

L'EPATITE A IN ITALIA NEGLI ULTIMI CINQUE ANNI: DATI DALLA SORVEGLIANZA SEIEVA 2015-2019



Maria Elena Tosti¹, Annamaria Mele², Luigina Ferrigno¹,
Luisa Romanò³, Valeria Alfonsi⁴, Franca D'Angelo¹ e Simonetta Crateri¹

¹Centro Nazionale per la Salute Globale, ISS

²Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

³Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

⁴Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

RIASSUNTO - L'epatite virale di tipo A è una malattia infettiva diffusa in tutto il mondo sia in forma sporadica sia epidemica, associata allo stato socioeconomico e alle condizioni igieniche. In Italia negli ultimi vent'anni si è registrata una riduzione generale dell'incidenza con picchi epidemici ricorrenti. Nell'articolo vengono riportati i dati 2015-2019 dei casi di epatite A segnalati all'Istituto Superiore di Sanità attraverso la sorveglianza SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta - www.iss.it/seieva). La curva epidemica evidenzia tre periodi caratterizzati da andamenti diversi nel numero mensile di casi segnalati al SEIEVA: periodo pre-epidemico (gennaio 2015-luglio 2016), periodo epidemico (agosto 2016-dicembre 2017) e periodo post-epidemico (gennaio 2018-dicembre 2019). L'analisi delle schede epidemiologiche evidenzia punti deboli nella prevenzione dei casi legati soprattutto alla vaccinazione dei gruppi a rischio e dei soggetti entrati in contatto con persone già infette. Lo studio conferma la necessità della vaccinazione per i viaggiatori diretti verso aree endemiche e per gli altri gruppi a rischio e una maggiore tempestività nella profilassi dei contatti dei casi, soprattutto se questi si sono verificati all'interno di scuole materne o elementari dove è più facile la diffusione dell'infezione.

Parole chiave: epatite A; fattori di rischio; vaccinazione

SUMMARY (*Hepatitis A in Italy in the last five years: data from the surveillance of acute viral hepatitis SEIEVA 2015-2019*) - Hepatitis A is an infectious disease spread all over the world in both sporadic and epidemic forms, associated with socio-economic status and hygienic conditions. In Italy, in the last twenty years, there has been a general reduction of incidence with recurrent epidemic peaks. The article reports the 2015-2019 data of hepatitis A cases reported to the Italian National Institute of Health through the SEIEVA (Integrated Epidemiological System of Acute Viral Hepatitis) surveillance. The epidemic curve shows three periods with different numbers of monthly cases: pre-epidemic period (January 2015-July 2016), epidemic period (August 2016-December 2017) and post-epidemic period (January 2018-December 2019). The analysis of the epidemiological records of cases highlights weaknesses in the prevention of cases mostly linked to the vaccination of groups at risk and of those who have come into contact with people already infected. The study confirms the need for vaccination for travelers to endemic areas and for other groups at risk and for improved timeliness in prophylaxis of case contacts, especially if these have occurred in kindergarten or primary schools where the spread of infection is easier.

Key words: hepatitis A; risk factors; vaccination

mariaelena.tosti@iss.it

L'epatite virale A è una malattia infettiva causata dal virus dell'epatite A (HAV) che colpisce il fegato. L'infezione si trasmette per via oro-fecale attraverso l'ingestione di acqua o cibi contaminati o per contatto diretto da persona a persona. La diffusione globale dell'HAV è variabile

e altamente associata allo stato socioeconomico, alle condizioni igieniche e all'accesso all'acqua potabile (1). I sintomi caratteristici associati all'infezione da HAV comprendono: febbre, ittero, feci chiare e urine scure, inappetenza, nausea e malessere. I segni e i sintomi hanno solitamente una durata di 2 mesi, con un

periodo mediano di incubazione di 30 giorni circa. La malattia è letale in una percentuale di casi variabile fra lo 0,1% e lo 0,3%, ma può arrivare fino all'1,8% negli adulti e nei soggetti immunocompromessi (2). Nei bambini al di sotto dei 6 anni di età l'infezione è spesso asintomatica, favorendo la diffusione del virus soprattutto in ambienti scolastici (1). Per la prevenzione dell'epatite A, sin dal 1995, è disponibile un vaccino sicuro ed efficace, raccomandato per specifici gruppi a rischio (1).

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) gestisce il Sistema di Sorveglianza Nazionale per l'Epatite Virale Acuta (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta, SEIEVA) (3), che si affianca al sistema di notifica obbligatoria del Ministero della Salute e monitora da oltre trent'anni gli andamenti e i fattori di rischio correlati ai casi di malattia. Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (4) include il SEIEVA tra i Sistemi di Sorveglianza di rilevanza nazionale e regionale. A livello nazionale i dati provenienti dal SEIEVA mostrano una riduzione generale dei casi di epatite A sebbene negli anni 2013-2014 si siano verificati periodici focolai epidemici veicolati da alimenti a larga diffusione, principalmente frutti di mare e frutti di bosco congelati (5). Obiettivo di questo articolo è la descrizione dell'epidemiologia dell'epatite A nel quinquennio 2015-2019 (6).



