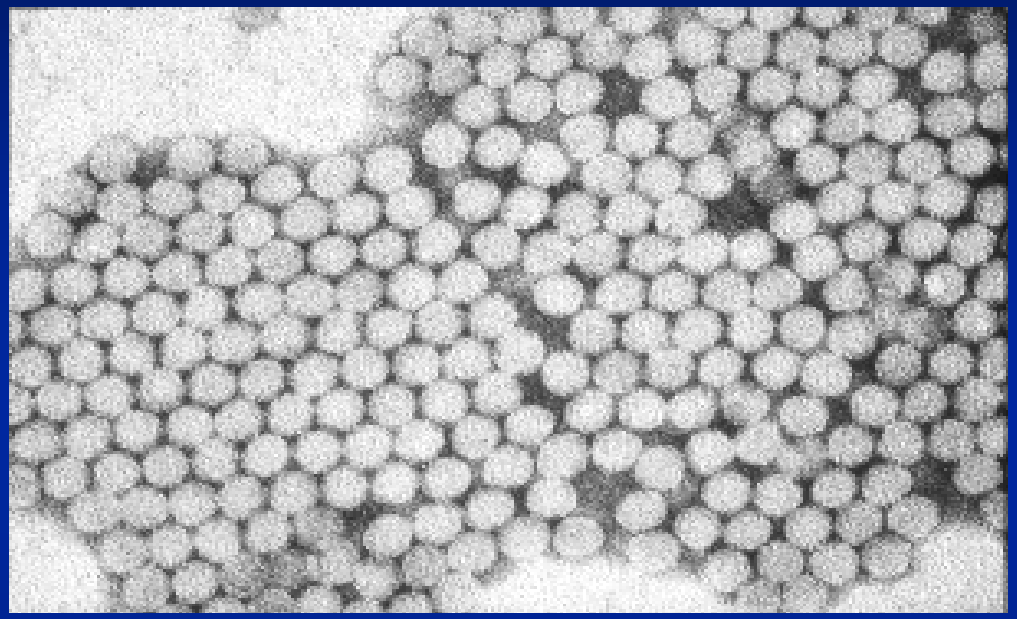
Vaccinazione anti-Epatite A



Domenico De Mattia

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva-Università di Bari

Caserta, 26 Maggio 2005

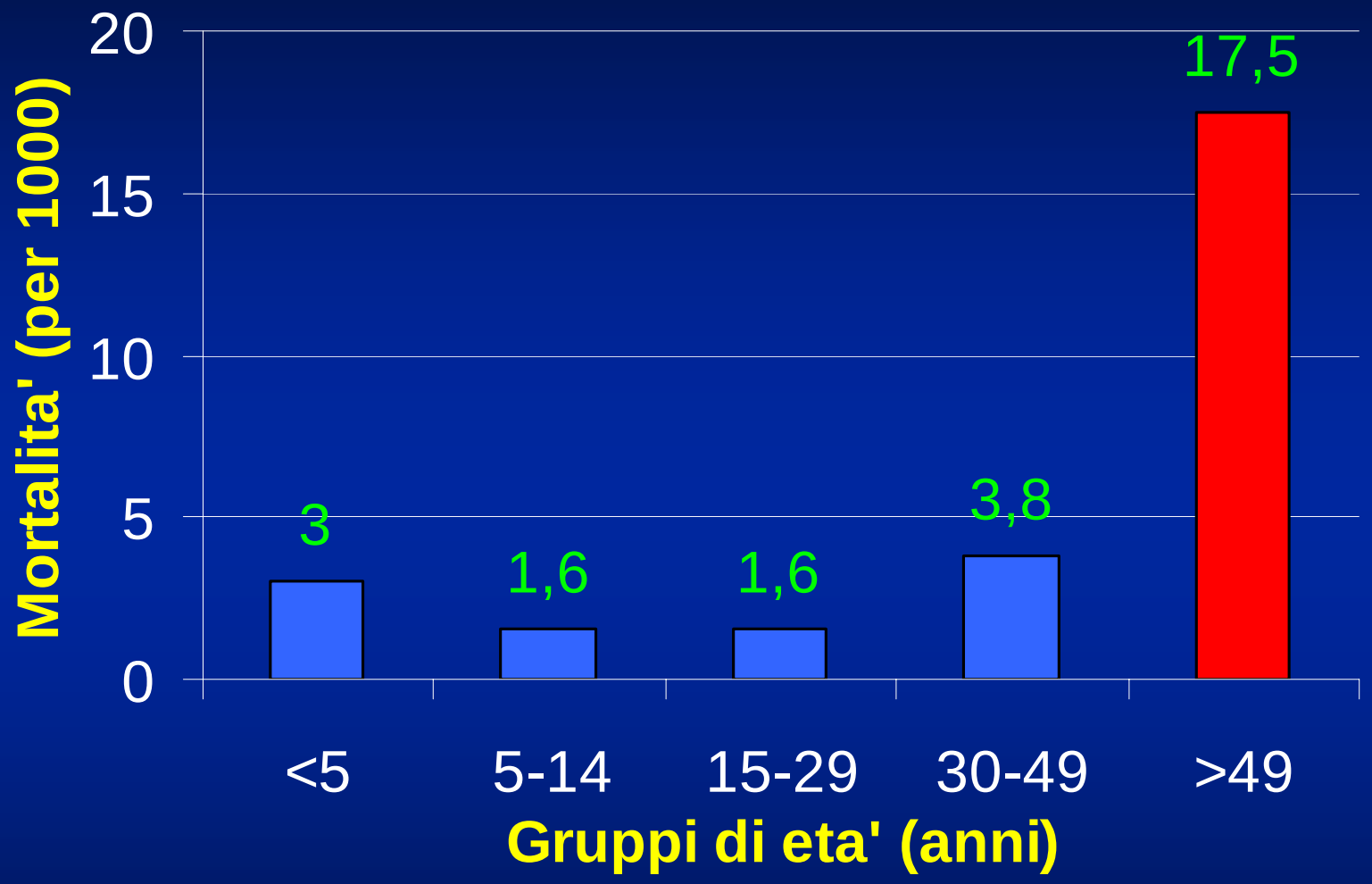
Epatite A - Aspetti clinici

- Periodo di incubazione: medio 30 giorni (range 15-50 giorni)
- Comparsa di ittero per fasce di età:

<6 aa,	<10%
6-14 aa,	40%-50%
>14 aa,	70%-80%

- Complicazioni: Epatite fulminante
  Epatite colestatica
  Epatite riacutizzata
- Cronicizzazione: Nessuna

Mortalita' da HAV per gruppi di eta'



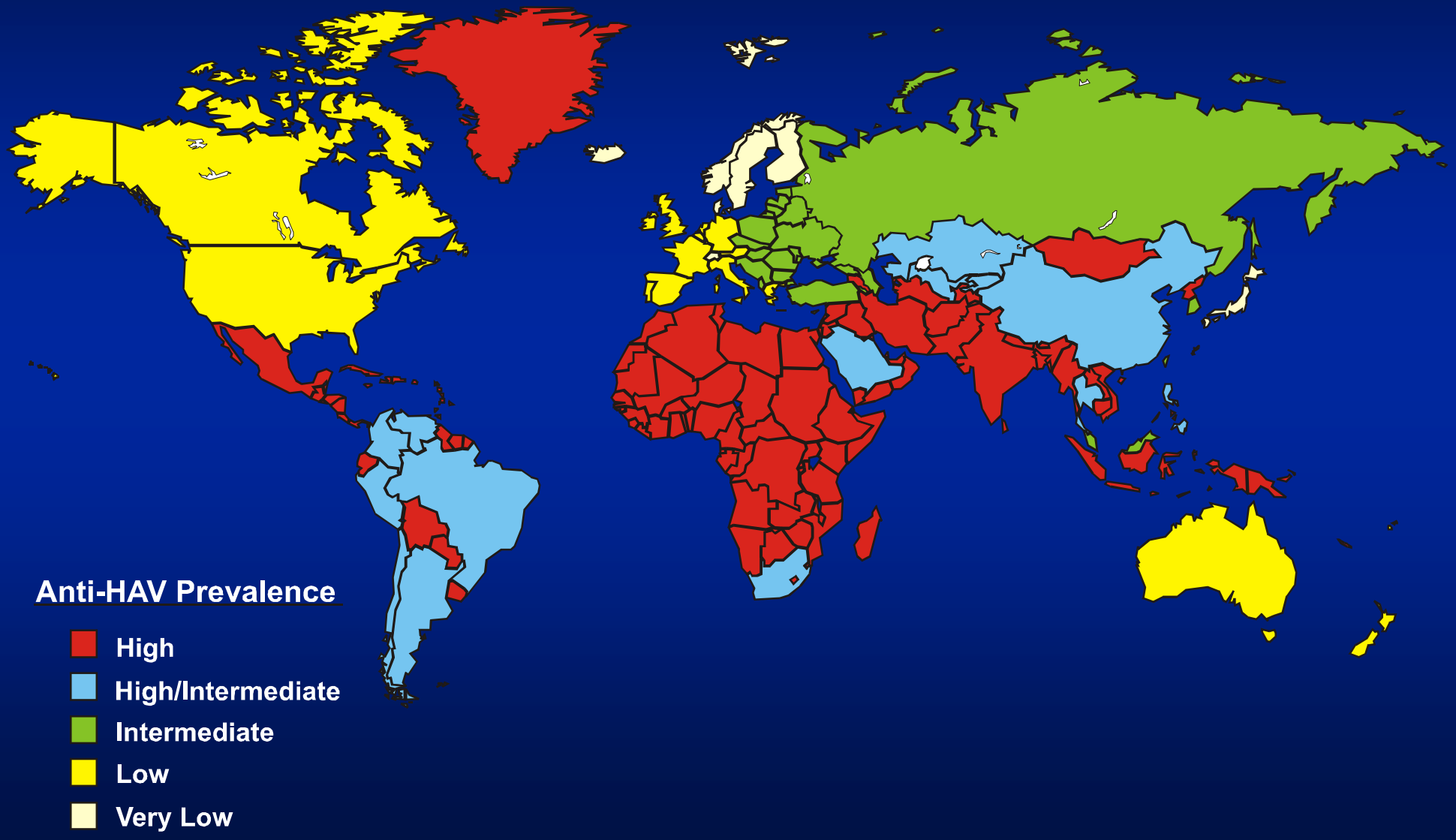
Fonte: Viral Hepatitis Surveillance Program, 1983-1989

