



VACCINAZIONE CONTRO IL VIRUS TICK-BORNE ENCEPHALITIS (TBE)
NELLA REGIONE DEL VENETO

DIREZIONE PREVENZIONE, SICUREZZA ALIMENTARE, VETERINARIA
UNITA' ORGANIZZATIVA PREVENZIONE E SANITA' PUBBLICA



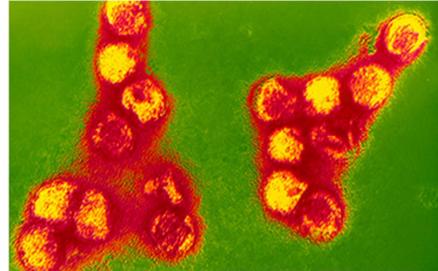
Sommario

Cenni clinici 3
Epidemiologia 3
Vettori e serbatoi 4
Modalità di trasmissione 7
Vaccinazione 7
Sorveglianza 7
Indicazioni Italiane e Internazionali 8
Casi di TBE nella Regione del Veneto 9
Offerta vaccinale nella Regione del Veneto 13



Cenni Clinici

Il virus Tick Borne Encephalitis (TBE) è un arbovirus appartenente al genere *Flavivirus*, di cui esistono 3 sottotipi: europeo, orientale (encefalite di primavera-estate) e siberiano. E' generalmente trasmesso all'uomo dal morso di zecca e, talvolta, tramite latte e latticini non pastorizzati. Il virus può causare una patologia virale acuta il cui decorso può evolvere in meningoencefalite con importanti sequele neurologiche.



Quando l'infezione non risulta asintomatica, un terzo dei soggetti manifesta meningoencefalite che ha un decorso tipicamente bifasico, dopo un periodo di incubazione medio di circa 14 giorni.

Nella prima fase viremica insorgono sintomi aspecifici quali febbre, affaticamento, mialgie e nausea. Dopo un intervallo asintomatico di circa una settimana (da 1 a 33 giorni), nel 20-30% dei casi ricompare febbre (seconda fase), associata talvolta a un interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) con lo sviluppo di meningite, meningoencefalite (a liquor limpido), radicolite, radicolomielite e insorgenza di paralisi flaccida che ricorda quella della poliomielite. Quando vi è l'interessamento del SNC, l'infezione si complica con sequele neurologiche che possono persistere a lungo o permanentemente e riguardano fino al 30% dei casi. Le paralisi ascendenti bulbari evolvono, nell'1-2% dei casi, in esito infausto per deficit motori ed insufficienza respiratoria. Dei 3 sottotipi di virus della TBE, quello orientale e, in misura minore, quello siberiano causano sequele permanenti e morte in una percentuale maggiore di casi. Il decorso è più lieve in età pediatrica-giovanile e diventa più severo con il progredire dell'età. Infatti nei bambini, generalmente, la seconda fase è caratterizzata da una meningite, mentre negli adulti di oltre 40 anni d'età vi è un maggior rischio di sviluppare encefalite, con mortalità più elevata e sequele a lungo termine specie nelle persone di oltre 60 anni di età. Il rischio di infezione da virus TBE è sottostimato, in particolare nei bambini, nei quali i sintomi sono frequentemente aspecifici.

Epidemiologia

Gli ultimi dati pubblicati dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) indicano che le aree endemiche sono in via di espansione, includendo aree ad altitudine diverse. Inoltre, con l'aumento della mobilità e dei viaggi, l'infezione può diffondersi più facilmente. I dati relativi al 2016, pubblicati nel report dell'ECDC del 2018, mostrano che i Paesi che riportano il maggior numero di casi di encefalite da zecche comprendono: Lituania, Repubblica Ceca, Germania, Svezia, Polonia, Slovacchia, Austria, Lettonia, Slovenia, Estonia, Finlandia e Italia. Nel 2016 sono stati segnalati in totale 2.876 casi di TBE, di cui 2.674 confermati. Si sono verificati 11 decessi. La fascia di età maggiormente colpita è quella tra i 45 e i 64 anni di età e riguarda prevalentemente i soggetti di sesso maschile.

Nelle aree endemiche sono considerate a maggior rischio di contrarre l'infezione attraverso la puntura delle zecche le persone che conducono attività all'esterno, per motivi ricreativi o occupazionali (cacciatori, campeggiatori, persone che si dedicano alla raccolta di funghi e altri prodotti del sottobosco, forestali, allevatori, forze dell'ordine).



