

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Febbraio 2004

numero 2

APPUNTI DI TERAPIA

La prevenzione dell'epatite A con il vaccino contro l'HAV

G. Bartolozzi

*Prevention of hepatitis A with the HAV vaccine***Key words:** Hepatitis A, HAV vaccine, Immunoglobulins, Post-exposure prophylaxis, Pediatric immunization, Epidemiology

Gli umani sono l'ospite principale del virus dell'epatite A (HAV). Il virus si moltiplica nel fegato e viene eliminato con la bile, per cui è presente in grande quantità nelle feci da 1 a 3 settimane prima dell'inizio della malattia e continua ad essere emesso con le feci per una settimana o più dopo l'inizio dell'ittero. La malattia è trasmessa per via oro-fecale per l'ingestione di cibi o di acqua contaminati (**Graig AS, Schaffner W – Prevention of Hepatitis A with the hepatitis A vaccine – N Engl J Med 2004, 350:476-81**).

Più del 75% dei soggetti adulti con l'infezione presenta dei sintomi, mentre il 70% delle infezioni dei bambini in età inferiore ai 6 anni sono asintomatici. Queste constatazioni epidemiologico-cliniche sono alla base della diffusione nascosta del virus: il bambino dei primi anni può in effetti essere considerato l'"untore" dell'epatite A, perché il virus diffonde facilmente da bambini asintomatici agli altri bambini della stessa età e agli adulti. È importante ricordare che il virus può essere trasmesso con le feci già qualche settimana prima della comparsa della malattia, cioè dell'ittero. È per questo che in un gran numero di casi l'origine della malattia rimane sconosciuta.

Dopo un periodo medio di 28 giorni (da 15 a 50) la malattia inizia con nausea, dolori addominali, febbre, stanchezza, urine scure: alla fine compare l'ittero, che porta al sospetto diagnostico. Sebbene la maggior parte dei pazienti guarisca completamente e senza complicazioni o esiti, esistono situazioni di una certa gravità, ben conosciute: coagulopatia, encefalopatia, insufficienza renale, durata elevata della malattia e occasionali ricadute. Il 13% dei pazienti richiede l'ospedalizzazione, in generale adulti in età superiore ai 45 anni. L'epatite A è una forte componente della epatite fulminante.

In Italia, a parte le fiammate epidemiche (Caserta, Puglia) i casi di epatite A sono stati 1494 nel 2000, 1.937 nel 2001, 1705 nel 2002, con forti differenze fra una regione e l'altra.

Per prevenire questa malattia abbiamo due preparati:

- il vaccino contro l'epatite A

- le immunoglobuline standard

IL VACCINO CONTRO L'EPATITE A

Da diversi anni sono in commercio in Italia due vaccini contro l'epatite A:

Havrix 1440 UE adulto. Entrato in commercio nel 1996 - GlaxoSmithKline Havrix 720 UE pediatrico. Entrato in commercio nel 1997

Vaqta 50 U/1 mL adulti. Entrato in commercio nel 1999 - Aventis Pasteur MSD Vaqta 25 U/1 mL bambini. Entrato in commercio nel 1999

Ambedue sono fortemente immunogeni, per cui già un mese dopo la prima dose di vaccino si ritrovano anticorpi neutralizzanti in più del 94% dei vaccinati. Tutti rispondono positivamente alla seconda dose, dopo 6 mesi. In due grandi prove di efficacia (una in Tailandia e una in una comunità religiosa di New York) hanno dimostrato che il vaccino che la percentuale di efficacia va dal 94 al 100%. Il vaccino è meno immunogeno in pazienti con malattia cronica del fegato (93%), in soggetti immunocompromessi (88%) e nei trapiantati (23%). Anche nei vecchi l'immunogenicità è più bassa (65%).

Mentre negli USA ambedue i vaccini non sono approvati per l'uso in soggetti al di sotto dei due anni per timore che la loro azione sia neutralizzata dagli anticorpi passivi di origine materna, in Italia uno dei due vaccini (Havrix della GlaxoSmithKline) può essere usato anche in soggetti di più di 5 mesi di età. Da mettere in evidenza a questo proposito che bambini vaccinati a 2, 4 e 6 mesi manifestano una reazione anamnestic, sia pur più bassa, quando siano rivaccinati a molti anni di età (Fiore AE et al., 2003).

La dose per bambini è utilizzabile fino a 16 (Havrix) e a 17 anni (Vaqta).

