

**Scheda tecnica # 7 - Protocollo per l'autopsia**

La malattia di Creutzfeldt-Jakob non si trasmette per contatto diretto dall'ammalato al sano. Ciononostante è prudente adottare per l'autopsia di casi anche sospetti le precauzioni d'uso per le malattie infettive.

- 1 - Indossare camici protettivi e usare biancheria monouso, da gettare coi rifiuti speciali. L'abbigliamento prevede: a) l'uso di un guanto antitaglio e di due paia di guanti di lattice, da calzare uno sopra l'altro; b) la protezione della bocca e degli occhi e la copertura dei capelli; c) l'uso di calzari, veste e grembiule monouso.
- 2 - Il tavolo autoptico viene coperto con un foglio di plastica e questo da fogli di carta bibula su cui adagiare la salma e da incassare con questa.
- 3 - Il cranio è aperto con una sega a mano o con una sega elettrica a lama oscillante dotata di aspiratore. In mancanza di questo si provvede ad abbattere la polvere di segatura con acqua corrente versata sulla lama.
- 4 - Si esegue subito la campionatura dell'encefalo, utilizzando la copertura del tavolo come piano di appoggio.
- 5 - Tutto il materiale monouso viene smaltito coi rifiuti speciali, gli strumenti da recuperare sono decontaminati con un bagno di soluzione debole di soda (idrossido di sodio, 80 grammi in un litro di acqua) per un'ora, il tavolo e le suppellettili sono ripuliti usando la stessa soluzione, i pavimenti sono lavati con candeggina.
- 6 - Le ferite accidentali sono fatte sanguinare, lavate abbondantemente con acqua corrente, disinfettate con antisapril, e segnalate alla Direzione Sanitaria.

**Scheda tecnica # 8 - Campionatura dell'encefalo**

- 1 - Aperta la teca cranica e esposto il cervello tagliando la dura, si preleva dai corni frontali e temporali dei ventricoli laterali il liquor cefalotachidiano, usando un ago da rachicentesi innestato su una siringa da 20-50 ml (Fig. 1). Il liquor viene raccolto in un provettone di plastica resistente al freddo, congelato e conservato a  $-20/80^{\circ}\text{C}$ .
- 2 - Rimosso l'encefalo in toto secondo la tecnica abituale, il tronco-cervello viene separato dagli emisferi cerebrali con un taglio lungo la giunzione fra ponte e mesencefalo, e gli emisferi cerebrali sono separati fra loro tagliando il corpo calloso (Fig. 2).
- 3 - L'emisfero cerebrale sinistro viene fissato in formalina 10%, da cambiare tutti i giorni per una settimana.
- 4 - L'emisfero cerebrale destro viene tagliato in fette coronali di circa 1,5 cm di spessore. Le fette dispari sono chiuse in buste di plastica, congelate e conservate a  $-80^{\circ}\text{C}$ , quelle pari fissate in Carnoy (o etanolo 95%) e incluse (fig. 2, 3).
- 5 - Uno degli emisferi cerebellari viene rimosso con un taglio paramediano parallelo al tronco, poi diviso in due parti (Fig. 4), una da fissare in Carnoy (o etanolo), l'altra da congelare. L'altro emisfero, separato dal tronco con un taglio parallelo a quello precedente, viene fissato in formalina 10%.
- 6 - Il tronco (ponte, bulbo) viene tagliato in segmenti di 1 cm da fissare in Carnoy.
- 7 - Il midollo è tagliato in segmenti di 4-6 cm di lunghezza, il primo per la fissazione in formalina, il secondo per quella in Carnoy, il terzo per la congelazione, il quarto per la formalina etc.

NB - Carnoy = etanolo assoluto, cloroformio, acido acetico glaciale (6:3:1). Poiché il cloroformio evapora, il Carnoy deve essere preparato di frequente e conservato a  $4^{\circ}\text{C}$  in un recipiente di vetro ermeticamente chiuso. Per la fissazione delle sezioni, bisogna disporre di barattoli di vetro di dimensioni adeguate al contenuto, ben tappate, da tenere in frigorifero. La fissazione dura da 12 (pezzi piccoli) a 48 ore (pezzi grandi, un cambio di Carnoy a 12 ore). Dal Carnoy i pezzi vengono trasferiti in etanolo 100% (36-48 ore, temperatura ambiente, un cambio di etanolo a 12 ore), xilolo /24-36 ore, temperatura ambiente, un cambio di xilolo a 12 ore), paraplax o paraffina ( $37^{\circ}\text{C}$ , una notte), poi inclusi.