In Italia l'infezione è stata identificata per la prima volta nel 1978 in Toscana., in seguito l'infezione è ricomparsa nel 1994 in provincia di Belluno, diffondendosi poi maggiormente in alcune regioni quali Veneto, Friuli Venezia-Giulia, Trentino Alto Adige. La maggior parte dei casi si verifica fra aprile e ottobre, con un picco nei mesi di giugno e luglio, nondimeno sono stati riscontrati casi anche nei mesi di dicembre e gennaio, sebbene in numero inferiore.

In totale nel periodo 2000-2016 in Italia sono stati segnalati 456 casi di TBE confermati in laboratorio. Il 70% dei casi è rappresentato da maschi con una età mediana di 55 anni (39-89). Le informazioni sulla sintomatologia erano disponibili per 356 soggetti: il 79,2% presentava sintomi simil-influenzali, il 71% sintomi neurologici, il 38% sintomi dell'apparato digerente, il 30% sintomi sistemici. Inoltre, nel 37% dei casi il quadro clinico si è complicato con una encefalite, nel 29% con una meningoencefalite (29,3%), e nel 9% con una meningite asettica.

Vettori e serbatoi



Figura 1. *I. ricinus* male dorsal view



Figura 2. *I. persulcatus* male dorsal view



Figura 3. *D. marginatus* female dorsal view

Le zecche, in particolar modo *Ixodes ricinus* e *Ixodes persulcatus* (quest'ultima attualmente presente in Europa nord-orientale, non in Italia) sono sia vettori che serbatoi. Anche le zecche del genere *Dermacentor* ed *Haemaphysalis* possono trasmettere l'infezione.

Le zecche vivono in habitat forestali, soprattutto nei boschi decidui, nel sottobosco, nelle radure e nelle zone di transizione tra foresta e prati, ed attendono sull'erba e o sui cespugli e si trasferiscono all'ospite (mammiferi selvatici o domestici) quando questi gli passa accanto. La zecca necessita infatti di pasti di sangue per completare il ciclo produttivo (ematofaga). Quando una zecca è infetta, può trasmettere il virus durante tutta la vita (soprattutto negli stadi di ninfa e adulto). L'attività delle zecche e il loro ciclo biologico è correlato a fattori ambientali (temperatura, umidità del suolo e umidità relativa): estati umide e autunni temperati favoriscono la densità della

popolazione di zecche. Il virus trasmesso dalle zecche infetta diversi animali, selvatici o domestici, fra cui roditori, caprioli, ovini, caprini, che contribuiscono al mantenimento del ciclo di trasmissione dell'infezione. Il sottotipo Europeo è trasmesso principalmente da *Ixodes ricinus*, mentre il sottotipo Siberiano e dell'Estremo Oriente è trasmesso principalmente da *Ixodes persulcatus*. La proporzione di zecche infettate dal virus varia considerevolmente a seconda della stagione e del luogo: nelle aree endemiche dell'Austria e della Germania meridionale sono risultate portatrici del virus 1-3% delle zecche, mentre in zone della Lituania, Federazione Russa e Svizzera fortemente affette, la prevalenza dell'infezione nelle zecche può addirittura raggiungere occasionalmente il 10-30%. Tuttavia, l'incidenza della patologia tra gli abitanti di un'area è soggetta ad una estrema variabilità di fattori e non è direttamente correlata con la presenza del virus nella popolazione di zecche.



I cani sono considerati altamente suscettibili all'infezione da virus della TBE, anche se le manifestazioni cliniche sono rare. Tuttavia, quando si manifestano, le forme cliniche possono essere gravi e spesso fatali. La sieropositività in un cane indica che anche il proprietario molto probabilmente è stato esposto al rischio di infezione.

Gli uccelli, molto probabilmente, contribuiscono a trasportare passivamente le zecche infette anche a notevole distanza, durante le loro migrazioni.

La zecca *Ixodes ricinus* è la più diffusa in Europa e trasmette diversi agenti virali e batterici di grande importanza medica e veterinaria, tra i quali il virus della TBE. L'habitat di *I. ricinus* si è notevolmente ampliato negli ultimi decenni: recentemente, la specie è presente in aree più settentrionali dell'Europa e a quote più elevate rispetto a qualche decennio fa.

In molti paesi europei, per effetto del cambiamento dell'uso del suolo (spazi verdi nelle città) e della gestione della fauna selvatica, le zecche sono presenti anche in siti urbani e peri-urbani.

