

La vaccinazione contro l'epatite A: novità, considerazioni e raccomandazioni

GIORGIO BARTOLOZZI

Direttore Scientifico, Azienda "Meyer", Firenze

I risultati della sperimentazione sul campo, le osservazioni derivate dalla sorveglianza epidemiologica e dagli eventi epidemici verificatisi in Italia negli ultimi anni, il ruolo peculiare dei bambini quali vettori asintomatici dell'infezione da HAV portano a riprendere in considerazione e allargare le indicazioni per questo vaccino, fino a ieri indicato solo per stretti gruppi a rischio.

Nel maggio 1995 si è tenuta a Roma una Consensus Conference, organizzata dal dottor Mele dell'Istituto Superiore di Sanità, nella quale si stabilì di non inserire la vaccinazione contro l'epatite A fra le vaccinazioni raccomandate per tutto il Paese, mentre veniva suggerito di vaccinare particolari gruppi a rischio:

- forze armate,
- viaggiatori,
- soggetti in preparazione del trapianto di fegato,
- soggetti che usino droghe per via venosa,
- operatori ecologici,
- politrasfusi.

Da allora sono ormai passati 5 anni, e la massa delle conoscenze sull'epatite A in generale e sulla vaccinazione in particolare rende necessario riconsiderare tutto l'argomento, soffermandoci sui punti che sono stati, in modo più approfondito, modificati.

ESPERIENZE EPIDEMIOLOGICHE NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Ogni 5-10 anni si manifestano in Italia epidemie, per lo più di dimensioni provinciali o al massimo regionali.

In Italia i casi di epatite A clinica sono di recente notevolmente aumentati di numero, tanto da rappresentare negli anni 1995-96 oltre la metà (52%) dei casi di epatite di tutti i tipi. L'incidenza è passata da 2 casi su 100.000 abitanti negli anni 1987-90, a 17 casi su 100.000 nel

1997 (SEIEVA). Nel 1998 l'incidenza si è abbassata a 6 casi/100.000, con una profonda disomogeneità fra il 2/100.000 dell'Emilia Romagna e il 19/100.000 della Puglia. Nella *Figura 1* sono riportati i tassi d'incidenza (ricavati dal SEIEVA) dei diversi tipi di epatite, presentatisi in Italia dal 1985 al 1998.

Di recente il Ministero della Sanità² ha comunicato che le notifiche di casi di epatite A nel 1998 sono state di 2962, contro i 9952 del 1997, gli 8651 del 1996 e i 1434 del 1995. Un numero nel 1998 quasi doppio in confronto al numero dei casi di epatite B, e più che triplo in rapporto all'epatite C. Nel 1998 il numero dei soggetti al di sotto dei 15 anni è risultato il 26% del totale per tutte le età.

La tendenza all'aumento nel numero dei casi, riscontrata nel 1992 e nel 1996-7, risulta legata ad alcune fiammate epidemiche, di cui le più importanti sono state quella di Caserta nei primi anni Novanta e quella violenta manifestatasi in Puglia negli anni 1996 e 1997, quando è stata raggiunta l'incidenza del 138,8/100.000 nel 1996, e del 131,8 su 100.000 abitanti nel 1997.

Nonostante questi rilievi, secondo l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)³ l'Italia viene posta fra i Paesi a bassa prevalenza.

Analizzando i dati disaggregati per età, è risultato che nell'epidemia pugliese del 1996-1997 il gruppo di età più colpito clinicamente è stato quello compreso fra i 19 e i 24 anni, seguito dai pazienti in età inferiore ai 19 anni⁴. Dati analoghi si riscontrano per l'Italia, secondo

SEIEVA (*Figura 2*). Ma, se si considera che in tutta l'età pediatrica (soprattutto al di sotto dei 6 anni) predomina l'infezione in confronto alla malattia clinica (in oltre il 70% dei soggetti infettati), ben si comprende quale importanza presentino i bambini nella diffusione del virus.

Va ricordata la regola generale che, in corso di fiammata epidemica, il numero dei bambini infettati è nettamente superiore a quello che si ritrova in periodo non epidemico.

Nella maggior parte dei bambini le infezioni o sono, come abbiamo visto, asintomatiche, o sono non riconoscibili per la presenza solo di sintomi aspecifici e soprattutto per la mancanza dell'ittero. È per questo che i bambini giocano un ruolo preminente nella trasmissione dell'HAV, proprio perché servono come mezzo preferenziale di trasmissione ad altri soggetti.

Anche negli Stati Uniti sono state individuate popolazioni ben definite, differenziate sia su base geografica che culturale, nelle quali sono state identificate, ogni 5-10 anni, epidemie, che possono durare molti anni (abitanti dell'Alaska, Indiani americani, gruppi di Ispanici, immigrati, comunità religiose).

