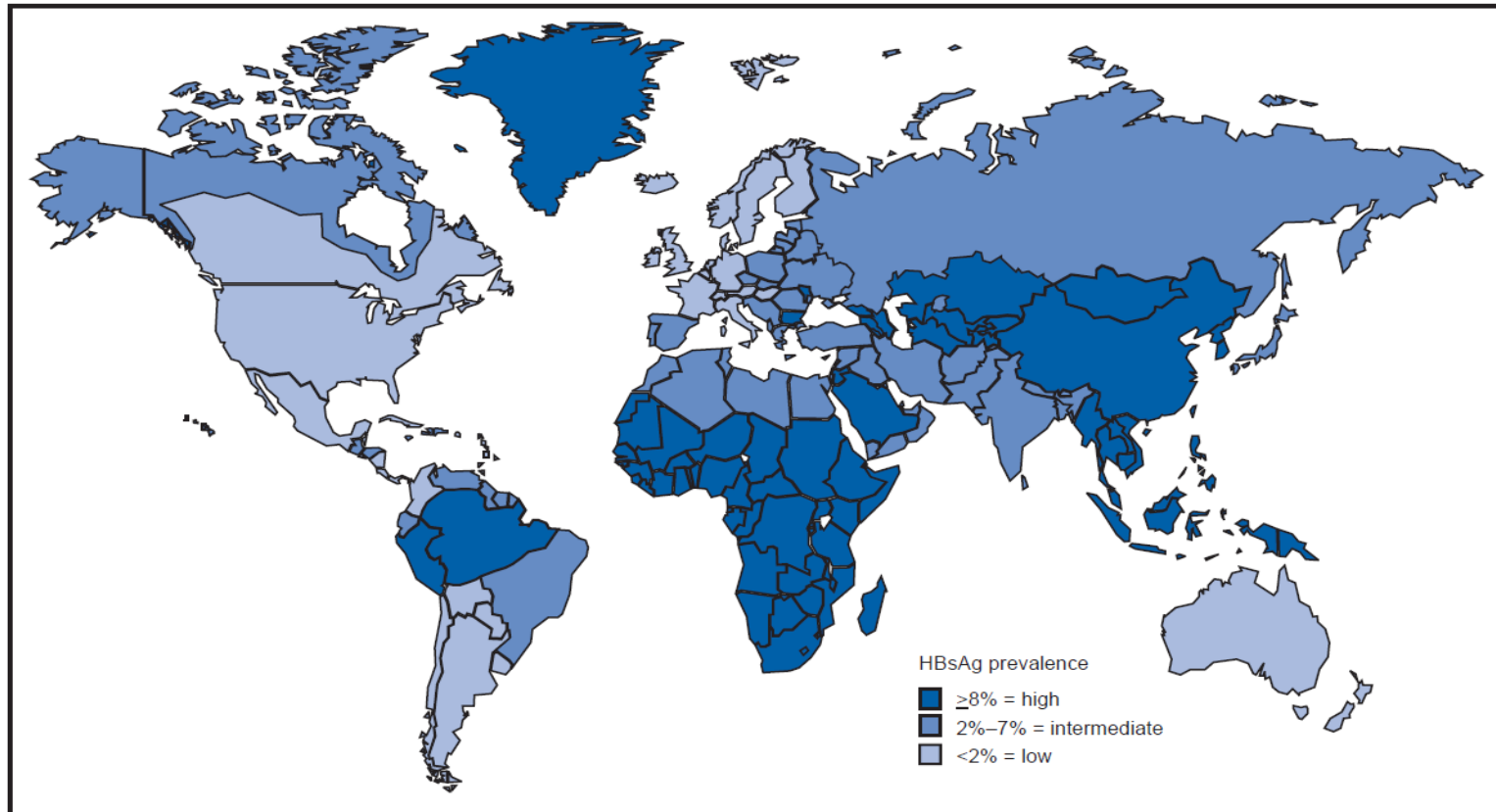
Anno	N° soggetti	Prevalenza di HBsAg
1975*	1197	61,0%
1980**	501	44,0%
1989**	608	34,2%
2001***	6210	12,2%