**“Linee-guida per la diagnosi, la terapia ed il controllo  
delle epatiti virali”**

**COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO  
L'AIDS E LE ALTRE MALATTIE INFETTIVE**

## INDICE

### 1-EPATITE A

#### **1-1-Epidemiologia e modalità di trasmissione**

##### **1.1.1-Gruppi a rischio**

##### **1.1.2-Misure di controllo**

##### **1.1.3-Vaccinazione**

###### *a) Notifica*

###### *b) Educazione ed informazione sanitaria*

###### *c) Controllo ambientale*

### 2- EPATITE E

#### **2.1-Epidemiologia e modalità di trasmissione**

#### **2.2-Diagnosi**

#### **2.3-Sorveglianza**

#### **2.4-Misure di controllo**

### 3-EPATITE B

#### **3.1-Epidemiologia e modalità di trasmissione**

#### **3.2-Vaccinazione contro l'HBV**

##### **3.2.1-La strategia italiana per la vaccinazione contro l'HBV**

##### **3.2.2-Valutazione (al 1998) degli effetti della strategia italiana per la vaccinazione contro l'HBV**

##### **3.2.3-Rischi da vaccinazione contro l'HBV**

##### **3.2.4-Criteri in caso di interruzione del ciclo vaccinale e di mancata risposta al vaccino, necessità**

###### **di rivaccinazione**

#### **3.3-Rischi di infezione nosocomiale da HBV e strategie di controllo**

##### **3.3.1-Rischio di infezione nosocomiale da HBV in emodialisi e strategie di controllo**

##### **3.3.2-Rischio di infezione da HBV in operatori sanitari**

#### **3.4-Soggetto HBsAg positivo: diagnosi e gestione**

#### **3.5-Trattamento dell'epatite cronica B**

##### **3.5.1-Schema posologico**

##### **3.5.2-Trattamento dell'epatite cronica B HbeAg negativa**

###### **3.5.2.1-Valutazione della risposta**

##### **3.5.3-Nuove terapie**

##### **3.5.4-Monitoraggio**

### 4-EPATITE C

#### **4.1-Epidemiologia e modalità di trasmissione**

#### **4.2-Misure di controllo**

##### **4.2.1-Utilità dello screening per anticorpi anti-HCV**

##### **4.2.2-Prevenzione generale**

#### **4.3-Rischi di infezione nosocomiale ed occupazionale da HCV nelle strutture sanitarie**

##### **4.3.1-Trasmissione nosocomiale**

##### **4.3.2-Rischio di infezione nosocomiale da HCV in emodialisi e strategie di controllo**

##### **4.3.3-Procedure di decontaminazione degli endoscopi per la prevenzione dei rischi di infezione da HCV**

##### **4.3.4-Rischio di infezione occupazionale da HCV in operatori sanitari**

**4.4-Prevenzione della trasmissione sessuale dell'HCV**

**4.5-Trasmissione materno-fetale**

**4.6-Soggetto HCV positivo: gestione**

**4.6.1-Counselling**

**4.6.2-Diagnosi**

**4.6.2.1- Iter diagnostico**

**4.6.2.2-Indicazioni alla ricerca dell'HCV-RNA**

**4.6.3-Terapia**

**4.6.3.1-Indicazioni alla terapia**

**4.6.3.2- Schema posologico della terapia con IFN**

**4.6.3.3- Valutazione della risposta**

**4.6.3.4- Effetti collaterali**

**4.6.3.5- Nuove terapie**

**4.6.3.6- Follow-up**

**4.6.4- Sorveglianza**

**5-EPATITE D**

**5.1-Epidemiologia**

**5.2-Prevenzione**

**5.3-Diagnosi e terapia**

**6- Cosiddetta Epatite G**

**7-Adempimenti in tema di epatiti virali per la tutela della salute dei lavoratori**

**8-Trapianto epatico**

**Allegati**

**1-Proposte di ricerca e sviluppo**

**2-Epatopatie virali negli extracomunitari: proposte di possibili interventi**

Le epatiti virali continuano a costituire in Italia un importante problema di sanità pubblica, sia in termini di morbosità che di mortalità, anche se lo scenario delle infezioni da virus epatitici è notevolmente migliorato e l'incidenza di esse è diminuita negli ultimi anni. I principali fattori che hanno contribuito a ridurre la circolazione dei virus epatitici sono il controllo (ormai quasi completo) delle infezioni post-trasfusionali, l'uso di presidi sanitari monouso, un intervento efficace di educazione sanitaria, l'aumentata conoscenza delle modalità di trasmissione e delle conseguenze mediche dell'epatite virale, il miglioramento delle condizioni socio-sanitarie a livello nazionale e l'adozione di misure e comportamenti per la prevenzione dell'infezione da HIV.

I virus presenti nel territorio nazionale sono il virus dell'epatite A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV) e G (HGV). Circa il 50-70% delle cirrosi è dovuta all'HCV, il 15% a HBV ed il 5% a HDV. Recentemente uno studio multicentrico italiano ha dimostrato che l'HCV e l'HBV sono responsabili, rispettivamente, del 76% e del 17% dei casi di epatocarcinoma. Almeno 10.000 persone muoiono ogni anno per cirrosi ed epatocarcinoma attribuibili ai virus epatitici.

La letalità per malattia acuta varia in relazione all'età dei pazienti e al tipo di virus; il rischio di morte è più elevato per l'infezione da virus B e D.

Queste linee guida hanno la finalità di fornire indicazioni sulla diagnostica, la terapia e le misure di controllo delle epatiti virali, partendo da una revisione delle conoscenze disponibili nel Paese.

## **1-EPATITE A**

### **1-1-Epidemiologia e modalità di trasmissione**

L'incidenza dei casi notificati di malattia è diminuita da 10 per 100.000 abitanti nel 1985 a 7 per 100.000 nel 1996. Tale tendenza persiste nel nord dell'Italia mentre nel sud, dal 1990 in poi, è stata riscontrata una tendenza all'aumento, soprattutto a causa di episodi epidemici, talvolta anche di grandi dimensioni (come recentemente in Puglia).

La diminuzione della circolazione dell'HAV nel Paese è confermata da indagini sieroepidemiologiche che hanno dimostrato che, con il passare degli anni, sia al sud che al nord dell'Italia, una percentuale minore di soggetti è venuta a contatto con il virus sviluppando un'immunità permanente documentata dalla presenza degli anticorpi anti-HAV.

La ridotta diffusione dell'infezione in età infantile spiega la riemergenza epidemica dell'epatite A rilevata tra i giovani in alcune regioni del sud della penisola, dove talvolta permangono condizioni di degrado ambientale (mancanza di sistemi fognari, elevato inquinamento fecale delle acque costiere) e dove sono spesso radicate abitudini alimentari, quali il consumo di frutti di mare crudi o non adeguatamente cotti.

