



Casi di Epatite A tra *Men who have Sex with Men** in Puglia Update

Gennaio – Marzo 2017

*Uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini

Documento a cura di: Domenico Martinelli¹, Maria Giovanna Cappelli¹, Giulia Del Matto², Anna Morea², Iulia Turiac^{1,3}, Maria Chironna²

¹Università degli Studi di Foggia, Foggia, Italia - ²Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italia - ³European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control, (ECDC), Stockholm, Sweden

Riassunto esecutivo

Da settembre 2016 ad oggi, in Europa e Italia è stato registrato un eccesso di casi di epatite A tra *Men who have Sex with Men* (MSM), uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini.

In Puglia, dal **1 gennaio al 31 marzo 2017**, sono stati segnalati **33 casi di epatite A**, oltre il 90% in maschi di età compresa tra 26 e 52 anni. **Quindici** casi hanno riferito di aver avuto **rapporti sessuali con altri uomini** nelle 8 settimane precedenti l'inizio dei sintomi. Le sequenze virali di **19 casi** sono risultate altamente **correlate tra loro e direttamente riconducibili** al virus responsabile dei **focolai epidemici tra MSM in Europa e in Italia**.

Sebbene, al momento, non si ravvisino particolari condizioni di rischio per una recrudescenza della malattia nella popolazione generale, appare **concreto il rischio della sua diffusione nella comunità di MSM pugliesi**.

Le misure di prevenzione più efficaci sono la **sorveglianza sanitaria dei casi** e la **vaccinazione dei contatti stretti** (compresi i partner sessuali) di casi probabili e confermati di epatite A.

La vaccinazione preventiva è fortemente raccomandata nei **soggetti HIV+, HBV+ e HCV+** o affetti **da altre malattie sessualmente trasmissibili** e nei **MSM**.

Informazioni sull'evento

In Italia, tra agosto 2016 e febbraio 2017, sono stati segnalati 583 casi di epatite A, un numero di quasi 5 volte maggiore rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, l'85% tra i maschi; il 61% tra MSM (*Men who have Sex with Men*, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini) [1].

Eccessi di casi di epatite A in questo gruppo a rischio sono stati segnalati anche in altri paesi europei. Il *Rapid Risk Assessment* dell'ECDC "*Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – first update*" del 23 febbraio 2017 riporta nell'ultimo anno 287 casi confermati di epatite A in 13 diversi paesi, attribuibili a tre distinti ceppi virali del genotipo IA, la maggior parte dei quali ha riguardato MSM, solo nove soggetti di sesso femminile [2].

Informazioni sulla patologia

L'epatite A è un'infezione acuta del fegato, di solito autolimitantesi, causata dal virus dell'epatite A (HAV). Viene trasmessa prevalentemente per via oro-fecale, attraverso acqua o alimenti contaminati e attraverso il contatto persona-persona. La trasmissione per via sessuale, sebbene rara, è stata associata a epidemie tra MSM. È possibile anche la trasmissione per via parenterale tra tossicodipendenti [3].

L'infezione decorre in maniera asintomatica nei bambini piccoli ma non negli adulti che possono sviluppare ittero e presentare una sintomatologia più o meno severa.

Il periodo di incubazione dura in media 4 settimane (*range*: 2 - 8). Il periodo di massima infettività si registra a partire dalla seconda metà del periodo di incubazione (quando il soggetto è ancora in fase asintomatica) e decresce dopo una settimana circa dalla comparsa dell'ittero. Essendo clinicamente indistinguibile dalle altre epatiti virali acute, l'epatite A viene diagnosticata generalmente attraverso la ricerca delle IgM specifiche nel siero dei pazienti. Anche la presenza di HAV RNA nel siero o nelle feci è indicativa di infezione acuta. La maggior parte dei ceppi di HAV appartengono ai genotipi umani I e III. Il genotipo I è generalmente nettamente prevalente (responsabile di almeno l'80% dei casi). Nell'ambito del genotipo I si distinguono due principali sotto genotipi: IA e IB. In Puglia, i ceppi circolanti negli ultimi decenni appartengono al sotto genotipo IA [4-5].

