

Scuole di Specializzazione
MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA CLINICA

L'EPATITE C
Epidemiologia



Giancarlo Icardi
DiSSal Università di Genova
Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino"

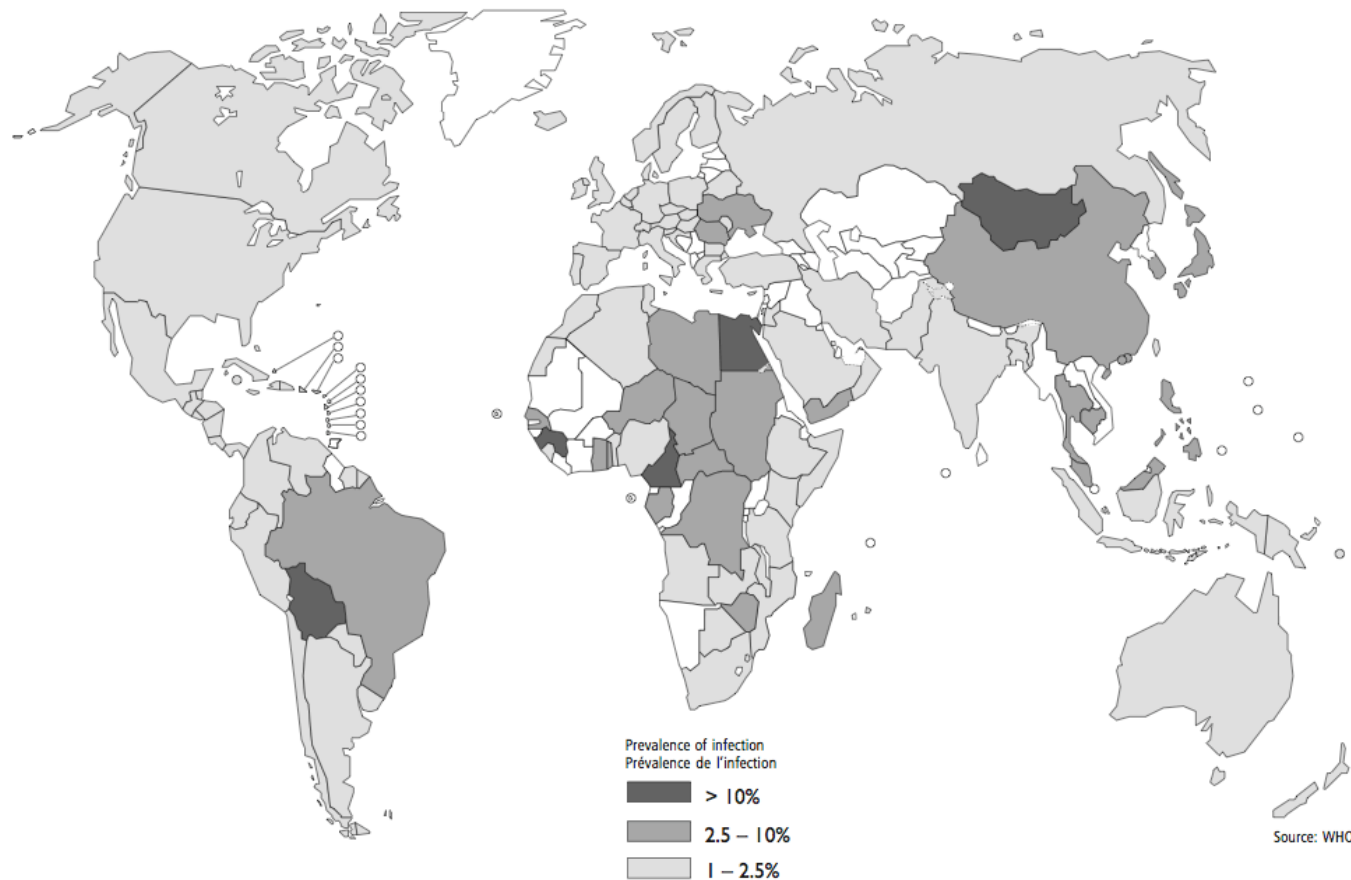


Epidemiologia Epatite da HCV

**Hepatitis B Virus (HBV),
Hepatitis C Virus (HCV),
Human Immunodeficiency Virus (HIV)**

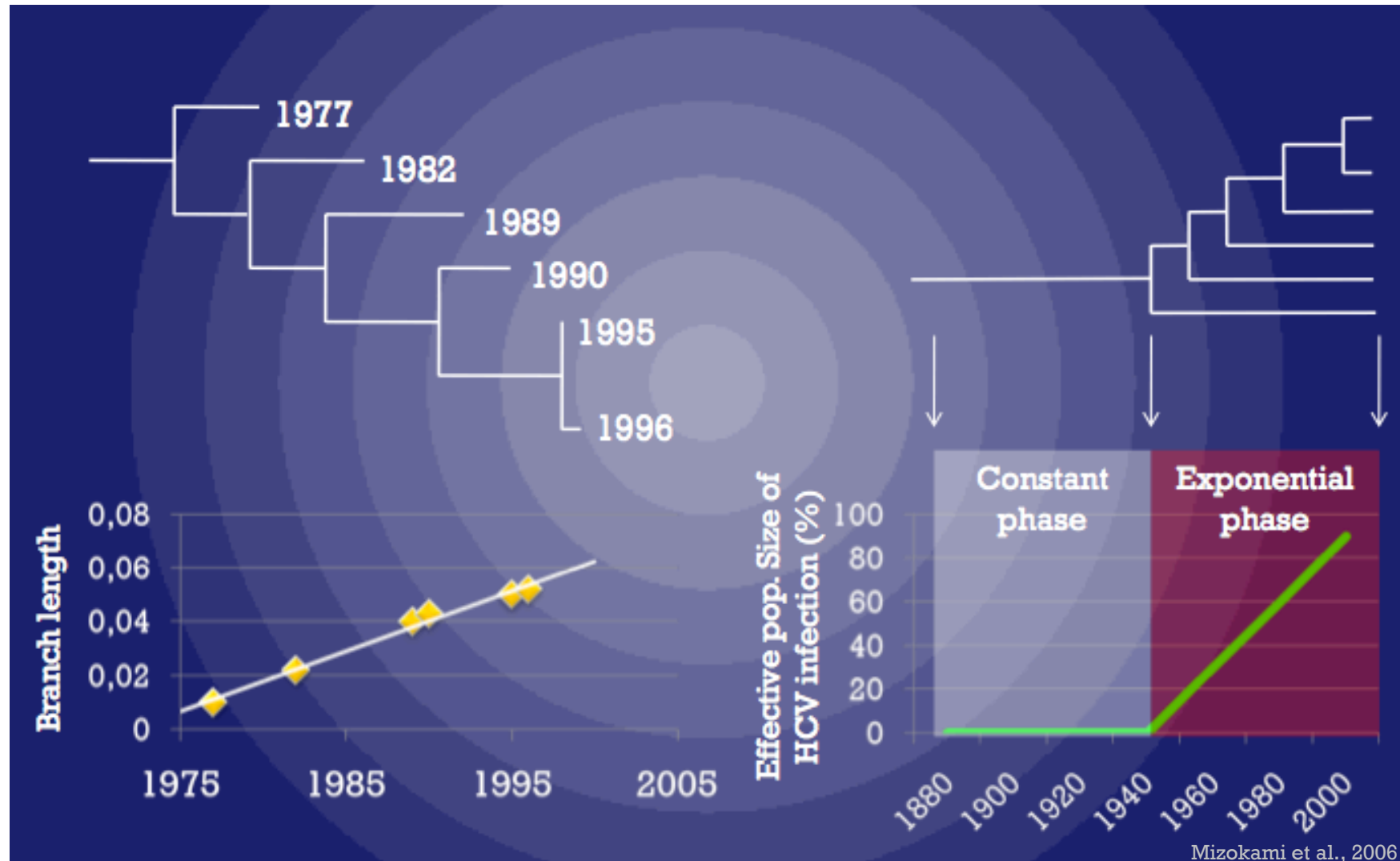
- ✓ Bloodborne viruses
- ✓ Can produce chronic infection
- ✓ Transmissible in healthcare settings
- ✓ Data from multiple sources, (e.g., surveillance, observational studies, serosurveys), used to assess risk of transmission