L'epatite da virus A, il cui unico serbatoio è l'uomo, non cronicizza ed ha una bassissima letalità. L'infezione si trasmette soprattutto per via feco-orale con modalità che vanno dalla trasmissione da persona a persona alla trasmissione legata al consumo di bevande o cibi contaminati da materiale fecale. I principali responsabili della trasmissione dell'infezione attraverso gli alimenti sono i molluschi bivalve; i frutti di mare coltivati o immersi in acqua contenente il virus hanno, infatti, una grande capacità di concentrare il virus nell'epatopancaea, dove l'HAV persiste. Oltre un terzo dei casi notificati di epatite A sono attribuibili a tale modalità di trasmissione. Dal momento che anche i focolai epidemici che riconoscono come principali modalità di trasmissione quella da persona a persona, sono spesso innescati da soggetti che hanno contratto l'infezione per ingestione di frutti di mare, il consumo di questi alimenti crudi o non sufficientemente cotti è probabilmente responsabile di un numero di casi maggiore rispetto a quelli rilevati.

I viaggi in aree a media od elevata endemia costituiscono nei casi notificati il secondo fattore di rischio, per numero di casi, per l'acquisizione dell'epatite A. I soggetti più esposti sono i residenti

del centro-nord, per una maggiore probabilità di non essere venuti precedentemente a contatto con il virus A e di essere, quindi, maggiormente suscettibili all'infezione. Il rischio di infezione aumenta notevolmente nei paesi a più alta endemia, quali l'Asia, l'Africa o l'America del Sud.

Durante la breve fase viremica dell'infezione è possibile, ma raro, il contagio per via ematica. Tale modalità è stata causa di un'epidemia diffusasi tra gli emofilici italiani e di altri paesi europei, a seguito di somministrazione di fattori della coagulazione infetti in quanto trattati con detergenti incapaci di inattivare l'HAV, che resiste alla denaturazione per assenza di involucro lipoproteico. Il virus viene inattivato dal trattamento al calore o con la filtrazione. Tali trattamenti sono stati introdotti recentemente dagli istituti produttori.

### **1.1.1-Gruppi a rischio**

Sulla base delle considerazioni soprariportate, si possono considerare gruppi a rischio:

- i viaggiatori che si recano in aree endemiche;
- i militari in missione in aree endemiche;
- i conviventi di soggetti con infezione da HAV acuta (in particolare i giovani);
- i tossicodipendenti;
- gli operatori sanitari di nuova assunzione e quelli a rischio specifico (personale di assistenza a pazienti con epatite A);
- il personale addetto allo smaltimento dei liquami ed alla manutenzione dei relativi impianti.

### **1.1.2-Misure di controllo**

Le misure di controllo dell'epatite A prevedono la tempestiva notifica dei casi, l'educazione sanitaria della popolazione, il controllo ambientale.

#### **a) Notifica**

La corretta e tempestiva notifica dei casi di epatite A consente la conoscenza di dati epidemiologici e la conseguente adozione degli opportuni provvedimenti di Sanità Pubblica a livello locale o centrale. La notifica segue il flusso previsto dalla normativa vigente (D.M. 15 dicembre 1990): il medico segnala alla ASL competente, entro 2 giorni, i casi accertati o sospetti; la ASL trasmette solo i casi accertati alla Regione la quale provvede a trasmetterli al Ministero della Sanità e all'ISTAT.

#### **b) Educazione ed informazione sanitaria**

Debbono essere fornite alla popolazione informazioni sui metodi da seguire per evitare le infezioni a trasmissione feco-orale.

#### **c) Controllo ambientale**

Il controllo ambientale prevede:

- la certificazione della provenienza controllata dei frutti di mare in vendita al pubblico;
- il controllo degli indicatori microbiologici di inquinamento fecale (E. coli, enterococchi, enterovirus) negli specchi di acqua destinati alla coltivazione dei frutti di mare;
- il controllo degli stessi indicatori di inquinamento fecale di cui al punto precedente nelle acque utilizzate per irrigare terreni coltivati a frutta e verdura.

### **1.1.3 Vaccinazione**

Contro l'Epatite A è disponibile un vaccino sicuro ed efficace che evoca una buona risposta immunitaria già a distanza di due settimane dalla prima dose in oltre il 90% dei soggetti; la durata

dell'immunità sembra stimabile in almeno 10 anni. Non è necessario verificare il titolo anti-HAV post-vaccinazione, in quanto di regola elevato. La disponibilità del vaccino permette la definizione di programmi di immunizzazione volti al controllo della malattia.

Il Ministero della Sanità con Circolare Ministeriale n° 4 del 13 marzo 1998, "Misure di profilassi per esigenze di Sanità Pubblica - Provvedimenti da adottare nei confronti di soggetti affetti da alcune malattie infettive e nei confronti di loro conviventi e contatti", ha definito i gruppi di popolazione di seguito riportati per i quali la vaccinazione è raccomandata:

- militari e viaggiatori in aree endemiche;
- tossicodipendenti attivi;
- pazienti in lista d'attesa per il trapianto epatico, che non risultino già immuni all'HAV;
- personale addetto al trattamento di acque e liquami;
- soggetti esposti a pazienti con epatite virale A nel corso di un'epidemia in comunità o in istituzioni;
- contatti stretti e convivenza con soggetti affetti da epatite A;
- lavoratori della sanità esposti ad HAV.

La vaccinazione su larga scala, finalizzata al contenimento dell'infezione in aree endemiche, è di limitata utilità in assenza di adeguati controlli ambientali. In tali contesti la vaccinazione può avere solo temporanea efficacia mentre per il contenimento a lungo termine dell'endemia è necessaria la bonifica della situazione ambientale che sostiene la diffusione dell'HAV.

