

Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A in Italia negli ultimi cinque anni. Dati dalla sorveglianza SEIEVA 2015-2019

An update on the epidemiology of hepatitis A in Italy 2015-2019. Data from the surveillance of acute viral hepatitis SEIEVA

Annamaria Mele,¹ Luigina Ferrigno,² Luisa Romanò,³ Valeria Alfonsi,⁴ Franca D'Angelo,² Simonetta Crateri,² Maria Elena Tosti,²
Gruppo di collaborazione SEIEVA (vedi pp. 180)

¹ Dipartimento di sanità pubblica e malattie infettive, Università degli Studi "Sapienza", Roma

² Centro nazionale per la salute globale, Istituto superiore di sanità, Roma

³ Dipartimento di scienze biomediche per la salute, Università degli Studi di Milano

⁴ Direzione sanitaria, Azienda ospedaliero-universitaria Sant'Andrea, Roma

Corrispondenza: Maria Elena Tosti; mariaelena.tosti@iss.it

COSA SI SAPEVA GIÀ

- L'epatite virale A è diffusa in tutto il mondo sia in forma sporadica sia epidemica.
- La diffusione dell'epatite A è variabile e altamente associata allo stato socioeconomico, alle condizioni igieniche e all'accesso all'acqua potabile.
- In Italia, la vaccinazione è raccomandata per i gruppi a rischio; inoltre, la regione Puglia l'ha introdotta come obbligatoria dopo i picchi verificatisi negli anni 1996-1997.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Dopo la vasta epidemia che ha colpito gli maschi adulti esposti a rapporti sessuali con persone dello stesso sesso nel corso degli anni 2016-2017, in Italia il livello endemico dell'epatite A è rimasto al di sopra di quello del periodo pre-epidemia, interessando soprattutto ragazzi di età inferiore ai 18 anni che si sono recati in Marocco nei 6 mesi precedenti alla diagnosi.
- Caratteristiche analoghe ai casi che riportano di aver effettuato un viaggio in Marocco sono state osservate anche nei casi secondari, che sono risultati non vaccinati o con una vaccinazione iniziata tardivamente (1 sola dose somministrata a poca distanza dall'insorgenza dei sintomi).
- Va ribadita la necessità della vaccinazione per i viaggiatori diretti verso aree endemiche e di 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.

SETTING E PARTECIPANTI: casi di epatite A segnalati al SEIEVA negli anni 2015-2019.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: incidenza di epatite A, percentuali di casi esposti ai fattori di rischio noti, distribuzione dei casi in base allo stato vaccinale.

RISULTATI: nel complesso del periodo di osservazione, il SEIEVA ha registrato un totale di 4.929 casi di epatite A. La curva epidemica aveva inizialmente un andamento con un basso livello di incidenza interrotto nell'agosto 2016 con l'insorgenza di una vasta epidemia, nel periodo compreso tra agosto 2016 e dicembre 2017, che ha coinvolto un totale di 3.428 casi, soprattutto maschi adulti esposti a rapporti sessuali con persone dello stesso sesso. Da gennaio 2018, l'andamento dei casi è in diminuzione, anche se il livello è rimasto superiore al periodo pre-epidemico. In base all'analisi della curva epidemica, quindi, sono stati identificati tre periodi caratterizzati da andamenti diversi rispetto al numero mensile di casi notificati: gennaio 2015-luglio 2016 (periodo pre-epidemico), agosto 2016-dicembre 2017 (periodo epidemico) e gennaio 2018-dicembre 2019 (periodo post-epidemico). Nell'ultimo periodo di osservazione, i casi segnalati presentano caratteristiche peculiari che li differenziano e li caratterizzano rispetto a quelli notificati nei periodi precedenti: si tratta prevalentemente di ragazzi di età inferiore ai 18 anni ($p=0,026$), soggetti che hanno viaggiato in Marocco (8,9% vs 15,9%, $p<0,001$) o che hanno avuto un contatto con un caso itterico ($p<0,001$). L'analisi multivariata ha confermato una probabilità significativamente maggiore per i casi notificati nel periodo post-epidemico rispetto a quello pre-epidemico, di essere casi secondari o di aver fatto un viaggio in Marocco. Rispetto ai periodi pre-epidemico ed epidemico, è significativamente aumentata la percentuale dei casi che hanno ricevuto una sola dose di vaccino anti-epatite A ($p=0,001$). Considerando i soli casi secondari osservati nel terzo periodo, la percentuale di vaccinazioni incomplete raggiunge il 31%; in questo gruppo, la distanza mediana tra la somministrazione della dose di vaccino e l'esordio dei sintomi è stata di 11,5 giorni.

CONCLUSIONI: la vaccinazione è di fondamentale importanza per la prevenzione dell'epatite A in tutti i gruppi a rischio, tra cui maschi adulti esposti a rapporti sessuali con persone dello stesso sesso e i viaggiatori verso zone ad alta-media endemia, soprattutto i bambini, così come è fondamentale

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: l'epatite virale di tipo A è una malattia infettiva la cui diffusione a livello globale è variabile e altamente associata allo stato socioeconomico, alle condizioni igieniche e all'accesso all'acqua potabile. In Italia, negli ultimi vent'anni si è registrata una riduzione costante dei casi di malattia con picchi epidemici ricorrenti.

OBIETTIVI: analizzare la situazione epidemiologica dell'epatite A in Italia nel quinquennio 2015-2019.

DISEGNO: studio descrittivo basato sui casi segnalati alla Sistema di sorveglianza nazionale per l'epatite virale acuta (SEIEVA).

RASSEGNE E ARTICOLI

la tempestività nella vaccinazione dei contatti, cruciale per interrompere le catene di contagio dell'infezione. L'aumento osservato dei casi secondari e il ritardo nella somministrazione delle dosi spingono a una riflessione sulla necessità di una maggiore promozione della vaccinazione, ma mettono anche in luce le criticità nell'organizzazione dei servizi vaccinali, soprattutto nelle aree che hanno segnalato il maggior numero di casi.