L'EPATITE A NEL MONDO

Livello di endemia	Incidenza	Età di prima infezione	Pattern di diffusione
Alta	bassa o elevata	prima infanzia	persona a persona rare le epidemie
Intermedia	elevata	adolescente/ giovane adulto	persona a persona epidemie di origine idrica o alimentare
Bassa	bassa	giovane adulto	persona a persona epidemie di origine idrica o alimentare
Molto bassa	molto bassa	adulto	viaggiatori rare le epidemie

Fonte: CDC, 1999

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELL' EPATITE A 2003



Aree a bassa o intermedia endemia

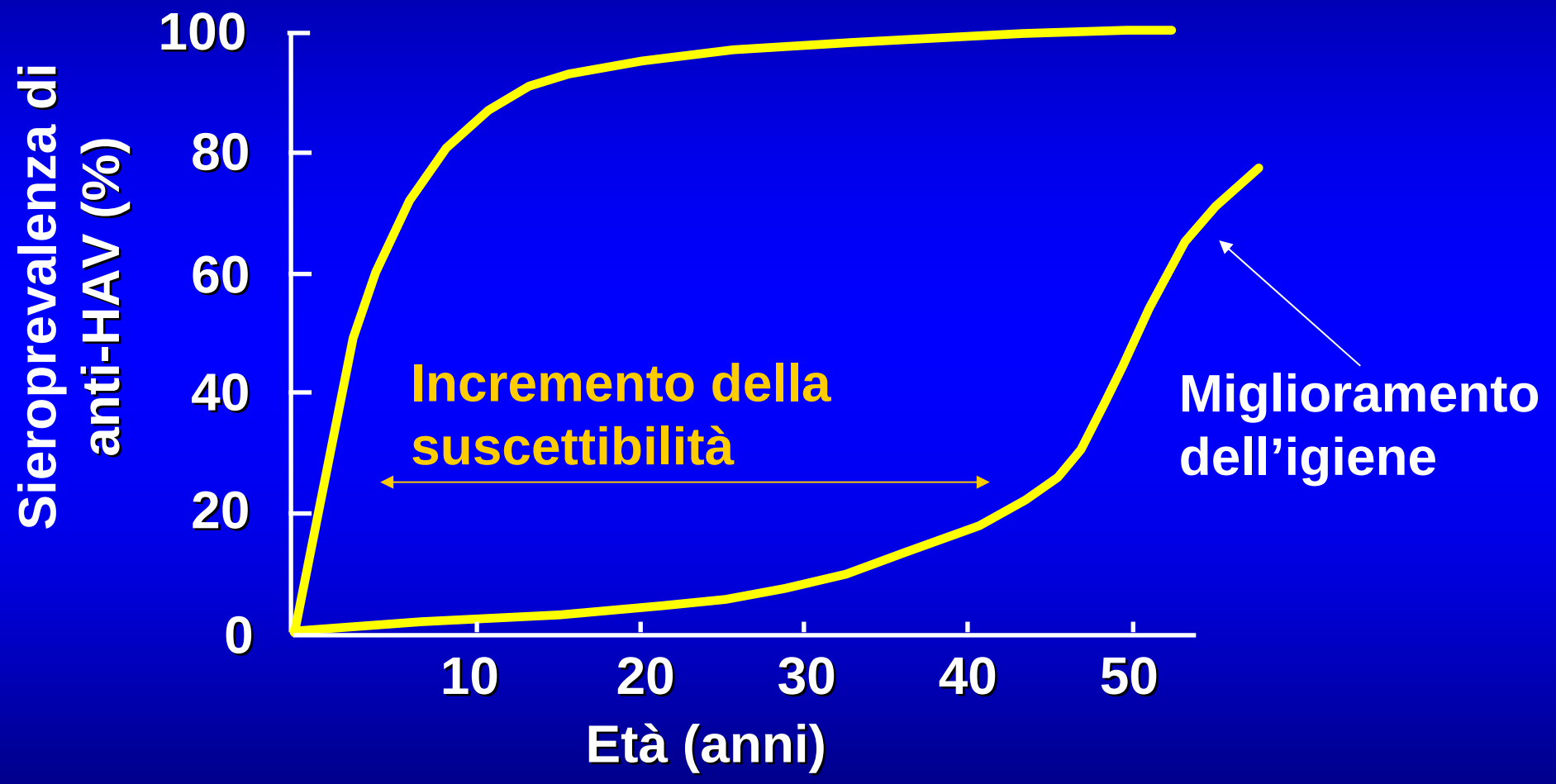
Il miglioramento nel mondo della condizioni igienico-sanitarie

Riduzione della circo-lazione del virus HA

Aumento del numero di soggetti non immuni al virus

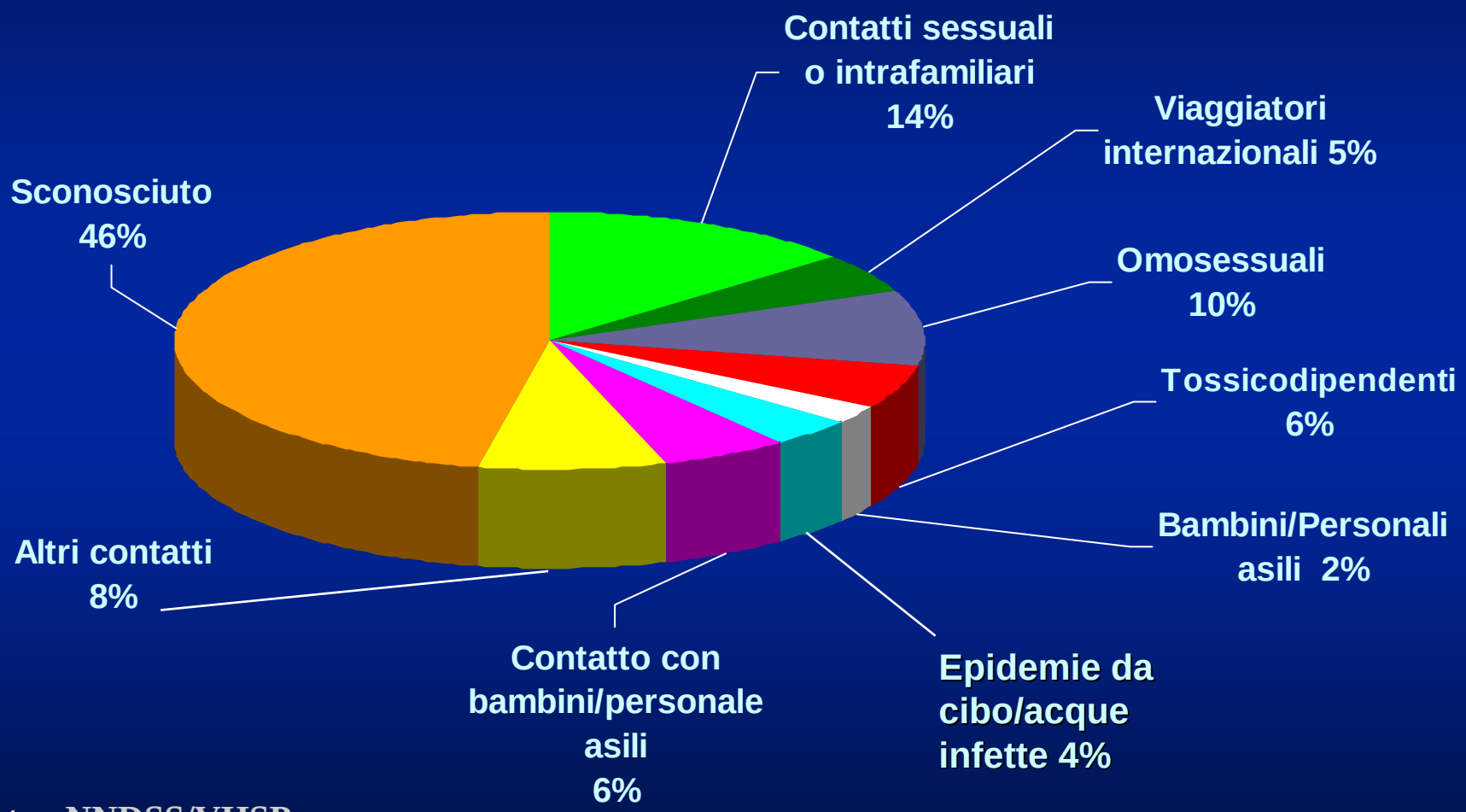
Molte persone raggiungono l'ado-lescenza e l'eta' adulta senza aver mai avuto contatto col virus HA