L'epatite A in Puglia

La Puglia è stata a lungo classificata come regione a endemia intermedia per l'epatite A [6]. Dopo l'importante evento epidemico nel biennio 1996-1997 (più di 11.000 casi segnalati, incidenza annua pari a circa 130 per 100.000 abitanti), è stata avviata l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-epatite A a tutti i nuovi nati nel secondo anno di vita e agli adolescenti. Dal 1998 al 2015, la vaccinazione è stata complessivamente offerta a 29 coorti di nascita, con una copertura media pari al 65% in bambini e giovani adulti tra 2 e 32 anni (Figura 1), valore di poco superiore a quello ritenuto sufficiente per interrompere a livello locale la trasmissione interumana del virus [7].

L'introduzione della vaccinazione universale di routine ha drasticamente modificato la storia naturale della malattia nella regione. Nel 2015, sono stati notificati 39 casi di epatite A (tasso di notifica: 0,96 per 100.000, Figura 2) e sono stati registrati 68 ricoveri (tasso di ospedalizzazione: 1,7 per 100.000). Di 37 casi indagati nel sistema di sorveglianza speciale SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta), l'età media risultava pari a 35,8 anni (Intervallo di Confidenza al 95%: 31,7-39,9), l'89% riferiva di aver consumato frutti di mare nelle 8 settimane precedenti la malattia e il 19% frutti di bosco freschi o congelati. Nel 2016, sono stati segnalati al SEIEVA solo nove casi.

Figura 1. Copertura vaccinale per epatite A in Puglia nelle coorti di nascita target dell'offerta attiva (1985-2013)

