

Indice

Premessa	7
Sintesi	8
Ringraziamenti	13
Introduzione	14
Obiettivi dello studio	16
Obiettivi primari	16
Obiettivi secondari	16
Disegno dell'indagine	17
Suddivisione geografica dell'area in studio	18
Descrizione della popolazione studiata	20
Luogo di residenza dei partecipanti allo studio	20
Distribuzione per età e sesso dei partecipanti allo studio	22
Attività lavorative dei partecipanti allo studio	22
Attività di tempo libero dei partecipanti allo studio	23
Comportamento riguardo ai viaggi dei partecipanti allo studio	24
Esposizione alle zecche	26
Punture da zecca	27
Distribuzione geografica delle punture da zecca anamnestiche	28
Distribuzione temporale delle punture da zecca anamnestiche	30
Sintomi ricordati dopo una puntura da zecca	32
Rimozione della zecca	34
Raccomandazioni	35
Borrelia burgdorferi sensu lato	36
Definizione	37
L'agente patogeno	37
La presenza	38
Serbatoio	38
Trasmissione	39
Gruppi a rischio	39
Periodo di incubazione	39
Quadro clinico	40
Dimostrazione di una Borreliosi florida	42
Terapia	43

Risultati di laboratorio	44
Distribuzione geografica delle persone sieropositive per area	44
Distribuzione per età e sesso	47
Relazione temporale tra la sieropositività contro borrelia e le punture da zecca anamnestiche	48
Fattori di rischio per la sieropositività per anticorpi IgG contro borreliosi	49
Informazioni cliniche	50
Discussione	51
Confronto con le regioni confinanti	51
Il valore rilevato corrisponde alla realtà?	52
Ci sono indicazioni relative all'aumento della malattia oppure a differenze regionali al interno dell'area studiata?	53
Raccomandazioni	55
Babesie	56
Definizione	57
L'agente patogeno	57
La presenza	58
Serbatoio	58
Trasmissione	58
Gruppi a rischio	58
Periodo di incubazione	59
Quadro clinico	59
Conferma delle babesie	60
Terapia	60
Risultati di laboratorio	60
Distribuzione geografica delle persone sieropositive per area	61
Distribuzione per età e sesso	64
Fattori di rischio per babesiosi	65
Informazioni cliniche	65
Discussione	65
Confronto con le regioni confinanti	66
Il valore rilevato corrisponde alla realtà?	66
Ci sono indicazioni relative ad un aumento della malattia oppure riguardo a differenze regionali all'interno dell'area studiata?	67
Il quadro clinico deve essere preso in considerazione dai medici?	68
C'è un rischio per la donazione di sangue?	69
Raccomandazioni	69
Anaplasma phagocytophilum	70
Definizione	71
L'agente patogeno	71

La presenza	71
Serbatoio	72
Trasmissione	72
Gruppi a rischio	72
Periodo di incubazione	72
Quadro clinico	73
Dimostrazione dell'HGE	73
Terapia	74
Risultati di laboratorio	74
Distribuzione geografica delle persone sieropositive per area	75
Distribuzione per età e sesso	78
Fattori di rischio per un'HGE	79
Informazioni cliniche	79
Discussione	80
Confronto con le regioni confinanti	80
Il valore rilevato corrisponde alla realtà?	81
Ci sono indicazioni relative ad un aumento della malattia oppure differenze regionali all'interno dell'area studiata?	82
I medici devono aspettarsi il quadro clinico?	82
Raccomandazioni	83

TBE (encefalite da zecche dell'Europa centrale) 84

Definizione	85
L'agente patogeno	85
La presenza	85
Serbatoio	85
Trasmissione	86
Gruppi a rischio	86
Periodo di incubazione	86
Il quadro clinico	86
Dimostrazione della TBE	87
Terapia	87
Profilassi (vaccinazione)	87
Tirolo settentrionale ed orientale	88
La copertura vaccinale per la TBE nel Tirolo settentrionale ed orientale	89
Numero dosi di vaccino somministrate	90
Informazioni cliniche	90
Alto Adige	91
Copertura vaccinale per la TBE in Alto Adige	91
Risultati di laboratorio	92
Informazioni cliniche	93

Discussione	93
Raccomandazioni	94
Febbre del Nilo occidentale (West Nile Virus - WNV)	95
Definizione	96
L'agente patogeno	96
La presenza	96
Serbatoio	96
Trasmissione	96
Gruppi a rischio	97
Periodo di incubazione	97
Quadro clinico	97
Conferma del WNV	97
Terapia	98
Referti di laboratorio	98
Hantavirus	100
Definizione	101
L'agente patogeno	101
La presenza	101
Serbatoio	102
Trasmissione	102
Gruppi a rischio	102
Periodo di incubazione	102
Quadro clinico	103
Conferma dei Hantavirus	103
Terapia	104
Referto di laboratorio	104
Distribuzione geografica	104
Distribuzione per età e sesso	105
Fattori di rischio	105
Allegati	107
Allegato 1 tabelle	108
Allegato 2 Disegno dello studio, materiale e metodi	123
Allegato 3 Questionario, dichiarazione di consenso e lettera informativa	134
Allegato 4 Bibliografia	138

Premessa

Siamo lieti di presentare i risultati dell'indagine TIMO, svoltasi nell'anno 2004 nel Tirolo settentrionale ed orientale ed in Alto Adige. Obiettivo dell'indagine era valutare il contatto della popolazione con agenti patogeni trasmessi attraverso zecche, zanzare oppure escrementi di roditori, per formulare in base ai risultati raccomandazioni mirate alla prevenzione di queste malattie.

Le raccomandazioni sono rivolte agli operatori sanitari ed ai medici e riguardano sia l'aggiornamento professionale sulla frequenza e sul quadro clinico degli agenti patogeni sia la pianificazione di strategie come l'eventuale introduzione della vaccinazione contro la TBE in Alto Adige oppure lo screening delle conserve di sangue nei confronti di determinati agenti patogeni. I risultati servono anche a pianificare dettagliatamente ulteriori studi ed a dare raccomandazioni alla popolazione su misure di prevenzione individuali per diminuire il rischio di un'infezione.