Cambiamento dell'epidemiologia in funzione del miglioramento dello standard igienico sanitario



Marks PJ et al. *Commun Dis Public Health* 2001; **4**: 158–62.
WHO. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; **75**: 38–44.

FATTORI DI RISCHIO PER EPATITE A STATI UNITI, 1990-2000



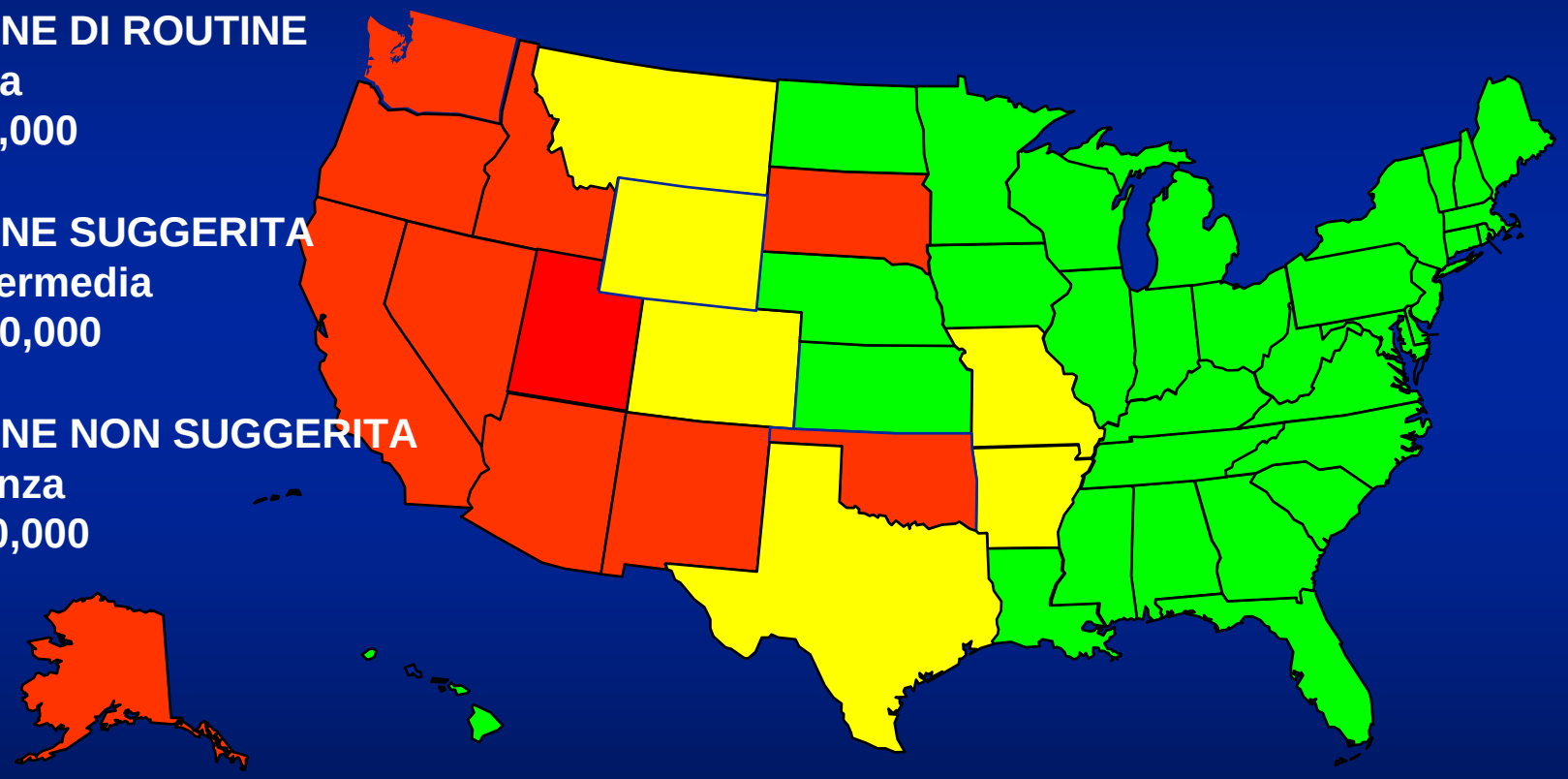
Fonte: NNDSS/VHSP

Raccomandazioni ACIP per la vaccinazione anti epatite A nei bambini*

VACCINAZIONE DI ROUTINE
Alta incidenza
≥ 20 casi/100,000

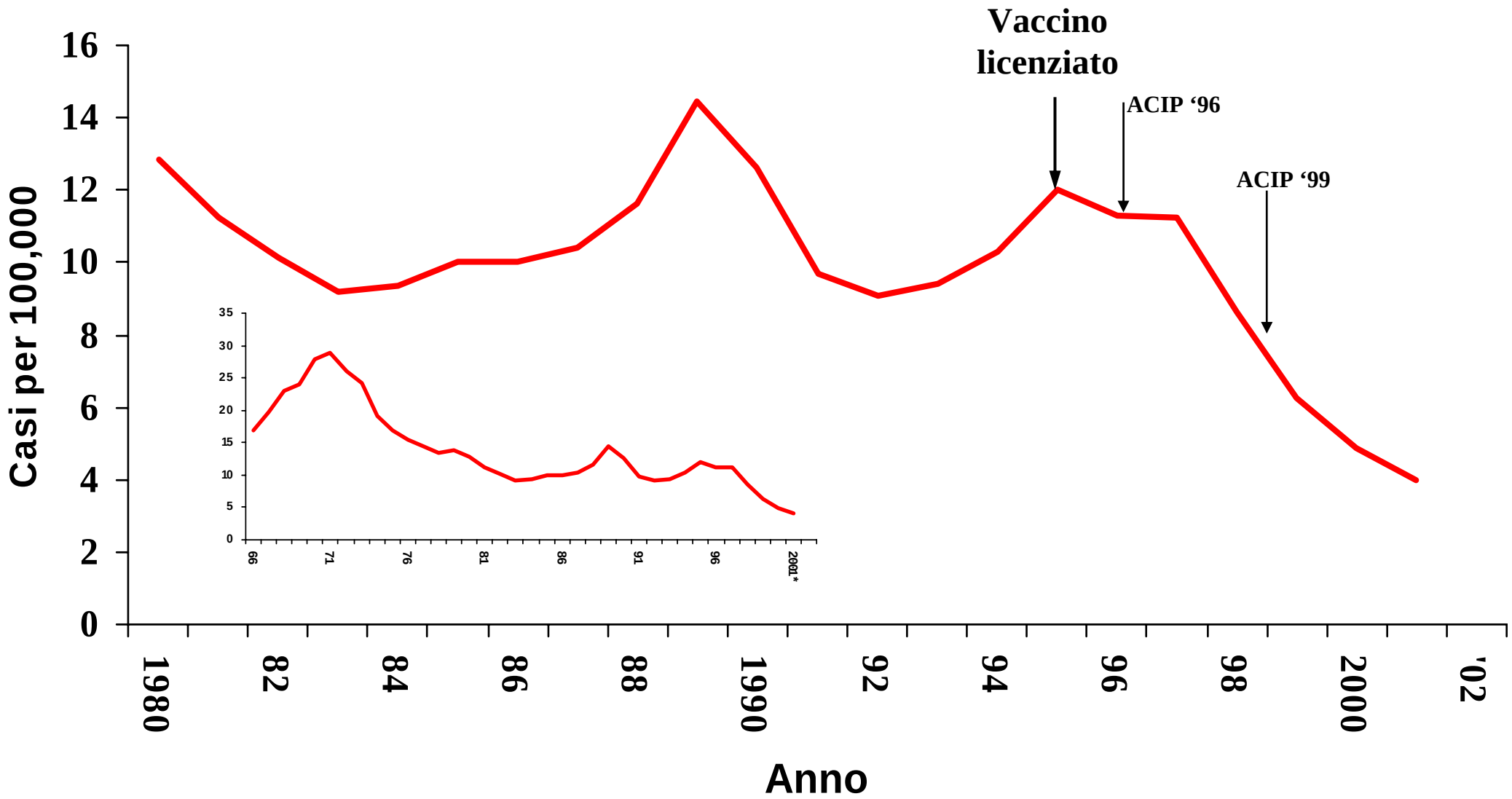
VACCINAZIONE SUGGERITA
Incidenza intermedia
10-19 casi/100,000