Andamento dei casi mensili di epatite A segnalati al SEIEVA e fattori di rischio

La Figura mostra l'andamento mensile dei casi di epatite A notificati all'ISS (curva epidemica). Dalla curva appare evidente che negli anni 2016-2017 un'ampia epidemia ha colpito gran parte dell'Europa e in Italia ha raggiunto le proporzioni maggiori, con un totale di 3.428 casi notificati, soprattutto nei maschi che fanno sesso con maschi (MSM) (7). Si evidenziano così tre periodi caratterizzati da andamenti diversi nel numero mensile di casi segnalati al SEIEVA:

1. periodo pre-epidemico (gennaio 2015-luglio 2016), caratterizzato da un'incidenza di 0,5 per 100.000 anni/persona, durante il quale i fattori di rischio più frequentemente riportati dai casi sono stati il consumo di frutti di mare e i viaggi in aree endemiche;
2. periodo epidemico (agosto 2016-dicembre 2017), incidenza 5,4 per 100.000 anni/persona. I casi sono caratterizzati da un'alta percentuale di MSM (61,6%). Rimane alta la percentuale di casi che riportano il consumo di frutti di mare e i viaggi effettuati però prevalentemente in aree non endemiche per l'epatite A;
3. periodo post-epidemico (gennaio 2018-dicembre 2019), incidenza 1,2 per 100.000 anni/persona. I casi riportano frequentemente un viaggio in area endemica, soprattutto in Marocco, mentre scende notevolmente la percentuale degli MSM (18,1%).

Per le caratteristiche epidemiologiche osservate, il periodo pre-epidemico può essere considerato come il livello endemico di base per il nostro Paese.



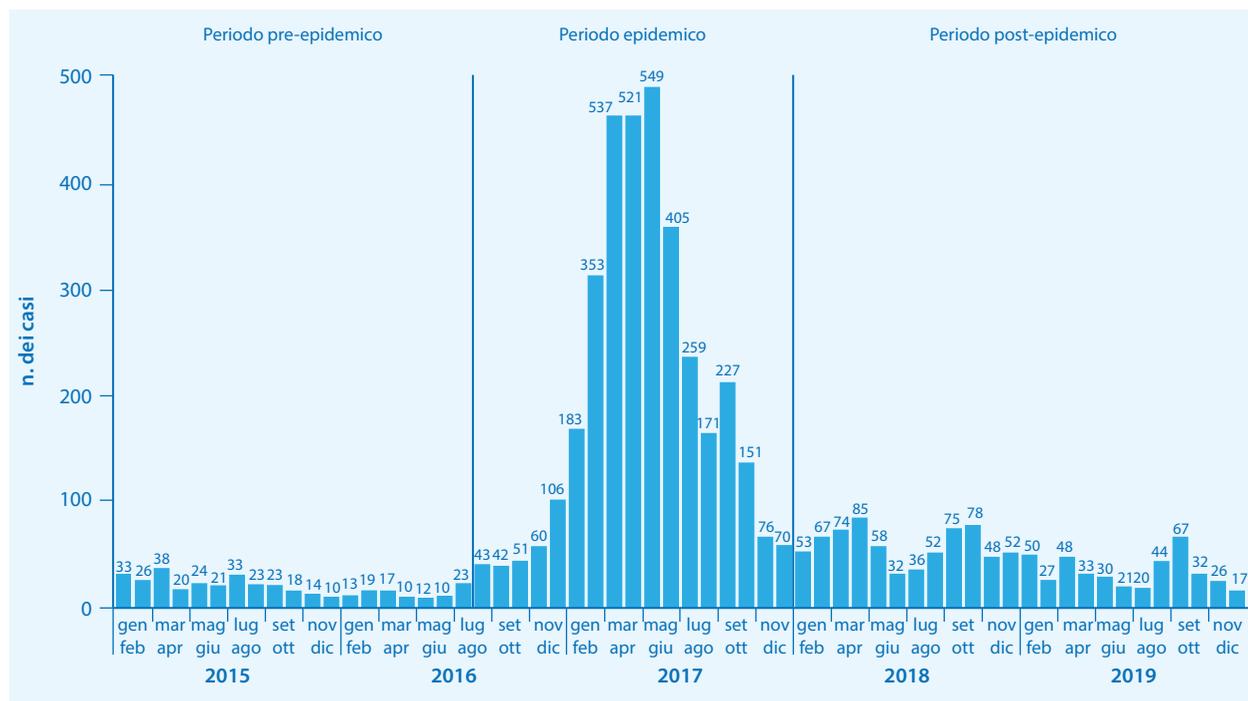


Figura - Casi mensili di epatite virale A segnalati al SEIEVA (gennaio 2015-dicembre 2019)