Questo studio serve anche ad intensificare il rapporto di collaborazione tra le due aree di studio e utilizzare le esperienze raccolte durante la ricerca per futuri progetti simili in questo ambito, ma anche in altri di rilevanza per la sanità pubblica.

Per realizzare questo studio e per garantire un'alta qualità dell'esecuzione è stato necessario il coinvolgimento di vari servizi ed è a questi che desideriamo esprimere un sincero ringraziamento: ai servizi trasfusionali, agli autori e collaboratori e naturalmente ai partecipanti

dell'indagine che si sono prestati per l'intervista e la donazione di un campione di sangue.

Auspichiamo che a questo studio facciano seguito altre indagini e che vengano intraprese attività di sanità pubblica transfrontaliere, visto che gli agenti patogeni non si fermano ai confini e vista la necessità di combattere le malattie correlate, utilizzando in tutta l'Europa la stessa metodologie analoghe.



L'Assessore alla sanità
del Tirolo settentrionale
ed orientale

**Dott.ssa
Elisabeth Zanon**



L'Assessore alla sanità
dell'Alto Adige

Dr. Richard Theiner

Sintesi

Nel 2004 è stato eseguito un progetto transfrontaliero tra il Tirolo settentrionale ed orientale e l'Alto Adige per rilevare la sieroprevalenza di malattie trasmesse attraverso zecche, zanzare e roditori in donatori di sangue sani (*Virus TBE*, *Borrelia spp.*, *Babesia spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Virus-West-Nile* e *Hantavirus*). Obiettivo dell'indagine era valutare il contatto della popolazione sana con i sopracitati agenti patogeni, considerato che il percorso di un'infezione spesso decorre in modo asintomatico e attualmente in entrambe le aree oggetto dello studio non esiste un sistema di sorveglianza affidabile. Inoltre persiste il probabile pericolo di una trasmissione tramite conserve di sangue, dato che non è previsto un test di screening di routine delle conserve di sangue per i sopracitati agenti patogeni.

Lo studio dovrebbe inoltre servire a dare raccomandazioni per un'eventuale introduzione della vaccinazione contro la TBE in Alto Adige e a valutare la necessità di aggiornare gli operatori sanitari su determinate malattie in modo che i relativi quadri clinici vengano considerati nella diagnosi differenziale. Inoltre sono da identificare gli interventi necessari per riuscire a controllare efficacemente la malattia.

Per questo motivo sono stati selezionati 1607 partecipanti, di cui 988 del Tirolo settentrionale ed orientale (Austria) e 619 dell'Alto Adige (Italia). A questi è stato somministrato un questionario sulle attività lavorative, le attività di tempo libero ed altri possibili fattori di rischio e si è effettuato un prelievo di ca. 10 ml di sangue che è stato esaminato per verificare la presenza di anticorpi della classe IgG contro i sopracitati

agenti patogeni. I campioni di alcuni agenti patogeni risultati positivi oppure al limite della positività al test di screening sono stati sottoposti ad un test di conferma per verificare la presenza di anticorpi neutralizzanti al fine di ottenere risultati il più possibile attendibili.

L'area oggetto dello studio è stata suddivisa secondo i bacini idrografici dei fiumi Donau, Lech, Inn, Drau ed Adige. Questa suddivisione corrisponde in gran parte al confine di Stato, soltanto tre comuni della Val Pusteria appartenenti all'Alto Adige sono stati attribuiti al bacino idrografico del Drau. La popolazione oggetto dello studio rispecchia l'intera popolazione per quanto riguarda la distribuzione per sesso, il livello di altitudine dei comuni del luogo di residenza e l'attività lavorativa ed è quindi da considerarsi rappresentativa. Tuttavia vista la decisione di far aderire soltanto donatori di sangue sani, non sono da escludere eventuali distorsioni dei dati rilevati nel confronto con l'intera popolazione.

Le zecche sembrano più diffuse nell'area in studio austriaca, mentre secondo le affermazioni dei partecipanti altoatesini è la zona dell'Olttradige quella maggiormente popolata dalle zecche. Gran parte della popolazione (>90%) ha riferito di praticare attività di tempo libero all'aperto come passeggiate, gite in bicicletta e simili associate al possibile rischio di puntura da zecca.

La **borreliosi** è ritenuta la malattia trasmessa da zecche più frequente. La percentuale di donatori del Tirolo settentrionale sieropositivi

(7%) è inferiore a quella dell'Austria orientale ed è confrontabile con quello di alcune aree della Germania meridionale. La sieroprevalenza rilevata in Alto Adige (2%) rappresenta il valore più basso tra quelli pubblicati per altre province dell'Italia settentrionale. Nel bacino idrografico del Donau si trova del un numero notevolmente maggiore di soggetti positivi (7,1%) che nel bacino idrografico dell'Adige (1,7%). In Alto Adige il rischio di un contatto con un agente patogeno è inferiore rispetto al Tirolo settentrionale ed orientale, tuttavia è da escludere la presenza di pazienti sintomatici. Come fattore di rischio è stata identificata unicamente un'esposizione antecedente a zecche (OR 2,9; 95% intervallo di confidenza: 1,76-4,76).

Confronti con studi già effettuati non indicano una diffusione progressiva dell'agente patogeno nel bacino idrografico del Donau.

Le misure di prevenzione più importanti per evitare una borreliosi sono proteggersi indossando di magliette e pantaloni a maniche lunghe durante il tempo libero e l'attività lavorativa, il controllo del corpo per la presenza di zecche dopo una permanenza all'aperto e la rapida rimozione di eventuali parassiti con apposite pinzette evitando la manipolazione della zecca (con crema, olio, colla oppure sostanze simili).

