



SEIEVA

Sorveglianza dell'epatite E

Protocollo di una fase pilota della sorveglianza

Studio di fattibilità e sostenibilità della raccolta dati e pilota piattaforma web

Febbraio 2020

Introduzione

L'epatite E è una malattia virale acuta, generalmente autolimitante e molto raramente soggetta a cronicizzazione, con caratteristiche cliniche simili a quelle dell'epatite A. Sebbene il burden a livello mondiale è tuttora non noto, si stima che 1/3 della popolazione mondiale sia stata esposta al virus. Si stima inoltre che ogni anno 20 milioni di persone acquisiscano l'infezione da virus dell'epatite E (HEV), oltre 3 milioni presentino sintomatologia e si verifichino ogni anno almeno 600.000 decessi associati all'HEV (1).

Riguardo l'aspetto clinico, oltre a forme asintomatiche o con sintomatologia ad esito benigno, possono presentarsi decorsi severi col sopravvenire di gravi complicazioni ed un alto tasso di mortalità, specialmente nelle donne in gravidanza (fino al 30% dei casi nel primo trimestre), oppure presentarsi in forma fulminante. Sono riportati casi di infezione cronica in pazienti immunodepressi. Alcune manifestazioni extraepatiche sono state associate all'HEV. Tra queste sembrano essere rilevanti quadri di tipo neurologico quali la sindrome di Guillain-Barré, l'amiotrofia nevralgica, la mielite trasversa acuta e la meningoencefalite acuta, che sono state osservate sia in casi acuti che cronici (2).

L'agente responsabile dell'infezione è un virus a RNA a singola elica (monofilamento), senza envelope, identificato nell'uomo all'inizio degli anni '80, denominato virus dell'epatite E (HEV), e attualmente classificato nella famiglia Hepeviridae, unico componente del genere Hepevirus. Il virus HEV cresce con difficoltà in vitro, per cui le informazioni disponibili sulla caratterizzazione dei ceppi sono state principalmente ottenute studiando l'RNA virale con tecniche biomolecolari. Del virus si conosce 1 solo sierotipo, mentre si conoscono 7 genotipi maggiori e almeno ventiquattro sottotipi. Il virus HEV può essere inattivato con trattamenti al calore, a temperature $>65^{\circ}$ (cottura). L'infezione da HEV è presente in tutto il mondo e la distribuzione globale ha andamenti epidemiologici distinti basati su fattori socioeconomici ed ecologici. Nei paesi in via di sviluppo, l'epatite E si presenta in forma di ampie epidemie diffuse attraverso il consumo di acqua o contatti persona-a-persona (1). Al contrario, nel mondo occidentale l'epatite E era tradizionalmente considerata una malattia di importazione correlata al viaggio; oggi invece si osserva un numero crescente di casi autoctoni segnalati nei Paesi europei negli ultimi anni, tanto che al momento si riconosce che l'HEV è endemico nell'Unione europea (3). Dei quattro genotipi HEV principali, noti per infettare l'uomo (HEV1-4) e anche gli animali (HEV3), i paesi dell'UE riportano principalmente infezioni autoctone HEV3 (4). L'aumento di casi autoctoni

riscontrati negli ultimi anni nei paesi europei, ha spinto l'EASL (European Association for the Study of the Liver) a redigere specifiche linee guida nelle quali si raccomanda, tra l'altro, di testare per HEV tutti i pazienti con sintomi consistenti con l'epatite, come parte dei test di prima linea, indipendentemente dalla storia di viaggi (5).

In Italia, la positività per anticorpi anti-HEV è stata osservata in diverse regioni, con range di prevalenza tra 1% e 10% (6, 7); uno studio recente condotto tra i donatori di sangue ha evidenziato una prevalenza particolarmente alta (49%) in Abruzzo (8). In generale la diffusione dell'epatite E in Italia sembra variabile e legata a particolari abitudini alimentari come il consumo di carne di maiale (soprattutto salsicce) cruda/poco cotta.

L'epatite E viene pertanto ritenuta una infezione emergente e di crescente rilevanza anche in Italia. È pertanto cruciale stimarne l'impatto epidemiologico, virologico e clinico.

A tal fine, già dal 2007 il SEIEVA ha iniziato a raccogliere dati riguardanti i casi di epatite E, attraverso l'aggiunta nella scheda epidemiologica, dell'informazione relativa alla positività per anticorpi IgM anti-HEV. I dati SEIEVA disponibili hanno pertanto permesso di osservare che dal 2007 è rimasto pressoché stabile il numero di casi notificati associati a viaggi in zone endemiche, mentre è risultato in costante aumento il numero di casi autoctoni. Dal punto di vista epidemiologico, i fattori di rischio associati alla diffusione dell'infezione da HEV in Italia sono risultati essere il consumo di carni di maiale poco cotte (responsabili dei casi autoctoni) ed i viaggi in zone endemiche, soprattutto in Asia del Sud (9).