According to the World Health Organization there are 170 million people infected with the hepatitis C virus (HCV), corresponding to 3% of the world's total population



Epidemiologia Epatite da HCV

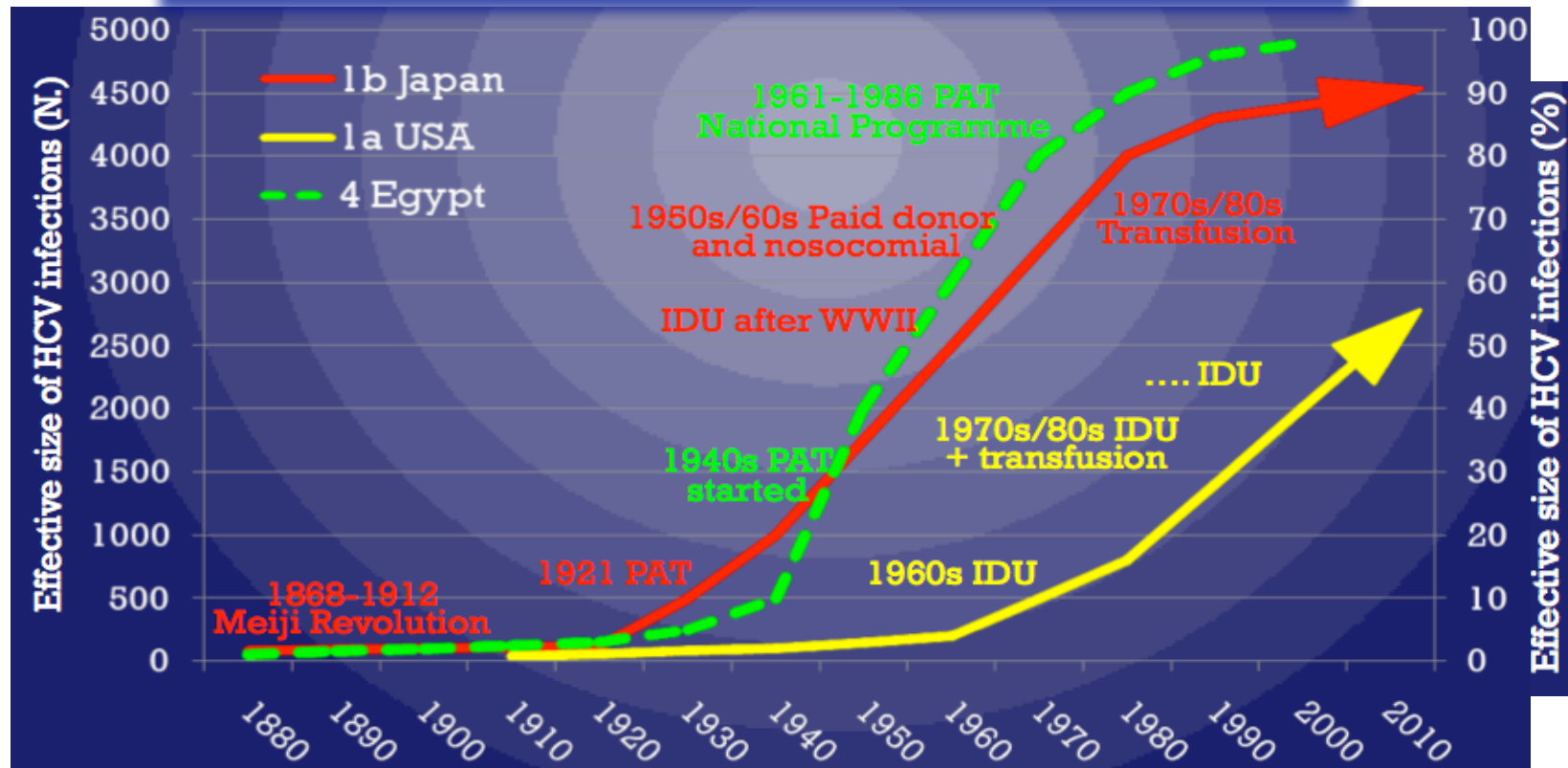
Evoluzione dell'HCV all'interno delle popolazioni



Epidemiologia Epatite da HCV

Molecular Clock of HCV in Japan and USA

	Japan	USA
Total population	125 million	250 million
Anti-HCV positive subjects	2 million [1.7%]	4 million [1.7%]
Yearly deaths due to HCC	40,000	20,000
HCC due to HCV infection	36,000 [90%]	4,000 [40%]
Ratio of HCV-related HCC	9	1
Population-adjusted ratio HCC associated with HCV	20	1



Tanaka et al., 2002; Mizokami et al., 2006

Epidemiologia Epatite da HCV

Come viaggia l'HCV?