La **babesiosi** (*Babesia divergens*) sembra decorrere in modo asintomatico nelle persone sane, mentre pazienti immunodepressi (p.es. dopo una splenectomia) possono contrarre una babesiosi grave. Il valore percentuale di soggetti sieropositivi è simile ai valori rilevati in Germania ed in Svizzera, l'Austria e l'Italia non han-

no fino ad oggi pubblicato dati di sieroprevalenza. Non è stata notata una differenza significativa tra il bacino idrografico del Donau (2,1%) e quello dell'Adige (2,7%). In tutte e due le aree esiste un rischio simile di contatto con l'agente patogeno. Non è possibile valutare se e quanto spesso questo contatto produca una malattia manifesta in persone con un'immunità intatta; sarà necessario eseguire ulteriori studi. I dati rilevati sembrano indicare che le babesie sono presenti nel Tirolo settentrionale ed orientale ed in Alto Adige da più tempo, la sieroprevalenza più alta è stata osservata in Val Pusteria, in cui l'allevamento bovino è molto diffuso. La presenza di ospiti serbatoio, in particolare i bovini, potrebbe avere un importante ruolo, ma né l'allevamento né la vicinanza a bovini delle persone testate sono stati esaminati in questo studio. Le attività agricole potrebbero aver contribuito alla diffusione uniforme dell'agente patogeno in tutta l'area oggetto dello studio. Dall'indagine risulta che l'anamnesi di un'esposizione a zecche non è associata ad un rischio più elevato di anticorpi contro le babesie.

Uno studio sulle sieroprevalenze in bovini potrebbe avvalorare l'ipotesi sul ruolo dei bovini infetti nel favorire zone iperendemiche locali. Conserve di sangue dovrebbero essere controllate per babesie almeno durante la stagione delle zecche. Non possono essere date ulteriori misure di protezione tranne le sopraccitate raccomandazioni per evitare le punture da zecca.

L'**ehrlichiosi monocitica umana** causata da *Anaplasma phagocytophilum* è una malattia descritta da poco, che normalmente ha un

decorso lieve. La percentuale di soggetti sieropositivi nell'area oggetto dello studio è tra i valori più alti rilevati tra la Germania meridionale e l'Austria, la prevalenza rilevata nel nord d'Italia è inferiore ai valori rilevati in Alto Adige. Non è stata osservata una differenza significativa tra il bacino idrografico del Donau (5,0%) e quello dell'Adige (5,5%). Come nel Tirolo settentrionale, meridionale ed occidentale è quindi necessario ipotizzare infezioni sintomatiche con *A. phagocytophilum*; in caso di infezioni febbrili dopo una puntura da zecca sarà necessario tenere presente l'ehrlichiosi monocitica umana che dovrà essere diagnosticata oppure esclusa attraverso test adatti.

Confrontando i risultati con studi antecedenti non è possibile alcuna ipotesi su un recente aumento del rischio di esposizione nel Tirolo settentrionale ed orientale. Come per la babesiosi, l'agente patogeno dell'HGE potrebbe essere già stato diffuso da tempo nell'area studiata, probabilmente favorito dalle attività umane.

L'encefalite da zecche dell'Europa centrale (TBE) è una malattia virale per la quale non esiste una terapia specifica per il trattamento, bensì una vaccinazione efficace. La presenza della TBE nel Tirolo settentrionale è nota dal 1982 e nel Tirolo dell'est dagli anni '90. In Austria la vaccinazione viene offerta dagli anni '80, in Italia invece questo vaccino non è registrato, tuttavia può però essere ordinato su richiesta dai servizi di igiene e sanità pubblica delle aziende sanitarie. Fino ad oggi sono noti due casi di TBE in Alto Adige (nel 2000 e nel

2004), con una possibile acquisizione in Alto Adige. Soltanto un partecipante non vaccinato è risultato sieropositivo, ma non è chiaro dove possa aver contratto l'infezione. I dati dell'indagine non confermano su un'eventuale presenza della TBE in Alto Adige ed il rischio di esposizione è stato classificato come poco rilevante. Non è da escludere una recente diffusione dell'agente patogeno in Alto Adige oppure la presenza di singoli piccoli focolai naturali e tale ipotesi richiede ulteriori esami. Al momento non vi è la necessità di organizzare vaste campagne di immunizzazione nel bacino idrografico dell'Adige. È tuttavia auspicabile introdurre il vaccino contro la TBE in Alto Adige, dato che in caso di viaggi nelle aree endemiche (Austria, Germania) sarebbe possibile offrire la vaccinazione.

Nel Tirolo settentrionale ed orientale la copertura vaccinale contro la TBE variava tra il 72% ed il 90% senza differenze significative per quanto riguarda la distribuzione per età e sesso, in Alto Adige era attorno al 2%.

L'agente patogeno della **febbre del Nilo occidentale (West Nile Virus - WNV)** ha messo in allarme tutto il mondo a causa della sua diffusione fino in Nordamerica. Motivo di preoccupazione è stata anche l'infezione di alcune persone attraverso conserve di sangue contaminate. In Europa sono stati eseguiti pochi studi sieroepidemiologici sulla diffusione delle infezioni da WNV per aree di confine e non esistono dati. Dalle analisi del presente studio non risultano anticorpi contro il WNV nei donatori altoatesini. Il 46,3% dei donatori del Tirolo settentrionale ed orientale è risultato positivo utilizzando i

kit di test commerciali, ma soltanto il 4% aveva anticorpi neutralizzanti. Essendo tutti i donatori vaccinati contro la TBE, è probabile che gli anticorpi neutralizzanti siano riconducibili ad una reazione crociata con gli anticorpi contro il virus TBE. L'indagine non ha confermato la presenza di infezioni da WNV nell'intera area in studio. Inoltre ha dimostrato che i test commerciali attualmente disponibili non permettono di distinguere tra gli anticorpi contro il WNV e quelli contro il virus della TBE. Quindi per dimostrare un'infezione da WNV nelle aree con un'alta copertura vaccinale contro la TBE è necessario eseguire un test di neutralizzazione. Anche in questo caso la specificità del test è pari al 98%, così che il valore positivo predittivo risulta basso per via della prevalenza altrettanto bassa della malattia; bisogna pertanto aspettarsi risultati falsamente positivi.

Gli **Hantavirus** vengono trasmessi all'uomo attraverso l'acqua oppure gli alimenti contaminati dagli escrementi di roditori. Nel bacino idrografico del Donau sono stati dimostrati in alcuni donatori (0,7%) anticorpi contro i sierotipi Hantaan, Dobrava e Puumala, nel bacino idrografico dell'Adige non è stato rilevato alcun soggetto sieropositivo. In nessun soggetto sono stati trovati anticorpi contro il sierotipo Seoul. Nel Tirolo settentrionale ed orientale sono possibili alcuni singoli casi di nefrite da Hantavirus, la malattia è da segnalare nella diagnosi differenziale e se necessario va dimostrata mediante metodi adatti. I presenti dati non danno indicazioni circa la presenza di infezioni con Hantavirus in Alto Adige.