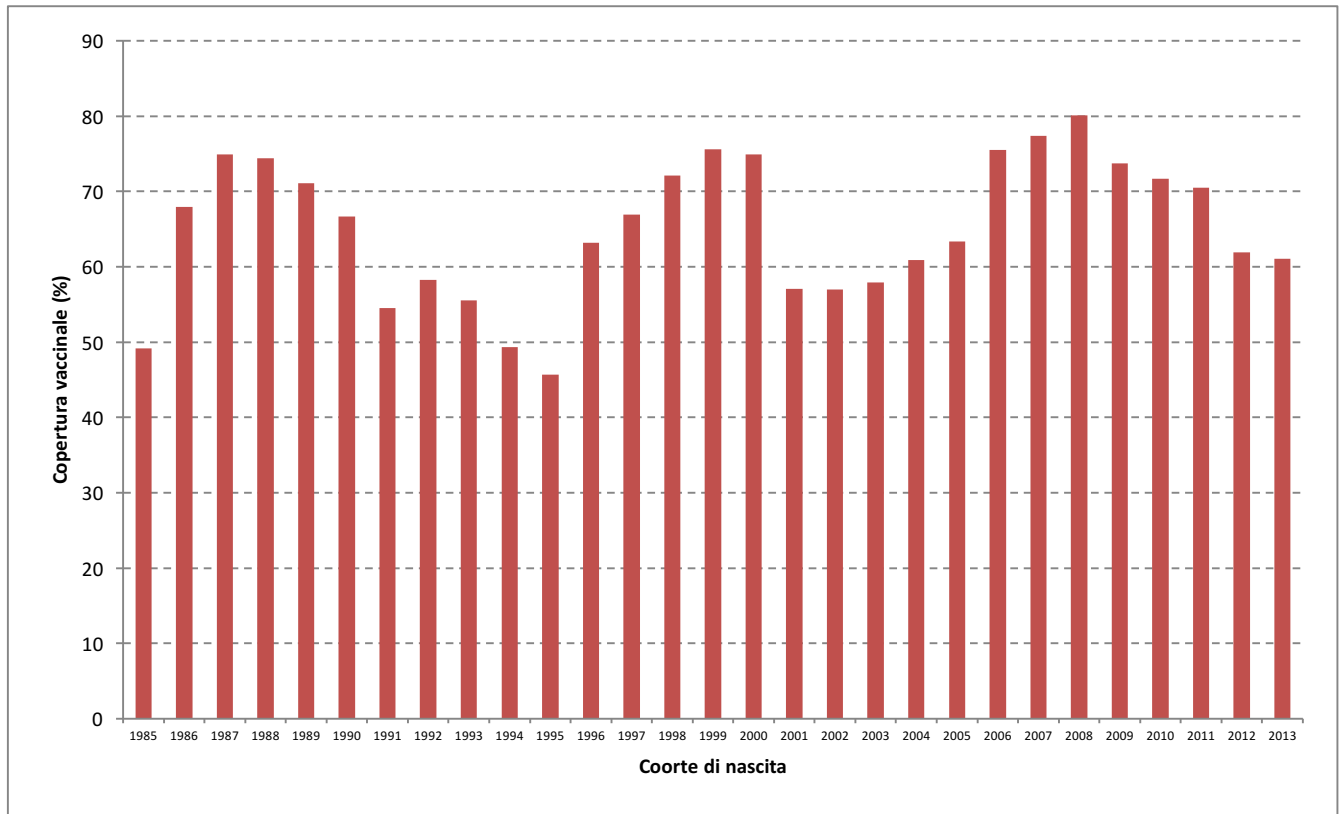
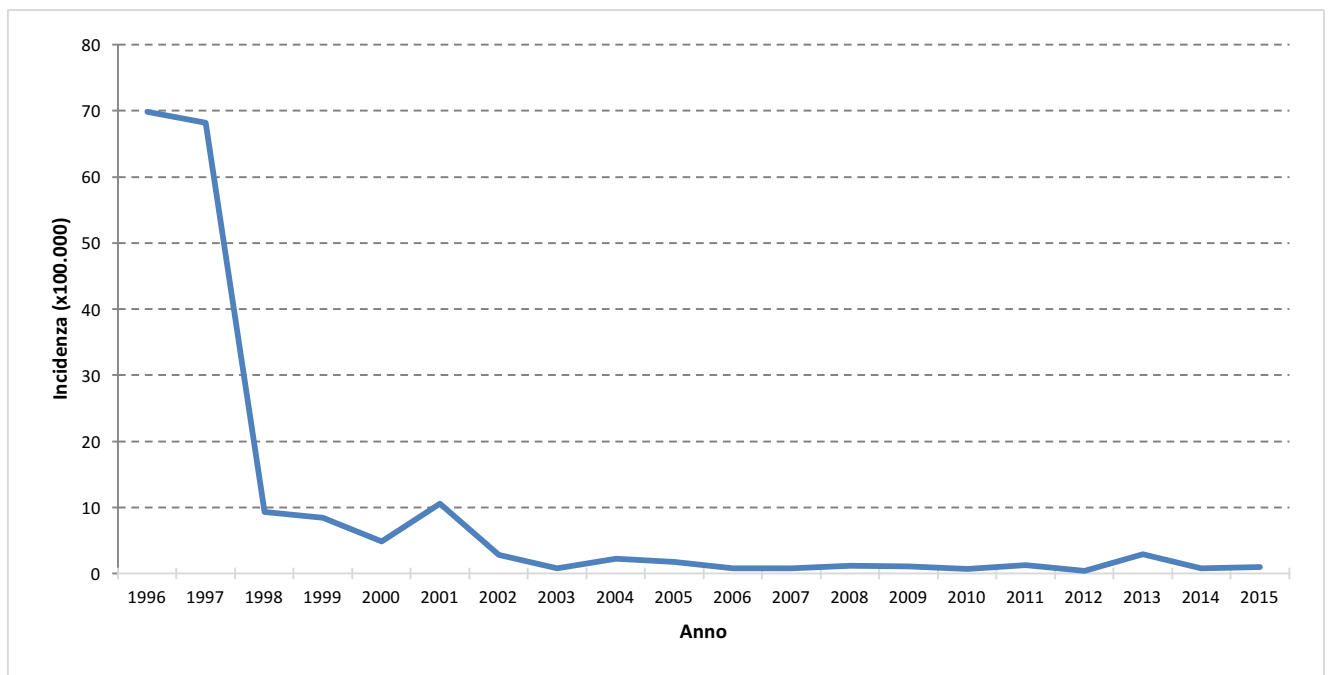


Figura 2. Tasso di notifica (per 100.000 abitanti) dei casi di epatite A negli anni 1996-2015 in Puglia



Aggiornamento Gennaio – Marzo 2017

Dal 1 gennaio al 31 marzo 2017 sono stati segnalati in Puglia **33** casi di epatite A, il 93,9% di sesso **maschile**, di età compresa tra **26 e 52 anni**. Tre erano residenti fuori regione (uno a Matera, uno a Bellona – CE e uno a Livorno); quattro risultavano residenti in Puglia ma domiciliati in altre regioni, in particolare: tre a Milano e uno a Roma (Figura 3).