VACCINAZIONE NON SUGGERITA
Bassa incidenza
< 10 casi /100,000

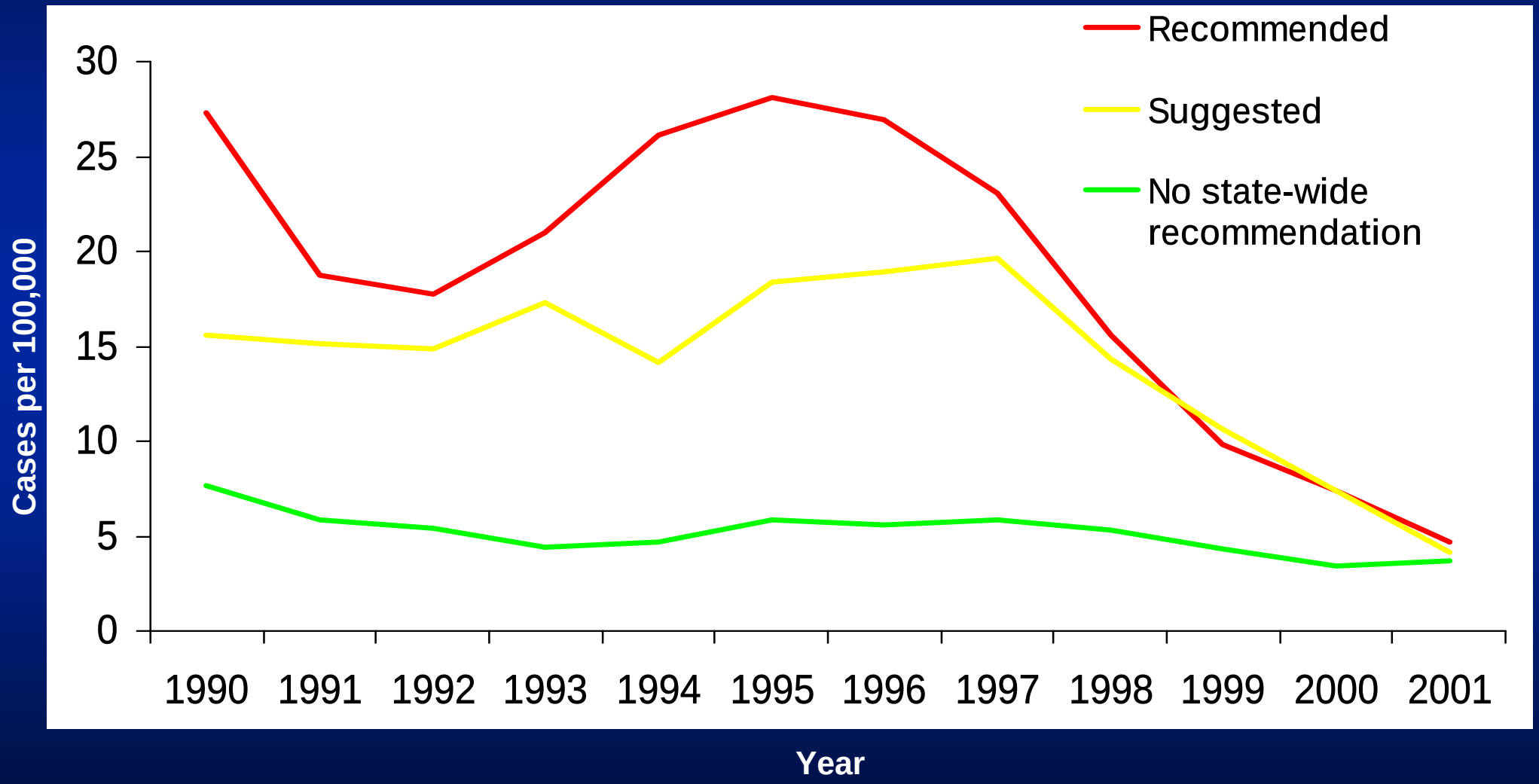


*** Basata sull'incidenza media del periodo 1987- 97**

Incidenza di epatite A
USA, 1966-2001

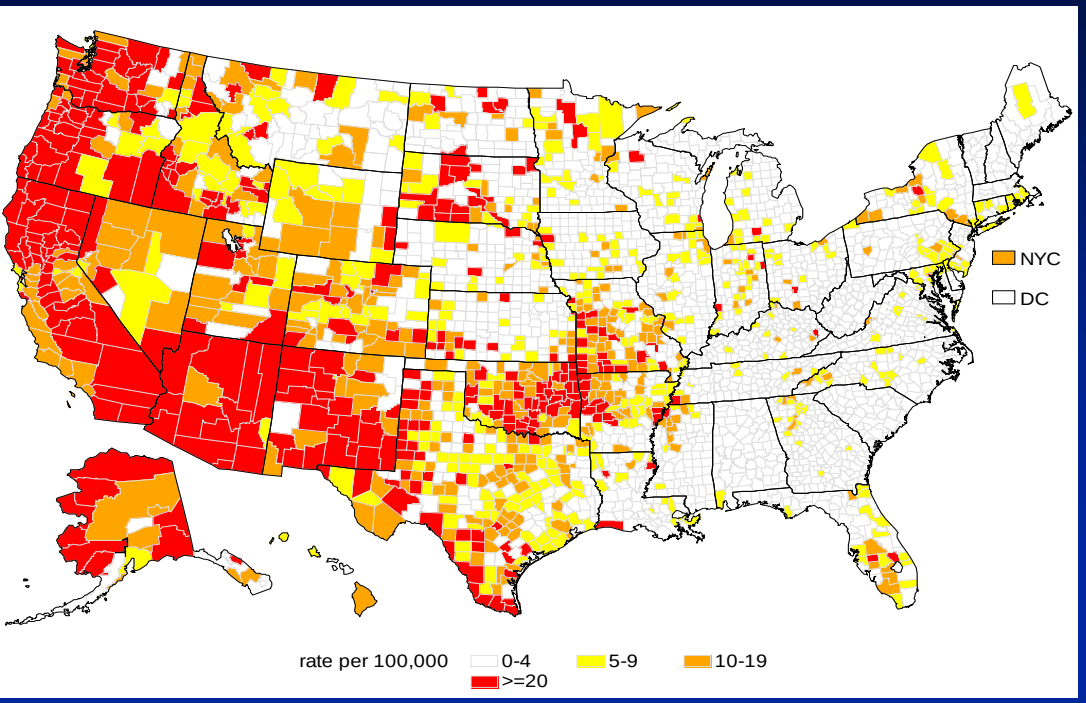


Incidenza di epatite A: stati con raccomandazione di vaccinazione vs stati senza raccomandazione