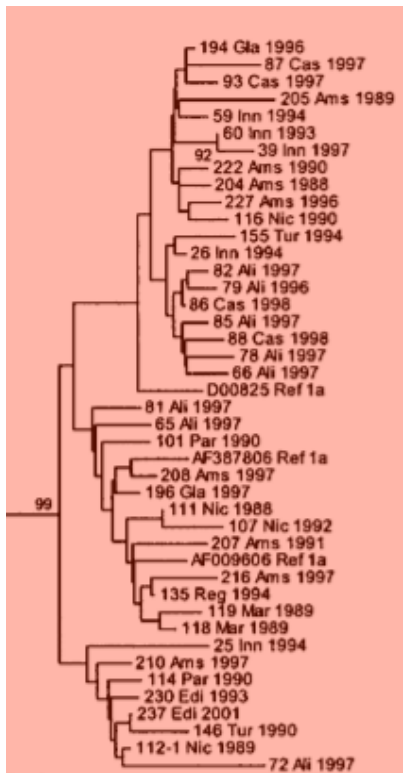
Il virus entra nella comunità e si diffonde al suo interno...



Il virus entra in network (stessi fattori di rischio) e viaggia...



Spread of Hepatitis C Virus among European Injection Drug Users Infected with HIV: A Phylogenetic Analysis



Van Asten et al., JID, 2004

- ✓ Elevata prevalenza dei genotipi 1a (36%) e 3a (33%)
- ✓ Prevalenza più elevata dell'atteso per il 4 (14%, 24 nell'Europa meridionale)
- ✓ Grande variabilità dei virus rilevati nei diversi Paesi
- ✓ No nation-based cluster grande circolazione
- ✓ Bassa ED del genotipo 4 recente introduzione
- ✓ Pattern diverso rispetto all'HIV riconducibile a
 - HCV inizia a circolare negli IDU alla fine degli anni '60, HIV due decenni più tardi
 - maggiore efficienza di trasmissione dell'HCV
 - maggiore facilità di co-infezione o infezioni sequenziali di diverse varianti dell'HCV

Epidemiologia Epatite da HCV

HCV: QUADRO EPIDEMIOLOGICO ITALIANO

Autore	Popolazione,	età	Prevalenza	Genotipi
Raffaele, 2001	344, Puglia	>16	22,4%	
Osella, 1999	2116, Puglia	>30	24,6%	2a 59% 1b 35,8% 1a 0,3%
Maggi, 1999	2403, Lomb.	18-85	4,8%	2c 81% 1b 15,5%
Guadagnino, 1997	1352, Calabria		12,6%	1b 50,7% 2c 44,6% 3a 2,7% 4 1,3%
Stroffolini, 1995	681, Lazio		8,4%	
		30-39	3,7%	
		60-70	18,2%	
Bellentani, 1994	6917, FVG/ER	12-65	3,2%	

Epidemiologia Epatite da HCV

Different Seroprevalence and Molecular Epidemiology Patterns of Hepatitis C Virus Infection in Italy

Filippo Ansaldi,^{1*} Bianca Bruzzone,¹ Stefania Salmasso,² Maria Cristina Rota,² Paolo Durando,¹ Roberto Gasparini,¹ and Giancarlo Icardi¹

¹Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

PROGETTO ESEN 1996-1998

3577 sieri raccolti in 19 regioni italiane

- ✓ Campioni stratificati per fascia d'età e area di residenza
- ✓ Assenza di bias selettivi (es. fattori di rischio)
- ✓ Numerosità più elevata nella fascia pediatrica



Epidemiologia Epatite da HCV

Different Seroprevalence and Molecular Epidemiology Patterns of Hepatitis C Virus Infection in Italy

Filippo Ansaldi,^{1*} Bianca Bruzzone,¹ Stefania Salmasso,² Maria Cristina Rota,² Paolo Durando,¹ Roberto Gasparini,¹ and Giancarlo Icardi¹

¹Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

TEST DI LABORATORIO

- Test ELISA per la ricerca degli Ab anti-HCV
- Conferma dei campioni positivi con test immunoenzimatico su striscia
- Amplificazione mediante RT-nested PCR e analisi di sequenza della regione NS5B (nt 8258-8638)
- Costruzione dell'albero filogenetico con il metodo Neighbor-Joining e stima del tempo di divergenza con i metodi di Kimura e di Tamura-Nei



Epidemiologia Epatite da HCV

Different Seroprevalence and Molecular Epidemiology Patterns of Hepatitis C Virus Infection in Italy

Filippo Ansaldi,^{1*} Bianca Bruzzone,¹ Stefania Salmaso,² Maria Cristina Rota,² Paolo Durando,¹ Roberto Gasparini,¹ and Giancarlo Icardi¹

¹Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

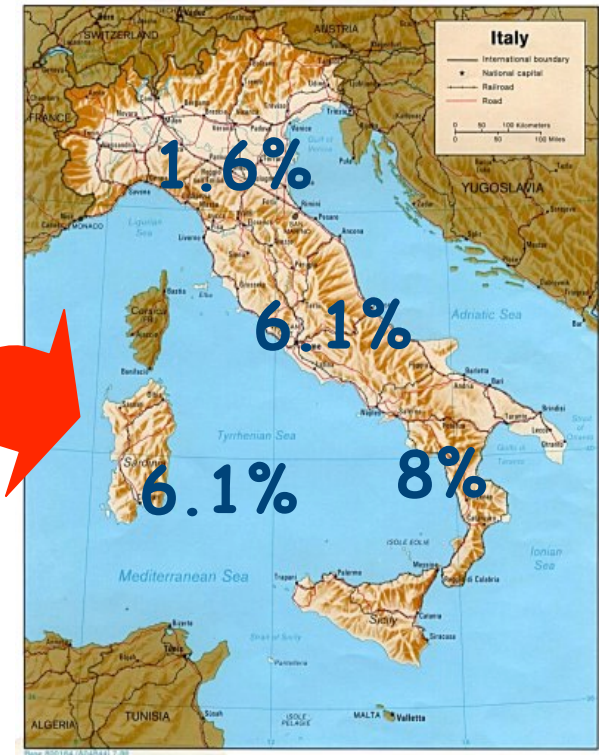
Journal of Medical Virology 76:327 – 332 (2005)

Prevalenza: osservata 2.7%
std per età 4.4%

✓ Effetto coorte:

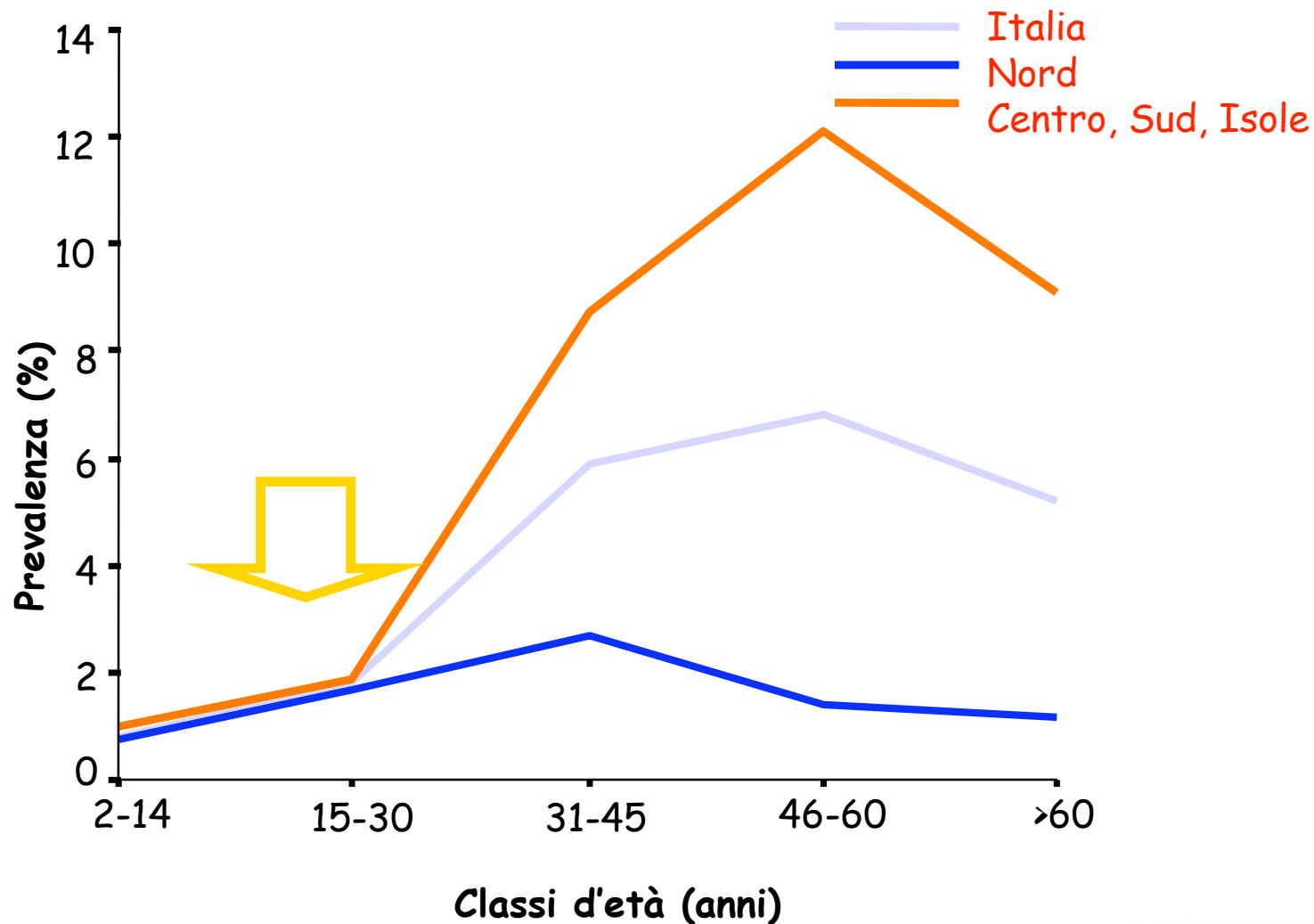
0-23 mesi	3.8%
2-14 anni	0.8%
15-30 anni	1.8%
31-45 anni	5.9%
46-60 anni	6.8%
>60 anni	5.2%