Per rafforzare la conoscenza sull'epatite E in Italia, nell'ambito del SEIEVA e in collaborazione con esperti del settore, nel 2019 è stata messa a punto una scheda di sorveglianza ad hoc per i casi di epatite E che, dal prossimo anno, sarà riversata sulla piattaforma web del SEIEVA e, dopo un periodo pilota, adottata da tutto il sistema.

Obiettivi Generali/specifici

Obiettivo generale della Sorveglianza è quello di descrivere l'epidemiologia dell'epatite E in Italia, con particolare riferimento all'incidenza ed ai fattori di rischio associati alla malattia, attraverso la segnalazione dei casi e la raccolta dati mediante scheda epidemiologica specifica.

Poiché l'infezione da epatite E e la conseguente malattia sono emergenti e tutt'ora non del tutto note, un ulteriore obiettivo della Sorveglianza è quello di promuovere a livello territoriale l'introduzione dei test diagnostici sierologici per l'epatite E, proprio attraverso una maggiore consapevolezza della problematica.

Obiettivi specifici della fase pilota sono inoltre:

Testare la scheda epidemiologica di raccolta dati e ottenere feedback e commenti dal territorio

Testare la fattibilità e sostenibilità da parte delle ASL di questa nuova Sorveglianza

Pilotare l'integrazione con i dati molecolari.

Metodi

Soggetti coinvolti e loro ruolo e responsabilità

La Sorveglianza SEIEVA dell'epatite E si avvale di:

- coordinamento epidemiologico, da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, responsabile di:
 - o messa a punto della scheda raccolta dati
 - o messa a punto della piattaforma web per l'archivio dati (www.iss.it/site/Seieva)

- controllo di qualità ed analisi dei dati pervenuti, divulgazione dei risultati
- per lo studio pilota, coinvolgimento di 5 regioni fra quelle partecipanti alla sorveglianza SEIEVA che coordineranno a livello locale le attività di:
 - identificazione casi
 - raccolta informazioni attraverso l'apposita scheda epidemiologica (Allegato 1)
 - inserimento dei dati attraverso piattaforma web
 - indicazione all'esecuzione di analisi molecolare e coordinamento con laboratorio di riferimento per trasmissione campione biologico e gestione dei risultati
 - trasmissione risultati di laboratorio
- Laboratori di riferimento coinvolti, responsabili di:
 - esecuzione delle analisi molecolari su campioni biologici
 - inserimento dati attraverso piattaforma web.

Fase pilota e inizio della sorveglianza speciale

Nei dodici mesi dal 1° gennaio al 31 dicembre 2019, è stata portata avanti una sperimentazione dei materiali di studio, protocollo, scheda, sito web preliminare al lancio della sorveglianza su tutto il territorio italiano coperto dalla sorveglianza SEIEVA.

La sperimentazione ha coinvolto le regioni Piemonte, Veneto, Lombardia, Marche e Puglia, e le seguenti Aziende Sanitarie Locali: Azienda ULSS n. 8 Berica, Azienda USL Toscana centro e Azienda USL Toscana sud est.

A partire dal 1° gennaio 2020 la sorveglianza è attiva per tutte le ASL/Regioni aderenti alla sorveglianza SEIEVA.

Definizione di caso e loro identificazione

Ai fini della Sorveglianza viene utilizzata la definizione europea di caso di epatite E, come suggerito dall'ECDC:

Caso di epatite E

Qualsiasi persona che soddisfi i seguenti criteri clinici e di laboratorio:

Criteri clinici

Qualsiasi persona che presenti una manifestazione di sintomi distinti (ad esempio stanchezza, dolori addominali, perdita di appetito, nausea e vomito intermittenti),

e

almeno una delle seguenti tre manifestazioni:

- febbre
- ittero
- livelli elevati di transaminasi sieriche

Criteri di laboratorio

Qualsiasi persona che soddisfi i seguenti criteri:

- risposta anticorpale alle IgM anti-virus dell'epatite E (IgM anti-HEV) e/o positività per HEV-RNA

Rientrano tra i casi di epatite E anche quei soggetti che, in assenza di segni clinici, soddisfino i criteri di laboratorio.

Diagnosi di epatite E e Analisi molecolari

Per quanto riguarda la determinazione delle IgM anti-HEV, questa potrà essere eseguita dalla struttura di notifica oppure presso il laboratorio di riferimento.

Per quanto riguarda i test virologici, tutte le analisi molecolari sui campioni raccolti potranno essere eseguite presso i laboratori coinvolti nella fase pilota (in mancanza di capacità diagnostica specifica nel centro che ha effettuato la notifica).

Di ciascun caso individuato si chiede di raccogliere un campione di siero e se possibile feci da conservare congelati e inviare al laboratorio di riferimento in ghiaccio secco se non è possibile un invio entro 24/48 ore. Se è possibile un invio rapido i campioni possono essere conservati refrigerati e inviati utilizzando i siberini.