La zecca *I. ricinus* di solito è attiva da marzo a ottobre se l'umidità relativa è superiore all'80% ed in presenza di temperature tra 7°C e 25 °C. Questa zecca può parassitare molte specie di animali selvatici e domestici, che contribuiscono al mantenimento del ciclo di trasmissione dell'infezione da virus della TBE. Nelle fig. 4, 5, 6 e 7 sono riportate le mappe che illustrano la presenza dei diversi tipi di zecche nei Paesi Europei.

Figura 4

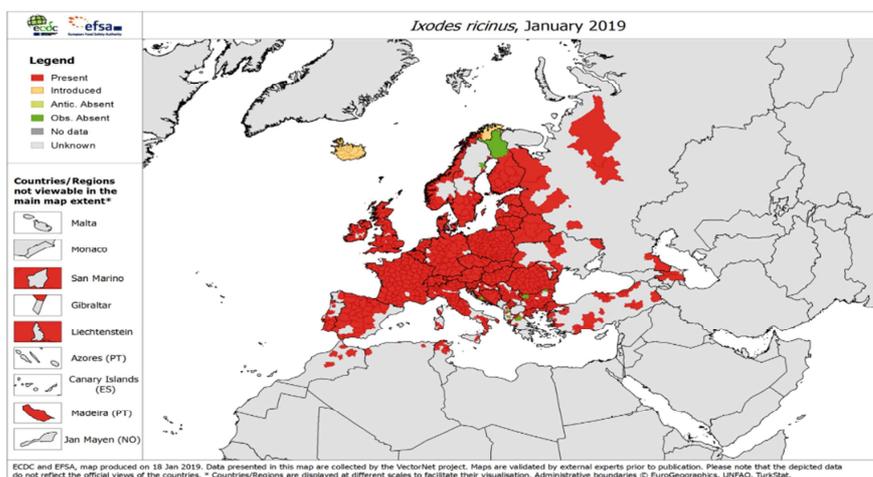


Figura 5

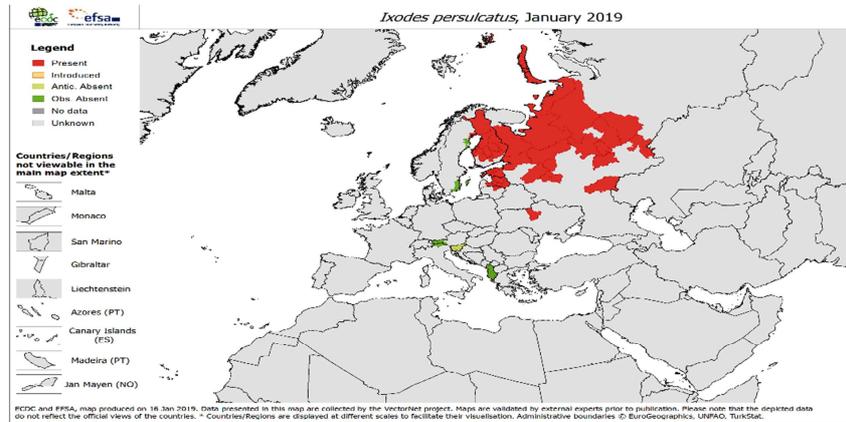


Figura 6

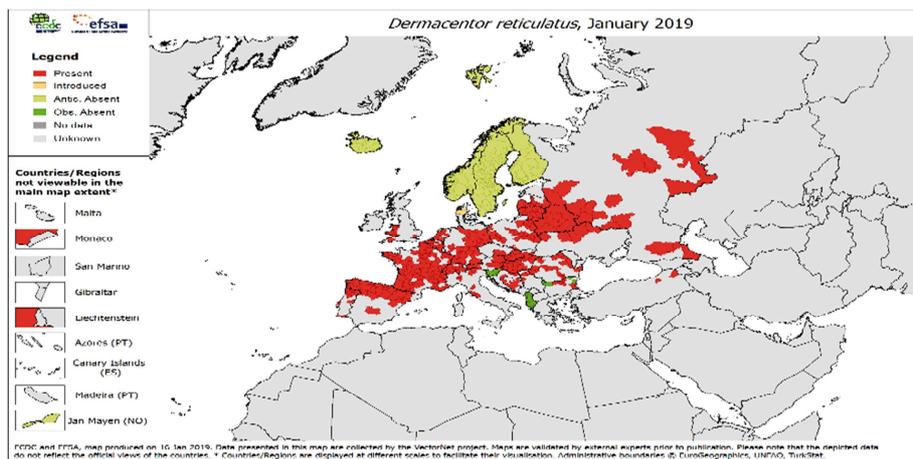
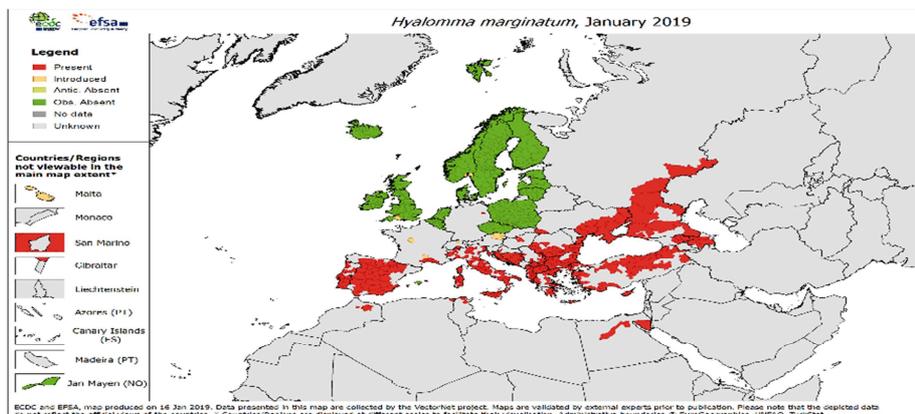


Figura 7



Modalità di trasmissione

Il virus della TBE è generalmente trasmesso attraverso la puntura di zecche infette, tuttavia le persone possono infettarsi anche tramite il consumo di latte e prodotti a base di latte contaminato non pastorizzato.

Questo virus non si trasmette direttamente da persona a persona, ad esclusione della trasmissione verticale dalla madre al feto. Sono inoltre stati segnalati casi di trasmissione accidentale in laboratorio da puntura di aghi infetti o associata ad aerosol.

Vaccinazione

Per la prevenzione della TBE è disponibile un vaccino che conferisce un'elevata immunizzazione crociata anche verso sottotipi non inclusi nel vaccino. Il vaccino è costituito da virus TBE interi purificati e inattivati (ceppo Neudorfl). Il ciclo vaccinale di base è costituito da tre dosi da somministrare per via intramuscolare, ad un intervallo di 1-3 mesi tra le prime due dosi e di 9-12 mesi tra la seconda e la terza.

In caso di necessità di protezione rapida, può essere utilizzato il calendario accelerato con la somministrazione della seconda dose a distanza di due settimane dalla prima.

La protezione conferita dal ciclo vaccinale di base è di circa tre anni. Sono previsti successivi richiami ogni 3-5 anni.

Il prodotto in commercio è disponibile nella formulazione pediatrica, per i bambini di età compresa tra 1 e 15 anni e nella formulazione adulti indicata a partire dai 16 anni di età.