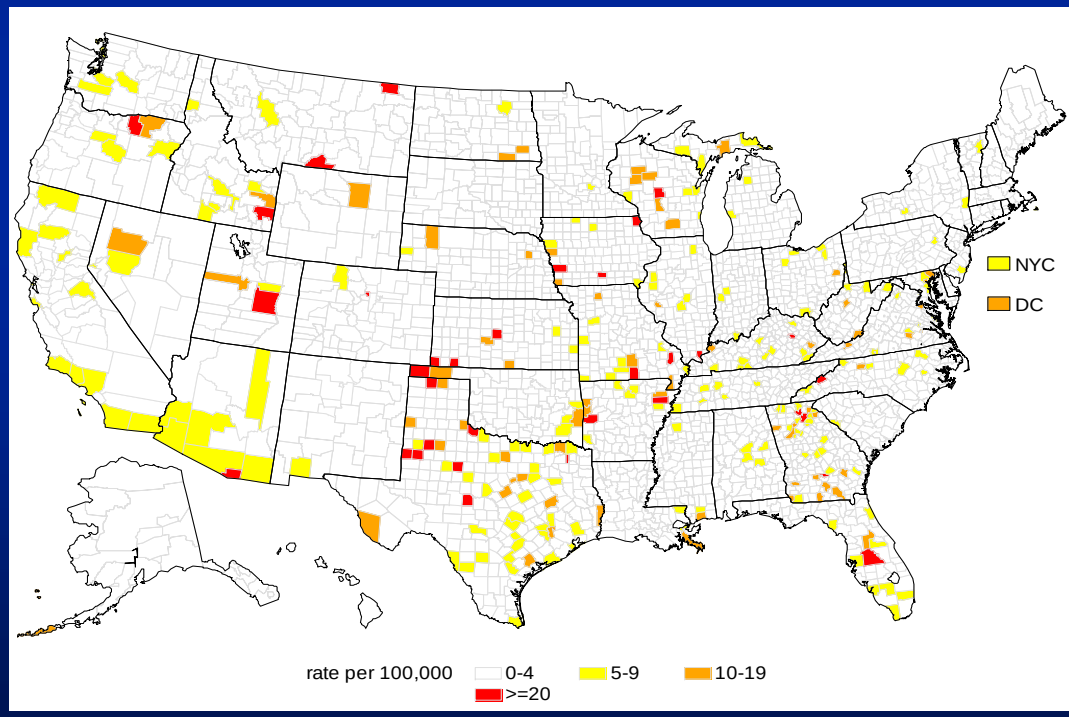
Incidenza di epatite A

incidenza media 1987-97



Vaccinazione raccomandata negli stati a rischio nel 1999

Incidenza 2002

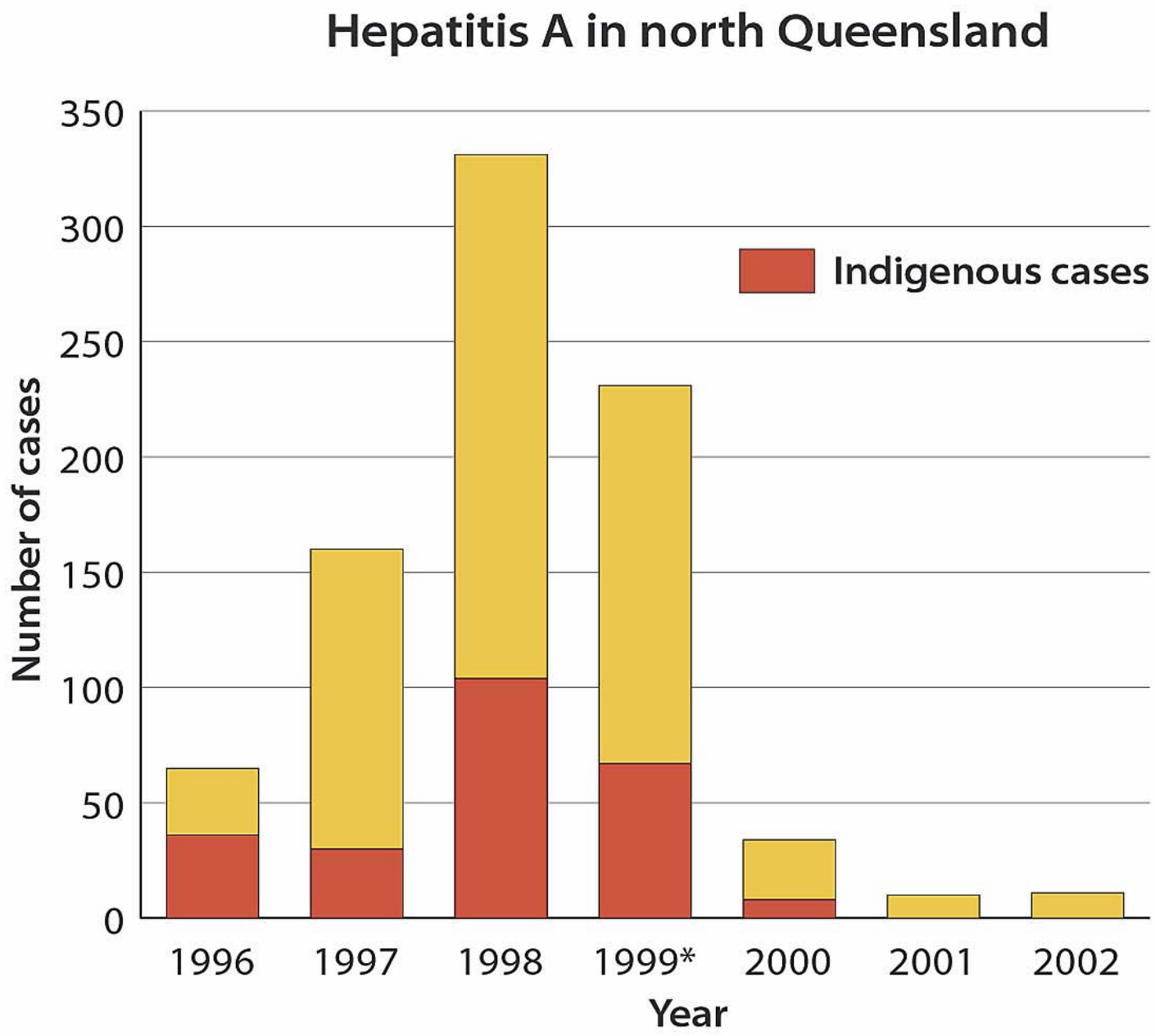


Tasso per 100,000

- > = 20
- 10 - 19
- 5 - 9
- 0 - 4

programma di vaccinazione per l’epatite A in Quinsland, Australia

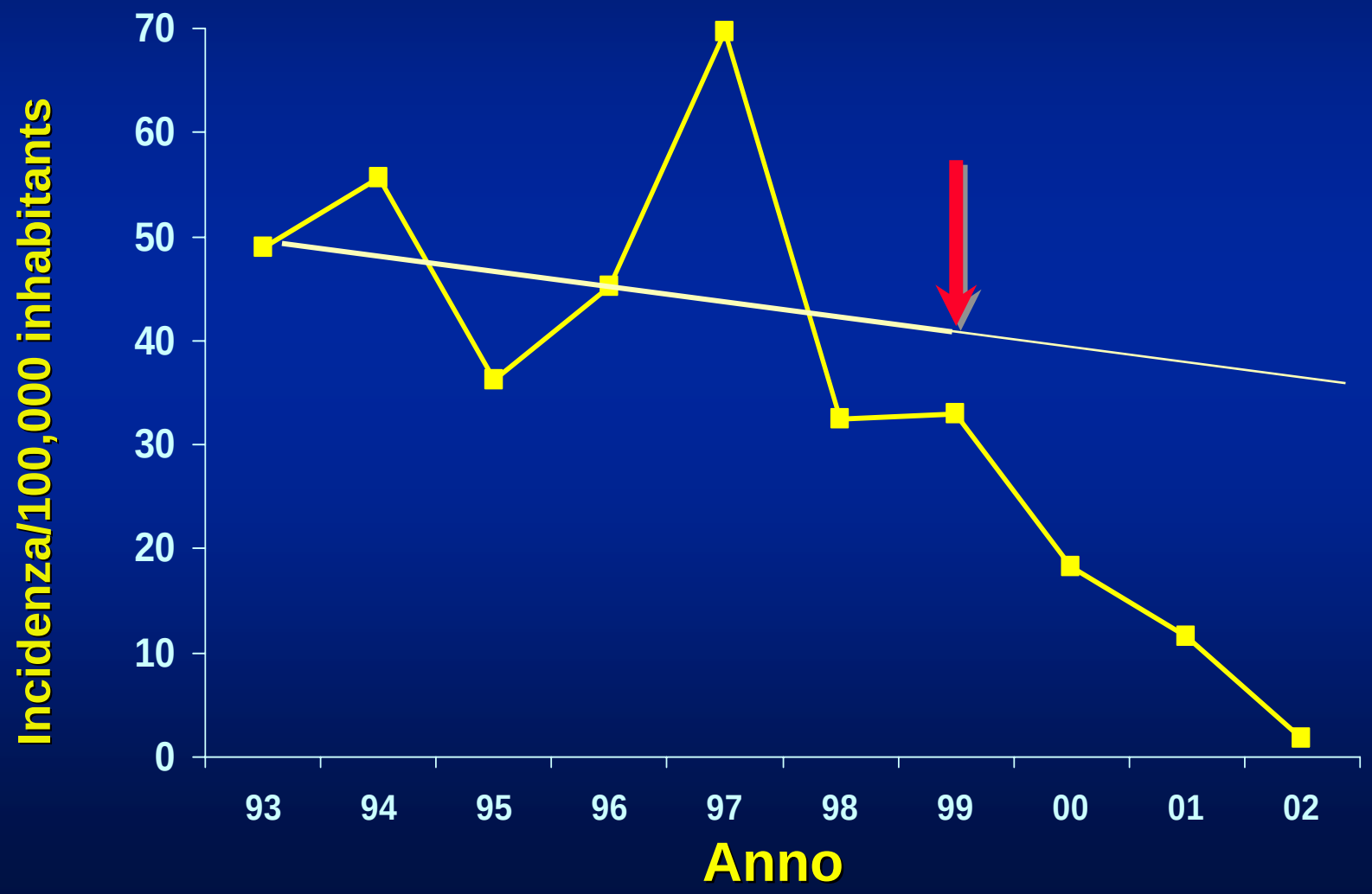
- Iniziata nel 1999 su bambini indigeni
- schedula a 18 & 24 mesi
- catch-up fino ai 6 anni di eta’