Le esperienze condotte negli Stati Uniti e in Puglia hanno dimostrato che un'estesa campagna di vaccinazione è capace di limitare il protrarsi dell'epidemia: la vaccinazione di bambini, adolescenti e adulti, anche con una sola dose di vaccino contro l'epatite A, porta a una rapida diminuzione dei nuovi casi.

CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DEL VIRUS DELL'EPATITE A

Nelle persone infettate il virus (HAV) si moltiplica nel fegato e viene escreto con la bile, per cui si ritrova in grande quantità nelle feci. Una viremia è presente poco dopo l'avvenuta infezione, e persiste per il periodo di elevazione degli enzimi epatici. La punta d'infettività delle persone contagiate avviene due settimane prima della comparsa dell'ittero o dell'elevazione dell'attività degli enzimi epatici, quando la concentrazione di virus nelle feci è elevatissima.

I lattanti e i bambini possono eliminare l'HAV nelle feci per periodi di tempo più lunghi di quelli presentati dagli adulti, anche fino a molti mesi dopo l'inizio della malattia clinica⁵.

Non si verifica mai la permanenza cronica di HAV nelle feci, anche se è stato dimostrato che, in occasione di ricadute di epatite A acuta, è possibile avere di nuovo la presenza del virus nelle feci.

L'infezione viene acquisita principalmente per via oro-fecale, sia per contatto da persona a persona che per ingestione di cibi o acqua contaminati. Non è stata dimostrata la trasmissione attraverso la saliva.

I NUOVI GRUPPI A RISCHIO

La prima novità, dopo la Consensus Conference del 1995, è il riconoscimento dell'efficacia del vaccino nel limitare l'intensità delle epidemie.

Una recente esperienza italiana⁶ ha dimostrato che il vaccino è dotato di un effetto postesposizione, in alternativa alle immunoglobuline standard, tuttora consigliate nella letteratura nordamericana. Lo studio è stato condotto sui familiari di casi sporadici di epatite A, che venivano ricoverati nell'Ospedale Cotugno di Napoli: i partecipanti alla ricerca sono stati sottoposti alla vaccinazione entro 7 giorni dall'ammissione in ospedale del caso primario, o sono stati tenuti come casi controllo. Le conclusioni di questo studio sono che il vaccino contro l'epatite A è efficace nella prevenzione delle infezioni secondarie, e deve essere raccomandato ai familiari di casi di epatite A, al posto delle immunoglobuline.

In un altro studio italiano sull'uso del vaccino contro l'epatite A nel corso di un'epidemia in un asilo, sono stati ottenuti risultati simili⁷: in quella occasione sono stati vaccinati sia i membri dello staff sia i bambini della scuola materna

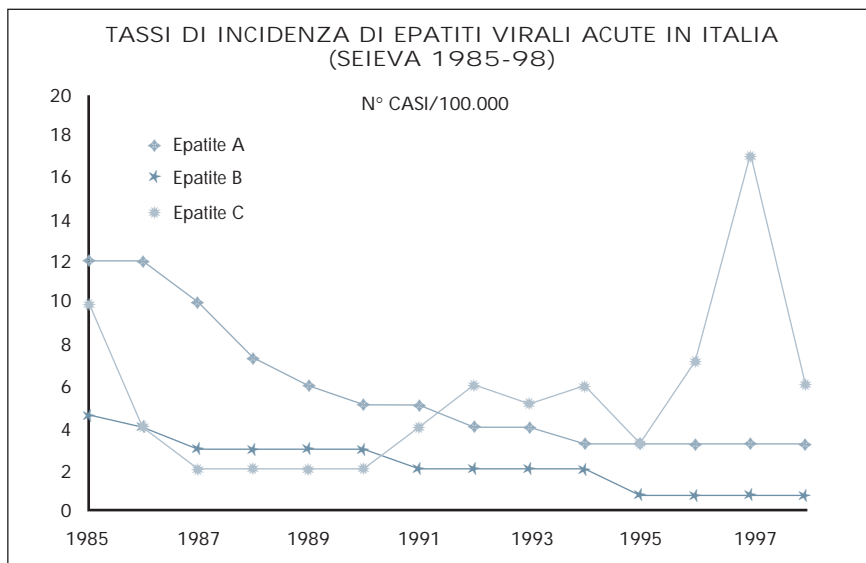


Figura 1. Epatite B e C in calo; epatite A in crescita con punte epidemiche nel '92, '94, '97.