✓ Gradiente Nord-Sud



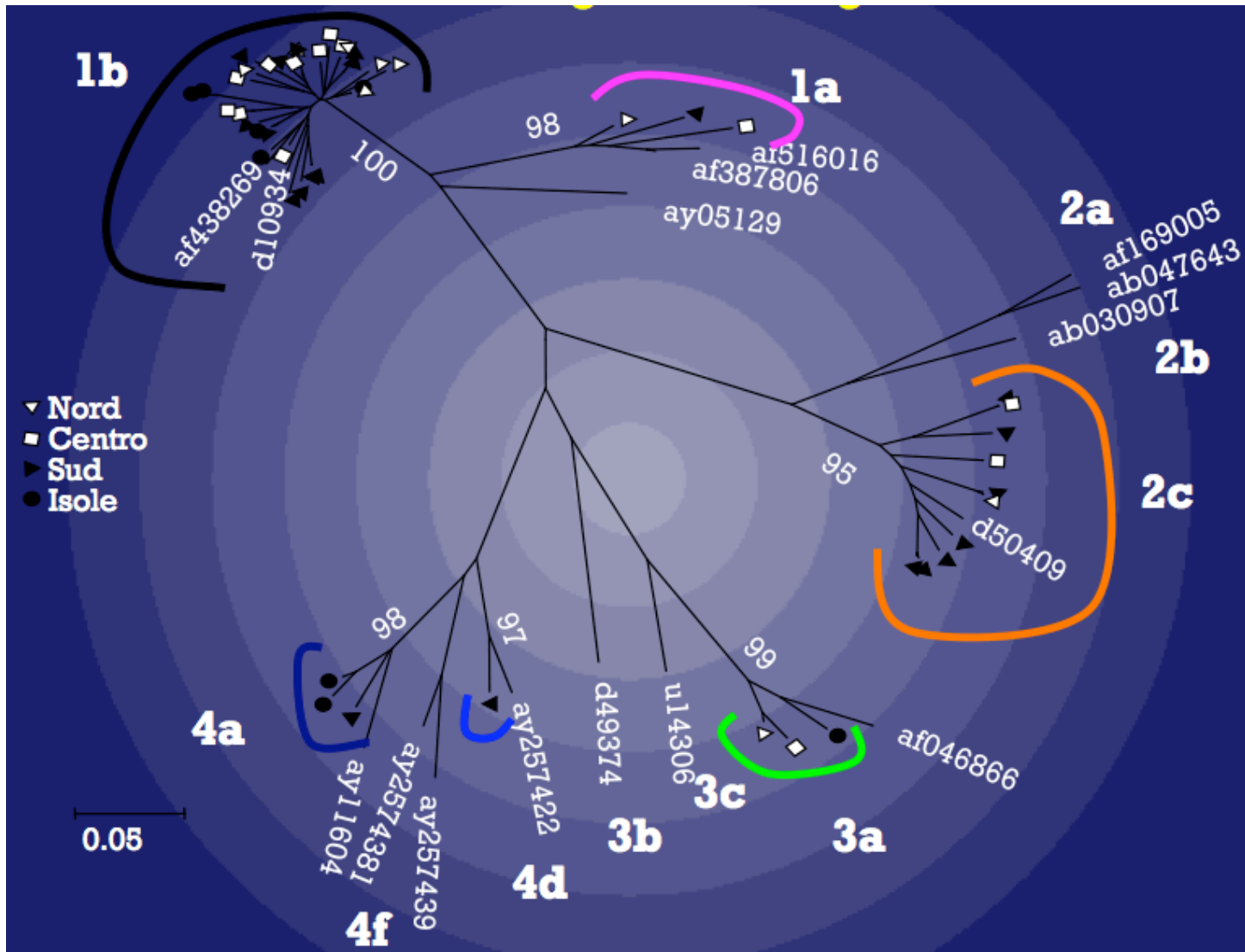
Epidemiologia Epatite da HCV

PREVALENZE OSSERVATE NELLE DIVERSE CLASSI D'ETA' NEL NORD E CENTRO-SUD ITALIA



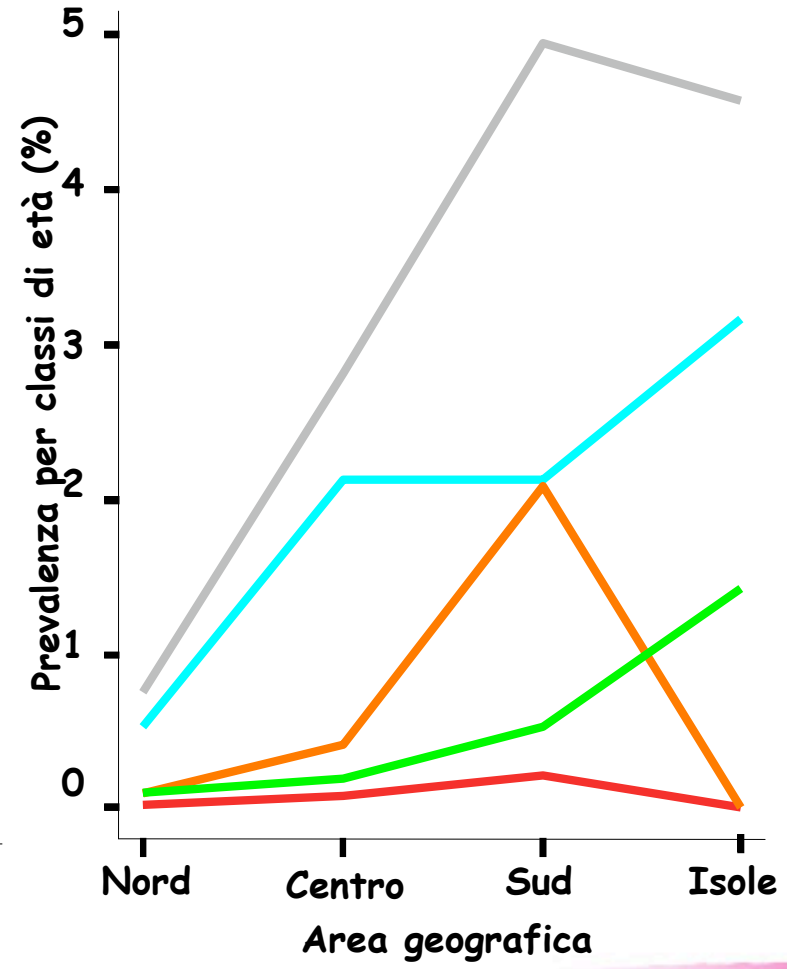
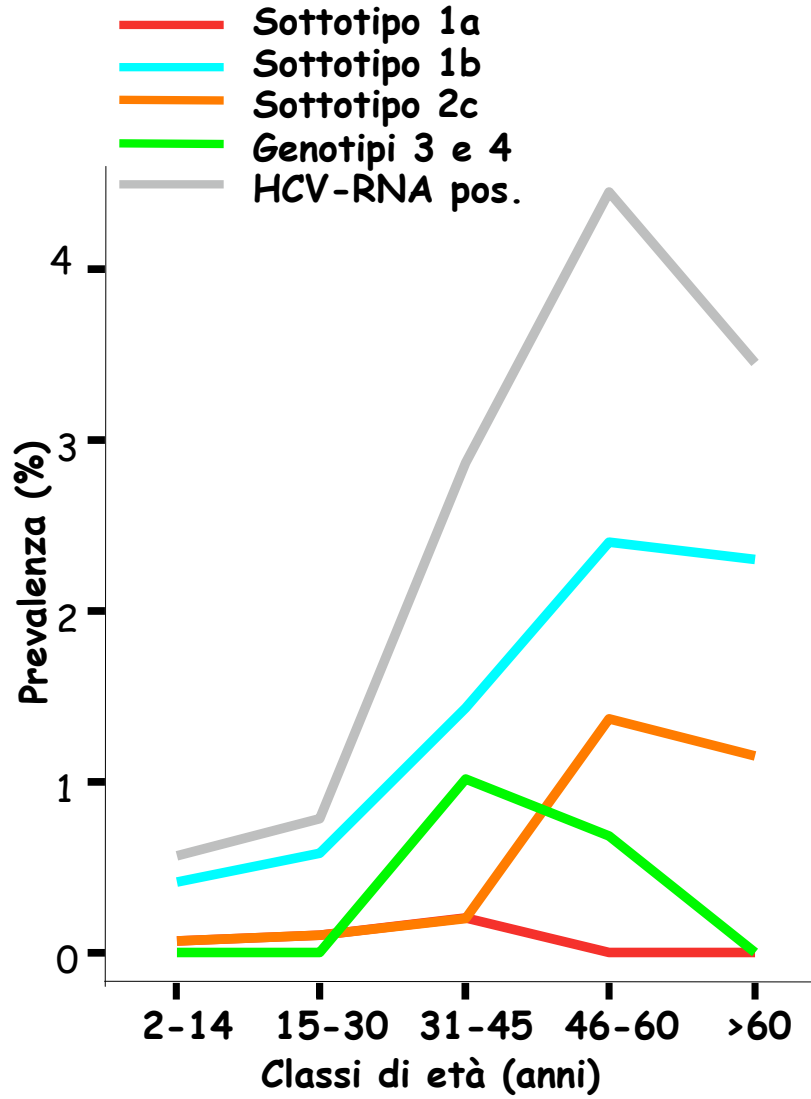
Epidemiologia Epatite da HCV