- * Giusti, Ital. J. Gastroenterol., 1991
** Giusti, Hepato-Gastroenterol., 1994
*** Stroffolini, Dig. Liver Dis., 2004



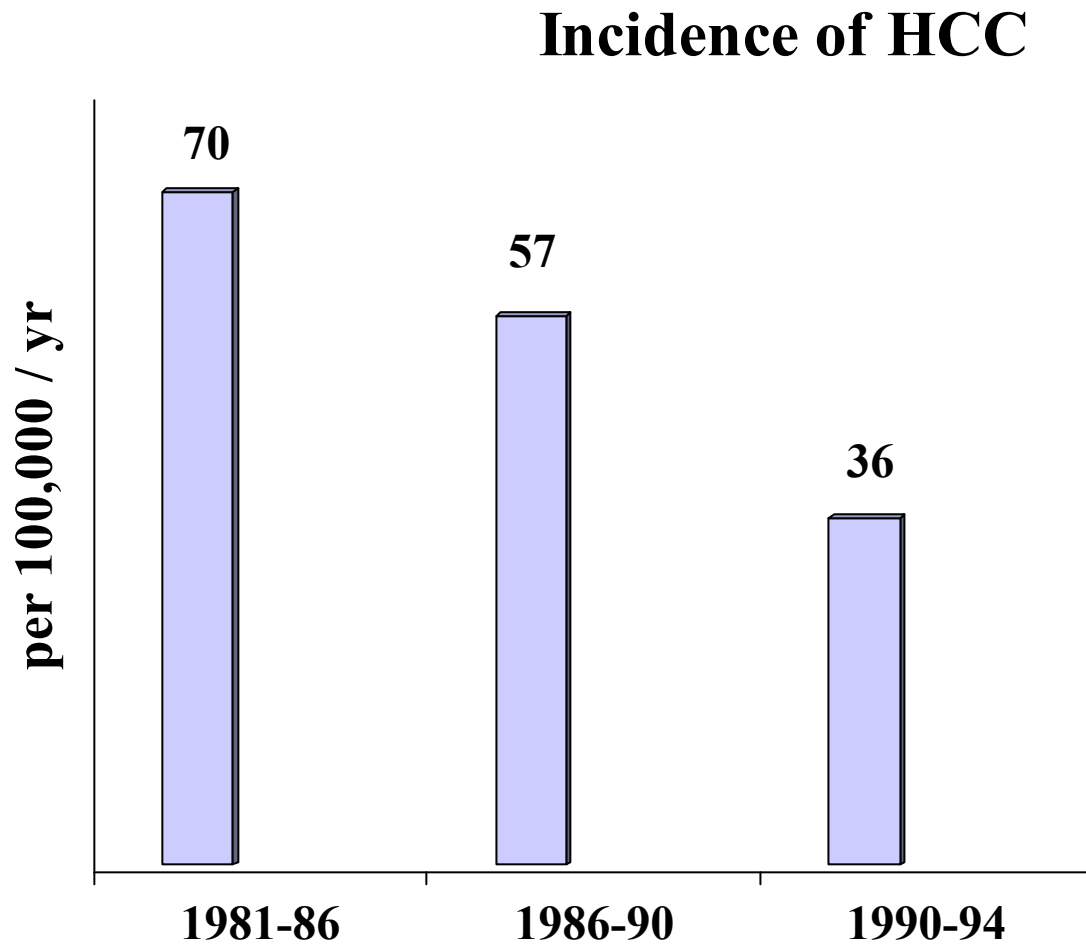
Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection

FIGURE 3. Geographic distribution of chronic hepatitis B virus (HBV) infection — worldwide, 2006*





Impact of universal HBV vaccination on HCC in Taiwanese children (6-14 y)



Acute Hepatitis B 14 Years after the Implementation of Universal Vaccination in Italy: Areas of Improvement and Emerging Challenges

Table 4. Frequency of risk factors reported by patients with acute hepatitis B cases and acute hepatitis A cases (control group) notified to SEIEVA in 2001–2005.