Parole chiave: epatite A, sorveglianza, fattori di rischio, epidemiologia

ABSTRACT

BACKGROUND: hepatitis A is an infective disease whose global diffusion appears to be variable and strictly related to socioeconomic status, hygiene conditions, and access to potable water. During last twenty years, Italy registered a constant decrease of new cases with recurrent epidemic outbreaks.

OBJECTIVES: to outline the hepatitis A epidemiological situation in Italy in the five-year period 2015-2019.

DESIGN: descriptive study based on cases reported to the National Surveillance System for Acute Viral Hepatitis (SEIEVA).

SETTING AND PARTICIPANTS: hepatitis A cases reported to SEIEVA from 2015 to 2019.

MAIN OUTCOME MEASURES: hepatitis A incidence, percentages of cases exposed to known risk factors, distribution of cases by vaccination status.

RESULTS: during the whole observational period, SEIEVA registered 4,929 type A hepatitis cases. The epidemic curve initially showed a trend with a low incidence level interrupted in August 2016 with the onset of a large epidemic, in the period between August 2016 and December 2017, involving 3,428 cases mostly adult men exposed to homosexual intercourses (MSM). Since January 2018, the trend of the cases has been decreasing even though its level is

still higher than the pre-epidemic period. Based on the analysis of the epidemic curve, three periods characterized by different trends in the monthly number of notified cases were identified: January 2015-July 2016 (pre-epidemic period), August 2016-December 2017 (epidemic period), January 2018-December 2019 (post-epidemic period). In the last observation period, cases show different characteristics compared to the previous periods. They are mainly males under 18 years ($p=0.026$), subjects travelling to Morocco (8.9% vs 15.9%; $p<0.001$) or being in contact with an infected person ($p<0.001$). The multivariate analysis confirmed a significantly higher probability for cases notified in the post-epidemic period, compared to the pre-epidemic, to be secondary cases or to have traveled to Morocco. Compared to the pre-epidemic period and the epidemic period, there was a higher percentage of subjects who received a single dose of anti-hepatitis A vaccine ($p=0.001$). Taking into account only secondary cases reported in the third period, the percentage of cases with incomplete vaccination rises to 31%; in this group, a single dose of the vaccine was administered at a median of 11.5 days before the onset of symptoms.

CONCLUSIONS: vaccination is of paramount importance for the prevention of hepatitis A in all risk groups, including adult males exposed to same-sex sexual intercourse and travelers to areas at high-medium endemic level, especially children, as the timeliness in the vaccination of contacts is fundamental and crucial for interrupting the chains of infection. The observed increase in secondary cases and the delay in the administration of doses lead to a reflection on the need for greater promotion of vaccination, but also highlight the critical issues in the organization of vaccination services, mainly in the areas that have reported the greatest number of cases.

Keywords: hepatitis A, surveillance, risk factors, epidemiology

INTRODUZIONE

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.^{1,2} 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.³ Nei bambini al di sotto dei 6 anni di età l'infezione è spesso asintomatica, favorendo la diffusione del virus soprattutto in ambienti scolastici.⁴

In Italia, oltre alla notifica obbligatoria di epatite virale,

affidata al Ministero della salute attraverso il Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive (SIMID),⁵ la sorveglianza dell'epatite virale acuta è affidata al Sistema di sorveglianza nazionale per l'epatite virale acuta (SEIEVA),⁶ che si affianca al SIMID e monitora da oltre trent'anni gli andamenti e i fattori di rischio correlati ai casi di malattia. Il recente DPCM del 03.03.2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie"⁷ include il SEIEVA tra i sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale e regionale. I dati provenienti dal SEIEVA mostrano una riduzione costante dei casi di epatite A a livello nazionale: i tassi annui sono passati da 10 per 100.000 nel 1985 a 0,8 per 100.000 nel 2019, anche se negli anni si sono verificati focolai epidemici periodici veicolati da alimenti a larga diffusione, principalmente frutti di mare. La fascia di età attualmente più colpita è quella tra i 24 e i 34 anni, mentre, riguardo ai fattori di rischio responsabili della diffusione dell'infezione, quelli maggiormen-

RASSEGNE E ARTICOLI

te riportati sono il consumo di frutti di mare e i viaggi in aree endemiche.⁸⁻¹² Attualmente, l'incidenza complessiva è molto bassa, ma in alcune regioni italiane il livello di endemicità è intermedio, poiché legato al consumo di frutti di mare crudi.^{13,14} I casi di infezione da HAV rappresentano poco meno del 60% dei casi di epatite virale acuta segnalati al SEIEVA.

Per la prevenzione dell'epatite A, sin dal 1995, è disponibile un vaccino sicuro ed efficace.¹⁵ In Italia, in base all'attuale piano nazionale vaccinale, la vaccinazione anti-epatite A è raccomandata per specifici gruppi a rischio,¹⁶ mentre la Regione Puglia l'ha resa obbligatoria¹⁷ a seguito delle epidemie degli anni 1996-1997.¹⁸

Obiettivo di questo lavoro è di illustrare il quadro epidemiologico dell'epatite A in Italia nell'ultimo quinquennio.

METODI**REPORT DI SORVEGLIANZA DELLA CASISTICA SEIEVA RELATIVA AL PERIODO 2015-2019**

Il SEIEVA⁶ è un sistema di sorveglianza speciale coordinata dall'Istituto superiore di sanità e istituito nel 1985 al fine di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo dell'epatite virale acuta. Il SEIEVA si basa sull'adesione volontaria di ASL e Regioni che inviano le notifiche attraverso i propri dipartimenti di prevenzione. Il principale valore aggiunto del SEIEVA rispetto al SIMID è la raccolta di informazioni epidemiologiche approfondite: tra queste, l'esposizione ai fattori di rischio (nelle 6 settimane precedenti all'insorgenza dei sintomi) riconosciuti nella letteratura scientifica come rilevanti per la trasmissione dell'HAV.¹⁵ Tra i fattori di rischio associati a HAV è inserito anche il contatto con casi itterici nelle 6 settimane precedenti all'insorgenza dei sintomi: per i fini di questo lavoro, vengono definiti "casi secondari" coloro che riportano tale esposizione in ambito familiare, scolastico-lavorativo o altro. Con MSM si intende lo *status* autodefinito di uomo che riporta rapporti sessuali con un altro uomo. Tra le informazioni sociodemografiche, il SEIEVA raccoglie anche quella sul titolo di studio più alto conseguito dal caso (o dal capofamiglia, se il caso è minorenni).