Confronto dei casi notificati nei tre periodi in studio

Confrontando i casi segnalati al SEIEVA nei diversi periodi in studio, sono emerse differenze significative nelle caratteristiche demografiche e nei fattori di rischio, non solo tra il periodo epidemico e gli altri, ma anche tra i periodi pre e post-epidemico. Nel primo periodo di osservazione le caratteristiche dei casi rispecchiano quelle osservate in precedenza nei periodi inter-epidemici: età prevalentemente giovane-adulta, sostanziale equilibrio nella distribuzione per sesso e prevalenza di fattori di rischio quali il consumo di frutti di mare crudi o poco cotti e i viaggi in aree endemiche. Da agosto 2016 si è osservata una rapida crescita delle notifiche, culminata a maggio 2017, dove i casi notificati sono per la maggior parte uomini e una percentuale particolarmente elevata è di MSM, la cui modalità di contagio, per quanto già nota, non aveva mai dato luogo, in Italia, a focolai così estesi. A fine 2017, grazie alle campagne vaccinali indirizzate agli MSM e veicolate anche attraverso le comunità omosessuali, il numero di casi scende notevolmente e con esso la percentuale di MSM tra i casi notificati. Nonostante

il termine dell'epidemia, negli anni 2018-2019 il numero di casi di epatite A segnalati al SEIEVA si è però mantenuto superiore ai livelli pre-epidemici. A partire dall'inizio del 2018 si è, inoltre, osservato un cambiamento nelle caratteristiche epidemiologiche dei soggetti coinvolti, non solo rispetto al periodo





epidemico (agosto 2016-dicembre 2017), ma anche a quello pre-epidemico (gennaio 2015-luglio 2016). Negli ultimi 2 anni di osservazione, un'elevata percentuale di casi (significativamente superiore a quella osservata in precedenza) era costituita da bambini e ragazzi che avevano avuto un contatto con un caso itterico nelle 6 settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi (caso secondario) o avevano effettuato un viaggio in area endemica, soprattutto in Marocco. In concomitanza con questa osservazione, nel periodo gennaio-giugno 2018 si sono verificate due epidemie di epatite A in Europa che hanno interessato viaggiatori di ritorno dal Marocco, per un totale di 163 casi in 8 Paesi (28 casi confermati e 75 possibili *travel-related*) (8).

L'analisi delle caratteristiche demografiche dei casi nel periodo 2018-2019 che avevano compiuto viaggi in Marocco e dei casi secondari, ha evidenziato analogie, infatti, in entrambi i casi, si tratta di soggetti di età mediana molto bassa (10-12 anni), prevalentemente maschi e di cittadinanza italiana o marocchina. Un ulteriore dato rilevante che emerge dall'analisi delle notifiche pervenute all'ISS, è legato alla vaccinazione: rispetto ai periodi pre-epidemico ed epidemico, nel periodo post-epidemico sono aumentate le percentuali dei casi che avevano ricevuto una sola dose di vaccino anti-epatite A, raggiungendo il valore del 6,7% dei casi con infor-

mazione completa sullo stato vaccinale. Inoltre, analizzando lo stato vaccinale dei soli casi secondari emerge che il 69% non era stato vaccinato, mentre il 31% aveva ricevuto una sola dose di vaccino a una distanza mediana di 11,5 giorni dall'esordio dei sintomi (range: 0-25 gg), inferiore al tempo medio di incubazione del virus (1).

Sommando i casi in soggetti a rischio (contatti di casi e viaggiatori) che non hanno avuto vaccinazione o l'hanno avuta tardivamente, almeno 404 dei 1.125 (35,9%) casi totali osservati nel periodo post-epidemico avrebbero potuto essere prevenuti mediante vaccinazione.

Conclusioni

In un'ottica di sanità pubblica è fondamentale l'opera di sorveglianza delle malattie infettive. In quest'ambito, l'ISS si affianca al Ministero della Salute, che raccoglie le notifiche obbligatorie, con la gestione di sistemi di sorveglianza "avanzati" che indagano sulle caratteristiche dei casi e sull'esposizione a fattori di rischio, informazioni indispensabili per la messa a punto di opportune strategie di prevenzione.