Risk factor ^a	Percentage of patients			
	Hepatitis B (n = 2740)	Hepatitis A (n = 4893)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Blood transfusion	2.7	0.3	8.7 (4.8–15.4)	8.4 (2.7–26.0)
Injection drug use	8.2	2.6	3.4 (2.6–4.3)	3.8 (2.5–5.8)
Surgical intervention	14.3	4.5	3.5 (2.9–4.2)	2.1 (1.6–2.8)
Dental therapy	33.0	19.8	2.0 (1.7–2.2)	1.5 (1.2–1.7)
Treatments or procedures with percutaneous exposure ^c	31.6	18.6	2.0 (1.8–2.2)	1.9 (1.5–2.2)
>2 Sex partners ^b	25.1	13.7	2.1 (1.8–2.5)	0.8 (0.6–1.2)
Condom use (occasional/never vs. always) ^b	41.9	16.1	3.8 (3.1–4.5)	2.8 (1.9–4.2)
Household shared with a chronic HBsAg carrier	10.5	2.5	4.6 (3.5–5.8)	5.3 (3.6–7.7)

NOTE. Crude ORs were estimated by univariate analysis, and adjusted ORs were estimated by multiple logistic regression analysis. HBsAg, hepatitis B surface antigen.

^a Each risk factor is adjusted for the confounding effect of all other listed risk factors and of sex, age, number of years of education, and area of residence.

^b Age, >14 years.

^c Piercing, tattooing, acupuncture, manicurist/chiropract attendance, and barber-shop shaving.



Factors affecting the compliance of the antenatal hepatitis B screening programme in Italy

Prevalence of HBsAg among pregnant women in Italy by area of birth, 2001

Area of birth	No. of positive/ no. of screened	(%)	CI 95%
Italy	139/9929	(1.4)	(1.2;1.7)
Eastern Europe, Asia, Africa, central and south America	35/597	(5.9)	(4.1;8.1)
Unknown	8/355	(2.3)	(1.0;4.4)
Total	182/10881	(1.7)	(1.4;1.9)

Frequency (%) of not-adherence to HBsAg screening among pregnant women in Italy by socio-demographic characteristics of subjects

Characteristic	(%) of women not screened	OR crude	CI 95%	OR adjusted ^a	CI 95%
Geographic area					
Italy	7	1		1	
Foreign	12	1.9	(1.5-2.4)	2.0	(1.3-3.0)
Age (years)					
15-34	7	1		1	
>34	7	1.0	(0.8-1.2)	1.0	(0.8-1.4)
Years of schooling					
>8	7	1		1	
≤8	7	0.9	(0.8-1.1)	1.0	(0.8-1.2)
Number of subjects in the household					
≤4	7	1		1	
>4	11	1.7	(1.4-2.0)	3.5	(2.7-4.6)
Hospital					
Public	5	1		1	
Private	6	1.3	(0.9-1.9)	1.9	(1.3-2.8)



EPIDEMIOLOGY OF HCV AND HBV INFECTIONS IN NORTHERN ITALY: A SURVEY IN THE GENERAL POPULATION

	Italians (918) %	Immigrants (47) %	p	Odd Ratio
anti-HCV	2.7	0	NS	
HBsAg	0.8	6.4	0.01	8.88 (1.75- 39.9)
HBV any markers	13	25.5	0.01	2.33 (1.10- 4.47)

An Italian cohort of 965 subjects, all residents, including 47 immigrants

Stranieri in Italia

ISTAT 2006 - Rapporto Caritas

Provenienza	N	Ipotetico N HBsAg+*
Paesi a bassa endemia	300.000	≈ 15.000
Paesi a media endemia	2.200.000	≈ 130.000
Paesi ad alta endemia	500.000	≈ 60.000
TOTALE	3.000.000	≈ 200.000

* *Ipotesi di prevalenza HBsAg simile al Paese d'origine*

Caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da HBV in Italia (1)

- Basso livello endemico (prevalenza di HBsAg dell'1%) senza differenze geografiche tra nord e sud;
- Prevalenza dell'infezione da HBV di circa il 10% tra i pazienti ricoverati in ospedale per epatopatie croniche;
- Incremento del rischio di trasmissione per via sessuale tra i maschi non vaccinati e con età tra i 30 e i 50 anni;
- Persistente rischio di trasmissione intrafamiliare e tra tossicodipendenti;

Caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da HBV in Italia (2)

- Prevalenza tra il 5% e il 10% di HBsAg positivi tra gli immigrati dall'Africa, dall'Asia e dall'Europa dell'Est.
- Potenziare l'offerta attiva della vaccinazione a conviventi di HBsAg+, TD, soggetti con attività sex a rischio
- Politiche "inclusive" per gli immigrati atte a favorirne l'integrazione nei programmi di prevenzione esistenti

GIORGIO ANTONUCCI
INMI L. SPALLANZANI



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI
GLOBALIZZAZIONE, MIGRAZIONE, SALUTE E VACCINI

Le nuove patologie della Globalizzazione

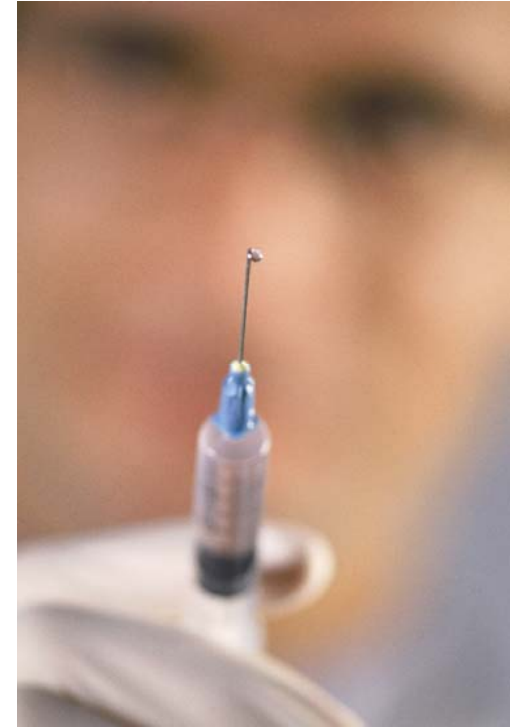
Giovedì 9 aprile 2009, ore 08.30 – 16.30



Eliminazione della trasmissione di HBV - USA

Strategy

- Prevenire la trasmissione perinatale
- Vaccinazione di routine in età pediatrica
- Vaccination of children in high-risk groups
- Vaccination of adolescents
 - ⌘ all children up through age 18
- Vaccination of adults in high-risk groups



Conclusioni

- **Grazie ai cambiamenti socio-economici ed alla vaccinazione:**
 - Prevalenza HBcAb < 20%, HBsAg < 2% (6-800.000 soggetti)**
 - Incidenza epatite acuta B sintomatica < 2 per 100.000**
 - HBsAg < 15% degli epatopatici che si rivolgono al clinico**
 - **10.000 Nuove infezioni/anno: soprattutto maschi, nati < 1980**
 - **Principali modalità di trasmissione:**
rapporti sessuali, TD, procedure invasive (iatrogene e non)
 - **Potenziare l'offerta attiva della vaccinazione a:**
conviventi di HBsAg+, TD, soggetti con attività sex a rischio
 - **Politiche “inclusive” per gli immigrati atti a favorirne l'integrazione nei programmi di prevenzione esistenti**
-



Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease

Yun-Fan Liaw, M.D., Joseph J.Y. Sung, M.D., Wan Cheng Chow, M.D.,

Table 2. Disease Progression during Double-Blind Treatment and Follow-up after Treatment.*

Variable	Lamivudine Group (N=436) <i>no. of patients (%)</i>	Placebo Group (N=215) <i>no. of patients (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
Overall disease progression	34 (7.8) [‡]	38 (17.7)	0.45 (0.28–0.73)	0.001
Increase in Child–Pugh score	15 (3.4)	19 (8.8)	0.45 (0.22–0.90)	0.02
Hepatocellular carcinoma [§]	17 (3.9)	16 (7.4)	0.49 (0.25–0.99)	0.047
Renal insufficiency	2 (0.5)	0	—	—
Bleeding varices	2 (0.5)	3 (1.4)	—	—
Spontaneous bacterial peritonitis	0	0	—	—
Liver-related death	0	0	—	—

*median follow up 32.4 months (range, 0 to 42)
end points = 68/651 pts.