Al momento partecipano al Sistema tutte le Regioni tranne il Molise: sono registrate l'86% delle ASL italiane (162 ex-ASL), che inviano regolarmente le notifiche alla sorveglianza; la rappresentatività geografica è del 97% per il Nord, 100% per il Centro e 59% per il Sud e le Isole. Nel periodo di osservazione, la popolazione sotto sorveglianza è aumentata, passando dal 78,2% nel 2015 all'82,4% (49.862.351 unità) nel 2019. La definizione di caso di epatite virale acuta di tipo A adottata dal SEIEVA è basata sulla positività per anticorpi anti-HAV IgM e livelli elevati di transaminasi sieriche, in presenza o meno di sintomatologia clinica.

Nell'ottica di studiare approfonditamente i casi osserva-

ti ed eventuali modifiche nell'epidemiologia dell'epatite A in Italia nel quinquennio 2015-2019, il tempo di osservazione è stato diviso in periodi omogenei per gli andamenti mostrati dalla curva epidemica, per poi effettuare un confronto delle caratteristiche sociodemografiche e dell'esposizione ai fattori di rischio.

METODI STATISTICI

Le principali misure utilizzate nel lavoro sono costituite dal calcolo dell'incidenza come stima del rischio di epatite A e dal calcolo delle frequenze (percentuali) dei casi che riportano l'esposizione ai diversi fattori di rischio nelle 6 settimane precedenti alla malattia. Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è la somma della popolazione afferente alle ASL aderenti al SEIEVA nei singoli anni di osservazione. La significatività nelle differenze tra i casi segnalati nei periodi a confronto è stata verificata utilizzando il test del χ^2 (o F di Fisher, quando necessario) per le frequenze relative alle caratteristiche qualitative, e il t-test per confrontare le medie delle caratteristiche quantitative. Il test non parametrico di Kruskal-Wallis è stato utilizzato per confrontare il numero mensile di casi notificati nei diversi periodi. Il modello multivariato di regressione logistica è stato utilizzato per mettere in evidenza l'effetto indipendente dei diversi fattori considerati nei diversi periodi di osservazione. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le elaborazioni sono state eseguite con il software statistico STATA, versione 16.

RISULTATI

Durante il periodo di osservazione, sono stati segnalati al SEIEVA un totale di 4.929 casi di epatite A. L'analisi della curva epidemica (figura 1) mette in evidenza nel 2016-2017 un'ampia epidemia, già descritta altrove,¹⁹ che ha colpito gran parte dell'Europa e in Italia ha raggiunto le proporzioni maggiori con un'incidenza pari a 5,4 casi per 100.000 abitanti. Il numero di casi segnalati è poi progressivamente diminuito negli ultimi mesi del 2017, anche se nel periodo successivo (anni 2018-2019) il livello endemico è rimasto al di sopra di quello relativo al periodo pre-epidemia.

Dall'analisi della curva epidemica sono stati quindi individuati tre periodi caratterizzati da andamenti diversi rispetto al 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) (figura 1). Per i fini di questo studio, il periodo pre-epidemico è considerato come livello endemico di base per il nostro Paese.

A livello regionale, il numero dei casi mensili segnalati nel periodo post-epidemico è sensibilmente diminuito negli ultimi 2 anni rispetto al periodo epidemico, ma è aumen-