Il vaccino è d'altra parte assolutamente sicuro. Su 65 milioni di dosi non sono mai stati rilevati eventi avversi gravi, attribuibili con certezza al vaccino.

Ambedue i vaccini sono stati posti in classe C per le donne in stato di gravidanza: solo nelle donne a rischio per epatite A (per esempio per un viaggio in aree fortemente a rischio) il vaccino può essere usato se c'è una precisa indicazione: per queste donne le immunoglobuline sono una ragionevole alternativa.

Ambedue i vaccini (Havrix e Vaqta) vengono usati secondo uno schema a due dosi, a una distanza di 6-18 mesi. Se la seconda dose viene fatta ancora più tardi, non c'è mai l'indicazione a riprendere la vaccinazione da capo.

Vaccino ed età	Dose	Volume in mL	Schedula
Havrix 6 mesi-16 anni > 16 anni	720 U. ELISA 1.440 U ELISA	0,5 l	2 dosi (dopo 6-12 mesi) 2 dosi (dopo 6-12 mesi)
Vaqta 2-17 anni 18 anni e più	25 U 50 U	0,5 l	2 dosi (dopo 6-12 mesi) 2 dosi (dopo 6-12 mesi)
Immunoglobuline		0,02/kg	1 dose

Ambedue i vaccini sono in commercio in una formulazione pediatrica (fino a 16-18 anni) e in una formulazione per adulti (> 16-17 anni). La vaccinazione viene eseguita per via intramuscolare nel deltoide, anche insieme alla somministrazione di altri vaccini. Essi possono essere dati anche insieme alla immunoglobuline, in differenti aree del corpo, nel caso in cui venga richiesta una protezione immediata. I due tipi di vaccino sono intercambiabili.

È in commercio anche una preparazione di vaccino epatite A + B (vedi Appunti di Terapia del fascicolo di gennaio di M&B elettronico).

Una strategia, seguita da molti Paesi, è quella di vaccinazione i soggetti a rischio dall'età di 6 mesi o di due anni, a seconda del vaccino usato. Questa strategia ha solo un effetto marginale, perché la maggior parte delle persone che prendono l'epatite A non appartengono alle categorie a rischio.

In Italia di recente è uscita una pubblicazione, scritta secondo i criteri EBM, a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, alla cui stesura hanno partecipato fra gli altri la Profssa. Elisabetta Franco di Roma, il Prof. Alessandro Zanetti di Milano e il dottr. Alfonso Mele di Roma (ISS Documento 3, L'uso del vaccino antiepatite A in Italia, maggio 2002).

Un'altra strategia è quella di vaccinare la comunità in occasione di una fiammata epidemica. Nelle aree nelle quali le fiammate epidemiche si verificano di frequente e nelle quali esiste sempre un certo grado di endemia, è giustificato il ricorso alla vaccinazione routinaria dell'infanzia, perché i bambini sono oggi considerati come i principali diffusori del virus. È questa la situazione attualmente presente in Puglia, dove è stata inserita nel calendario delle vaccinazioni, come "vaccinazione fortemente raccomandata per tutti i nuovi nati, in età superiore ai 5 mesi.

Categorie a rischio	Commento
Viaggiatori	La vaccinazione è consigliata per i soggetti che da zone di bassa endemia si recano in aree a vasta circolazione del virus dell'epatite A. La mappa delle aree a rischio si trova sul seguente sito: http://www.who.int/emc.documents/hepatitis/whocdscredc20007c.html
Militari	La vaccinazione è consigliata per i militari che si rechino in aree ad elevata endemia . Non esistono prove che la vita militare sia un fattore di rischio.
Personale sanitario	La vaccinazione non è prevista
Addetti allo smaltimento dei rifiuti	La segnalazione di focolai epidemici tra gli addetti allo smaltimento dei rifiuti e il riscontro di una sieroprevalenza aumentata in tale categoria di soggetti suggeriscono un maggior rischio, per cui la vaccinazione è consigliata .
Alimentaristi	Non esistono dati a conferma di un rischio maggiore di infezione per gli adulti addetti alla preparazione dei cibi. La vaccinazione non è consigliata .
Personale degli asili nido	Non esistono studi che dimostrino che complessivamente esiste un rischio aumentato da parte del personale che lavora negli asili nido. La vaccinazione non è consigliata .
Soggetti istituzionalizzati con handicap mentale	Esistono studi che riportano un rischio maggiore di epatite A nei soggetti istituzionalizzati. L'indicazione alla vaccinazione può essere data a livello locale sulla base della valutazione della capacità della struttura di mantenere adeguati standard di norme igieniche .
Polistrasfusi	Gli studi non documentano un eccesso di rischio di epatite A associato alle trasfusioni. La vaccinazione non è consigliata .
Emofiliaci	È stata documentata la trasmissione dell'HAV in seguito alla somministrazione di fattori della coagulazione (VIII/IX). Viene consigliata la vaccinazione per tutti i casi nei quali non sia possibile garantire l'esclusiva applicazione di prodotti derivati da ricombinazione genica .