Obiettivi della terapia HBV

La terapia antivirale consente di controllare la replicazione virale. Ciò è fondamentale per:

- ridurre i fenomeni di necrosi infiammatoria e di fibrosi epatica

(Mommeja-Marin H, et al. Hepatology 2003)

- ridurre la progressione dell'epatite B cronica verso la cirrosi, e l'epatocarcinoma

(Di Marco, et al. Antiviral Therapy 2005)

Concentration of HBV in Various Body Fluids

High

Moderate

**Low/Not
Detectable**

blood

semen

urine

serum

vaginal fluid

feces

wound exudates

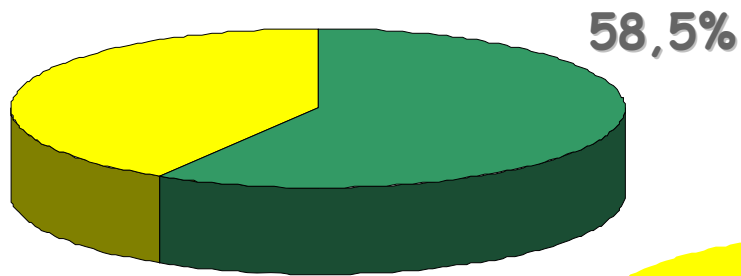
saliva

sweat

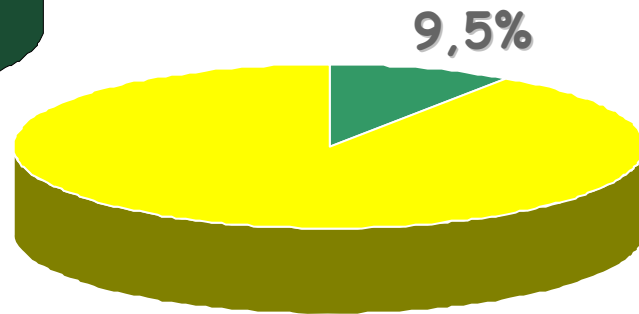
tears

breast milk

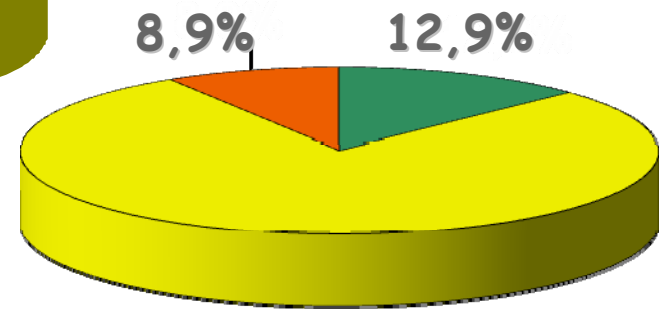
PREVALENCE OF HBeAg OR ANTI-HBe POSITIVE HEPATITIS IN ITALY