I sieri inviati saranno sottoposti alle seguenti indagini:

1. determinazione della presenza di IgM ed IgG anti-HEV mediante saggi immunoenzimatici commerciali (qualora non effettuata dalla ASL);
2. determinazione dell'HEV-RNA mediante PCR;
3. caratterizzazione molecolare del virus mediante sequenziamento ed analisi filogenetica, per i campioni risultati positivi per HEV RNA.

Raccolta dei dati

Le informazioni saranno raccolte attraverso la scheda in Allegato 1, somministrata contestualmente alla raccolta dei campioni biologici.

Successivamente, le informazioni saranno inserite su piattaforma on-line protetta da credenziali di accesso. Ciascun caso verrà identificato attraverso un identificativo (ID SCHEDA) generato automaticamente dalla procedura web.

Le informazioni dovranno essere richieste direttamente al paziente.

Controllo di qualità dei dati

La piattaforma web in costruzione prevede già dei controlli di congruenza tra le informazioni inserite (ad esempio, la data di insorgenza sintomi deve precedere la data di raccolta del campione); una prima parte del controllo di qualità verrà quindi effettuato già in fase di inserimento dati. Periodicamente sarà inoltre effettuato dall'ISS un controllo dei dati mancanti al fine di identificare gli item della scheda che potrebbero porre maggiori problemi in fase di intervista al paziente.

Analisi dei dati

L'analisi dei dati verrà effettuata periodicamente presso l'Istituto Superiore di Sanità, al fine di valutare l'andamento dei casi notificati, nonché la qualità e completezza delle informazioni raccolte.

Diffusione dei risultati e ritorno dell'informazione

I risultati ottenuti saranno comunicati ai Centri partecipanti allo studio. Per quanto attiene alla diffusione delle informazioni, si prevede la produzione di due bollettini per anno, la stesura di un rapporto finale e la pubblicazione dei risultati su riviste scientifiche. I coordinatori locali dei singoli Centri partecipanti verranno inclusi tra gli autori.

Contatti

Istituto Superiore di Sanità

Maria Elena Tosti, Valeria Alfonsi, Luigina Ferrigno, Simonetta Crateri

Tel: 06/49904162-4169

Unità operative coinvolte nella fase sperimentale:

Piemonte

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

Riferimento: Carla Zotti

Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Ospedale Amedeo di Savoia, ASL Città di Torino

Riferimento: Valeria Ghisetti

Lombardia

UOC Medicina preventiva nelle comunità – Malattie infettive, ATS Città Metropolitana, Milano

Riferimenti: Marino Faccini, Anna Lamberti, Sabrina Senatore

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

Riferimenti: Luisa Romanò, Catia Tagliacarne

Veneto

Azienda ULSS n. 8 Berica

Riferimenti: Maria Teresa Giordani, Vinicio Manfrin, Paolo Fabris

Marche

Servizio Salute Regione Marche –P.F. Sanità Pubblica, Ancona

Riferimento: Daniel Fiacchini

Laboratorio di Virologia- Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche - Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

Riferimento: Patrizia Bagnarelli, Katia Marinelli

Puglia

Dipartimento di Scienze Biomediche e oncologia umana, Università degli Studi di Bari

Riferimento: Maria Chironna

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia

Riferimento: Rosa Prato

Toscana

Dipartimento della prevenzione – Azienda USL Toscana centro, Firenze

Riferimento: Costanza Pierozzi

Dipartimento della prevenzione – Azienda USL Toscana sud est, Arezzo

Riferimento: Patrizia Baldaccini

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis E. Fact sheet. Geneva: WHO; 2018. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
2. Dalton HR, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E in developed countries: current status and future perspectives. *Future Microbiol* 2014;9(12):1361–1372.
3. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol*. 2016;82:9-16.
4. Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tavoschi L, et al.; On Behalf Of The Country Experts. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill* 2017;22(26):30561.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(6):1256-1271.
6. Puttini C, Riccio ML, Redi D, Tordini G, Cenerini M, Romanello F, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in blood donors and renal transplant recipients: a retrospective study from central Italy. *Infez Med* 2015;23(3):253-6.
7. Lanini S, Garbuglia AR, Lapa D, Puro V, Navarra A, Pergola C, et al. Epidemiology of HEV in the Mediterranean basin: 10-year prevalence in Italy. *BMJ Open* 2015;5(7):e007110.
8. Lucarelli C, Spada E, Taliani G, Chionne P, Madonna E, Marcantonio C, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill* 2016;21(30):30299.
9. Alfonsi V, Romanò L, Ciccaglione AR, La Rosa G, Bruni R, Zanetti A, Della Libera S, Iaconelli M, Bagnarelli P, Capobianchi MR, Garbuglia AR, Riccardo F, Tosti ME, Collaborating Group. Hepatitis E in Italy: 5 years of national epidemiological, virological and environmental surveillance, 2012 to 2016. *Euro Surveill* 2018;23(41):pii=1700517.