ALBERO FILOGENETICO, REGIONE NS5B



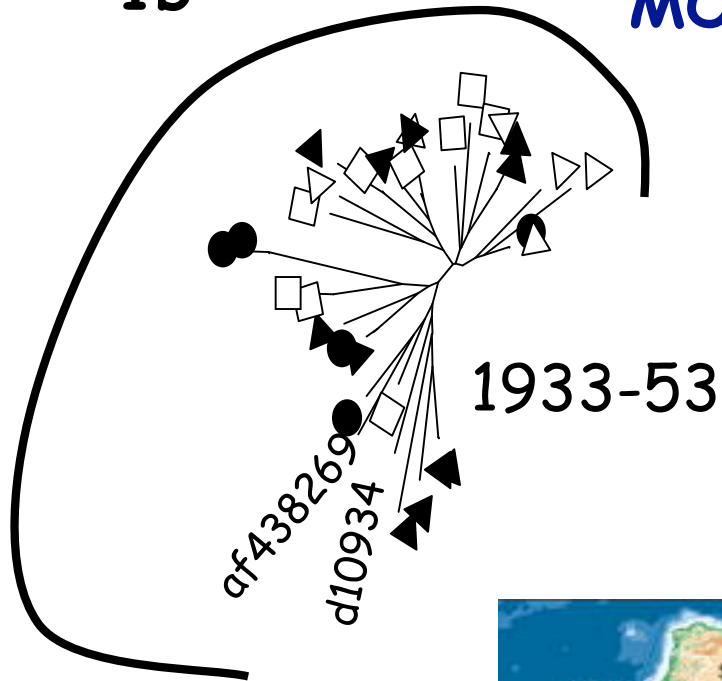
Epidemiologia Epatite da HCV

PREVALENZE DEI SOTTOTIPI OSSERVATE NELLE DIVERSE CLASSI D'ETA' E NEL NORD E CENTRO-SUD ITALIA



1b

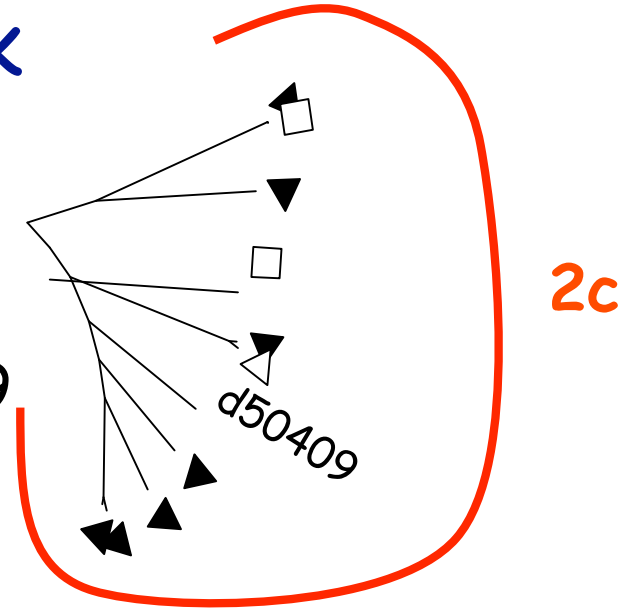
MOLECULAR CLOCK



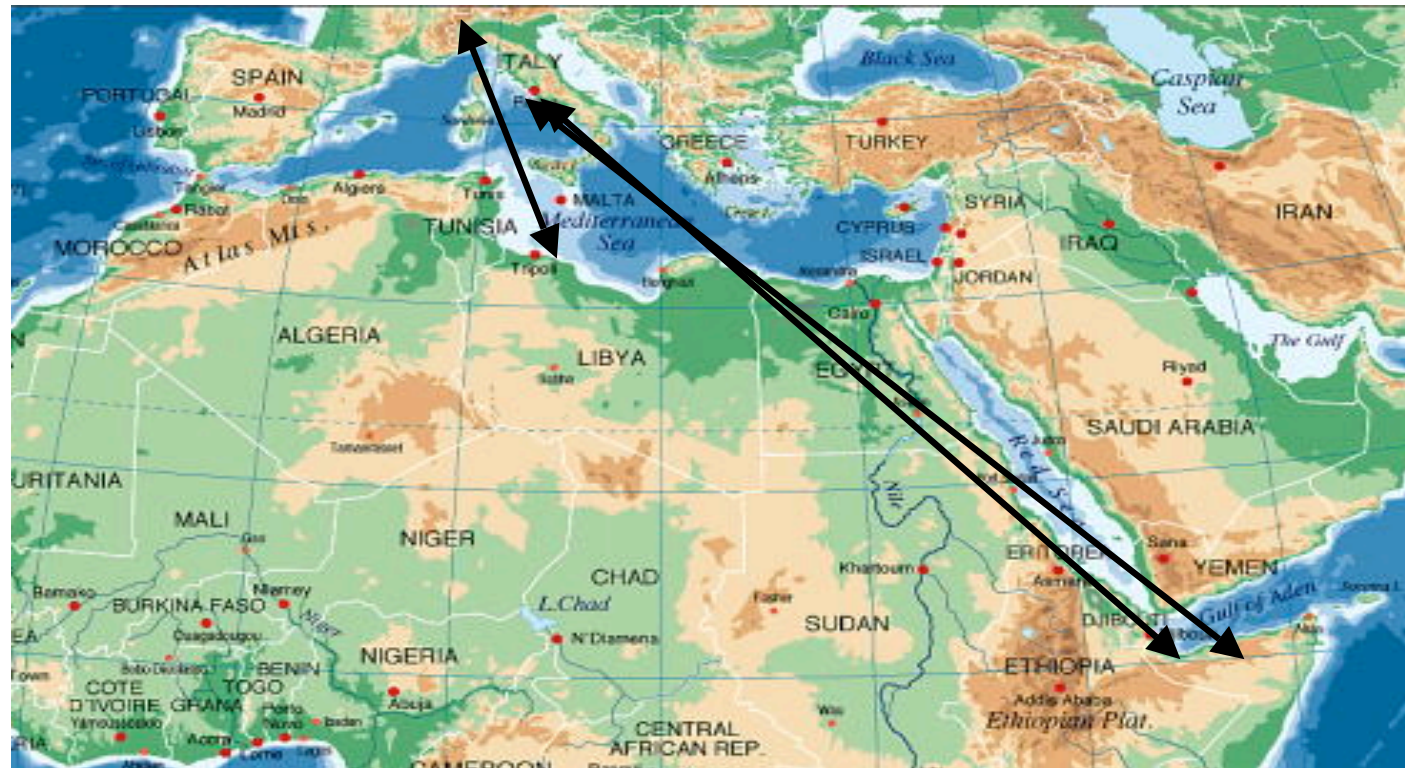
- ▽ Nord
- Centro
- ▶ Sud
- Isole

1933-53

1885-1919



2c



CHE COSA ABBIAMO IMPARATO

- La prevalenza standardizzata per età (4,4%) è la più elevata in Europa ed è il risultato di due pattern differenti: Nord *versus* Centro-Sud Italia
- Il picco osservato negli over 30 è riconducibile a
 - aumento delle infezioni da 1b
 - infezioni da 2c negli anziani → introdotto intorno al 1900
 - infezioni da 3 e 4 negli adulti → IVDU e immigrazioni
- Elevata prevalenza negli under 30 (1-2%) con elevata proporzione di infezione da 1b