Non è indicata la vaccinazione nel post-esposizione.

Sorveglianza

In base a quanto stabilito dal decreto Ministeriale 15 dicembre 1990, i casi infezione da virus TBE con interessamento neurologico e quadri di meningite ed encefalite, in quanto classificabili come "meningite ed encefalite acuta virale" sono classificate in classe II: Malattie rilevanti perché ad elevata frequenza e/o passibili di interventi di controllo. La segnalazione all'Azienda Ulss, territorialmente competente, viene effettuata da parte del medico entro 24 ore dalla diagnosi. Negli altri casi la notifica avviene secondo le modalità della classe V del DM 15/12/1990. La segnalazione, a cura della ASL, andrà inviata alla Regione e al Ministero della Salute, mediante il sistema informatico delle malattie infettive.

Il Ministero della Salute nel 2017 ha emanato per la prima volta a livello nazionale un "Piano di sorveglianza e risposta all'encefalite virale da zecche"¹. Il piano è stato aggiornato con la Circolare dell'8 giugno 2018² ed è tutt'ora in vigore e prevede uno specifico flusso di notifica che si aggiunge a quello già previsto con DM 15/12/1990 e comprende oltre



l'encefalite da TBE anche il Virus Toscana, il virus Crimea-Congo Hemorrhagic Fever, il virus dell'Encefalite Giapponese, il virus Rift Valley Fever ed Hantavirus.^{1,2}

Con Circolare del 27.02.2019³ il Ministero della Salute ha prorogato anche per il 2019 il Piano Nazionale di sorveglianza e risposta alle arbovirosi trasmesse da zanzare invasive (*Aedes* sp.) con particolare riferimento ai virus Chikungunya, Dengue e Zika – 2018 e Piano Nazionale di sorveglianza e risposta all'encefalite virale da zecche e altre arbovirosi e hantavirus non sottoposti a specifici piani di sorveglianza e risposta - 2018, modificando il periodo in cui dovrà essere potenziato il sistema di sorveglianza dal: 1 giugno – 31 ottobre al: 1 maggio – 30 novembre.