Ringraziamenti

Gli autori rivolgono un sincero ringraziamento alle seguenti persone per la collaborazione all'indagine; senza il loro impegno ed entusiasmo non saremmo stati in grado di eseguire questa indagine:

- AVIS: all'organizzazione per aver invitato i donatori a partecipare all'indagine in Alto Adige, aver messo a disposizione la lista di donatori iscritti da cui sono stati selezionati i partecipanti, aver informato i partecipanti dello studio, somministrato e raccolto il questionario e la dichiarazione di consenso, aver messo a disposizione la logistica per eseguirla, un grazie in particolare al signor Erich Hanni.
- ai servizi trasfusionali dell'Alto Adige, in particolare al Dr. Oswald Prinoth, al Dr. Ivo Gentilini (Ospedale di Bolzano), alla Dr.ssa Agnes Mayr (Ospedale di Brunico), al Prof. Dr. Manfred Mitterer e alla Dr. Andrea Lanthaler (Ospedale di Merano), al Dr. Gottfried Kühebacher (Ospedale San Candido), al Dr. Franz Ploner (Ospedale di Vipiteno), al Dr. Martin Ogriseg (Ospedale di Brissanone) e al Dr. Karl Egger (Ospedale di Silandro)
- al servizio centrale trasfusionale di Innsbruck, in particolare al Prof. Dr. Dietmar Schönitzer, al Dr. Josip Jelcic e alla Dr.ssa

Karmen Walder per la selezione dei donatori, l'elaborazione dei campioni, l'assistenza ai partecipanti e l'esecuzione dei test sierologici

- alla signora Sabine Weiss dell'Osservatorio Epidemiologico di Bolzano ed alla signora Heidi Foppa del Servizio di igiene e sanità pubblica dell'AS di Bolzano per il coordinamento delle interviste e l'inserimento dei dati
- al Dr. Antonio Fanolla dell'Osservatorio Epidemiologico di Bolzano per la selezione dei partecipanti all'indagine ed il controllo della rappresentatività del campione
- al Prof. Franz Heinz dell'Istituto di virologia dell'Università di Medicina di Vienna e al Prof. Georg Pauli dell'Istituto Robert Koch a Berlino per i test di conferma dei campioni, che nel test di screening hanno dimostrato anticorpi contro il virus TBE e/o WNV
- a tutti i partecipanti per la disponibilità a partecipare all'indagine
- questa indagine è stata finanziata dall'Interreg IIIa Italia Austria

Gli autori

**Peter Kreidl, Giulia Morosetti,
Gernot Walder**

Introduzione

L'encefalite da zecche dell'Europa centrale (TBE), la borreliosi, la babesiosi, l'ehrlichiosi monocitica umana (HGE), la febbre del Nilo occidentale (West Nile Virus Fever - WNVF) e le infezioni con i Hantavirus assumono un'importanza sempre maggiore: sia perché queste malattie conosciute relativamente da poco tempo e perché il loro significato per l'uomo è compreso sempre meglio. Inoltre assume rilevanza la loro diffusione geografica, favorita dal fatto che cambiamenti ambientali e comportamenti umani hanno influenzato la diffusione della malattia.

La zona centrale delle Alpi orientali è da questo punto di vista ancora poco esplorata. La presenza concomitante di attività agricole estensive e turistiche rappresenta come noto una situazione a rischio per quanto riguarda le zoonosi, specialmente se vengono diffuse da vettori artropodi. Nel Tirolo settentrionale ed orientale come anche nel Veneto e nel Trentino sono state eseguite ricerche sulla presenza di malattie trasmesse attraverso zecche; in Alto Adige la presenza di borreliosi, di TBE e di ehrlichiosi non è stata indagata a sufficienza. Negli anni 80 sono state svolte ricerche sugli animali selvatici e domestici di alcune zone altoatesine ed è stata riscontrata la presenza di anticorpi (AK) contro il virus della TBE; una recente ricerca sulle zecche indica una possibile presenza di borreliosi in Alto Adige. Negli anni 2001 e 2004 sono stati diagnosticati da parte dell'ospedale di Bolzano due casi di TBE; il contagio è probabilmente avvenuto in Alto Adige. Nell'estate 2002 è stato documentato il primo caso clinico di un'infezione da *Anaplasma phagocytophilum* nel Tirolo settentrionale; nell'estate 2003 sono stati diagnosticati almeno quattro casi, per tre dei quali è stato necessario il ricovero.

È poco chiaro se questo è attribuibile ad un'estensione geografica dell'agente patogeno oppure alla maggiore attenzione da parte dei medici. Finora non è stata eseguita un'analisi sistematica delle sopracitate malattie in Alto Adige e nel Tirolo settentrionale ed orientale; mentre per le borreliosi esiste una base di dati raccolti nel campione del 2000 nell'Inntal. Questi mostrano una successiva diminuzione della sieroprevalenza verso il nord dell'Inntal che potrebbe coincidere con una diffusione progressiva dell'agente patogeno lungo la valle del fiume. Un confronto tra i dati rilevati quattro anni fa e i dati attuali come anche dati di altre valli alpine, permetterebbe affermazioni più precise in merito.

Nel 2003 è stata osservata una diffusione della febbre del Nilo occidentale (*West Nile Virus* - WNV) ed un incremento dei casi clinici della malattia WNV sia sul continente americano sia nel sud della Francia ed in Toscana. L'Istituto Superiore di Sanità di Roma ha sottolineato l'importanza di notificare tutti i casi sospetti di infezione da WNV. Né in Alto Adige né nella regione federale del Tirolo esistono dati sulla sieroprevalenza di *Hantavirus* oppure WNV nella popolazio-

ne e non sono stati descritti casi clinici. Tuttavia un'eventuale presenza di WNV nelle Alpi orientali non è da escludere: il vettore artropode, la zanzara (*Culex sp.*), è diffuso nel nord e sud della catena alpina principale e nella regione, nel periodo estivo, sono presenti vari uccelli migratori provenienti dall'Africa e dal Mediterraneo. E' molto interessante la ricerca di Sixl, che nel

1989 ha dimostrato la presenza del Virus West Nile in roditori del Tirolo settentrionale. In considerazione del numero elevato di decorsi asintomatici nell'uomo ed il continuo mutamento della situazione epidemiologica, è molto importante accertare se la popolazione locale sia stata già esposta a tali agenti patogeni.