 - permane una circolazione dell'HCV anche dopo l'introduzione del materiale monouso (anni '70- '80), l'effetto AIDS (anni '80) e lo screening del sangue (1989-91)
 - elevato *burden* in termini di epatiti croniche e HCC nei prossimi decenni

Different Seroprevalence and Molecular Epidemiology Patterns of Hepatitis C Virus Infection in Italy

Filippo Ansaldi,^{1*} Bianca Bruzzone,¹ Stefania Salmasso,² Maria Cristina Rota,² Paolo Durando,¹ Roberto Gasparini,¹ and Giancarlo Icardi¹

¹Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

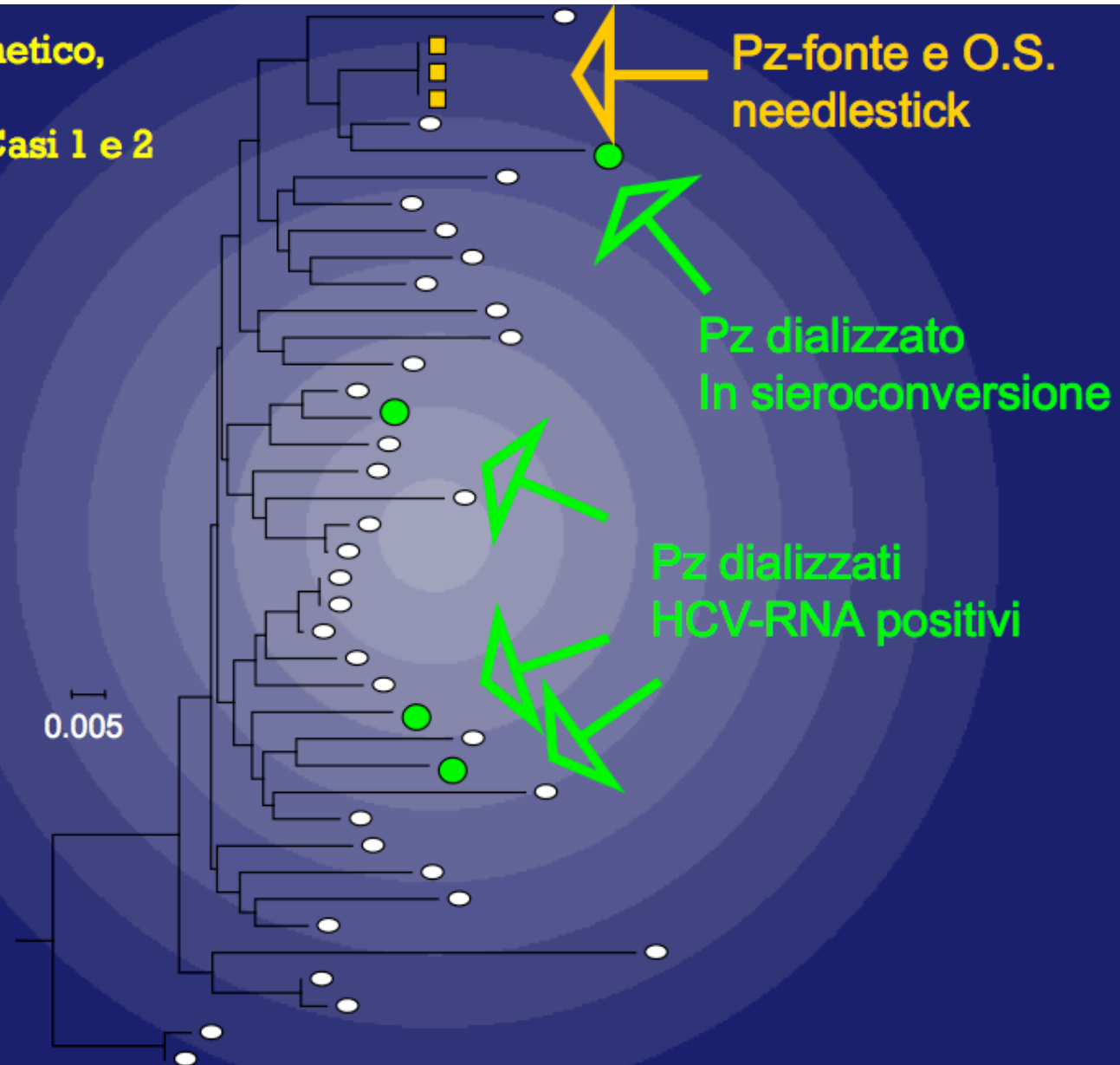
Un'epidemia da HCV in una U.O. Dialisi: Che cosa abbiamo imparato

- Non è stata un'epidemia da esposizione puntiforme: possiamo escludere l'ipotesi di un farmaco contaminato
- I monitors non hanno trasmesso il virus
- Inefficacia di alcune misura preventive quali far dializzare i pz HCV+ nella stessa stanza
- Come ha viaggiato il virus?