Indicazioni italiane e internazionali

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 raccomanda la vaccinazione anti-meningoencefalite da zecche per i soggetti professionalmente esposti, in particolare lavoratori in aree endemiche e in zone rurali e boschive e per la popolazione residente in determinate aree rurali a rischio (stabilite valutando la situazione epidemiologica). La vaccinazione è inoltre raccomandata per i viaggiatori ad alto rischio (che vivono o soggiornano in aree rurali o forestali fino ad altitudini di circa 1400 metri quali contadini, escursionisti, campeggiatori...) che si recano in aree endemiche. Attualmente i paesi considerati a maggior rischio, in base all'incidenza di casi clinici, sono gli Stati Baltici, la Slovenia e la Russia.

Raccomandazioni World Health Organization (WHO)

L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel suo *Position paper* sul vaccino contro la TBE pubblicato nel 2011 raccomanda la vaccinazione nelle zone dove la patologia è ad alta endemia (incidenza media di casi clinici ≥ 5 per 100.000 abitanti per anno) offerta a tutte le età, inclusi i bambini. Sottolinea inoltre che poiché la patologia è particolarmente severa negli individui di età superiore ai 50-60 anni, questo gruppo costituisce un'importante target per l'offerta vaccinale.

Dove l'incidenza è moderata o bassa (media annuale in un periodo di 5 anni inferiore ai 5 casi per 100.000 abitanti) o è limitata a determinati siti geografici o a specifiche attività all'aperto, la vaccinazione dovrebbe riguardare persone delle coorti maggiormente interessate.

¹ Circolare n. 0023600 del 31.07.2017 – Ministero della Salute "Piano di sorveglianza e risposta all'encefalite virale da zecche e altre arbovirosi e hantavirus non sottoposti a specifici piani di sorveglianza e risposta – Anno 2017"

² Circolare n. 0017500 del 08.06.2018 – Ministero della Salute "Piano Nazionale di sorveglianza e risposta all'encefalite virale da zecche e altre arbovirosi e hantavirus non sottoposti a specifici piani di sorveglianza e risposta – 2018"

³ Circolare n. 6036 del 27.02.2019 - Ministero della Salute "Proroga anche per il 2019 il Piano Nazionale di sorveglianza e risposta all'encefalite virale da zecche e altre arbovirosi e hantavirus non sottoposti a specifici piani di sorveglianza e risposta - 2018".



European Center for Disease Control and Prevention (ECDC)

Il Centro Europeo di controllo e prevenzione delle malattie non ha emanato una raccomandazione specifica sebbene nelle pubblicazioni e nel materiale di comunicazione dedicato alle infezioni trasmesse da zecche riporti la vaccinazione come strumento efficace di prevenzione nelle zone ad alta endemia.

European Academy of Neurology

La vaccinazione è raccomandata dall'Accademia Europea di Neurologia in tutti i gruppi di età inclusi i bambini di età superiore a un anno, in tutte le aree ad alta endemia (≥ 5 per 100.000 abitanti per anno) e per gli individui a rischio nelle aree a minore incidenza. I viaggiatori in zone endemiche dovrebbero essere vaccinati se il loro soggiorno include un'importante quota di attività all'aperto (Livello A).

Casi di TBE nella Regione del Veneto

Nella Regione del Veneto attualmente la vaccinazione è offerta gratuitamente a specifiche categorie a rischio di esposizione, mentre per le altre persone è somministrata in copayment come previsto dal tariffario regionale di cui alla DGR n. 2714 del 29.12.2014.

Il flusso di notifica istituito ai sensi del DM 15/12/1990 ha registrato 267 casi di TBE nel periodo 2006-2018. Di questi 266 erano relativi a pazienti residenti in Veneto ed un caso era residente fuori regione. Circa due terzi dei casi si sono verificati nella provincia di Belluno (153), seguiti dalle province di Treviso (61), Vicenza (39), Venezia (5), Verona (4), Padova (3), Rovigo (1). Analizzando il trend temporale, le notifiche hanno registrato un picco nel 2018 (38 casi) ed un minimo nel 2014 (10 casi) (Tab. 1).