Le Indagini sieroepidemiologiche sono un metodo economico e poco invasivo per stabilire la presenza di agenti patogeni in una determinata zona. I risultati ottenuti hanno un impatto immediato sui servizi trasfusionali; quelli positivi confluiranno nella diagnosi differenziale dei medici che svolgono attività clinica. I risultati permettono tuttavia solo affermazioni limitate per quanto riguarda il significato clinico e socioeconomico dell'agente patogeno analizzato; all'indagine seguirà quindi necessariamente un monitoraggio epidemiologico degli agenti patogeni osservati. Per tale attività sarà tuttavia necessario avere a disposizione un gran numero di dati sulla sieroprevalenza, sui casi clinici osservati, sulla distribuzione dei vettori e sugli agenti patogeni dimostrati.

OBIETTIVI DELLO STUDIO:

Obiettivi primari:

- rilevare la prevalenza dei seguenti anticorpi specifici della classe IgG nella popolazione sana dell'Alto Adige: *TBE*, *WNV*, *Babesia spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *West-Nile-Virus* e *Hantavirus*
- valutare se in Alto Adige è necessaria la vaccinazione contro la TBE
- verificare se lo screening delle conserve di sangue relativo a *Babesia spp.*, *Borrelia spp.* oppure *WNV* è consigliabile
- offrire ai medici informazioni di base sulla diffusione degli agenti patogeni per poterli considerare nella diagnosi differenziale, diagnosticare con metodi adeguati ed introdurre un trattamento adatto
- stabilire condizioni adatte per poter stimare per mezzo della prevalenze rilevate il valore positivo predittivo al fine di un eventuale screening

Obiettivi secondari:

- rilevare il valore percentuale di persone sieropositive che nonostante il contatto con una malattia trasmessa attraverso le zecche, si ricordano dei sintomi clinici associabili ad uno degli agenti patogeni
- rilevare la percentuale di persone sieropositive (risp. per virus TBE, *Borrelia spp.*, *Babesia spp.* e *Anaplasma spp.*) che hanno un ricordo anamnestico di una puntura da zecca
- identificare l'area e i fattori di rischio in ambito lavorativo e ricreativo
- confrontare la sieroprevalenza rilevata nei diversi bacini idrografici, utilizzando lo stesso metodo
- ottenere dati di base che in futuro verranno utilizzati per confronti e che permetteranno di fare affermazioni sui cambiamenti epidemiologici degli agenti patogeni

Disegno dell'indagine

La sieroprevalenza degli anticorpi contro il virus *TBE*, *Borrelia spp.*, *Babesia spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Hantavirus* e *WNV* è stata rilevata in una popolazione sana in ambito di un'indagine "cross sectional". È stata prevista la rilevazione di un questionario standardizzato per ogni partecipante (vedi allegato) contenente informazioni su eventuali fattori di rischio e fattori che potrebbero influenzare il risultato del test (p.es. vaccinazione). Il questionario è stato compilato dai partecipanti stessi; nel Tirolo settentrionale ed orientale una collaboratrice del progetto è stata messa a disposizione dei partecipanti per eventuali domande e chiarimenti. I dati sono stati inseriti in una banca dati elettronica e successivamente analizzati (epiinfo versione 3.3 2003, CDC Atlanta).

Nell'ambito della donazione di sangue sono stati prelevati ca. 10ml di sangue per donatore, questi sono stati in seguito centrifugati ed il siero è stato conservato centralmente a -80°C. I campioni del Tirolo settentrionale ed orientale sono stati divisi in porzioni subito dopo il prelievo e surgelati, mentre i campioni dell'Alto Adige sono stati trasportati tramite trasporto collettivo al Dipartimento di Igiene, Microbiologia e Medicina Sociale dell'Università di Medicina di Innsbruck ed esaminati (vedi sotto). A tutti i partecipanti è stata richiesta una dichiarazione di consenso. L'indagine è stata approvata dal comitato etico dell'Azienda sanitaria di Bolzano.