Sospetto di Trasmissione Nosocomiale dell'HCV: Esempi di Tracing molecolare mediante analisi di sequenza della regione NS5b

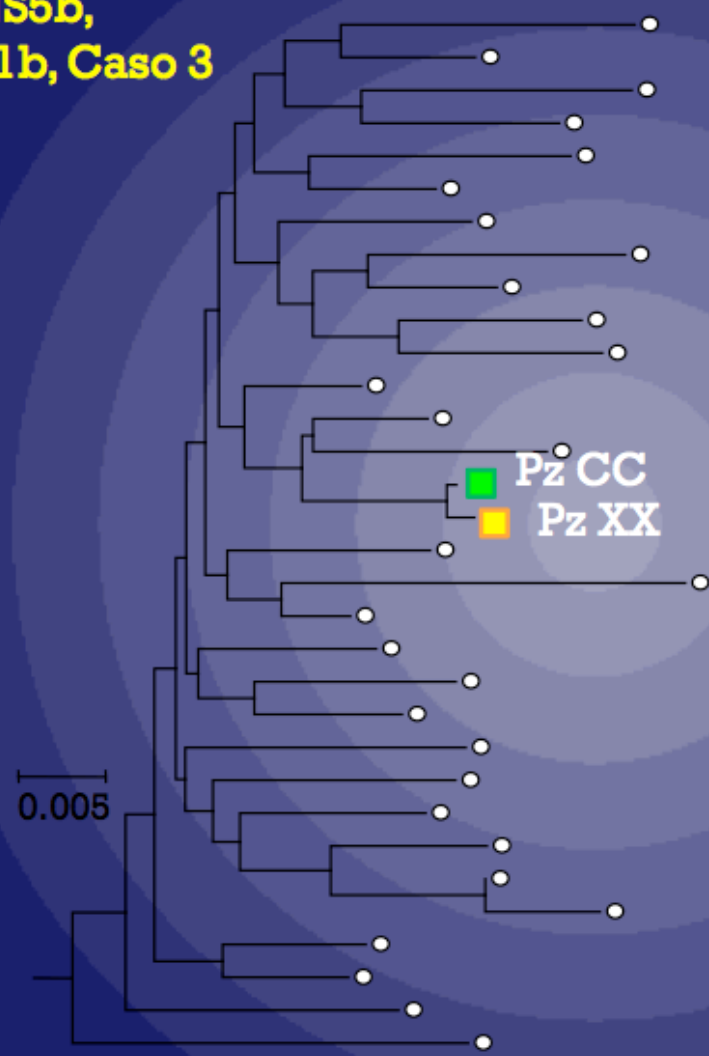
- Caso 1** Sieroconversione in una UO Dialisi nel Dicembre 2005
Tutti i pz vengono sottoposti a ricerca HCV-RNA e genotipizzazione.
3 pz anti-HCV positivi prima dell'episodio e la pz in sierconversione appartengono al genotipo 1b
- Caso 2** Needlestick in operatore sanitario nel Marzo 2006
Il pz fonte e l'operatore sanitario sono infettati da virus di genotipo 1b
- Caso 3** Epatite acuta in operatore sanitario (pz XX) nel Settembre 2007
Aprile-maggio 2007: manovre diagnostiche invasive per sospetta neoplasia mamm.
Maggio 2007: quadrantectomia mammella sn in Ospedale A
Tutti i pz della seduta operatoria sono anti-HCV neg ad eccezione di pz AA, successivamente degente presso altra U.O.
Durante il ricovero è presente nella U.O. un solo pz (BB) anti-HCV pos
Giugno 2007: mastectomia sn in Ospedale B
Durante il ricovero è presente nella U.O. un solo pz (CC) anti-HCV pos
Pz XX e CC sono infettati da HCV di genotipo 1b, i pz AA è aviremico e BB è infettato da virus appartenente al genotipo 2 a/c

Albero Filogenetico,
Regione NS5b,
Genotipo 1b, Casi 1 e 2



Epidemiologia Epatite da HCV

**Albero Filogenetico,
Regione NS5b,
Genotipo 1b, Caso 3**



Distanza nucleotidica pari a 0,2%+/-0,3%

	nt 65	nt 125	nt 260
Px CC	A	T	A
Px XX	R (G/A)	C	R (G/A)

Efficacia della trasmissione

HCV: modalità di trasmissione

- ✓ Trasfusione
- ✓ Tossicodipendenza per via venosa e altre esposizioni parenterali
- ✓ Nosocomiale
- ✓ Sessuale
- ✓ Contatti intrafamiliari
- ✓ Verticale/perinatale

Hepatitis C - Transmission

The following possible routes of infection have been identified in anti-HCV positive blood donors (in descending order of transmission risk):

- ✓ Injection drug use
- ✓ Blood transfusion
- ✓ Sex with an intravenous drug user
- ✓ Having been in jail more than three days
- ✓ Religious scarification
- ✓ Having been struck or cut with a bloody object
- ✓ Pierced ears or body parts
- ✓ Immunoglobulin injection

Seroconversion (SC) rates by route of exposure (SIROH, 1986-2003)

	Route of exposure	SC/exp	%	95% C.I.
HIV	<i>Percutaneous</i>	3 / 2539	0.12	0.02-0.35
	<i>Mucous</i>	2 / 704	0.28	0.03-1.02
	<i>Non intact skin</i>	0 / 675	0	-0.55

HCV	<i>Percutaneous</i>	18 / 4352	0.41	0.22-0.60
	<i>Mucous</i>	2 / 805	0.25	0.03-0.90
	<i>Non intact skin</i>	0 / 499	0	-0.74

HBV	<i>Percutaneous</i>	1/183*	0.55	0.03-0.38
------------	---------------------	--------	------	-----------

* calculated on susceptible subjects

Casi* notificati di Epatite C con fattore di rischio identificato

Tipo di fattore Di rischio	Fattore di rischio	Fascia di età						TOTALE	
		0-14		15-24		25 e +		n°	(%)
		n°	(%)	n°	(%)	n°	(%)	n°	(%)
	Trasfusione sangue	0	(0)	2	(14)	13	(12)	15	(12)
	Interventi chirurgici	0	(0)	3	(21)	41	(38)	44	(36)
	Ospedalizzazione	0	(0)	1	(9)	33	(32)	34	(30)
	Altre esposizioni parenterali**	0	(0)	3	(23)	21	(20)	24	(20)
Parenterale o sessuale	Terapia odontoiatrica	1	(100)	3	(23)	17	(16)	21	(17)
	Uso di droghe E.V.	0	(0)	9	(69)	25	(23)	34	(28)
	Convivente Tossicodipendente	0	(0)	2	(15)	8	(8)	10	(9)
	Contatto con itterico nei sei mesi	0	(0)	4	(33)	11	(12)	15	(14)
	Partner sessuali (>1 nell'ultimo anno)	0	(0)	3	(37)	21	(29)	24	(30)
	Convivente di soggetto HBsAg+	0	(0)	0	(0)	3	(4)	3	(3)
	Convivente di soggetto HCV+	0	(0)	4	(33)	13	(15)	17	(17)
	TOTALE*** (100%)		1	(100)	14	(100)	112	(100)	127

SEIEVA 2007

* 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

Epidemiologia Epatite da HCV