Tossicodipendenti	Sono stati rilevati focolai epidemici e positività degli studi di prevalenza fra i soggetti che fanno uso di sostanze stupefacenti. La vaccinazione è consigliata, insieme a quella contro l'epatite B.
Omosessuali	Uno studio condotto in Italia non documenta un maggior rischio di epatite A. La vaccinazione non è consigliata.
Detenuti	Nelle carceri esistono numerosi fattori di rischio. La vaccinazione è consigliata.
Soggetti HIV positivi	La vaccinazione non è consigliata.
Epatopatici cronici	La vaccinazione è consigliata per i soggetti con malattia cronica in stadio avanzato (comprese le malattie del metabolismo) e cirrotici, previo screening sierologico.
Bambini extracomunitari, che frequentano comunità chiuse per l'infanzia, che si rechino nei loro Paesi di origine, ad alta endemia.	La comparsa di epidemie in comunità chiuse infantili, al ritorno di un componente extracomunitario che si è recato presso il suo Paese di origine ad alta endemia per epatite A, ha consigliato di suggerire ai genitori di vaccinare il bambino prima di recarsi al proprio Paese . Diversi comuni hanno adottato provvedimenti del genere.

La vaccinazione è indicata nelle epidemie in comunità chiusa e in comunità aperta.

Per le comunità chiuse (asili nido e scuole materne) il contatto è frequente e intimo per cui il rischio è elevato. Viene consigliato di vaccinare i familiari conviventi, compagni di classe, insegnanti e personale direttamente a contatto dopo segnalazione del primo caso. Per i ragazzi più grandi (> 11 anni) la vaccinazione è suggerita quando vi sia la prova di trasmissione secondaria all'interno della comunità: deve cioè verificarsi un nuovo caso secondario dopo 15 giorni dall'inizio dei sintomi nel caso indice.

Per le comunità aperte di piccole dimensioni (< 5.000 abitanti) viene consigliata la vaccinazione a coorti di età maggiormente suscettibili: bambini e adolescenti. Per le comunità aperte di grandi dimensioni in cui si verificano epidemie periodiche a distanza di anni (Puglia) è consigliabile prevedere una vaccinazione per i nuovi nati.

IMMUNOGLOBULINE PER L'IMMUNOPROFILASSI PASSIVA

La somministrazione di una dose di 0,02 mL/kg per via intramuscolare nelle due settimane dopo l'esposizione previene la malattia nell'85% delle persone. Questa metodica rappresenta un'efficace modalità di prevenzione fra i membri della famiglia e per i contatti stretti con pazienti ammalatisi di recente. Di recente è stata osservata una differenza nell'efficacia profilattica di diversi lotti di Ig: infatti sono stati dimostrati lotti con titoli anticorpali più bassi, che rendono meno efficace in generale la profilassi passiva.

Per i viaggiatori la vaccinazione ha soppiantato la somministrazione di immunoglobuline.

VACCINAZIONE VERSUS IMMUNOGLOBULINE NELLA PREVENZIONE

Una pubblicazione relativamente recente a opera di autori italiani (Sagliocca I et al., 1999) ha dimostrato che il vaccino contro l'epatite A è utilissimo nella profilassi postesposizione, quando somministrato entro 8 giorni dall'inizio dei sintomi del caso indice: l'efficacia è dell'82% con limiti di confidenza piuttosto ampi (23-96%). Lo studio ha avuto numerose conferme, ma la letteratura USA non lo ha accettato definendolo piccolo e privo di un confronto diretto con le immunoglobuline.

Tenendo conto della brevità di durata della profilassi passiva con Ig e della tendenza alla diminuzione del titolo anticorpale delle Ig, l'intervento con il vaccino entro 8 giorni è da considerare preferibile all'uso delle Ig.