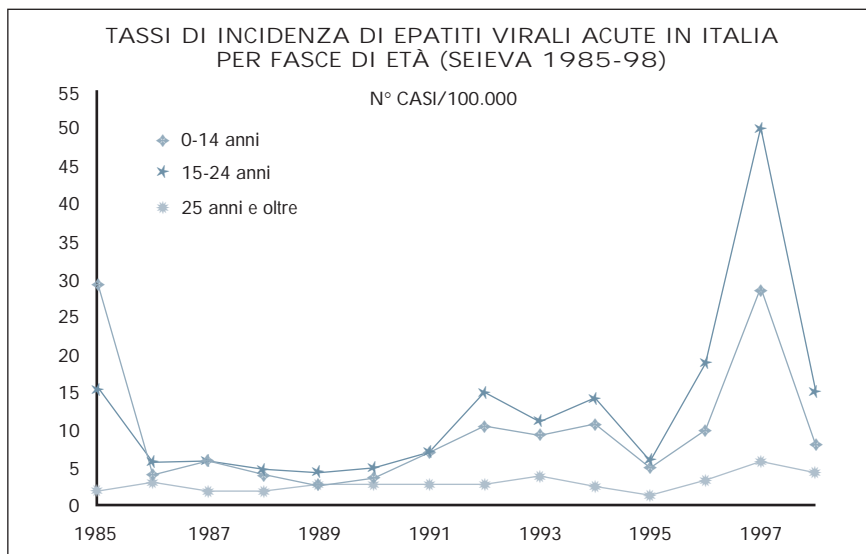


Figura 2. L'evidenza della malattia è maggiore nella fascia giovanile, ma nella fascia pediatrica la numerosità presunta è maggiore per l'alta prevalenza di casi asintomatici.

per interrompere un'epidemia che dura da 6 settimane. I casi fra i bambini sono cessati dopo 10 giorni dalla vaccinazione, mentre i casi fra gli adulti non vaccinati hanno continuato a manifestarsi per altri 2 mesi.

Uno dei vantaggi del vaccino, in confronto alle immunoglobuline, è quello di conferire un'immunità duratura in una popolazione ad alto rischio. D'altra parte, chi consiglia l'uso delle immunoglobuline per la prevenzione dell'epatite A, già si preoccupa della concentrazione di anticorpi specifici anti-HAV, perché la progressiva riduzione nella popolazione del-

la sieropositività renderà difficile ottenere sieri che presentino una sufficiente quantità di anticorpi (va ricordato infatti che, nella popolazione vaccinata, il livello anticorpale è 10-100 volte inferiore a quello prodotto dalla infezione naturale)⁸. D'altra parte non è stato ancora definito quale sia il livello anticorpale protettivo contro l'HAV; probabilmente è > 10 mUI/ml, o > 20 mUI/ml o, secondo quanto indicato dagli studi più recenti, > 33 mUI/ml.

Oltre ai gruppi a rischio già riconosciuti a suo tempo, ne va aggiunto un altro, rappresentato dai soggetti con epa-

topatia cronica, su base infettiva o metabolica, condizione quest'ultima di grande interesse pediatrico^{9,10}. Lo stato di infezione cronica da HBV o HCV senza malattia non costituisce invece una indicazione formale, anche secondo lo ACIP.

LE INDICAZIONI DELLA VACCINAZIONE CONTRO L'EPATITE A

Ma, a parte i gruppi a rischio, la vaccinazione contro l'epatite A riconosce un'indicazione precisa nei bambini presenti nelle aree nelle quali l'incidenza della malattia sia elevata.

La vaccinazione, in questo caso, deve prevedere come primo obiettivo quello di "coprire" il maggior numero di bambini nei primi 6 anni di età.

Questa affermazione si basa, come abbiamo visto, su due caratteristiche epidemiologiche, strettamente collegate l'una all'altra:

- nei bambini al di sotto dei 6 anni di età la maggior parte delle infezioni è asintomatica (circa il 70%) o è caratterizzata da sintomi aspecifici, per cui i bambini presentano un'infezione non riconoscibile e quindi facilmente diffusibile;
- essi inoltre diffondono l'HAV nell'ambiente per periodi di tempo più lunghi di quanto non avvenga nell'adulto, spesso per molti mesi dopo l'inizio della malattia clinica, ma anche dell'infezione.

La vaccinazione routinaria nelle zone ad alta endemia di tutti i bambini otterrebbe più di un risultato:

- prevenire l'infezione in gruppi di età che presentano il maggior numero di infetti;
- eliminare in questo modo la principale fonte d'infezione per gli altri bambini e per gli adulti;
- contribuire a prevenire l'infezione anche negli adulti, vaccinati nei primi anni di vita, grazie all'immunità di lunga durata conferita dal vaccino.