RASSEGNE E ARTICOLI

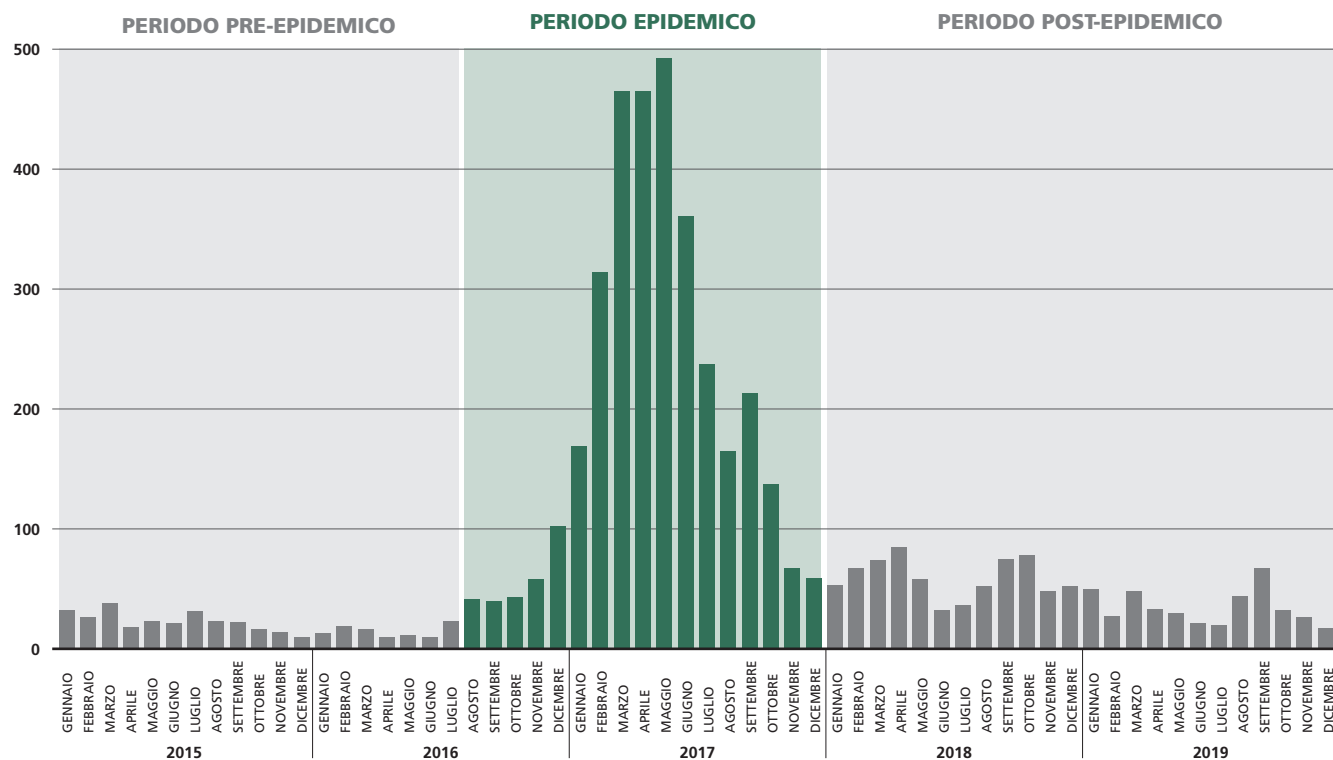


Figura 1. Casi mensili di epatite virale A segnalati al SEIEVA (gennaio 2015-dicembre 2019).

Figure 1. Cases of viral hepatitis A reported every month to SEIEVA (January 2015-December 2019).

| REGIONE | CASI MEDI MENSILI NEL PERIODO | | | P-VALUE (C) VS (B) | P-VALUE (C) VS (A) |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | PERIODO PRE-EPIDEMICO (A) | PERIODO EPIDEMICO (B) | PERIODO POST-EPIDEMICO (C) | | |
| Piemonte | 1,5 | 12,1 | 5,0 | <0,001 | <0,001 |
| Valle d'Aosta | 0,1 | 0,6 | 0,4 | 0,246 | 0,076 |
| Lombardia | 2,3 | 24,5 | 11,0 | 0,060 | <0,001 |
| Provincia autonoma di Bolzano | 0,2 | 0,7 | 0,8 | 0,780 | 0,025 |
| Provincia autonoma di Trento | 0,1 | 1,6 | 0,5 | 0,083 | 0,007 |
| Veneto | 2,9 | 25,8 | 3,0 | <0,001 | 0,932 |
| Friuli Venezia Giulia | 0,6 | 4,8 | 0,6 | <0,001 | 0,945 |
| Liguria | 0,7 | 6,9 | 4,5 | 0,013 | <0,001 |
| Emilia-Romagna | 1,9 | 19,4 | 4,8 | <0,001 | 0,006 |
| Toscana | 2,1 | 16,7 | 5,0 | 0,007 | <0,001 |
| Umbria | 0,3 | 4,2 | 1,5 | 0,007 | 0,003 |
| Marche | 0,5 | 3,2 | 1,5 | 0,039 | 0,012 |
| Lazio | 3,2 | 35,6 | 3,2 | <0,001 | 0,628 |
| Abruzzo | 0,2 | 1,4 | 0,5 | 0,049 | 0,076 |
| Campania | 0,7 | 2,5 | 0,7 | 0,005 | 0,910 |
| Puglia | 2,3 | 11,8 | 2,1 | 0,037 | 0,940 |
| Basilicata | 0,0 | 0,3 | 0,2 | 0,387 | 0,065 |
| Calabria | 0,2 | 0,6 | 0,2 | 0,028 | 0,939 |
| Sicilia | 0,1 | 6,3 | 1,1 | 0,010 | <0,001 |
| Sardegna | 0,1 | 1,3 | 0,5 | 0,061 | 0,039 |
| Italia | 19,8 | 180,4 | 46,9 | <0,001 | <0,001 |

Tabella 1. Numero di casi medi mensili di epatite A suddivisi per regione di segnalazione durante i periodi (A) pre-epidemic (gennaio 2015-luglio 2016), (B) epidemico (agosto 2016-dicembre 2017) e (C) post-epidemico (gennaio 2018-dicembre 2019). SEIEVA 2015-2019.

Table 1. Average monthly number of hepatitis A cases, by reporting region, during the (A) pre-epidemic (January 2015-July 2016), (B) epidemic (August 2016-December 2017), and (C) post-epidemic (January 2018-December 2019) period. SEIEVA 2015-2019.

RASSEGNE E ARTICOLI

| | PERIODO PRE-EPIDEMICO (A) | PERIODO EPIDEMICO (B) | PERIODO POST-EPIDEMICO (C) | P-VALUE (C) VS (B) | P-VALUE (C) VS (A) |
|---|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Mesi di osservazione | 19 | 17 | 24 | | |
| n. casi | 376 | 3.428 | 1.125 | | |
| Incidenza per 100.000 anni/pers. | 0,5 | 5,4 | 1,2 | <0,001 | <0,001 |
| Età mediana (range) | 33 anni (0-94) | 36 anni (0-95) | 31 anni (0-93) | <0,001 | 0,673 |
| Casi età <18 anni | 26,6% | 6,6% | 32,7% | <0,001 | 0,026 |
| Maschi | 57,5% | 83,7% | 60,5% | <0,001 | 0,304 |
| Titolo di studio | | | | | |
| nessuno-elementare | 10,5 | 2,4 | 11,9 | <0,001 | 0,598 |
| licenza media inferiore | 30,1 | 21,0 | 33,4 | | |
| licenza media superiore-laurea | 59,5 | 76,6 | 54,7 | | |
| Area geografica di notifica | | | | | |
| Nord-Centro | 83,0% | 87,4% | 89,9% | 0,025 | <0,001 |
| Sud-Isola | 17,0% | 12,6% | 10,1% | | |
| Fattore di rischio | | | | | |
| MSM | 11,7% | 61,6% | 18,1% | <0,001 | 0,191 |
| Positività per HIV | 2,1% | 15,9% | 5,7% | <0,001 | 0,246 |
| Tossicodipendenza | 0,9% | 6,2% | 1,4% | <0,001 | 0,586 |
| Consumo di frutti di mare | 43,6% | 56,2% | 42,3% | <0,001 | 0,673 |
| Viaggio | 51,8% | 45,9% | 51,0% | 0,005 | 0,775 |
| <i>Media/alta epidemia</i> | 33,7% | 8,4% | 30,0% | <0,001 | 0,085 |
| <i>Marocco</i> | 8,9% | 2,1% | 15,9% | <0,001 | <0,001 |
| Casi secondari | 14,1% | 15,5% | 19,4% | 0,006 | 0,034 |
| Frutti di bosco | 14,7% | 22,9% | 15,9% | <0,001 | 0,615 |
| Vaccino anti-epatite A | | | | | |
| no | 97,1% | 96,1% | 93,1% | <0,001 | 0,013 |
| 1 dose | 2,9% | 3,7% | 6,7% | | |
| 2 dosi | 0% | 0,2% | 0,2% | | |