L'analisi delle informazioni pervenute in questi ultimi anni al SEIEVA, attraverso i questionari epidemiologici dei casi di epatite acuta, ha permesso di mettere in evidenza strategie efficaci nella prevenzione dell'epatite A. Innanzitutto, la vaccinazione: le campagne vaccinali attuate nel 2017 nelle comunità degli MSM hanno permesso di interrompere le catene di contagi contribuendo alla rapida decrescita dei casi osservata nella seconda metà del 2017.

Nuovamente la vaccinazione è chiamata in causa quando si analizzano i casi notificati negli ultimi due anni. L'analisi dettagliata dei casi di ritorno dal Marocco e dei casi secondari riportati al SEIEVA nel periodo post-epidemico, ha evidenziato analogie riguardo alle caratteristiche demografiche dei soggetti colpiti (un'età mediana bassa e un'origine prevalentemente italiana o marocchina). Questa osservazione suggerisce la possibilità che i primi casi di infezione da HAV possano essere stati associati a viaggi condotti in Marocco e che abbiano coinvolto bambini suscettibili in visita nel Paese d'origine i quali, una volta tornati in Italia, hanno dato inizio a piccoli focolai anche all'interno della scuola frequentata. Altri elementi ►

rilevanti emersi da questa analisi sono la mancanza di vaccinazione anti-epatite A prima del viaggio in zona endemica e l'assenza o la mancata tempestività nella vaccinazione per i soggetti entrati in contatto con casi itterici.

Si evidenzia, così, la necessità di promuovere la vaccinazione anti-epatite A nei soggetti a rischio, quali gli MSM e i viaggiatori, soprattutto bambini, prima di un viaggio in area a elevata-media endemia. In Italia, la vaccinazione anti-epatite A è raccomandata a tutti i soggetti che devono recarsi per vacanza o per lavoro nei Paesi dove l'infezione è molto frequente, come il Centro e il Sud America, l'Asia (il Giappone escluso), l'Africa e l'Europa orientale. La vaccinazione è, inoltre, raccomandata ad altri gruppi con comportamenti a rischio quali omosessuali maschi, tossicodipendenti, conviventi e contatti di casi itterici o soggetti residenti in aree a maggiore rischio endemico; infine, è raccomandata a coloro che hanno un alto rischio clinico, ovvero i soggetti sia con malattia epatica cronica che quelli trattati con concentrati di fattori della coagulazione o derivati del sangue (9).

L'aumento dei casi secondari rappresenta un ulteriore elemento di riflessione sulle evidenti criticità dell'organizzazione dei servizi vaccinali regionali; infatti, in molti casi, i soggetti a rischio sono stati vaccinati in ritardo o non vaccinati.

L'efficacia della vaccinazione anti-HAV per la prevenzione dei casi secondari è stata ampiamente dimostrata in contesti sia sperimentali che osservazionali (10, 11), quando la vaccinazione è effettuata entro i 15 giorni dalla comparsa dei sintomi nel caso indice. La trasmissione secondaria dell'infezione ha, infatti, un ruolo importante nella diffusione della malattia e la tempestività con cui viene effettuata la vaccinazione dei contatti, è senza dubbio cruciale. ■

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano tutti gli operatori sanitari che, all'interno di ASL e Regioni, collaborano con la sorveglianza SEIEVA attraverso le interviste ai casi di epatite virale acuta e l'inserimento delle schede sull'apposita piattaforma.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. Hepatitis A. Fact sheet; 2020 (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>).
2. Heymann DL (Ed.). *Control of communicable diseases manual*. 18th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2004.
3. Tosti ME, Longhi S, de Waure C, et al. Assessment of timeliness, representativeness and quality of data reported to Italy's national integrated surveillance system for acute viral hepatitis (SEIEVA). *Public Health* 2015;129(5):561-8.
4. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 109, 12 maggio 2017 (<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/05/12/17A03142/sg>).
5. Severi E, Verhoef L, Thornton L, et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2015;20(29):21192.
6. Mele A, Ferrigno L, Romanò L, et al. Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A in Italia negli ultimi cinque anni. Dati dalla sorveglianza SEIEVA 2015-2019. *E&P* 2021;45(3):173-80. doi: <https://doi.org/10.19191/EP21.3.P173.062>
7. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill* 2018;23(33):1700641.
8. Gassowski M, Michaelis K, Wenzel JJ, et al. Two concurrent outbreaks of hepatitis A highlight the risk of infection for non-immune travellers to Morocco, January to June 2018. *Euro Surveill* 2018;23(27):1800329.
9. Ministero della Salute. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato e le Regioni e la province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019" (Rep. atti n. 10/CSR) (17A01195). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 41, 18 febbraio 2017 (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=58185>).
10. Saggiocca L, Amoroso P, Stroffolini T, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9159):1136-9.
11. Saggiocca L, Bianco E, Amoroso P, et al. Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 2005;23(7):910-4.