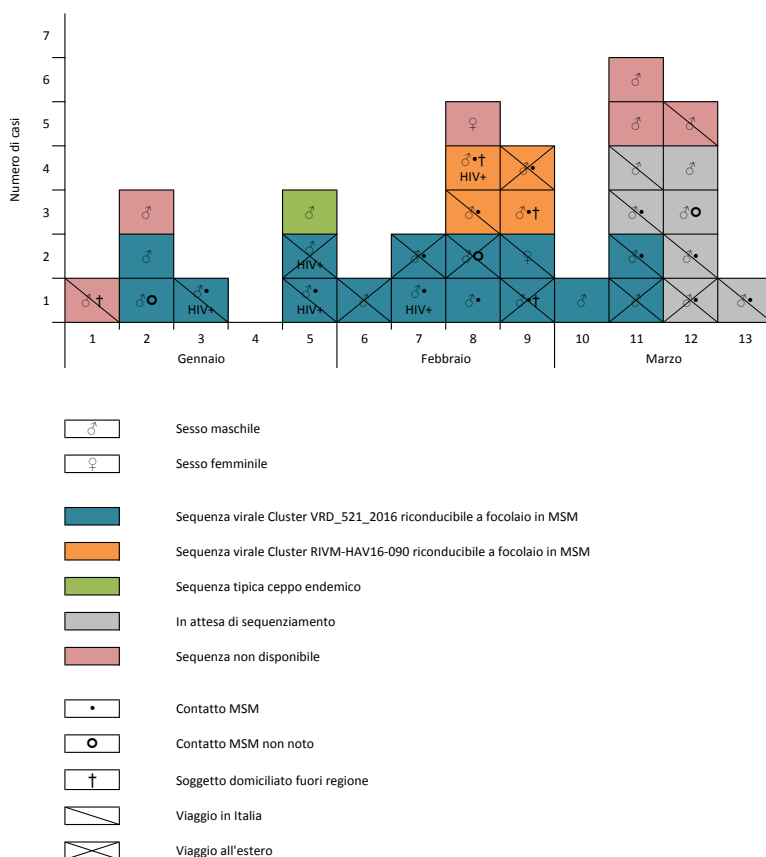
Trenta casi su 33 sono stati **ricoverati in un ospedale pugliese**, due residenti in Puglia sono stati ricoverati in altri ospedali italiani (uno a Matera e uno a Trento), un caso ha rifiutato il ricovero ed è risultato irreperibile per ulteriori indagini.

Quattro soggetti erano sieropositivi per HIV, un quinto caso era HIV+ e HCV+. Un caso era HBV+ e riferiva diagnosi recente di sifilide.

Quindici soggetti hanno riportato di aver avuto **rapporti sessuali con altri uomini – MSM** (quattro dei cinque HIV+) nelle 8 settimane precedenti l’inizio dei sintomi. Tra gli MSM, **quattro** hanno riferito di aver effettuato un **viaggio all’estero**, **otto** di aver **viaggiato in Italia**. **Due** casi hanno riferito di aver avuto **contatto con un altro caso confermato** di epatite A nelle 8 settimane precedenti l’inizio dei sintomi. **Cinque MSM** avevano avuto rapporti occasionali con **uomini conosciuti mediante App e siti web di dating**, cinque con **partner anonimi** non più rintracciabili.

Dei rimanenti 16 casi per cui sono disponibili informazioni, 14 hanno riferito il consumo di frutti di mare crudi o poco cotti, quattro di aver viaggiato all’estero; un caso non ha riportato alcun contatto sessuale, né il consumo di alimenti a rischio, né l’aver effettuato viaggi.

Figura 3. Andamento dei casi di epatite A (curva epidemica) in Puglia dal 1 gennaio al 31 marzo 2017



Indagini virologiche e caratterizzazione molecolare

Venti dei 33 casi di epatite A acuta registrati in Puglia nei primi due mesi del 2017 sono risultati infetti con ceppi appartenenti al **sotto genotipo IA**.

I ceppi sono stati analizzati nella regione VP1/P2A di circa 500 nucleotidi mediante sequenziamento genico.