MSM: uomini che riportano rapporti sessuali con altri uomini / adult men exposed to homosexual intercourse

Tabella 2. Caratteristiche demografiche ed epidemiologiche dei casi di epatite A segnalati in Italia durante i tre periodi a confronto: (A) pre-epidemico (gennaio 2015-luglio 2016), (B) epidemico (agosto 2016-dicembre 2017) e (C) post-epidemico (gennaio 2018-dicembre 2019). SEIEVA 2015-2019.

Table 2. Demographic and epidemiological characteristics of hepatitis A cases reported in Italy during the three periods under comparison: (A) pre-epidemic (January 2015-July 2016), (B) epidemic (August 2016-December 2017), and (C) post-epidemic (January 2018-December 2019) period. SEIEVA 2015-2019.

tato rispetto al periodo pre-epidemico (46,9 casi/mese *vs* 19,8 casi/mese): in particolare, in alcune regioni (quali Piemonte, Lombardia, Liguria, Toscana ed Emilia-Romagna) si è registrato un incremento importante, fino a oltre 5 volte (Liguria) rispetto al periodo pre-epidemico (tabella 1). La tabella 2 confronta i casi notificati nei tre periodi in studio per quanto riguarda l'incidenza, le caratteristiche sociodemografiche e l'esposizione ai fattori di rischio analizzati; è, inoltre, presentato un confronto dello stato vaccinale dei casi.

Nel periodo pre-epidemico sono stati notificati al SEIEVA 376 casi di epatite A, con un'incidenza di 0,5 per 100.000. L'età mediana dei casi è 33 anni e il 57% sono maschi. I fattori di rischio più frequentemente riportati dai casi sono i viaggi in area endemica e il consumo di frutti di mare. Nel periodo compreso tra agosto 2016 e dicembre 2017 (periodo epidemico), il SEIEVA ha registrato un totale di 3.428 casi, con segnalazioni provenienti soprattutto da Lazio e Lombardia, seguite da Veneto, Emilia-Romagna e

Toscana, interessando soprattutto maschi adulti, tra i 25 e i 54 anni di età, MSM. Nel complesso, i casi del periodo avevano un'età mediana di 36 anni e una percentuale di maschi dell'84%.

Nel periodo post-epidemico, sono stati segnalati al SEIEVA 1.125 casi, con una media di circa 47 casi/mese e un'incidenza pari a 1,2 casi per 100.000 abitanti (tabella 2), significativamente più elevata rispetto al periodo pre-epidemico ($p < 0,001$). L'età mediana dei casi notificati nel periodo è di 31 anni e il 60% è costituito da maschi.

Confrontando i casi segnalati al SEIEVA nei diversi periodi in studio, è emerso che le caratteristiche dei casi del periodo post-epidemico sono significativamente differenti da quelle segnalate durante l'epidemia; in particolare, è diminuita la proporzione di MSM e il numero di casi di coinfezione con il virus HIV. Differenze significative sono state osservate anche dal confronto tra i periodi pre- e post-epidemico; in particolare, è aumentata la percentuale di casi tra ragazzi con età inferiore ai 18 anni

RASSEGNE E ARTICOLI

| PERIODO POST-EPIDEMICO 2018-2019 | CASI SECONDARI | VIAGGIO IN MAROCCO |
|------------------------------------|-----------------|--------------------|
| n. casi/totale | 178/917 (19,4%) | 166/1.046 (15,9%) |
| Età mediana (range) | 12 aa (0-70) | 10 aa (2-76) |
| Casi età < 18 anni | 64,6% | 81,3% |
| Maschi | 52,8% | 54,8% |
| Cittadinanza | | |
| Italia | 69,2% | 36,6% |
| Marocco | 25,8 | 63,4% |
| Altro | 5,0% | 0,0% |
| Anni di istruzione | | |
| 0-5 | 8,7% | 21,8% |
| 6-8 | 39,1% | 52,6% |
| ≥9 | 52,2% | 25,6% |
| Area geografica di notifica | | |
| Nord-Centro | 96,1% | 98,2% |
| Sud-Isole | 3,9% | 1,8% |
| Vaccino anti-epatite A | | |
| no | 69,2% | 91,3% |
| 1 dose | 30,8% | 8,7% |
| 2 dosi | 0% | 0% |

Tabella 3. Analisi descrittiva dei casi di epatite A notificati nel periodo post-epidemico: confronto delle caratteristiche sociodemografiche tra i casi che hanno riportato un contatto con un caso itterico (casi secondari) e quelli che hanno riportato di aver effettuato un viaggio in Marocco nelle 6 settimane precedenti ai sintomi. SEIEVA 2018-2019.

Table 3. Descriptive analysis of hepatitis A cases notified in the post-epidemic period: comparison of sociodemographic characteristics between cases that reported contact with a jaundiced case (secondary cases) and those who reported having travelled to Morocco within 6 weeks before symptoms. SEIEVA 2018-2019.