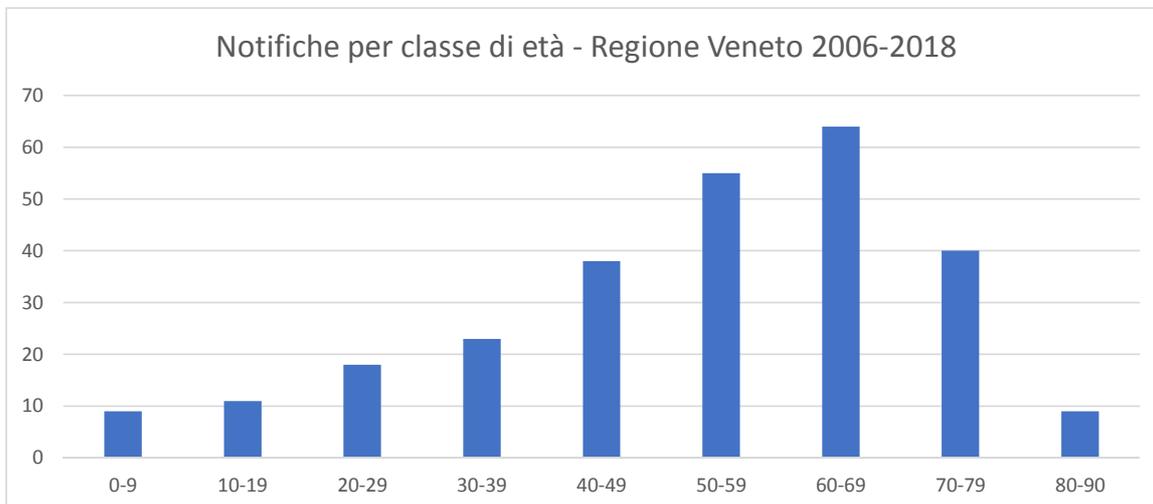
Tab. 1. Numero di segnalazioni per provincia (Regione Veneto anni 2006-2018)

Provincia	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
Belluno	15	9	15	20	16	14	9	10	8	4	8	11	14	153
Padova				1	1	1								3
Rovigo										1				1
Treviso	8	6	5	7	1	9	3	5		3	4	1	9	61
Venezia	2		1								1		1	5
Verona										1			3	4
Vicenza			2	2	2	3	4	3	2	1	3	6	11	39
Totale	25	15	23	30	20	27	16	18	10	10	16	18	38	266



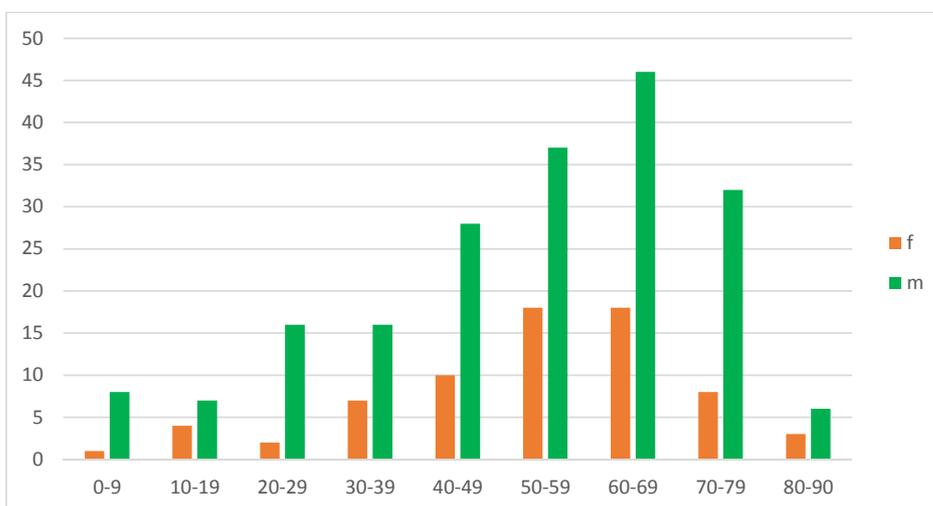
Le classi di età maggiormente interessate sono quelle oltre i 40 anni, con un picco massimo tra 60-69 anni (Fig. 8).

Figura 8. Notifiche suddivise per classe d'età nella popolazione generale - Anni 2006-2018.