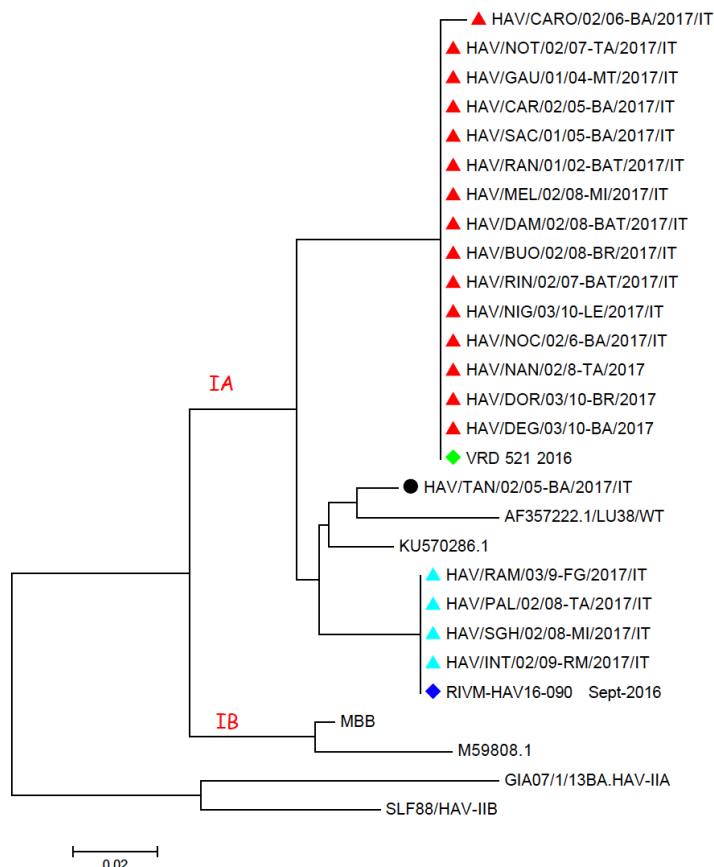
Quindici sequenze (Figura 4, triangoli rossi) sono risultate **altamente correlate tra loro**. In particolare, **8 sequenze** sono risultate **identiche tra loro** e con una **similarità del 100% rispetto al ceppo VRD_51_2016** responsabile dei focolai epidemici di epatite A tra MSM in Germania, Inghilterra e in altre regioni d'Italia. Le **sequenze di altri 7 casi** dello stesso clade mostravano **similarità variabili dal 99,3% al 99,8% con gli altri ceppi** e con il ceppo di riferimento VRD_51_2016. Sulla base di questa elevata percentuale di similarità delle sequenze e delle indicazioni internazionali sull'appartenenza dei ceppi all'epidemia in MSM, è possibile affermare che si tratta di casi **riconciliabili allo stesso focolaio epidemico**. In 7 casi, di cui 3 sieropositivi per HIV-1, il fattore di rischio era rappresentato dall'aver avuto rapporti sessuali con uomini - **MSM**. In altri 8 soggetti, di cui 1 sieropositivo per HIV-1, non era emerso il fattore di rischio sessuale.

Le sequenze di altri 4 casi (RAM, PAL, SGH, INT, triangoli azzurri) con esordio sintomi tra il 25 febbraio e il 1 marzo, identiche tra di loro, presentavano una identità del 100% con un secondo ceppo di riferimento (RIVM-HAV16-090, The Netherlands) anch'esso correlato all'epidemia di HAV in corso in MSM in Italia ed in Europa. Tutti e quattro, di cui 1 sieropositivo per HIV-1, riportavano il fattore di rischio MSM.

Il ceppo isolato in un altro caso (TAN, pallino nero), invece, mostrava una sequenza distinta in VP1/P2A con un grado di similarità elevato rispetto a sequenze endemiche già circolanti in Puglia in anni precedenti [4-5].

È in corso il sequenziamento di altri 7 casi segnalati tra il 14 e il 21 marzo, MSM con storia di recente viaggio all'estero.

Figura 4. Analisi filogenetica (regione VP1/P2) dei ceppi HAV isolati dai casi di epatite A segnalati in Puglia tra il 1 gennaio e il 31 marzo 2017



Livello di rischio per la Salute Pubblica

In Puglia, la quasi totalità dei casi di epatite A segnalati nei primi mesi 2017 è stata causata da ceppi virali riconducibili ai focolai riportati in Europa e in Italia tra MSM.

Lo status di MSM è il fattore di rischio più comune anche in Puglia, insieme a quello di HIV+.

L'età dei casi compresa tra 30 e 50 anni evidenzia come gli adulti in questa fascia anagrafica siano risultati più a rischio di contrarre l'infezione, verosimilmente perché non immuni naturali (a causa del progressivo abbassamento del livello di endemia nella regione) e perché non target di offerta attiva della vaccinazione.