Giusti, 1991
n = 534



Gaeta, 1997
n = 834

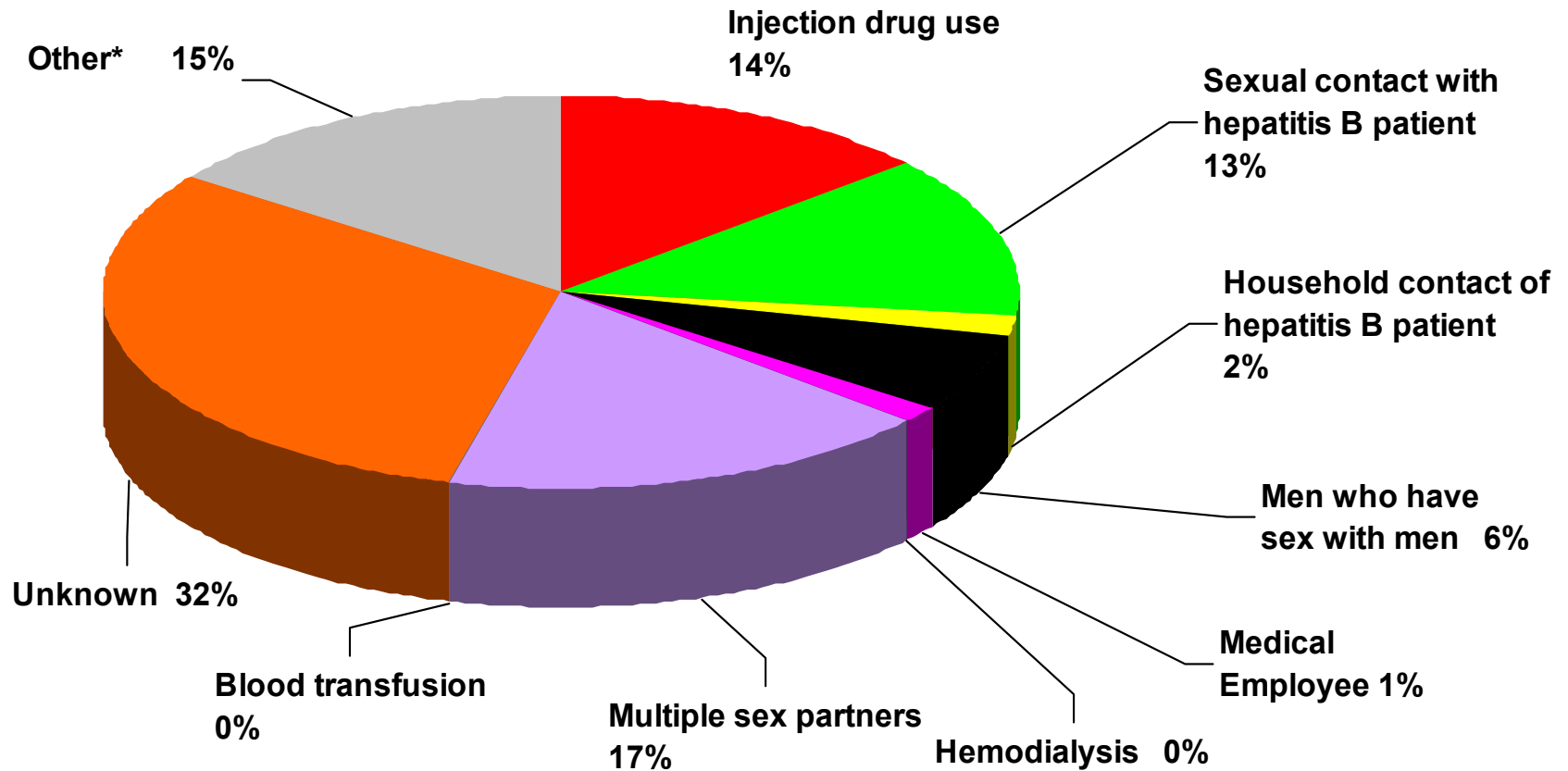


Sagnelli, 2001
n = 1255

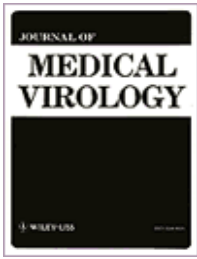
- HBeAg+
- Anti-HBe +
- HBeAg/anti-Hbe -