Hepatitis A in north Queensland
Indigenous cases
Number of cases
350
300
250
200
150
100
50
0
1996
1997
1998
1999*
2000
2001
2002
Year

Vaccinazione anti-epatite A in Israele

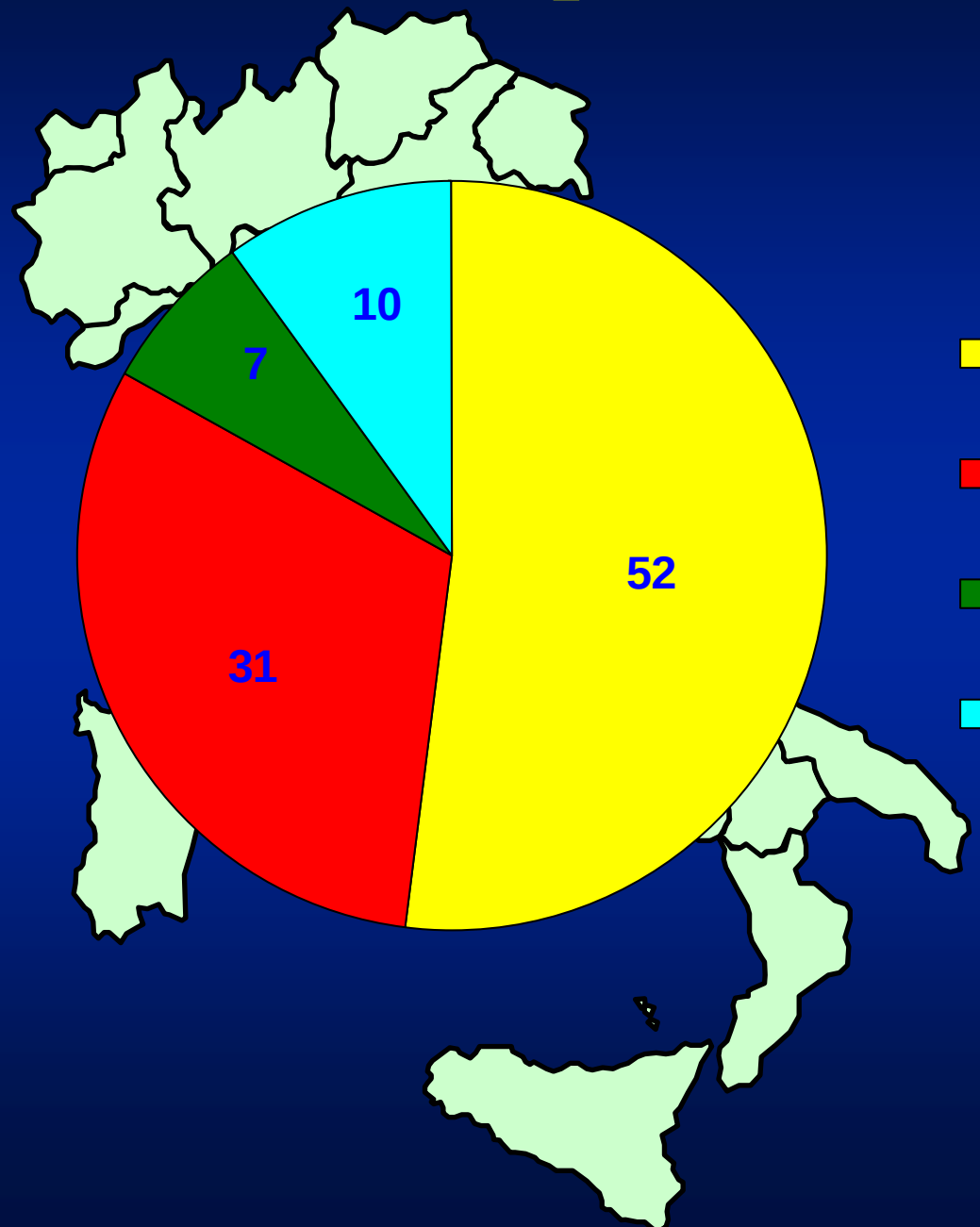
- **Iniziata a luglio 1999 su tutti i bambini nati dal 1/1/98, 2 dosi di vaccino HAV (Havrix™ 720 EU) a 18 e 24 mesi di eta'.**
- **Vaccinazione a carico del SSN, inserito nel normale programma di vaccinazione del bambino**
- **copertura: ~ 90% 1 dose; > 80% 2 dosi**

Casi di epatite A riportati in Israele: 1993 - 2002



Distribuzione delle epatiti virali in Italia

%



- Epatite A
- Epatite B
- Epatite C
- Epatite non A non B non C

Dati SEIEVA 1995-96

Tassi d'incidenza di epatite A nel 1998

ITALIA 6/100.000

N° casi/100.000

Dati SEIEVA 1998

Tassi di incidenza (x 100.000 abitanti) di Epatite A in Italia per anno e per classi di età (dati SEIEVA)

Età	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
0-14	29	4	6	4	2	3	8	11	7	11	5	10	31	8	3	3	5	2
15-24	16	7	6	5	4	5	7	15	9	14	6	18	57	15	5	5	5	3
25 e +	2	3	1	1	2	2	2	2	3	2	1	3	6	4	2	2	2	2
Totale	10	4	2	2	2	2	4	6	5	6	3	7	19	6	3	3	3	2

Riv Ital Pediatr (IJP) 1991;17:213-215

Decline in the exposure to hepatitis A virus infection among children in Bari

Declino nell'esposizione all'infezione da virus A dell'epatite tra i bambini a Bari

D. DE MATTIA, T. STROFFOLINI*, M. RAPICETTA*, F. AMENDOLA, G. P. ARCAMONE, M. G. BURATTINI, A. COMPAGNONE, G. DI BITONTO, M. M. MANZIONNA, F. SCHETTINI
Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari
*Laboratori di Epidemiologia e di Virologia, I.S.S., Roma

Reduction in anti-HAV prevalence among children in Bari (1979-1989).
Decremento nella prevalenza di anti-HAV nei bambini a Bari (1979-1989).

Age-groups (years)	Previous study n. positive (%)/ n. tested*	Present study n. positive (%)/ n. tested**	χ^2 P value
3-5	41/115 (35.6)	19/199 (9.5)	<0,01
6-10	82/135 (60.7)	86/538 (16.0)	<0.01
Total	113/250 (45.2)	105/737 (14.2)	<0.01

*) Pastore *et al.* (1979). **) Pastore *et al.* (1989).