Secondo le Raccomandazioni ACIP, nelle aree (Province, Regioni?) in cui l'incidenza annuale di casi clinici di epatite A sia uguale o superiore a 20 casi/100.000, i bambini debbono essere di regola vaccinati.

Nelle aree (Province, Regioni?) in cui l'incidenza annuale si situi fra i 10 e i 20 casi/100.000, la vaccinazione routinaria deve essere presa in attenta considerazione.

Nelle aree con incidenza inferiore a 10/100.000 la vaccinazione deve essere praticata soltanto nei gruppi a rischio.

Le prove sierologiche prevaccinazione non sono indicate.

Il personale delle comunità infantili (asilo nido e scuola materna) continua a non presentare indicazione per la vaccinazione, se non quando sia in corso un'ondata epidemica.

LA VACCINAZIONE E IL RAPPORTO COSTO-BENEFICIO

Durante l'epidemia in Puglia si è stimato che il costo medio di un caso sintomatico di epatite A sia stato di lire 6.350.000, con una spesa complessiva negli anni 1996-7 di 72 miliardi, una cifra di molte volte superiore a quella che sarebbe stata necessaria per la vaccinazione.

In anni più recenti sono state impiegate due dosi di vaccino contro l'epatite A, al tempo 0 e dopo 6 mesi. Le risposte anticorpali sono risultate buone con ambedue i vaccini in commercio. Sono disponibili preparazioni per i bambini e preparazioni per l'adulto sia dell'uno che dell'altro vaccino.

La seconda dose, a distanza di 6 mesi dalla prima, può essere somministrata con un tipo di vaccino diverso da quello usato per la prima dose.

Esiste in commercio anche un vaccino combinato epatite A + B.

La durata della prevenzione, dopo la somministrazione del vaccino contro l'epatite A, si può calcolare sia superiore ai 20 anni.

Bibliografia

1. Mele A, et al. Workshop Consensus Conference. Vaccinazione antiepatite virale A: indicazioni per la strategia vaccinale. *Medico e Bambino* 1996;15:104-6.
2. Ministero della Sanità. Bollettino epidemiologico n. 16, anno 1998, Roma.
3. CDC: Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48 (RR12):1-37.
4. Germinario C, Lopalco PL, Chicanna M, Da Villa G. From hepatitis A and B prevention: the Puglia (Italy) experience. *Vaccine* 2000;18:S 83-5.
5. Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factor for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis* 1991;164:476-82.
6. Saggiocca L, Amoroso P, Stroffolini T, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomi-

zed trial. *Lancet* 1999;353:1136-9.

7. Bonanni P, Colombai R, Franchi G, et al. Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuscany, Italy. *Epidemiol Infect* 1998;121:377-80.

8. Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *J Hepatol* 1993;18,suppl 2:S15-9.

9. Maggiore G. Chi vaccinare contro l'epatite A nel 1996? *Medico e Bambino* 1996;15:103-4.

10. Vento S, Garofano T, Ronzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.

11. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States; implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998;178:1579-84.

MESSAGGI CHIAVE

- L'Italia è un Paese a bassa prevalenza di epatite A. Tuttavia, nel 1998 sono stati registrati 2962 nuovi casi, il doppio rispetto ai casi di epatite B e il triplo rispetto ai casi di epatite C.
- Ciononostante, negli anni '90 alcune fiammate epidemiche in Campania e in Puglia hanno portato l'incidenza di nuovi casi a picchi superiori ai 130/100.000 abitanti; le opportune campagne vaccinali hanno interrotto l'epidemia.
- Il vaccino è attivo anche post-esposizione, e dà un'immunità permanente, malgrado i titoli anticorpali restino alquanto inferiori a quelli raggiunti dopo la malattia.
- I bambini, per l'alta percentuale di infezioni inapparenti e anitteriche, costituiscono la principale via di diffusione dell'epidemia.
- Lo Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) suggerisce che, nelle aree (Province, Regioni) in cui l'incidenza annuale di casi clinici sia eguale o superiore a 20 casi/100.000, i bambini debbano essere di regola vaccinati; e che nelle aree in cui l'incidenza annuale si collochi tra 10 e 20 casi/100.000 abitanti, questa misura debba comunque esser presa in attenta considerazione. Spetterà dunque alle Autorità Sanitarie Regionali e Aziendali valutare, anno per anno, l'opportunità di campagne vaccinali sulla popolazione pediatrica.
- Ai gruppi a rischio, da vaccinare, vanno aggiunte le epatopatie croniche, infettive o metaboliche.