I maschi risultano maggiormente colpiti da TBE (196 casi) rispetto alle femmine (71 casi) con un rapporto F:M 1:2,76. Il rapporto F:M rimane costantemente sfavorevole al genere maschile anche considerando le diverse classi di età con due picchi massimi nelle classi 0-9 e 20-29 (1:8) (Fig. 9).

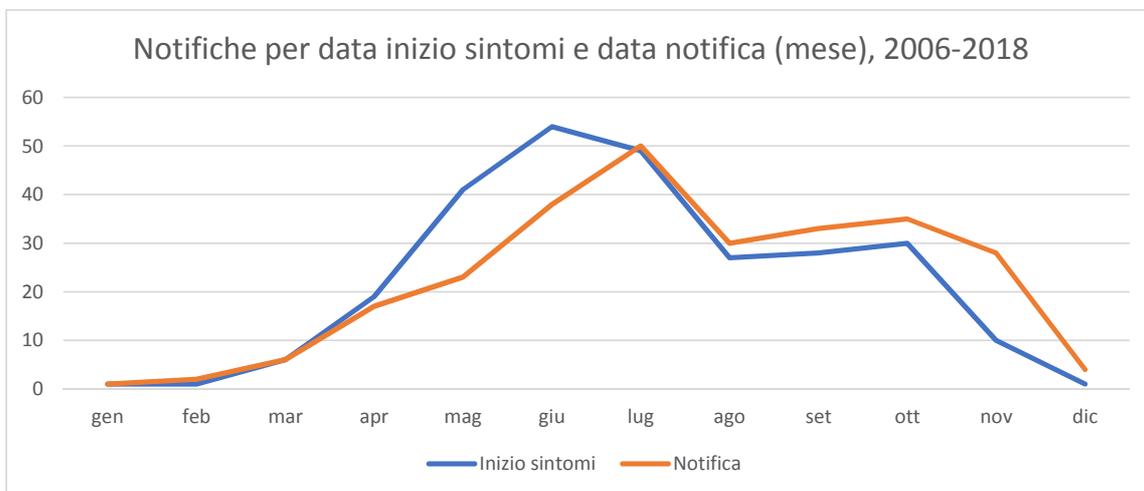
Figura 9. Notifiche divise per classe d'età e per genere -Anni 2006-2018.



A partire dal mese di aprile vi è un progressivo aumento dei soggetti con sintomi causati dalla TBE e queste segnalazioni raggiungono il picco nel mese di giugno (Figura 10). È inoltre possibile osservare come vi sia un ritardo fisiologico tra la data dell'inizio dei sintomi e l'inserimento della segnalazione nel sistema di notifica.



Figura 10. Notifiche per inizio sintomi e mese di notifica - Anni 2006-2018.



Nella Tab. 2 è riportata l'incidenza annua per azienda Ulss, da cui si evince che l'Azienda Ulss 1 nel periodo 2007 - 2017 ha registrato un'incidenza media pari a 5,89 casi per 100.000 abitanti, corrispondenti, secondo l'OMS, ad una zona ad alta endemia.

Tabella 2. Tasso d'incidenza media di casi di TBE per azienda ULSS – Anni 2006-2017.

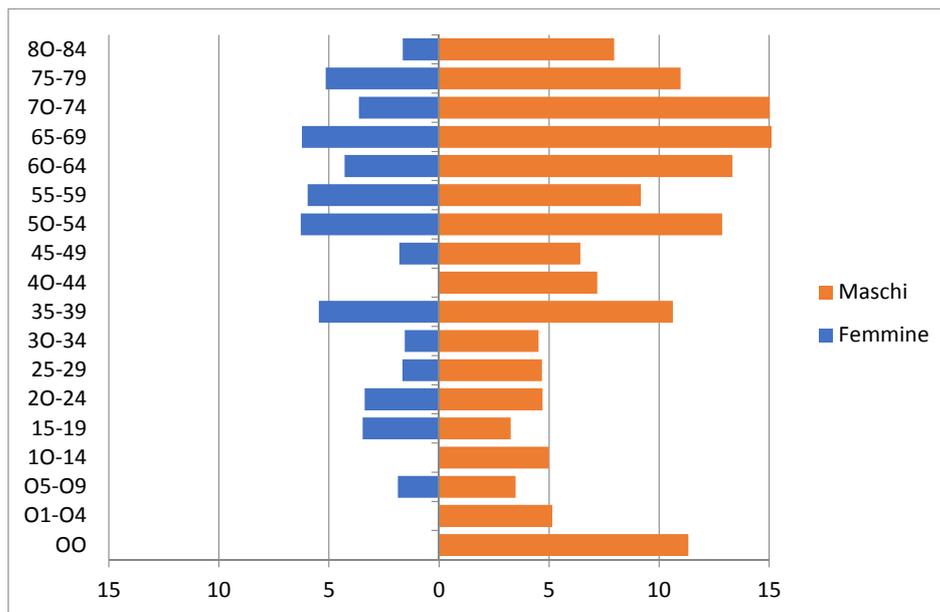
ULSS	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Incidenza media annua (2007-2017) N casi/100.000
1 Dolomiti	7,02	4,68	8,43	10,30	7,96	7,02	4,21	5,15	3,75	2,81	3,75	5,62	5,89
2 Marca Trevigiana	0,92	0,58	0,46	0,58	0,12	1,04	0,35	0,35	0,00	0,23	0,46	0,00	0,42
3 Serenissima	0,32	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,00	0,04
4 Veneto Orientale	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Polesana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40	0,00	0,00	0,03
6 Euganea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
7 Pedemontana	0,00	0,00	0,00	0,55	0,00	0,28	0,28	0,55	0,55	0,28	1,11	1,11	0,39
8 Berica	0,00	0,00	0,20	0,00	0,20	0,20	0,61	0,20	0,00	0,00	0,00	0,41	0,15
9 Scaligera	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,02