Fattori di rischio associati con epatite B acuta, 1990-2000 - USA

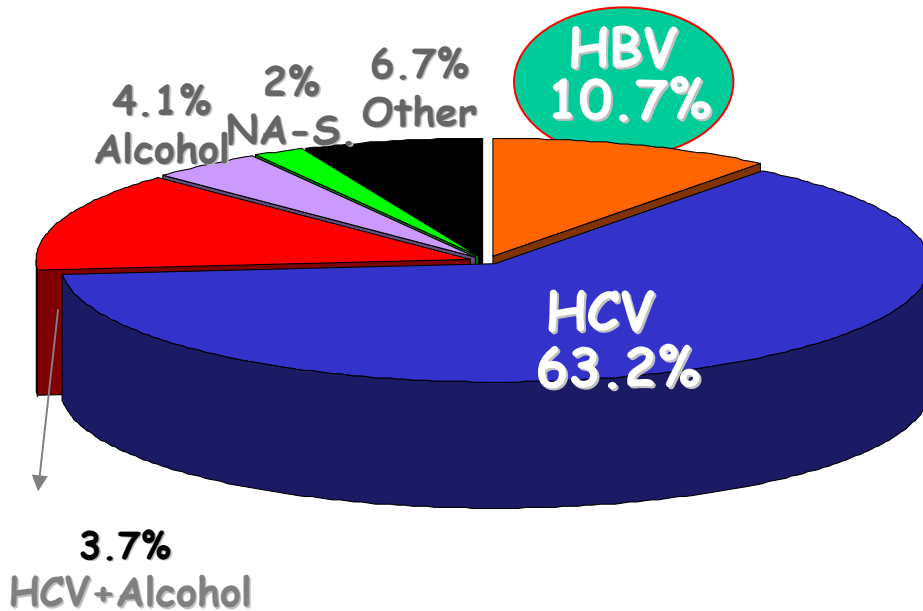


*Other: Surgery, dental surgery, acupuncture, tattoo, other percutaneous injury

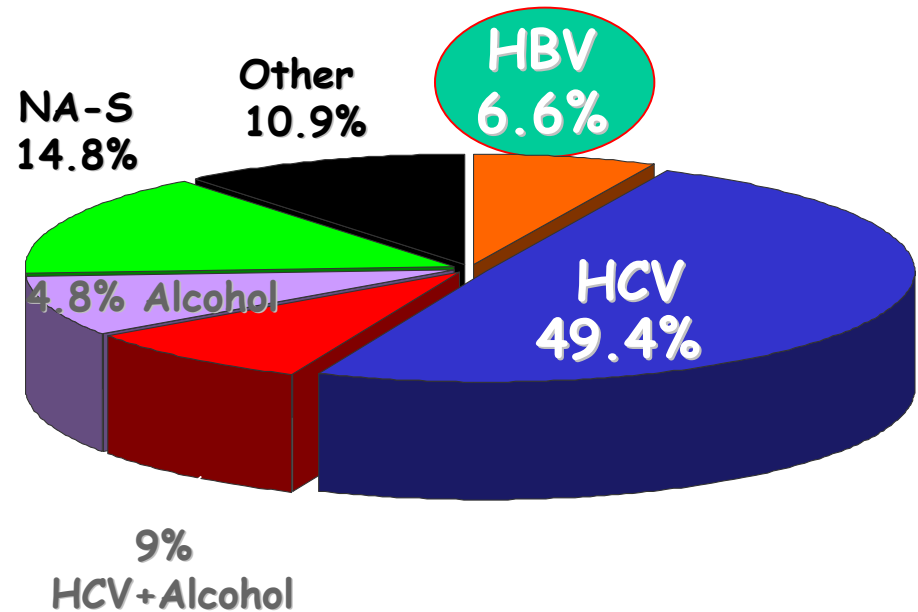


Aetiology of Chronic Liver Disease in 9995 Pts Multicenter Italian Study

Prevalent cases
6,841



Incident cases
1,746



PREVALENCE OF HBV-GENOTYPES IN IMMIGRANTS AFFECTED BY HBV-RELATED CHRONIC ACTIVE HEPATITIS

	556 Immigrants n (%)
HBs Ag positive	60 (10.7)
<ul style="list-style-type: none"> • Geographic region <ul style="list-style-type: none"> • Africa • Asia • East-Europe 	42 (70) 10 (16) 9 (14)
HBV inactive carriers: normal ALT and undetectable HBV-DNA (< 100 copies/mL)	28 (46)
Chronic hepatitis: elevated ALT and detectable serum HBV DNA	32 (53)
HBV Genotypes <ul style="list-style-type: none"> • genotype A • genotype D • genotype E 	7 (21) 9 (28) 16 (50)

556 immigrants tested for HBsAg between January 2005 and December 2005

Caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da HBV in Italia (1)

- Basso livello endemico (prevalenza di HBsAg dell'1%) senza differenze geografiche tra nord e sud;
- Prevalenza dell'infezione da HBV di circa il 10% tra i pazienti ricoverati in ospedale per epatopatie croniche;
- Prevalenza del 90% di HBeAg- tra i pazienti con epatite cronica da HBV;

Outcomes of HBV infection