La vaccinazione appare utile per prevenire la malattia nei contatti stretti e nei conviventi di soggetti affetti da epatite A.

Rimane da chiarire l'utilità della vaccinazione in pazienti con epatite cronica o con cirrosi. La vaccinazione in questi pazienti potrebbe eliminare anche un remoto rischio di contrarre un'infezione responsabile di un ulteriore danno epatico; recentemente è stato riportato che la sovrainfezione da HAV di soggetti con epatite cronica di tipo C può esitare in malattia fulminante.

Tuttavia, dal momento che la maggior parte dei pazienti con epatite cronica o cirrosi ha un'età adulta e, pertanto, è probabilmente immune all'HAV, è opportuno in questo contesto effettuare lo screening prevaccinale.

## **2- EPATITE E**

### **2.1-Epidemiologia e modalità di trasmissione**

La malattia non è endemica in Italia.

La maggior parte dei pazienti con epatite acuta di tipo E segnalati in Italia, infatti, ha contratto l'epatite a seguito di soggiorni in aree endemiche o dopo contatto con individui reduci da aree endemiche, (Nord-Africa, India, Nepal, Cina, Territori dell'ex-Unione Sovietica, Messico).

Recentemente sono stati identificati nel nostro Paese alcuni casi di epatite E in pazienti che non avevano soggiornato in aree endemiche.

La principale via di trasmissione è quella oro-fecale. Il principale veicolo di trasmissione è l'acqua contaminata da feci.

### **2.2-Diagnosi**

E' possibile determinare la presenza di anticorpi anti-HEV di classe IgG mediante i test immunoenzimatici esistenti in commercio. Utilizzando tali test è stato possibile evidenziare una prevalenza fino al 3% nella popolazione sana, a seconda dell'area geografica, e valori più elevati (fino al 10%) in soggetti tossicodipendenti. Il significato di tale reattività è tuttavia incerto, vista la



differente sensibilità e specificità dei test nei confronti dei diversi isolati virali di HEV. Per una diagnosi di infezione acuta è possibile determinare la presenza di anti-HEV di classe IgM e dell'RNA virale nel sangue e nelle feci. Entrambi i test non sono in commercio e sono, pertanto, eseguibili solo presso laboratori specializzati.

### **2.3-Sorveglianza**

Deve essere posta attenzione al rischio di importazione dell'infezione dal Medio Oriente, della costa nord-africana e dai Balcani. Per questo è indispensabile la segnalazione tempestiva dei casi sospetti ed il corretto inquadramento etiologico (ricerca dei marcatori sierologici e virologici dell'HEV) dei casi di epatite acuta non attribuibili ai virus presenti nel territorio o a fattori di epatopatia non virali.

### **2.4-Misure di controllo**

In carenza di un vaccino, per l'epatite E si applicano le misure igieniche e di controllo ambientale indicati per l'HAV, quali il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, il controllo degli alimenti e dell'acqua e l'educazione sanitaria dei viaggiatori che si recano in aree ad alta endemia.

## **3-EPATITE B**

### **3.1-Epidemiologia e modalità di trasmissione**

In Italia, negli ultimi dieci anni la circolazione dell'HBV è notevolmente diminuita.

Ad esempio, la prevalenza di portatori del virus B (soggetti HBsAg positivi) tra gli alunni di una scuola elementare di Napoli (età 7-12 anni) è diminuita dal 2% nel 1980 allo 0.8% nel 1988, in una popolazione sovrapponibile per caratteristiche demografiche. La prevalenza di soggetti HBsAg positivi tra le reclute al servizio militare (età 18-26 anni) è diminuita dal 3.4% nel 1981 (sud = 4.3, nord = 2.4) a 1.6% nel 1990 (sud = 2.0, nord = 0.8).

La tendenza alla diminuzione della incidenza dell'epatite B era evidente già prima dell'introduzione, nel 1991, dell'obbligatorietà della vaccinazione specifica. L'impiego di siringhe monouso e lo screening per HBsAg dei donatori di sangue, sono stati fattori determinanti per la diminuzione dell'incidenza dell'infezione da virus B. Alla progressiva diminuzione di incidenza ha contribuito in anni recenti anche la introduzione della vaccinazione dei nuovi nati e dei dodicenni.

La diminuzione della circolazione dell'HBV si è associata ad un cambiamento della presentazione clinica della malattia. Le forme di nuova insorgenza di epatite cronica B relativamente sensibili alla terapia antivirale sono in netto calo, mentre, percentualmente, sono aumentate le forme cirrotiche avanzate per le quali solo il trapianto epatico offre una reale prospettiva terapeutica. Contemporaneamente sono aumentate le forme HBV-positivo anti-HBe positive sostenute da virus B mutati rispetto alle forme sostenute dal virus B selvaggio (HBeAg positivo).

L'epatite B si trasmette per contatto con sangue o altri liquidi biologici contenenti l'HBV.

Le principali modalità di trasmissione sono quella perinatale (sono a rischio i neonati che nascono da una madre portatrice del virus), intrafamiliare (presenza nel nucleo familiare di un portatore cronico di HBsAg), sessuale, parenterale (iatrogena, da trattamenti estetici, da tossicodipendenza per via endovenosa).

In Italia, dopo l'introduzione della vaccinazione dei nuovi nati, la trasmissione perinatale è quasi scomparsa, mentre si verificano ancora infezioni all'interno di famiglie con un portatore cronico del virus. Questi ultimi eventi sono prevenibili attraverso la vaccinazione dei conviventi ma, per disinformazione o per carenze organizzative delle strutture sanitarie adibite all'offerta del vaccino, molti soggetti non si vaccinano pur sapendo di avere un portatore cronico in famiglia.