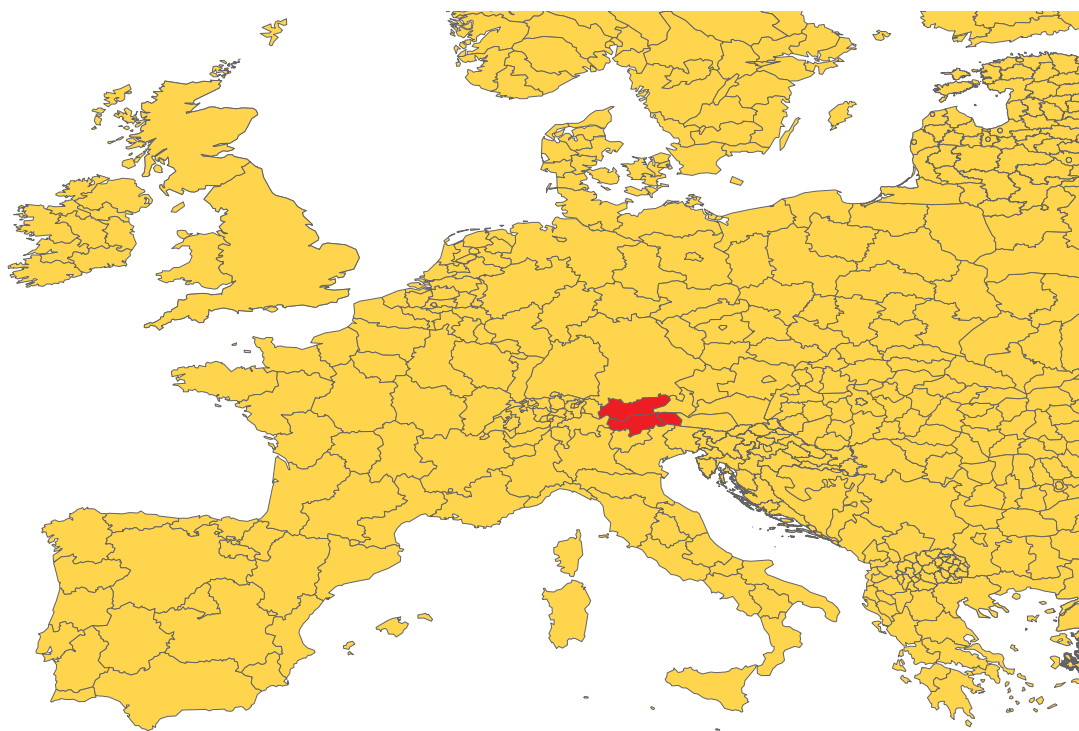
„Zillertal“

Suddivisione geografica dell'area in studio

L'area in studio equivale ad una zona di 20.048 km², di cui 12.648 km² per il Tirolo austriaco e 7.400 km² per la Provincia Autonoma di Bolzano appartenente all'Italia. Dato che nelle due aree in studio vengono seguite due diverse strategie contro la TBE e i servizi trasfusionali sono organizzati diversamente, è sembrato sensato analizzare i dati secondo l'appartenenza politica.

Per la descrizione della sieroprevalenza è apparso più adatta un'analisi secondo i bacini idrografici: i monti sono una barriera per le zecche, che in singoli casi con l'aiuto dell'uomo oppure degli uccelli può essere oltrepassata. Negli studi fino ad oggi eseguiti si è sempre sostenuto che le zecche si diffondono lungo il corso dei fiumi. La nostra area in studio è molto adatta per mettere alla prova questa teoria: in

tutta la regione corre lo spartiacqua continentale che divide il bacino idrografico del Donau e dell'Adige. Il persorso dello spartiacque parte dal passo Resia e prosegue lungo le Alpi ed attraverso la Valle Ötzi-Stubaier e le Zillertaler Alpen in direzione est-ovest fino alla Birnlücke e da lì va verso sud lungo la Venedigergruppe, Rieserfernergruppe ed i Villgratnerberge attraverso il Toblacher Feld, le Dolomiti di Sesto ed il Kreuzberg al Karnischer Kamm e da lì va di nuovo in direzione ovest-est. Soltanto tre valici sono al di sotto dei 2000m: il passo Resia (1504m), il Brennero (1372m) ed il Toblacher Feld (1210m). Nella parte del bacino idrografico del Donau (Tirolo settentrionale), situato al nord delle Alpi, defluiscono l'Inn ed i suoi affluenti, mentre i fiumi della zona al nord delle Alpi Lechtaler e Karwendels defluiscono direttamente nella Donau.



Il corso superiore del Lech e del Loisach (appartengono politicamente al distretto Reutte, il cosiddetto Ausserfern) è diviso dalle Alpi Lechtaler e dal passo Fern, appartenente all'Inntal, e viene considerato nell'indagine come entità propria. Il corso superiore dell'Isar fa parte dell'area rurale di Innsbruck, è situato al di sotto dei 1000m ed è collegato con l'Inntal, così che non è giustificabile trattarlo separatamente. Anche a causa del basso numero di abitanti rispetto al numero previsto di campioni ciò non sarebbe stato sensato.

Circa 2200 km a sud delle Alpi si estende una grande parte del bacino idrografico del Donau dove scorrono il fiume Drau ed i suoi affluenti. Di questo bacino fanno parte il Tirolo dell'est (politicamente il distretto di Lienz) ed una piccola parte della Valle del Drau fino al

Toblacher Feld, appartenente all'Alto Adige, che include i tre comuni Sesto, San Candido e Dobbiaco.

L'Adige che fluisce direttamente nell'Adriatico rifornisce il resto dell'area in studio, che corrisponde all'area della Provincia Autonoma di Bolzano con l'eccezione dei tre comuni sopracitati.

Per l'analisi dei dati sieroepidemiologici la Valle Lech/Loisach (Ausserfern), il bacino idrografico del Drau (Tirolo dell'est, Sesto, San Candido, Tobbiaco) e il bacino idrografico dell'Adige e dell'Inn formano un'unità; gli ultimi due vengono divisi nel corso dello studio in tre parti.

La coincidenza dei distretti politici con l'area in studio è visibile nell'allegato1. Nei seguenti capitoli del documento viene sempre fatto riferimento a queste "aree".



Descrizione della popolazione studiata

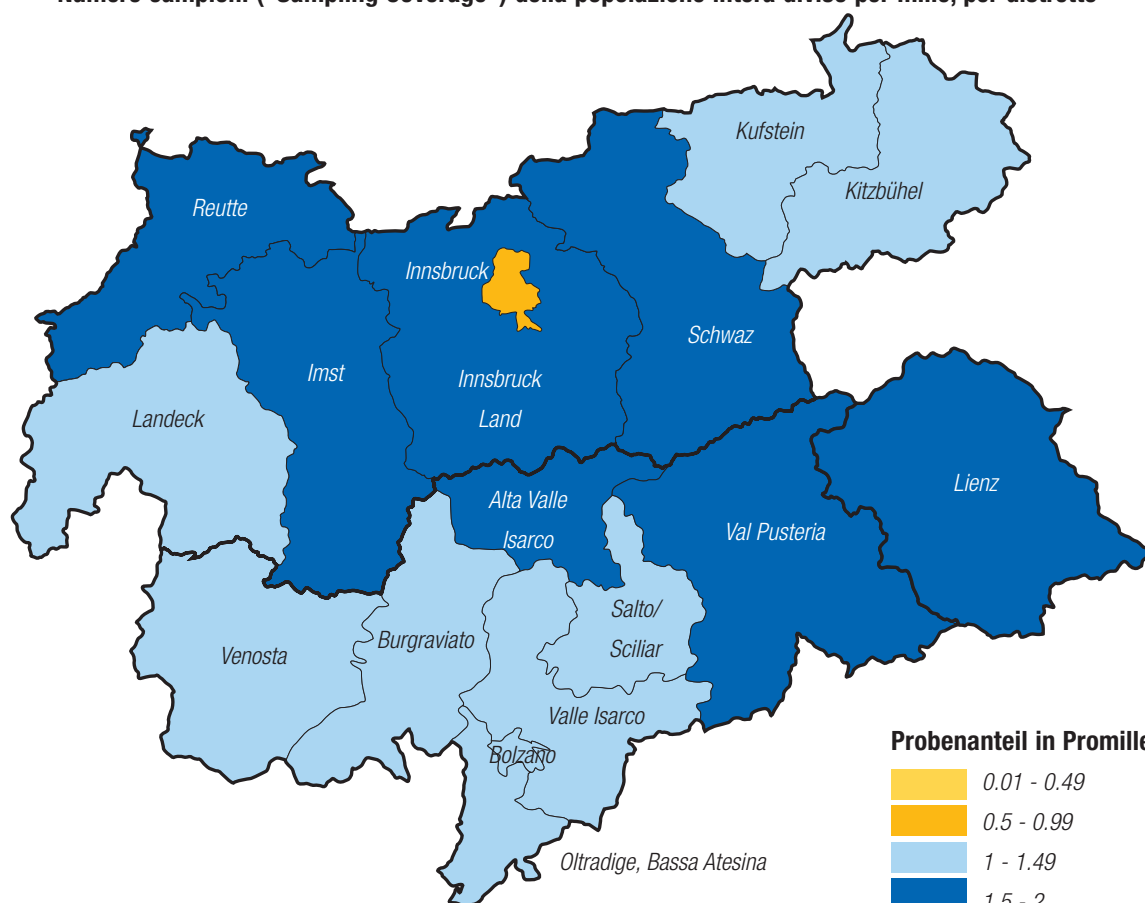
LUOGO DI RESIDENZA DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