($p=0,026$), di casi che avevano effettuato un viaggio in Marocco ($p<0,001$) o di casi secondari ($p<0,001$). Il confronto tra il periodo pre-epidemico e quello post-epidemico attuato attraverso analisi multivariata ha messo in evidenza, nei casi del periodo post-epidemico, una probabilità significativamente più alta di aver fatto un viaggio in Marocco ($p=0,006$) e di essere venuti a contatto con un caso di epatite A (caso secondario) ($p=0,042$) (dati non mostrati in tabella).

Rispetto ai periodi pre-epidemico ed epidemico, nel periodo post-epidemico è aumentata la percentuale dei casi che avevano ricevuto una sola dose di vaccino anti-epatite A, raggiungendo il valore del 6,7% dei casi con informazione completa sullo stato vaccinale (tabella 2). Restringendo l'analisi ai soli casi segnalati nel periodo post-epidemico, in tabella 3 è riportata la descrizione dei casi secondari (n. 178; 19% dei casi) e dei casi di epatite A associati a un viaggio in Marocco (n. 166; 16% dei casi). I casi associati al viaggio in Marocco sono soggetti con età mediana di 10 anni (81,3% con età inferiore a 18 anni), per la maggior parte maschi (54,8%), originari del Marocco (63,4%) o italiani (36,6%). Similmente, i casi secondari hanno riguardato soggetti con un'età mediana di 12 anni (range 0-70), per la maggior parte maschi

(53%), di cittadinanza italiana oppure originari del Marocco (95% complessivamente).

Inoltre, analizzando lo stato vaccinale dei soli casi secondari (172 casi con informazione completa sullo stato vaccinale), emerge che il 69% non era stato vaccinato, mentre il 31% aveva ricevuto una sola dose di vaccino (tabella 3) a una distanza mediana di 11,5 giorni dall'esordio dei sintomi (range: 0-25 giorni). Analizzando tutti i casi del terzo periodo con informazione completa sulla vaccinazione, ai 172 casi secondari con vaccinazione assente o ritardata si aggiungono 112 casi non secondari che hanno viaggiato in Marocco e 120 casi non secondari che hanno viaggiato in altra area endemica, tutti con vaccinazione assente o incompleta. Pertanto, considerando i soli casi di cui è disponibile l'informazione sullo stato vaccinale, almeno 404 casi dei 1.125 (35,9%) totali osservati nel periodo post-epidemico potevano essere prevenuti mediante vaccinazione.

DISCUSSIONE

In Italia, i tassi di incidenza di epatite A hanno mostrato in questi ultimi decenni un andamento altalenante, caratterizzato dalla presenza di epidemie ricorrenti che si sono protratte anche per 2-3 anni. Rispetto ai passati eventi epidemici legati essenzialmente al consumo di frutti di mare,⁹ negli ultimi anni sono emersi fattori di rischio differenti, quali il consumo di frutti di bosco nel 2013-2014.¹⁰ Il periodo di osservazione di questo studio riguarda il quinquennio successivo (2015-2019) rispetto all'epidemia 2013-2014 e ha lo scopo di descrivere gli andamenti epidemiologici negli ultimi anni in Italia. L'analisi della curva epidemica ha messo in luce la presenza di tre periodi caratterizzati da andamenti differenti nel numero dei casi mensili notificati: il primo periodo presenta una bassa incidenza di epatite A e può essere considerato come livello endemico di base in Italia. A partire dall'agosto 2016, si è osservata una nuova rapida crescita delle notifiche, culminata a maggio 2017; questa epidemia è legata al contatto sessuale di MSM,¹⁹ modalità possibile di contagio che, per quanto già nota, in Italia non aveva mai dato luogo a focolai così estesi (oltre 3.400 casi notificati al SEIEVA durante il picco epidemico). A fine 2017, l'epidemia sembrava essere terminata, ma il numero di casi di epatite A segnalati al SEIEVA si è 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, ma anche rispetto al periodo pre-epidemico. Il confronto tra periodo pre-epidemico e post-epidemico ha messo in luce differenze significative principalmente nei valori di incidenza, che nell'ultimo periodo è risultata più che doppia rispetto al periodo pre-epidemico; in particolare, in alcune regioni del Nord e del Centro Italia si è registrato un aumen-

RASSEGNE E ARTICOLI

to notevole nel numero dei casi mensili segnalati. Inoltre, nel periodo post-epidemico, un'elevata percentuale di casi era costituita da bambini e ragazzi; differenze significative sono state osservate anche riguardo alle modalità di trasmissione, con un aumento dei casi secondari e dei casi associati a un viaggio in area endemica, soprattutto in Marocco. Nello stesso 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 otto paesi (28 casi confermati e 75 possibili *travel-related*).²⁰

L'analisi dettagliata dei casi di ritorno dal Marocco e dei casi secondari riportati al SEIEVA nel periodo post-epidemico ha mostrato analogie tra i due gruppi riguardo alle caratteristiche demografiche, quali un'età mediana bassa (10 e 12 anni) e un'origine quasi esclusivamente italiana o marocchina. Questa osservazione suggerisce la possibilità che i primi casi di infezione da HAV possano essere associati a viaggi condotti in Marocco, che hanno coinvolto bambini suscettibili in visita nel Paese d'origine, i quali, una volta tornati in Italia, potrebbero aver dato inizio a piccoli focolai anche all'interno della scuola frequentata. A tal proposito, in Lombardia nel periodo 2018-2019 sono stati osservati almeno quattro *cluster* epidemici che si sono sviluppati in ambiente scolastico (scuola materna/primaria) e che hanno coinvolto sia bambini sia adulti.²¹ 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 mancata tempestività nella vaccinazione per i soggetti entrati in contatto con casi itterici; infatti, il 69% dei casi secondari non era stato vaccinato e il 31% aveva ricevuto una sola dose, plausibilmente somministrata post-esposizione (pochi giorni prima dell'insorgenza dei sintomi), indice di una vaccinazione tardiva.