Sebbene in Puglia sussista sempre il rischio del passaggio del virus nella catena alimentare, considerate le abitudini alimentari della popolazione, la vaccinazione universale dell'infanzia continua a esercitare un notevole effetto di protezione di massa ("*herd effect*"). Questo effetto indiretto ha controllato, ad esempio, la diffusione nella nostra regione dell'epidemia di epatite A da frutti di bosco verificatasi negli anni scorsi a livello europeo [8].

Esiste invece un **rischio meno controllabile di diffusione dell'infezione nella comunità di MSM**. Risulta infatti complesso identificare i contatti stretti dei casi (in particolare i partner sessuali) e offrire loro tempestivamente la vaccinazione post-esposizione a causa della reticenza dei casi nel fornire informazioni di carattere privato o di altri fattori, già evidenziati nei focolai internazionali, quali: l'estrema mobilità di questo gruppo di popolazione, l'aver avuto rapporti con più partner, con partner anonimi e/o conosciuti per mezzo di *App* / siti web di *dating* [9-11].

Dal 1 gennaio 2016, il vaccino anti-epatite A è inserito nella lista dei farmaci carenti dell'Agenzia Italiana del Farmaco [12]. Anche in Puglia, il vaccino non è al momento disponibile nelle ASL Bari e BT e nell'area sud della ASL Lecce (Tabella 1).

Tabella 1. Stato della disponibilità di vaccino anti-epatite A nelle ASL pugliesi al 31 marzo 2017

ASL - Area	Vaccino antiepatite A
Bari - Area metropolitana	Non disponibile
Bari - Area nord	Non disponibile
Bari - Area sud	Non disponibile
BT	Non disponibile
Brindisi	Disponibile
Foggia - Area nord	Disponibile
Foggia - Area sud	Disponibile
Lecce - Area nord	Disponibile
Lecce - Area sud	Non disponibile
Taranto	Disponibile

Misure di controllo da adottare

In accordo con quanto indicato dai documenti dell'ECDC sulla prevenzione dell'HIV e delle altre malattie sessualmente trasmissibili tra MSM [12], la misura di prevenzione più efficace dell'epatite A è rappresentata dalla vaccinazione.

In dettaglio, sono fortemente raccomandati:

- ✓ L'offerta attiva della vaccinazione ai contatti (compresi i partner sessuali) di casi probabili e confermati di epatite A
- ✓ Il *depistage* immunologico e la promozione della vaccinazione anti-epatite A nei soggetti HIV+, HBV+ e HCV+ o affetti da altre malattie sessualmente trasmissibili (sifilide, gonorrea, ecc.).
- ✓ L'offerta della vaccinazione anti-epatite A tra i MSM residenti in Puglia (come previsto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019), utilizzando come veicoli dell'informazione *social media*, siti web di incontri e *gay-dating App* (es. GayRomeo, Grindr, Tinder, Bearww, ecc.), con il coinvolgimento delle associazioni attive nelle comunità LGBT (Lesbiche, Gay, Bisessuali e Transgender) sul territorio regionale.

Dovrebbero essere considerate inoltre altre misure quali:

- ✓ *Info line* dedicata (numeroverde.vaccini@unifg.it) per fornire informazioni sulle modalità di vaccinazione, la prevenzione del contagio e il self reporting dei casi.
- ✓ La sensibilizzazione dei MSM, con il coinvolgimento delle associazioni LGBT:
 - a una corretta igiene personale (accurato lavaggio delle mani e delle aree genitali, prima e dopo un rapporto sessuale)
 - all'uso dei dispositivi di protezione: preservativo nei rapporti oro-genitali e ano-genitali, e *dental dam* nei rapporti oro-anali
 - alla segnalazione di tutti i potenziali contatti.
- ✓ L'intensificazione della sorveglianza attiva e la sensibilizzazione degli operatori sanitari alla segnalazione tempestiva di ogni caso di epatite A.
- ✓ Il feedback periodico a tutti gli interessati sull'andamento dei casi.

Linee di Comunicazione con i media

Dato il numero di casi di epatite A registrati negli ultimi due mesi, in Puglia esiste un rischio reale di epidemia?