Il 61,5% (n=988) dei 1607 partecipanti proveniva dall'Austria (Tirolo settentrionale ed orientale) ed il 38,5% (n=619) dall'Italia (Alto Adige). La popolazione oggetto dello studio rappresenta l'1,5 per mille dell'intera popolazione

(allegato 1, tabella 1). Il numero di campioni è simile in tutte e due le aree in studio nei distretti (figura1). A 5 partecipanti (0.3%) è stato prelevato il campione di sangue, manca però il questionario.

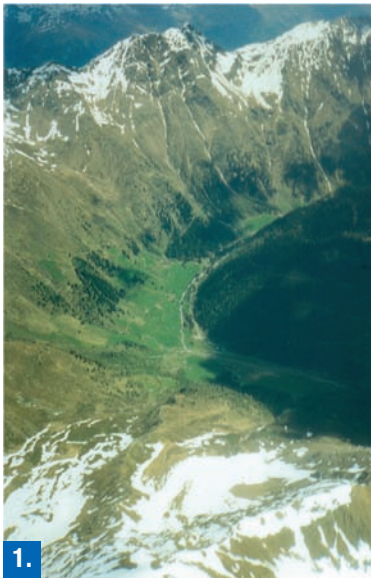
Figura 1

Numero campioni ("Sampling Coverage") della popolazione intera diviso per mille, per distretto



Commento: La popolazione oggetto dello studio è molto simile all'intera popolazione per quanto riguarda la distribuzione per sesso, la suddivisione tra i distretti amministrativi, il livello di altitudine dei luoghi di residenza e la distribuzione tra luoghi di residenza rurali e urbani. Solo il valore percentuale delle due fasce d'età della popolazione in studio è poco più alta, dato che sono state reclutate soltanto persone di età tra i 20 ed i 60 anni (allegato1, tabella2 e 3).

Nella città Innsbruck, che fa parte del Tirolo settentrionale, non è stato possibile reclutare abbastanza partecipanti, per questo motivo le città (comuni con più di 10.000 abitanti) del Tirolo settentrionale ed orientale sono sottorappresentate (allegato1, tabella3).



1.



2.

1. „Hinteres Villgratental. Weißspitze und Oberstalleralm“

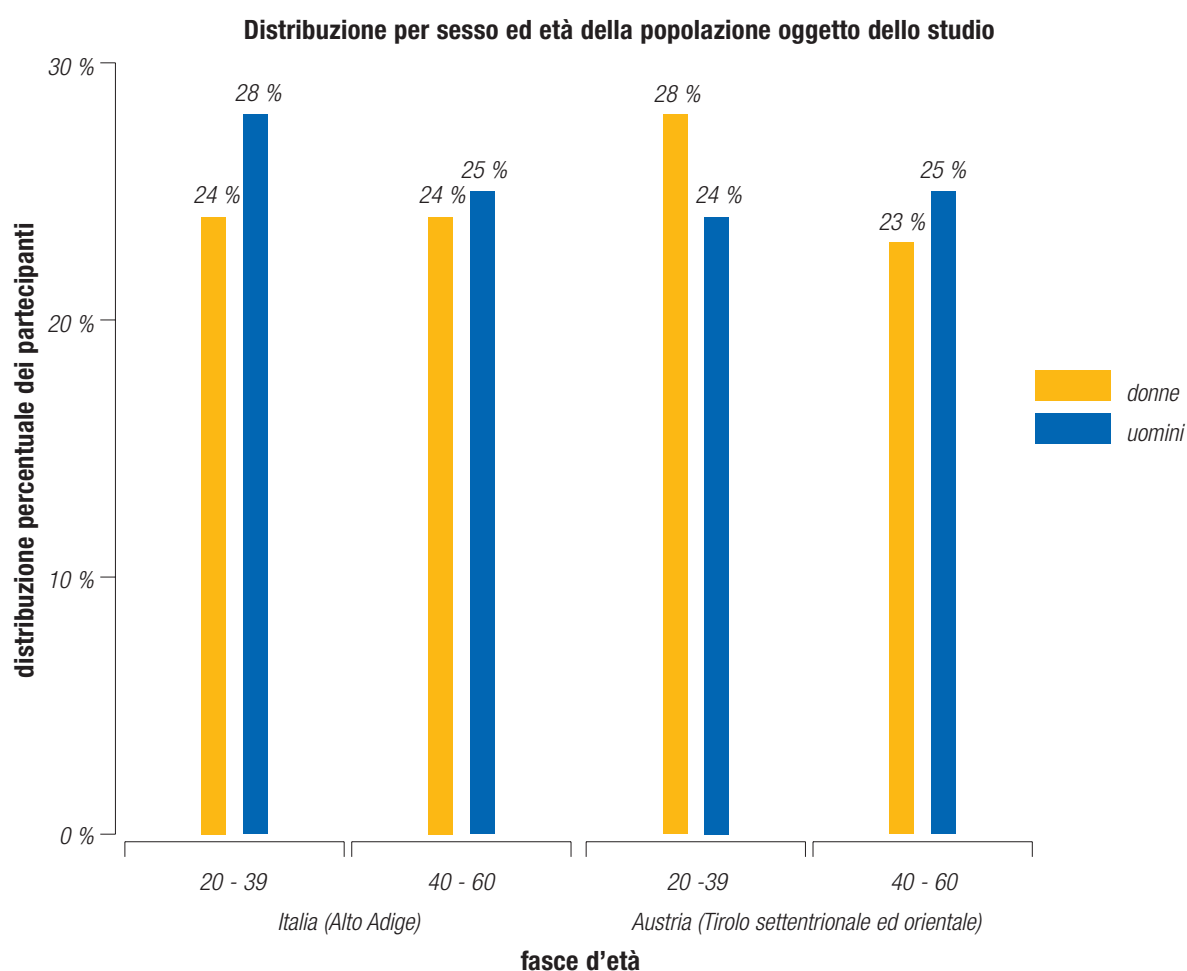
2. „Innervillgraten: Naturdenkmal Sinkerse“