CONCLUSIONI

I risultati dell'analisi, in particolare quelli relativi all'ultimo periodo considerato, mettono in evidenza la necessità di promuovere la vaccinazione anti-epatite A nei soggetti a rischio quali maschi adulti esposti a rapporti sessua-

li con persone dello stesso sesso e viaggiatori, soprattutto bambini, prima di un viaggio in area ad elevata-media endemia. In Italia, infatti, la vaccinazione anti-epatite A è raccomandata a tutti i soggetti che devono recarsi per vacanza o lavoro in Paesi dove l'infezione è molto frequente, come il Centro e Sud America, Asia (Giappone escluso), Africa ed Europa orientale. La vaccinazione è raccomandata anche 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 soggetti con alto rischio clinico, quali soggetti con malattia epatica cronica e soggetti trattati con concentrati di fattori della coagulazione o derivati del sangue.¹⁶

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 sia osservazionali,^{22,23} quando la vaccinazione venga effettuata entro i 15 giorni dalla comparsa dei sintomi nel caso indice. La trasmissione secondaria dell'infezione ha un ruolo importante nella diffusione della malattia e, in tali casi, la tempestività con cui viene effettuata la vaccinazione dei contatti è senza dubbio cruciale. Per questo motivo, è necessaria la promozione insieme all'offerta attiva della vaccinazione ai viaggiatori, ai familiari e ai compagni di scuola dei casi indice, in modo tale da ottenere una sensibile riduzione dei casi.

A proposito della vaccinazione anti-epatite A, la Regione Puglia ha introdotto l'obbligo vaccinale in seguito alla grande epidemia del 1996-1997.¹⁷ Nel 2012, anche se la copertura vaccinale non era ottimale, uno studio¹³ che ha valutato gli effetti della vaccinazione anti-epatite A ha riportato una drastica diminuzione dell'incidenza grazie anche alla ridotta circolazione ambientale del virus attribuibile a un miglioramento delle condizioni igieniche generali.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect* 2004;132(6):1005-22.
- Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010;28(41):6653-57.
- Heymann DL (ed). *Control of communicable diseases manual*. 18th Edition. Washington (DC), American Public Health Association, 2008.
- Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2012;86(11):1027-34.
- Ministero della Salute. Decreto Ministeriale del 15 dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse. GU Serie generale n. 6 dell'08.01.1991. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1991/01/08/091A0055/sg>
- 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):561-68.
- 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. GU Serie Generale n. 109 del 12.05.2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/05/12/17A03142/sg>
- Malfait P, Lopalco PL, Salmaso S et al. An outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996. *Euro Surveill* 1996;1(5):33-35.
- Lopalco PL, Malfait P, Menniti-Ippolito F et al. Determinants of acquiring hepatitis A virus disease in a large Italian region in endemic and epidemic periods. *J Viral Hepat* 2005;12(3):315-21.
- Scavia G, Alfonsi V, Taffon S et al. A large prolonged outbreak of hepatitis A associated with consumption of frozen berries, Italy, 2013-14. *J Med Microbiol* 2017;66(3):342-49.

RASSEGNE E ARTICOLI

11. Tosti ME, Ferrigno L, Mele A et al. Epidemiologia delle epatiti virali acute in Italia. Bollettino SEIEVA n 6. Marzo 2020.
12. 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.
13. Chironna M, Prato R, Sallustio A et al. Hepatitis A in Puglia (South Italy) after 10 years of universal vaccination: need for strict monitoring and catch-up vaccination. *BMC Infect Dis* 2012;12:271.
14. Pontrelli G, Boccia D, Di Renzi M et al. Epidemiological and virological characterization of a large community-wide outbreak of hepatitis A in southern Italy. *Epidemiol Infect* 2008;136(8):1027-34.
15. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004;350(5):476-81.
16. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. GU Serie Generale n. 41 del 18.02.2017. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=58185>
17. Lopalco PL, Prato R, Chironna M, Germinario C, Quarto M. Control of hepatitis A by universal vaccination of adolescents, Puglia, Italy. *Emerg Infect Dis* 2008;14(3):526-28.
18. Lopalco PL, Malfait P, Salmasso S et al. A persisting outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996: epidemiological follow-up. *Euro Surveill* 1997;2(4):31-32.
19. 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.
20. 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.
21. Romano L. Sorveglianza regionale dell'epatite A, Lombardia 2018-2019. Comunicazione personale, 2019.
22. 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):1136-39.
23. Saggiocca L, Bianco E, Amoroso P et al. Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 2005;23(7):910-14.