La trasmissione sessuale e parenterale sono le modalità con le quali viene acquisita la maggior parte delle nuove infezioni da virus B in Italia. Dai dati raccolti dal Sistema Epidemiologico Integrato

Epatiti Virali Acute (SEIEVA) emerge che circa un terzo dei soggetti con epatite acuta notificata ha avuto più di un partner sessuale nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia. Poiché in Italia sono circa un milione i portatori cronici dell'HBV, è evidente che il rischio di contrarre l'infezione per via sessuale è elevato, ed aumenta ulteriormente in presenza di lesioni genitali dovute a malattie sessualmente trasmesse quali la sifilide e l'infezione da Herpes genitale.

La trasmissione iatrogena dell'HBV è stata drasticamente ridotta negli ultimi anni in conseguenza della sostituzione delle siringhe di vetro con siringhe monouso in materiale plastico e dello screening per HBsAg del sangue destinato alle trasfusioni, nonostante il controllo sierologico, casi rarissimi di epatite B associati a trasfusioni possono ancora verificarsi dal momento che nessuno screening offre una garanzia assoluta. Tuttavia, un rischio iatrogeno continua ad essere presente, associato prevalentemente a procedure chirurgiche (anche di piccola chirurgia) ed odontoiatriche.

Analogamente alla trasmissione iatrogena, una serie di procedure estetiche (cura delle mani e dei piedi, foratura dei lobi auricolari, piercing, tatuaggi ed altre procedure che determinano una soluzione di continuità di cute e mucose) sono associate alla trasmissione parenterale dell'epatite B. I suddetti trattamenti costituiscono una fonte di potenziale contagio se lo strumentario ed i materiali utilizzati non sono sterili monouso o non vengano adeguatamente sterilizzati prima del riutilizzo.

Circa il 20% dei casi di epatite B registrati in Italia si verificano in tossicodipendenti "attivi"; la percentuale riportata, eccettuate alcune lievi oscillazioni, è rimasta pressoché invariata negli ultimi anni.

### **3.2-Vaccinazione contro l'HBV**

Già nel 1987 il Gruppo Consultivo Tecnico sulle Epatiti Virali (TAG) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva raccomandato l'integrazione della vaccinazione anti-epatite B nel Programma Esteso di Immunizzazione.

L'Assemblea Mondiale della Sanità nel 1992 ha approvato una risoluzione che prevedeva l'introduzione, entro il 1997, del vaccino contro l'epatite B nei programmi nazionali di vaccinazione per l'infanzia in tutti i paesi, a prescindere dal livello di endemia della malattia e facendo in tal modo proprie sia le raccomandazioni del TAG che quelle del Gruppo Consultivo Globale sul Programma Esteso di Immunizzazione. Tale risoluzione è stata recepita fino ad oggi da più di 80 paesi in tutti i continenti.

Numerosi studi e le esperienze maturate in quei paesi che hanno attuato programmi di vaccinazione universale, hanno dimostrato l'efficacia della vaccinazione anti-epatite B non solo nella riduzione della morbosità della malattia e della prevalenza dei portatori cronici, ma anche nella riduzione della incidenza annuale di casi di carcinoma epatocellulare primitivo in soggetti in età infantile e giovanile. E' perciò possibile affermare che quella contro l'epatite B è, ad oggi, la sola vaccinazione disponibile contro una forma di cancro.

#### **3.2.1-La strategia italiana per la vaccinazione contro l'HBV**

In Italia, è in vigore la legge n. 165 del 24 maggio 1991 che prevede la vaccinazione obbligatoria anti-epatite B, con vaccino contenente HBsAg ottenuto mediante tecnologia ricombinante, di tutti i nuovi nati e degli adolescenti nel 12° anno di vita (fino al 2003). La legge prevede, inoltre, l'obbligatorietà dell'effettuazione del test HBsAg nelle donne gravide nel III trimestre di gravidanza, al fine di identificare i neonati che dovranno essere trattati alla nascita con gammaglobuline e vaccino.

Dopo somministrazione di un ciclo vaccinale completo, la percentuale di sieroconversione è superiore al 95% sia nei bambini che negli adulti sani. I soggetti anziani, gli immunodepressi (per cause naturali o iatrogene) e i pazienti in trattamento emodialitico rispondono meno bene alla sollecitazione vaccinale e richiedono la somministrazione di dosi addizionali di vaccino.

Per ottenere una risposta anticorpale ottimale, il vaccino deve essere inoculato per via intramuscolare o sottocutanea, in sede deltoidea negli adulti e nella coscia nei neonati. L'iniezione nel gluteo ha un'efficacia minore, mentre la via intradermica è sconsigliata dall'OMS a causa della più elevata frequenza di effetti collaterali.

Le schedule vaccinali prevedono per gli adolescenti ed i soggetti adulti tre somministrazioni di vaccino, rispettivamente al tempo 0 e ad 1 e 6 mesi. Per i nuovi nati le modalità di vaccinazione sono diverse a seconda che le madri risultino negative oppure positive per HBsAg.

Nel primo caso la schedula vaccinale prevede tre somministrazioni rispettivamente al 3°, 5° e 11° mese di vita in concomitanza con le altre vaccinazioni obbligatorie dell'infanzia (anti-polio-tetano-difterite). Per i nati da madre portatrice di HBsAg la prima dose di vaccino viene inoculata contemporaneamente alle immunoglobuline iperimmuni alla nascita, la seconda dose dopo un mese e la terza e quarta dose rispettivamente dopo il compimento del 2° mese e dell'11° mese di vita; queste ultime due somministrazioni vengono eseguite insieme alle altre vaccinazioni obbligatorie.