Incidenza media per classe di età Azienda ULSS 1 Dolomiti.

Analizzando i dati dell'Azienda ULSS 1 Dolomiti si rileva un numero di segnalazioni, per classe d'età che rispecchia la distribuzione evidenziata a livello regionale, eccezion fatta per un valore elevato nella fascia di età inferiore ad un anno (1 caso in un bambino di 43 giorni di vita) (Fig. 11).

Figura 11. Notifiche suddivise per classe d'età e per genere nella ULSS 1 Dolomiti – Anni 2006-2018.



Flusso delle dimissioni ospedaliere (SDO) – Anni 2006-2016

Di seguito sono riportati i tassi di ospedalizzazione (Hospitalization Rates - HR) per 100.000 abitanti per comune e azienda ULSS, relativi al periodo 2006-2016 con tasso di ospedalizzazione superiore ai 5 casi per 100.000 abitanti per anno (comuni ad alta endemia) (Tab. 3).

Tabella 3. Tasso di ospedalizzazione per 100 000 abitanti di soggetti affetti da TBE suddiviso per comune e per azienda per ULSS, Anni 2006-2016.

Comune*	ULSS	Annual HR per 100.000
Ospitale di Cadore	n. 1 Dolomiti	32,35
San Vito di Cadore	n. 1 Dolomiti	24,37
Limana	n. 1 Dolomiti	23,86
Chies d'Alpago	n. 1 Dolomiti	13,69
Lozzo di Cadore	n. 1 Dolomiti	13,62



Tambre	n. 1 Dolomiti	13,31
Revine Lago	n. 1 Dolomiti	12,61
Calalzo di Cadore	n. 1 Dolomiti	9,09
Domegge di Cadore	n. 1 Dolomiti	7,60
Trichiana	n. 1 Dolomiti	7,54
Follina	n. 2 Marca trevigiana	7,15
Cison di Valmarino	n. 2 Marca trevigiana	6,91
San Zeno di Montagna	n. 9 Scaligera	6,61
Belluno	n. 1 Dolomiti	6,36
Miane	n. 2 Marca trevigiana	5,54
Ponte nelle Alpi	n. 1 Dolomiti	5,51
Auronzo di Cadore	n. 1 Dolomiti	5,51
Sedico	n. 1 Dolomiti	5,39

Offerta vaccinale nella Regione del Veneto.

Sulla base della definizione dell'endemia nella zona considerata (alta endemia \geq 5 casi/100.000 abitanti/anno) si procede pertanto con la seguente offerta vaccinale:

a) Offerta gratuita a:

- tutta la popolazione residente dell'Azienda ULSS 1 Dolomiti (Provincia di Belluno), su richiesta;
- soggetti appartenenti ad alcune categorie a rischio, quali volontari del soccorso alpino, di tutto il territorio regionale.

b) Offerta del vaccino, con costo agevolato pari ad euro 25,00 a dose, per i residenti delle zone a moderata e bassa endemia delle altre ULSS del Veneto.

c) Offerta del vaccino, con costo agevolato pari ad euro 25,00 a dose, per le categorie a rischio occupazionale, delle zone a moderata e bassa endemia (con costo a carico del datore di lavoro).