No. Nella popolazione generale, il numero di casi è nell'atteso. È, invece, reale ed elevato il rischio di diffusione della malattia tra i MSM.

Chi sono i MSM?

Sono uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini. Sono un gruppo a rischio definito da non identificare con un orientamento sessuale: un omosessuale maschio che si astenga dall'aver rapporti sessuali non è un MSM, un eterosessuale maschio che ha occasionalmente rapporti con altri uomini è un MSM.

Che rischio corrono le persone che sono venute a contatto con casi accertati di malattia?

La malattia è a prevalente trasmissione alimentare. Il rischio risulta aumentato per i "contatti stretti" (familiari, conviventi) e in particolare per i contatti sessuali di MSM.

Esistono delle misure profilattiche da adottare nei confronti dei contatti stretti per evitare la diffusione della malattia?

Sì. La vaccinazione entro due settimane dall'esposizione può ridurre la probabilità di malattia.

Il preservativo non basta?

No. Date le modalità di trasmissione della malattia, i rapporti sessuali più a rischio sono quelli oro-anali per i quali esistono specifici dispositivi di prevenzione di barriera chiamati *dental dam*.

Come si previene l'epatite A?

Attraverso una corretta igiene degli alimenti (ad es. consumo di frutti di mare ben cotti, ecc.) e attraverso la vaccinazione.

Che consigli utili possono essere divulgati alla popolazione e a chi ci si può rivolgere per avere dei chiarimenti in merito?

L'epatite A è una malattia grave. Vaccinazione e sorveglianza sanitaria dei contatti garantiscono il controllo della diffusione. Per avere risposte più dettagliate, è possibile rivolgersi al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica della propria ASL di riferimento o all'Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia all'indirizzo e-mail: malinf@oerpuglia.org.

Bibliografia

1. Tosti V et al. Epidemia di Epatite A tra uomini che hanno rapporti sessuali con uomini. Il punto della situazione in Italia e in Europa. Available at: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpatiteAMsm.asp>. accessed 31/03/2017
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – first update, 23 February 2017. Stockholm: ECDC; 2017
3. ECDC Hepatitis A virus in EU/EEA, 1975-2014. Stockholm: ECDC, 2016
4. Chironna M, Grottola A, Lanave C, Barbuti S, Villa E, Quarto M. Genetic analysis of HAV strains recovered from patients with acute hepatitis from Southern Italy. *J Med Virol* 2003;70:343-34.
5. Chironna M, Prato R, Sallustio A, Martinelli D, Tafuri S, Quarto M, Germinario C. 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(1):271.
6. D'Amelio R, Mele A, Mariano A, Romanò L, Biselli R, Lista F, Zanetti A, Stroffolini T. Hepatitis A, Italy. *Emerg Infect Dis* 2005;11(7):1155–6.
7. Martinelli D, Bitetto I, Tafuri S, Lopalco PL, Mininni RM, Prato R. Control of hepatitis A by universal vaccination of children and adolescents: an achieved goal or a deferred appointment? *Vaccine* 2010;28(41):6783-8.
8. Scavia G, Alfonsi V, Taffon S, Escher M, Bruni R, De Medici D, Di Pasquale S, Guizzardi S, Cappelletti B, Iannazzo S, Losio NM, Pavoni E, Decastelli L, Ciccaglione AR, Equestre M, Tosti ME, Rizzo C. A large prolonged outbreak of hepatitis A associated with consumption of frozen berries, Italy, 2013-14. *J Med Microbiol*. 2017 Jan 13.
9. Beebejaun K, Degala S, Balogun K, Simms I, Woodhall SC, Heinsbroek E, Crook PD, Kar-Purkayastha I, Treacy J, Wedgwood K, Jordan K, Mandal S, Ngui SL, Edelstein M. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* 2017;22(5):pii=30454
10. Werber D, Michaelis K, Hausner M, Sissolak D, Wenzel J, Bitzegeio J, Belting A, Sagebiel D, Faber M. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill* 2017;22(5):pii=30457.
11. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, Friesema IH, van Rijckevorsel GG, Ruijs WL, van Schie F, Siedenburg EC, Yang J, Vennema H. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017;22(8):pii=30468
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'Elenco delle segnalazioni di Medicinali Carenti. Available at: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco_medicinali_carenti_27.02.2017.pdf, accessed 06/03/2017

13. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV and STI prevention among men who have sex with men. Stockholm: ECDC; 2015.