Con la vaccinazione combinata di tutti i nuovi nati e degli adolescenti ci si aspetta che al congiungimento delle due coorti, che avverrà nel 2003, la quasi totalità degli italiani di età compresa tra 0 e 24 anni (età dove si concentra il maggior rischio di contrarre l'infezione e di sviluppare lo stato di portatore con le sue conseguenze) sia protetta contro l'epatite B.

Il vaccino viene inoltre offerto gratuitamente alle categorie di soggetti a rischio non rientranti nell'obbligo vaccinale (ai sensi del D.M. 4 ottobre 1991 e del D.M. 22 giugno 1992) quali:

- operatori sanitari, sia in rapporto di impiego che impegnati in attività di volontariato, ricerca e studio;
- conviventi di portatori cronici di HBsAg;
- politrasfusi, emofilici, emodializzati;
- vittime di lesioni accidentali con aghi o strumenti taglienti potenzialmente infetti; (per potenziare l'effetto vaccinale vengono somministrate anche le immunoglobuline iperimmuni)
- soggetti con lesioni croniche eczematose o psoriasiche della cute delle mani;
- detenuti;
- tossicodipendenti;
- omosessuali;
- soggetti dediti alla prostituzione;
- personale addetto alla lavorazione di emoderivati;
- persone che si rechino per motivi di lavoro in zone ad alta endemia di epatite virale B;
- carcerati e personale addetto alla sorveglianza carceraria;
- forze dell'ordine, personale della Pubblica Sicurezza, vigili del fuoco, appartenenti al Corpo forestale dello Stato;
- addetti ai servizi di raccolta, trasporto, smaltimento dei rifiuti.

### **3.2.2-Valutazione (al 1998) degli effetti della strategia italiana per la vaccinazione contro l'HBV**

In Italia gli studi sierologici condotti in bambini ed adulti hanno evidenziato eccellenti risposte alla vaccinazione sia in termini di percentuali di soggetti rispondenti che di livelli anticorpali raggiunti; nessun caso di epatite clinicamente manifesta è stato riportato nei soggetti vaccinati.

Nei primi 7 anni di attuazione del programma, la copertura vaccinale degli adolescenti ha raggiunto livelli soddisfacenti con valori attualmente intorno al 98% nel Nord, al 97% nel Centro e al 70% nel Sud Italia. Quest'ultimo dato deve essere attentamente valutato al fine di adeguare la strategia per

colmare la bassa copertura, attribuibile sia al ritardo vaccinale che all'elevata percentuale di abbandono scolastico in alcune regioni meridionali.

Tra le categorie per le quali è prevista l'offerta sistematica e gratuita del vaccino, va segnalato che l'adesione è risultata notevolmente più bassa nel personale medico rispetto agli altri operatori sanitari. Tale realtà rende necessario un incremento nell'opera di sensibilizzazione del personale medico, dell'offerta attiva del vaccino da parte della struttura sanitaria e di una richiesta di dichiarazione di assunzione di responsabilità in caso di rifiuto. Analogamente la copertura limitata finora ottenuta nei familiari di portatori di HBsAg impone una maggiore opera di "counselling" del portatore e sensibilizzazione nell'ambito familiare da parte delle strutture sanitarie.

### **3.2.3-Rischi da vaccinazione contro l'HBV**

Gli effetti collaterali rilevanti sicuramente correlabili alla vaccinazione sono estremamente rari.

Per quanto riguarda segnalazioni di reazioni neurologiche in associazione temporale con la somministrazione di vaccini anti-epatite B, l'OMS (comunicato OMS/67/2 del 2 ottobre 1998), ha affermato che non esistono dati scientifici che provino l'esistenza di un rapporto causa-effetto tra la somministrazione di vaccini anti-epatite B e casi di sclerosi multipla o di altre sindrome demielinizzanti.

### **3.2.4-Criteri in caso di interruzione del ciclo vaccinale e di mancata risposta al vaccino, necessità di rivaccinazione**

Se il ciclo vaccinale è stato interrotto dopo la prima dose e tale interruzione è superiore ai 6 mesi, deve essere effettuato l'intero ciclo.

Se il ciclo vaccinale è stato interrotto dopo la seconda dose, il ciclo primario può essere completato con la somministrazione della III dose.

Per la vaccinazione di soggetti immunodepressi è prevista una specifica schedula articolata in più dosi.

Diversi studi sulla durata a lungo termine della protezione anticorpale dimostrano che in vaccinati sani il grado di immunità è elevato, anche quando i livelli anticorpali sono al di sotto dei livelli considerati protettivi. Tali soggetti sviluppano una rapida risposta in anticorpi anti-HBs dopo una dose "booster" o un'esposizione ad HBV. La negativizzazione degli anti-HBs non significa perdita dell'immunità, dal momento che la memoria immunologica sopravvive a lungo indipendentemente dal titolo anticorpale. Dall'analisi di tali dati emerge che la somministrazione routinaria di dosi "booster" non è indicata per i soggetti vaccinati sani, immunocompetenti.

### **3.3-Rischi di infezione nosocomiale ed occupazionale da HBV nelle strutture sanitarie**

Come già riportato in precedenza, negli ultimi due decenni la trasmissione iatrogena dell'HBV è significativamente diminuita come effetto della diffusione di tecniche di sterilizzazione più sicure, la disponibilità di presidi sanitario monouso, lo screening per HBsAg di tutte le unità di sangue prelevate a scopo trasfusionale. In ogni caso un rischio iatrogeno da HBV continua ad esserci, soprattutto associato all'utilizzo di pratiche e procedure assistenziali non corrette. Il rischio trasfusionale da HBV può essere considerato trascurabile dati i livelli di sensibilità dei test attualmente disponibili.

All'interno delle strutture sanitarie un'area di particolare rilevanza per tale rischio è quello dell'emodialisi.