Gruppo di collaborazione SEIEVA: ISS: Giuseppina Iantasca, Gabriella Badoni; **Piemonte:** Carla Zotti, Erika Rainero, Noemi Marengo, Silvana Malaspina, Angela Gallone, Annalisa Castella, Maria Teresa Galati, Annamaria Scala, Paolo Castagna, Virginia Silano, Sebastiano D'Agosta, Maria Grazia Tacca, Silvia Iodice, Vilma Corvi, Maurizio Oddone, Daniela Rivetti, Paola Ravaschietto, Franco Giovanetti, Teresa Cappello, Alessandro Smaniotto; **Valle D'Aosta:** Mario Ruffier, Marina Verardo; **Lombardia:** Maria Gramegna, Sabrina Senatore, Danilo Cereda, Annalisa Donadini, Carla Nespoli, Livia Trezzi, Giorgio Gennati, Angelo Monteverdi, Liana Boldori, Franco Paolo Tortorella, Paola Elvira Merlini, Davide Di Caterina, Marino Faccini, Anna Lamberti, Eva Rossetti, Rita Brugnoli, Giulia Mainardi, Alessandra Vezzoli, Daniela Caso, Milena Testa, Alice Erba, Paola Senegaglia, Annamaria Spagna, Silvia Lodola, Marcello Tirani, Enza Giompapa, Luigi Guido Roveri, Gabriele Guardigli, Vanna Scalvinoni; **Provincia autonoma di Bolzano:** Silvia Spertini, Sabine Gamper, Andrea Grünfelder, Barbara Ploner, Verena Runggatscher; **Provincia autonoma di Trento:** Silvia Molinaro, Maria Grazia Zuccali, Silvia Franchini; **Veneto:** Francesca Russo, Francesca Zanella, Donatella Rizzato, Graziella Carpena, Nadia Lamonato, Emanuela Destefani, Alessandra Dal Zotto, Rita Dal Zotto, Paola Casagrande, Felice Foglia, Gemma Zorzi, Ester Chermaz, Liana Gava, Luigi Nicolardi, Lorena Pavanetto, Cecilia Battiston, Francesco De Grandi, Laura Rizzato, Michele Tonon, Elisabetta Cannizzo, Maurizio Foroni, Laura Colucci, Monica Barbieri, Rosanna Ledri; **Friuli Venezia Giulia:** Tolinda Gallo, Giulio Rocco, Rossana Stacul, Ariella Breda, Andrea Iob, Simonetta Micossi, Oriana Feltrin, Giuseppina Caernelos; **Liguria:** Marco Mela, Virna Frumento, Anna Opisso, Alessandro Cuccu, Giorgio Zoppi, Patrizia Torracca, Armanda Capellini, Francesco Maddalo; **Emilia-Romagna:** Giovanna Mattei, Claudio Gualanduzzi, Erika Massimiliani, Anna Rita Sacchi, Laura Gardenghi, Anna Rosa Gianninoni, Elena Dalle Donne, Roberto Rangoni, Annalisa Califano, Chiara Reali, Emilia Biguzzi, Barbara Bondi, Anna Pecci, Bianca Maria Borrini; **Toscana:** Lucia Pecori, Emanuela Balocchini, Costanza Pierozzi, Rosa Luzzoli, Paola Marchini, Lara Lucchesi, Alberto Tomasi, Elisabetta Raso, Nadia Olimpi, Cristiana Berti, Francesca Matarazzo, Nicoletta Galletti, Laura Puppa, Marinella Frasca, Alessandro Barbieri, Chiara Cinughi, Maria Bandini, Iorio Lezzi, Fabrizia Verdelli, Renzo Paradisi, Rita Bindi, Cinzia Monica Sansone, Maria Rosati, Federica Zacchini, Simonetta Baretta, Rossella Cecconi, Chiara Staderini, Paolo Filidei, Elisabetta Alfaroli, Franco Barghini, Marina Cadoni; **Umbria:** Anna Tosti, Gianni Giovannini, Giovanni Piattellini, Alessandra Buscosi, Anna Pasquale, Carla Ciani, Maria Claudia Paoloni, Franco Santocchia, Maria Laura Proietti; **Marche:** Daniel Fiacchini, Dzenana Hazurovic, Maria Sole Giamprini, Katia Gatti, Jacqueline Van Will, Alfredo Vaccaro, Maria Margherita Sbarbati, Alessandra Amelio, Daniela Cimini, Vania Moroni, Daniela Francoletti, Federica Scaccia, Elisabetta Branchesi, Selena Saracino, Catia Mezzanotte, Susanna Cimica, Vita Vitale, Franca Laici, Irene Petrelli, Barbara Airini, Gabriella Passarini, Lucia Ruffini, Anna Maria Lambertucci, Annarita Mogetta, Francesca Cioccoloni, Giuseppe Ciarrocchi, Marina Pistolesi, Erika Fratello, Francesca Picciotti, Claudio Angelini; **Lazio:** Paola Scognamiglio, Francesco Vairo, Andreina Ercole, Antonio Salvatore Maglietta, Fabrizio Magrelli, Fabrizio Perrelli, Carlo Cerocchi, Paolo Grillo, Cristina Vazzoler, Maria Rosaria Loffredo, Alessio Pendenza, Maria Rosaria Nappi, Paola Bueti, Luigi Santucci, Franca Mangiagli, Donatella Varrenti, Silvia Aquilani, Pietro Dionette, Daniela Corpolongo, Giuseppe Di Luzio; **Abruzzo:** Manuela Di Giacomo, Enrico Giansanti, Cristiana Mancini, Claudio Turchi, Carla Granchelli, Graziella Soldato, Felesina D'Eugenio, Ida Albanesi; **Campania:** Maria Antonietta Ferrara, Annarita Citarella, Elena Fossi, Rosa Alfieri, Milena Scotto, Anna Luisa Caiazzo; **Puglia:** Rosa Prato, Maria Chironna, Domenico Martinelli, Francesca Fortunato, Maria Giovanna Cappelli, Daniela Loconsole, Anna Morea, Giulia Del Matto, Raffaele Angelillis, Marcello Antonazzo, Valerio Aprile, Grazia Maria Avella, Roberta Cambria, Giovanni Caputi, Rosati Cipriani, Carlo De Santis, Francesco Desiante, Marisa Ferraro, Vera Laforgia, Antonino Madaro, Maria Giuseppina Maluccio, Anna Maria Matera, Stefania Menolascina, Giuseppina Moffa, Maria Nesta, Rita Olivieri, Onofrio Pagone, Pasquale Pedote, Rosella Squicciarini, Stefano Termite, Viviana Vitale; **Basilicata:** Francesco Negrone, Manuela Maldini, Giovanni Laugello, Teresa Russo; **Calabria:** Anna Domenica Mignuoli, Giuseppe Afflitto, Benedetto Caroleo, Maria Montesanti, Vincenzo De Giorgio, Antonio Maradei, Rocco Cataldo Romeo, Francesca Scrivano, Elisa Lazzarino, Vittoria Surace, Antonella Giordano, Alessandro Bisbano, Anita Arcuri, Ida Valentini; **Sicilia:** Rossana Mangione, Valentina Meli, Mario Cuccia, Elena Longhitano; **Sardegna:** Fiorenzo Delogu, Donatella Fracasso, Maria Vittoria Marceddu, Antonina Puggioni, Maria Valentina Eugenia Marras, Rita Serpi, Simonetta Santus, Valentina Marras.