L'Igiene Moderna (1997): *108*, 457-464

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI
ISTITUTO DI IGIENE

* DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

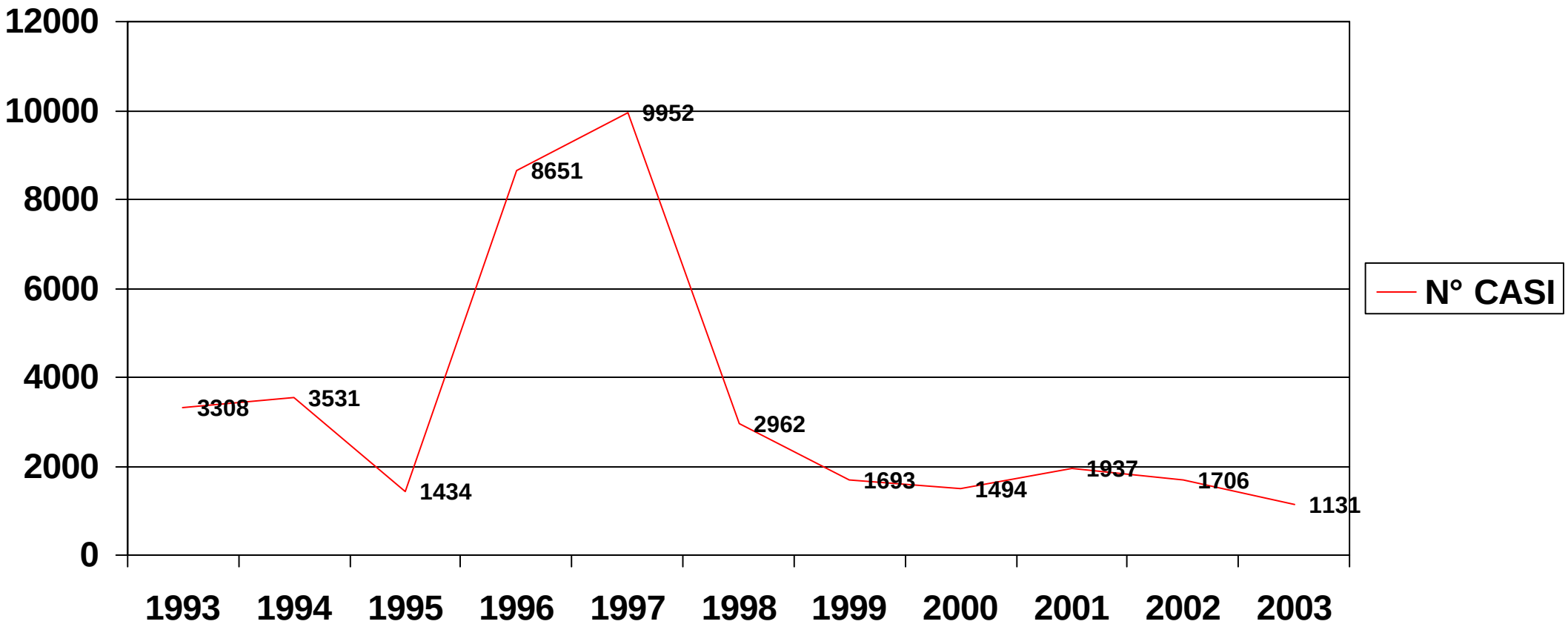
EPATITE A IN PUGLIA: RISULTATI DI UNO STUDIO DI SIEROPREVALENZA

Lopalco P.L. **Germinario C.** **Chironna M.**
Cipriani R. **De Mattia D.***
Quarto M. **Schettini F.*** **Barbuti S.**

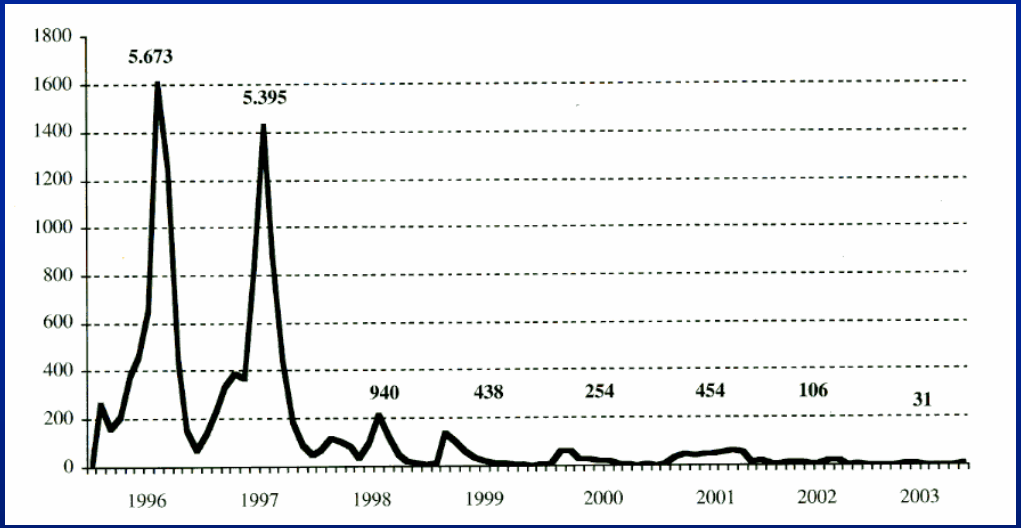
Sieroprevalenza per anti-HAV in un campione di popolazione della città di Bari: distribuzione per classi di età.

Classi di età	Totale	HAV+ #	HAV+ %	C.I. 95%
8-10	80	6	7,5%	1,7-13,3
11-13	72	13	18,1%	9,2-26,9
14-16	54	10	18,5%	8,2-28,6
17-19	71	32	45,1%	33,5-56,6
20-24	98	54	55,1%	45,2-64,9
25-29	93	69	74,2%	65,3-83,1
30-34	97	79	81,4%	73,7-89,2
35-39	100	85	85,0%	78,0-92,0
Totale	*665*	*348*	*52,3%*	*48,5-56,1*

CASI DI EPATITE A NOTIFICATI IN ITALIA 1993-2003



CASI DI EPATITE A NOTIFICATI IN PUGLIA DAL 1996 AL 2003



ASARANO

COZZE NERE
DI TARANTO
SUPER LUSSO
€ 1.50

Contatto con itterico

- Riportato soprattutto dai bambini
- 18% al Sud
- 33% al Nord-Centro

Dati SEIEVA 1995-97

Epatite A: analisi dei costi

Costo medio di un caso:
3,280 euro

Costo dell'epidemia (1996/97) in Puglia:
> 36,000,000 euro

PharmacoEconomics 1998, 13(2): 257-266

CASI DI EPATITE A IN ITALIA NEL 2002

Regione	M	F	N.N.	TOT.
PIEMONTE	48	35	0	83
VALLE D`AOSTA	5	2	0	7
LOMBARDIA	99	59	0	158
PROV. AUTON. BOLZANO	5	5	0	10
PROV. AUTON. TRENTO	8	9	0	17
VENETO	49	32	1	82
FRIULI VENEZIA GIULIA	10	3	0	13
LIGURIA	12	13	0	25
EMILIA ROMAGNA	55	18	0	73
TOSCANA	57	39	0	96
UMBRIA	14	5	0	19
MARCHE	23	13	0	36
LAZIO	145	56	0	201
ABRUZZO	11	2	0	13
MOLISE	2	3	0	5
CAMPANIA	410	262	0	672
PUGLIA	74	38	0	112
BASILICATA	8	5	0	13
CALABRIA	11	3	0	14
SICILIA	32	19	0	51
SARDEGNA	3	3	0	6
ITALIA	**1081**	**624**	**1**	**1706**

- Epidemia di epatite A (HAV) in Campania

  Gennaio-Aprile 2004

  – 421 casi, Età mediana 21 anni (min 1, max 71)

  Riportato da RMI CNESPS, OER Campania, ASL Ce/2, ASL NA/5

- Epidemia di epatite A tra tossicodipendenti nella ASL di Terni:

  – 34 casi

  Enea Spada, Maria Elena Tosti, Maria Rapicetta, Giovanni Rezza

  Istituto Superiore di Sanità

Interventi in corso di epidemia (PIANO NAZIONALE LINEE GUIDA 2000)

Comunità chiusa (< 11 anni)	Vaccinazione di familiari conviventi, compagni di classe, insegnanti e personale direttamente a contatto dopo segnalazione del primo caso.
Comunità chiusa (> 11 anni)	Vaccinazione suggerita quando vi è prova di trasmissione secondaria all'interno della comunità: deve verificarsi almeno un nuovo caso secondario dopo 15 giorni dall'inizio dei sintomi del caso indice
Piccola comunità aperta (< 5000 abitanti)	Vaccinazione suggerita a coorti di età che sono maggiormente suscettibili, soprattutto a bambini e adolescenti. L'intervento si dimostra efficace solo se si raggiungono coperture superiori all'80% della popolazione.
Grande comunità aperta	Vaccinazione di conviventi dei casi acuti combinata alle misure di controllo non immunitarie

Svantaggi dell'approccio "a rischio"