### **3.3.1-Rischio di infezione nosocomiale da HBV e strategie di controllo**

E' stata documentata la trasmissione dell'HBV durante le procedure emodialitiche, attraverso trasfusioni di sangue ed emoderivati, da paziente a paziente attraverso le apparecchiature e le mani del personale, nonché da paziente al personale di assistenza.

Le strategie per il controllo dell'infezione da HBV tra i pazienti ed il personale delle dialisi vennero sviluppate agli inizi degli anni settanta e costituiscono a tutt'oggi le basi sulle quali si fondano tutte le strategie di controllo anche di altri agenti a trasmissione ematica (HCV, HIV).

La vaccinazione anti-epatite B ha rappresentato un'ulteriore misura di prevenzione della diffusione dell'HBV in dialisi. Tale pratica di profilassi attiva è senza dubbio efficace tra il personale, mentre tra gli emodializzati, che sono generalmente soggetti immunodepressi, la protezione è parziale (risposta anticorpale variabile dal 50 all'80%) e poco duratura nel tempo.

La campagna di vaccinazione anti-epatite B non sembra essere stata in grado di mutare sostanzialmente lo scenario della diffusione dell'infezione da HBV nell'area della dialisi quando non è stata associata ad una strategia globale di prevenzione (idonee manovre di disinfezione e sterilizzazione; rispetto delle precauzioni di barriera; screening per l'HBsAg prima dell'ingresso in dialisi ed effettivo isolamento del dializzato HBsAg positivo, con assegnazione di apparecchiatura apposita in un area riservata).

Recenti focolai di epatite B in reparti di ematologia indicano la necessità di rafforzare la campagna di vaccinazione anche nei soggetti con emopatie croniche, che spesso presentano immunocompromissione spontanea od indotta farmacologicamente e sono sottoposti a procedimenti medici a rischio. Anche in questo contesto clinico la vaccinazione va associata alle più stringenti precauzioni di barriera. Tali norme vanno rafforzate in presenza di immunocompromissione di qualsiasi natura.

### **3.3.2-Rischio di infezione da HBV in operatori sanitari**

Numerosi studi hanno dimostrato che i livelli di infezione da HBV (prevalenza di infezione in atto o pregressa, calcolata mediante l'utilizzo di più marcatori) varia notevolmente in relazione al reparto in cui l'operatore lavora e raggiunge il massimo nei centri di dialisi, nei servizi di pronto soccorso e nei laboratori.

Per gli operatori sanitari, il rischio di contrarre l'infezione da HBV a seguito di esposizione parenterale accidentale (con ago o strumento tagliente utilizzato per paziente HBV positivo) varia, per i soggetti suscettibili, dal 14% al 45% (nel caso di paziente fonte HBsAg positivo), se non si mettono in atto le misure di profilassi post-esposizione (vaccino e/o Ig specifiche).

La copertura vaccinale tra gli operatori sanitari è del 73% nelle aree del Nord Italia e del 51% nel Sud.

Le misure di prevenzione del rischio di infezione occupazionale da HBV sono state periodicamente aggiornate; il Decreto del Ministro della Sanità 28 settembre 1990 definisce in maniera dettagliata le misure da applicare per la prevenzione delle infezioni trasmesse per via ematica, incluso l'HBV, in tutti i contesti assistenziali pubblici e privati. Tali misure, comunemente note come "Precauzioni Universali" (Allegato), stabiliscono che ai fini dell'applicazione delle misure di prevenzione ogni paziente deve essere considerato potenzialmente infetto e pertanto le stesse misure vanno applicate nell'assistenza di tutti i pazienti.

Tutti gli operatori sanitari dovrebbero, nel rispetto della normativa vigente, essere sottoposti a vaccinazioni contro l'epatite B quanto prima possibile e, comunque, al momento dell'assunzione.

Tutti gli operatori devono applicare le Precauzioni Universali, compreso il lavaggio delle mani e l'uso di barriere protettive e la corretta manipolazione ed eliminazione di aghi e di altri strumenti taglienti.

Gli operatori sanitari che hanno lesioni essudative o dermatiti secernenti dovrebbero astenersi, fino a che queste condizioni non si siano risolte, dall'effettuare ogni prestazione di assistenza diretta al

paziente e dal maneggiare apparecchiature e presidi utilizzati per l'esecuzione di procedure invasive.

Gli operatori sanitari dovrebbero uniformarsi alle linee guida vigenti per la disinfezione e la sterilizzazione di strumenti riutilizzabili impiegati nelle procedure invasive.

Per aumentare l'osservanza delle raccomandazioni da parte degli operatori è necessario attuare interventi di formazione ed aggiornamento, oltre che una appropriata salvaguardia della riservatezza.

### **3.4-Soggetto HBsAg positivo: diagnosi e gestione**

In ogni soggetto HBsAg-positivo deve essere effettuata l'anamnesi e l'esame obiettivo.

E' necessario eseguire su ogni soggetto portatore di HBsAg, come ad ogni paziente che presenti una positività di un marcatore di infezione con virus epatico, gli indici di funzionalità epatica ed un'ecografia epatica.

Nel soggetto HBsAg positivo è utile richiedere l'HBeAg e l'anti-HBe per determinare il grado di infettività ed il tipo di infezione virale. In linea di massima si può considerare che le epatopatie croniche HBsAg positive associate ad HBeAg sono sostenute da virus B selvaggio e quelle HBeAg negative associate o meno a positività per anti-HBe sono sostenute da virus B mutati, anche senza determinare l'HBV-DNA specifico.

La determinazione dell'HBV-DNA trova uso limitato nella diagnostica. E' inutile nei soggetti HBeAg positivi in quanto sicuramente viremici. E' poco utile nei soggetti anti-HBe positivi con aminotransferasi normali in quanto il risultato è quasi sempre negativo.

Può essere utile determinare l'HBV-DNA nei soggetti HBsAg positivi quando vi sono rialzi degli enzimi epatici. Si tratta, perlopiù, di epatopatie croniche anti-HBe positive ad andamento fluttuante della viremia e della citolisi. In questo contesto la determinazione dell'IgM anti-HBc fornisce una alternativa all'uso dell'HBV-DNA; tale anticorpo si innalza contestualmente con le ALT/AST e con la viremia.

Inutile ai fini diagnostici è la determinazione dell'anti-HBc totale; utile la determinazione dell'anti-HBs nei soggetti che hanno eliminato l'HBsAg, a comprova dell'eliminazione dell'HBV.

La gestione medica del portatore di HBsAg cosiddetto "sano" con AST/ALT normali, HBeAg positivo o HBeAg negativo/anti-HBe positivo necessita di un corretto "counselling" riguardante i rischi ai quali possono essere esposti i familiari, i partner sessuali e tutti quelli che vengono a contatto con i suoi liquidi organici o con il suo sangue. Tutte le persone a rischio vanno sottoposte ad un controllo sierologico e, se non provviste di adeguata immunità (presenza di livello significativo di anti-HBs), avviate alla vaccinazione.

Il portatore di HBsAg va educato ad un corretto comportamento con partner sessuali occasionali (utilizzo del profilattico) ed informato delle condizioni in cui il suo sangue può venire a contatto con altre persone (informazioni agli operatori sanitari in corso di manovre odontoiatriche o chirurgiche, astensione dalla donazione di sangue). La normalità delle transaminasi correla in questi pazienti con un quadro istopatologico di normalità o di minime alterazioni, ma non si può escludere la riattivazione dell'infezione in senso evolutivo nel futuro. E' opportuno, quindi, effettuare un controllo annuale della funzionalità epatica.

Il portatore di HBsAg con AST/ALT alterate, sia egli HBeAg positivo o HBeAg negativo/anti-HBe positivo, deve ricevere, oltre alle informazioni ed agli avvisi in precedenza riportati, anche informazioni sui rischi di evoluzione della malattia ed inviato ad un centro clinico specializzato per gli interventi diagnostici e terapeutici necessari.

### **3.5-Trattamento dell'epatite cronica B**

L'unico farmaco attualmente disponibile è l'Interferone (IFN). Da rilevare che l'IFN cura l'infezione da HBV solo in una minoranza di pazienti. Inizialmente l'Interferone causa effetti collaterali quali la febbre, cefalea, mialgie, artralgie, nella maggioranza dei pazienti; i sintomi decrescono e poi scompaiono in qualche settimana, vengono trattati col paracetamolo.

Si distinguono, anche a fini terapeutici, due tipi di epatite cronica B: l'epatite cronica B HBeAg positiva e l'epatite cronica B anti-HBe positiva.

### **3.5.1-Trattamento dell'epatite cronica B HBeAg-positiva**

La maggior parte degli studi controllati sull'efficacia della terapia nell'epatite cronica B è stata condotta in pazienti con positività sierica per l'HBeAg e per l'HBV-DNA.

Limitatamente all'epatite B HBeAg-positiva, studi di lunga durata hanno dimostrato che il trattamento con interferone (IFN) è in grado di modificare la storia naturale dell'infezione. Nel 30-40% dei pazienti trattati è stato documentato un blocco prolungato della replicazione virale e la remissione degli indici bioumorali di malattia. La terapia con IFN aumenta, nell'arco dei 6-12 mesi successivi all'inizio del trattamento, di circa il 20% il tasso di sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe con normalizzazione delle aminotransferasi, e di circa il 5% il tasso di negativizzazione dell'HBsAg, rispetto ai pazienti non trattati. L'abbattimento della replicazione virale si accompagna ad un miglioramento dell'attività necrotica-infiammatoria epatica, con conseguente riduzione del rischio di evoluzione della malattia.

Nei soggetti con malattia cronica HBeAg positivi, predicono una bassa probabilità di risposta:

- bassi livelli di ALT (inferiori ad 1,5 volte la norma);
- alti livelli di HBV-DNA;
- basso punteggio del "grading" istologico;
- infezione contratta in età neonatale.

I pazienti HBeAg positivi con aminotransferasi normali non vanno trattati perché generalmente hanno una attività istologica minima e non emerge, dai dati della letteratura, alcuna evidenza di efficacia del trattamento con IFN.

#### **3.5.1.1-Schema posologico**

Il regime terapeutico da utilizzare nell'epatite cronica B HBeAg positiva, è di 9-10 milioni di unità (MU) di IFN (5 MU/m<sup>2</sup> nei bambini o negli adulti con peso non standard) tre volte la settimana per iniezione sottocutanea o intramuscolare per un periodo non inferiore ai 4 mesi e non superiore a 6 mesi.

Tale schema posologico è in linea con quanto proposto dall'Associazione Italiana Studio Fegato.

### **3.5.2-Trattamento dell'epatite cronica B, HBeAg negativa**

Scarsi i risultati e dubbio il ruolo della terapia con Interferone nell'epatite cronica B HBeAg negativa. Non più del 10% dei soggetti trattati risponde con normalizzazione prolungata delle aminotransferasi e con remissione protratta della viremia.

Il trattamento con IFN dei pazienti con epatite cronica B, anti-HBe positiva non è codificato per i seguenti motivi:

- vi è elevato rischio di recidiva dopo trattamento con schema posologico simile a quello impiegato nel trattamento dell'epatite cronica HBeAg positiva, anche se una risposta a medio