- In circa il 50% dei soggetti non sono identificabili fattori di rischio[1]
- Basso impatto sulla riduzione dell'incidenza globale di epatite A[2]
- Individuare i gruppi ad alto rischio è difficile:
  - Non tutti sono a conoscenza dei fattori di rischio per epatite A
  - La classificazione dei gruppi ad alto rischio cambia da paese a paese
- Le campagne di informazione possono essere costose, il messaggio non sempre riesce a raggiungere la popolazione bersaglio

1. CDC. *MMWR* 1999; **48**: 1–37.
2. WHO. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; **75**: 38–44.

Controllo delle epidemie

- Il rischio di epidemie nei paesi industrializzati è aumentato:
  - L'endemicità età correlata attualmente si traduce in una bassa immunità naturale nei bambini (che rappresentano un reservoir di asintomatici)[1]
  - Importazione dell'epatite A (migrazione di soggetti infetti da aeree ad endemia alta/intermedia ad aeree a bassa endemia)[2]
- La vaccinazione anti-epatite A è stata utilizzata con successo per il controllo delle epidemie
- La prevenzione delle epidemie è più vantaggiosa dell'affrontarne le conseguenze

1. André *et al*. *Expert Rev Vaccines* 2002; **1**: 9–23.
2. Van Damme *et al*. *Lancet* 2003; **362**: 1065–71.

Programma nazionale linee guida (PNLG) ISS 2000

- Vaccinazione suggerita:
  - Viaggiatori
  - Militari
  - Addetti smaltimento dei rifiuti
  - Tossicodipendenti
  - Detenuti
  - Epatopatici cronici
  - *Emofiliaci, istituzionalizzati con handicap mentali*

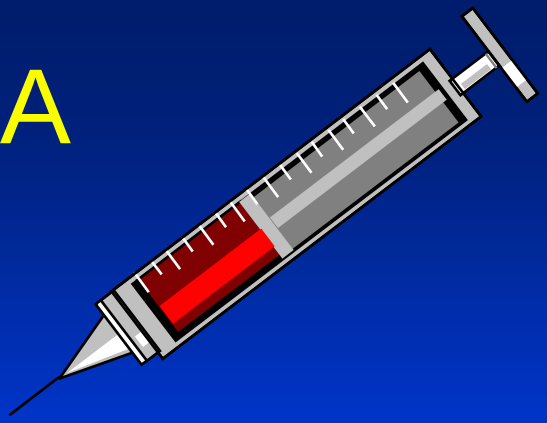
Documento linee guida 2000

- Vaccinazione in corso di epidemia:
  - comunità chiuse
  - comunità aperte di piccole dimensioni (comuni <5000 residenti), soprattutto bambini e adolescenti

Il vaccino antiepatite A nella post-esposizione

- **Efficacia post-esposizione**: se avviata la vaccinazione entro 8 gg dall'inizio dei sintomi nel caso indice efficacia dimostrata dell'82%
- E' da considerare preferibile all'uso delle immunoglobuline

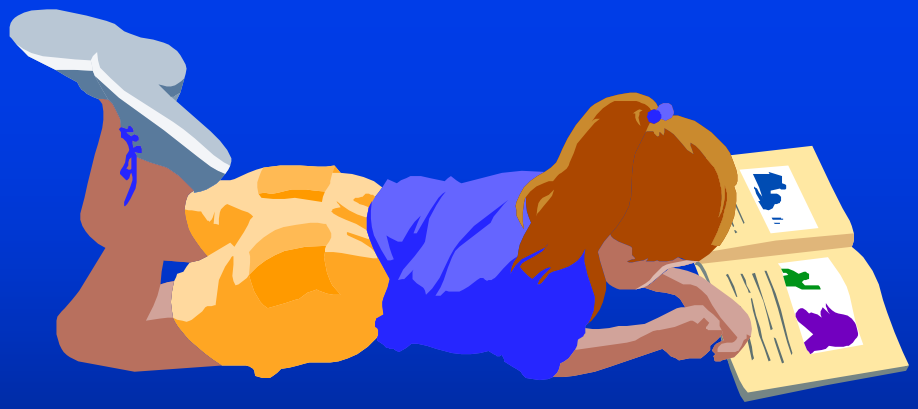
Vaccino antiepatite A



- Virus inattivato
- Schema di somministrazione in due (**0, 6-12** mesi)
- Efficace e ben tollerato
- Registrato in Italia nella formulazione per adulti o pediatrica (a partire da 5 mesi di vita)

Strategia vaccinale antiepatite A in Puglia 1996 - 2004

Vaccinazione estensiva di due coorti di nascita



Neonati a 15-18 mesi

Adolescenti a 12 anni

CALENDARIO VACCINALE REGIONALE 2004

	Nascita	3° mese	5° mese	11° mese	12° mese	13°-15° mese	3° anno	5°-6° anno	12° anno	13° anno
Difterite, Tetano, Pertosse		DTPa	DTPa	DTPa				DTPa/dtpa		dtpa
Poliomielite		IPV	IPV	IPV			IPV			
Epatite B	HBV	HBV	HBV	HBV					HBV°	
Haemophilus influenzae tipo B		HIB	HIB	HIB						
Morbillo, Rosolia, Parotite					MPR		MPR**		MPR**	
Epatite A						**HAV**			**HAV**	
Malattie da pneumococco		PCV	PCV	PCV						
Malattie da Neisseria meningitidis gruppo C						MEN-C				
Varicella						VAR°°			VAR°°	

DTPa: vaccino anti difterite/tetano/pertosse acellulare; dtpa: vaccino anti difterite/tetano/pertosse acellulare per adulti; IPV: vaccino antipolio inattivato; HBV: vaccino anti epatite B; HIB: vaccino anti Haemophilus influenzae coniugato; MPR: vaccino anti morbillo/rosolia/parotite; HAV: vaccino anti epatite A, un ciclo completo con due dosi a 6 -12 mesi di distanza; PCV: vaccino antipneumococco coniugato; MEN-C: vaccino anti meningococco C coniugato; VAR: vaccino anti varicella

NB: per “3° mese” si intenda “ a partire dal 61° giorno di vita”

Nei nati da madre portatrice di epatite B

** vaccinazione di recupero per i bambini non vaccinati in precedenza o seconda dose a partire da 5-6 anni

° vaccinazione di recupero per gli adolescenti mai vaccinati in precedenza

°° vaccinazione di massa da avviare nei prossimi anni in attesa di specifici programmi regionali

Il calendario vaccinale per l'adolescente in Puglia

adolescente già vaccinato per epatite B

II media marzo/aprile	II media aprile/maggio	III media novembre/giugno
I^ HAV		2^ HAV
MPR	VZV	dTaP

Il calendario vaccinale per l'adolescente in Puglia

adolescente già vaccinato per epatite B

II media marzo/aprile	II media aprile/maggio	III media novembre/giugno
I^ HAV		2^ HAV
MPR	VZV	dTaP

Prevenzione dell’epatite A

- Raccomandazioni
- Strategie correnti:
  - Approccio “a rischio”
  - Controllo delle epidemie
- Nuove strategie:
  - Vaccinazione Universale di Massa (UMV)

Nuove strategie: Vaccinazione Universale di Massa (VUM)

- Strategia attiva di prevenzione delle malattie
- La vaccinazione dei gruppi ad alto rischio non ha ridotto l'incidenza di epatite A (ed epatite B)
- Le strategie di VUM dovrebbero ridurne significativamente l'incidenza (es. epatite B)
- I programmi di VUM per l'epatite A dovrebbero essere rivolti all'età scolare-prescolare (che funge da reservoir) fornendo alti livelli di copertura e compliance
- **La prevenzione delle epidemie è più vantaggiosa dell'affrontarne le conseguenze**

André *et al*. *Expert Rev Vaccines* 2002; **1**: 9–23.
Van Damme *et al*. *Lancet* 2003; **362**: 1065–71.

Germinario *et al*. *Vaccine* 2000; **18 (Suppl 1)**: S83–5.
Lopalco PL et al. vaccine 2000; 19(4-5): 470-74
Lucioni c et al. Pharmacoeconomics 1998; 13(2):257-66

Il calendario vaccinale per l'adolescente in Puglia

adolescente non vaccinato per epatite B

II media marzo/aprile	II media aprile/maggio	III media novembre
I^ HAV+HBV	2^ HAV+HBV	3^ HAV+HBV
MPR	VZV	dTaP

“Vaccines are weapons of mass protection”

Heidi LARSON (UNICEF)

Conclusioni

- elevata endemia in alcune aree dell’Italia meridionale
- ruolo dei mitili e circolazione locale
- efficacia del vaccino dimostrata in alcuni scenari