DISTRIBUZIONE PER ETÀ E SESSO DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso ed età non sono state osservate differenze significative, anche se in Alto Adige sono mag-

giormente rappresentati gli uomini dai 20 ai 39 anni e nel Tirolo settentrionale ed orientale le donne della stessa fascia d'età (figura2).

Figura 2



ATTIVITÀ LAVORATIVE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

Nella popolazione oggetto dello studio il gruppo di agricoltori e forestali è rappresentato con il 3,6% (n=58), tra l'Alto Adige ed il Tirolo (Tirolo settentrionale ed orientale) c'è poca differenza (allegato1, tabella4). Nell'intera popola-

zione dell'Alto Adige il 4,5% è attivo in agricoltura (ASTAT 2003), valore percentuale uguale anche nel Tirolo settentrionale ed orientale (Annuario di statistica Austria 2001).

ATTIVITÀ DI TEMPO LIBERO DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

Il 40,0% dei partecipanti (n=642) confermava la domanda sull'esposizione all'aperto durante il lavoro. Di questi il 52,2% (n=335) ha riferito di soffermarsi regolarmente all'aperto durante il lavoro.

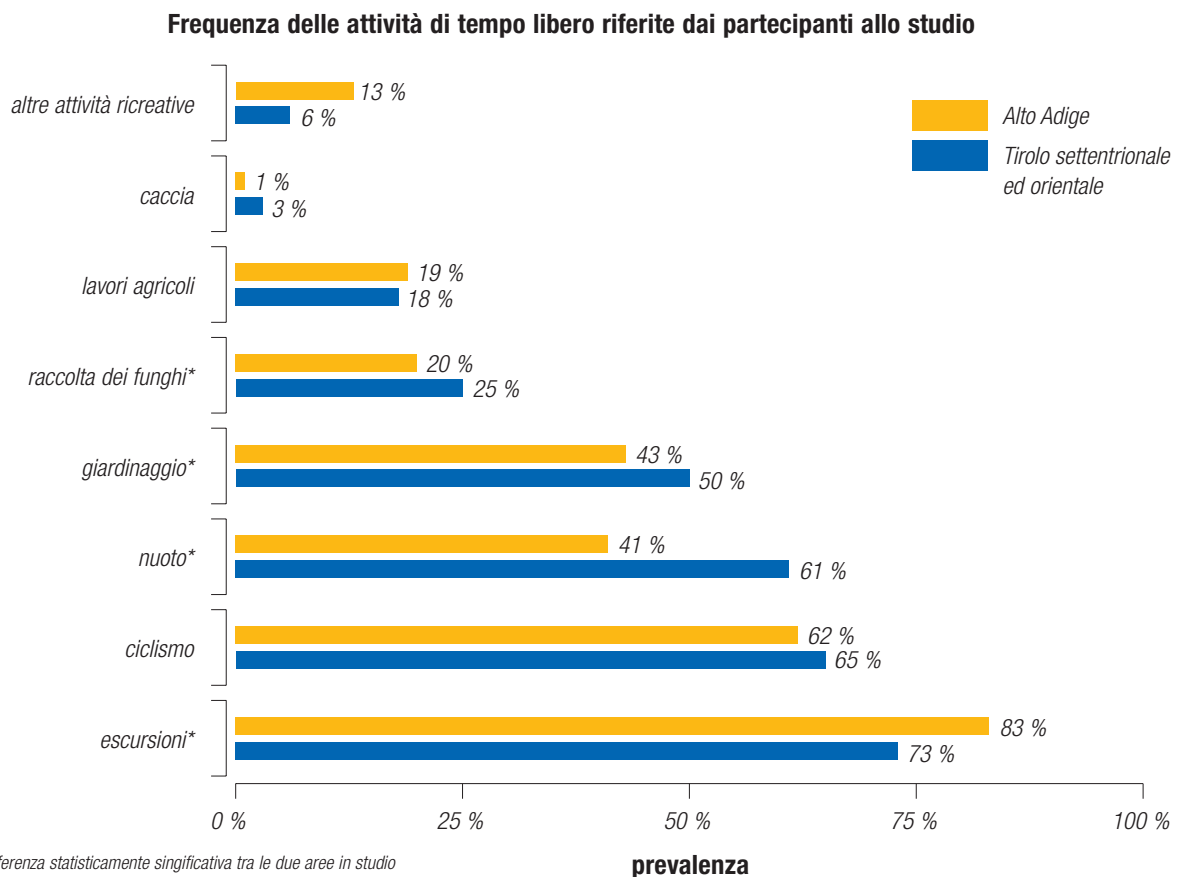
Il 90,8% dei partecipanti (n=1454) ha riferito di trascorrere il tempo libero all'aperto. L'attività ricreativa maggiormente nominata era camminare ed andare in bicicletta.

L'attività ricreativa preferita dai partecipanti altoatesini erano le escursioni, seguite dal golf e dal surf ($p<0,001$ ciascuno), mentre nel Tirolo settentrionale ed orientale i soggetti preferivano il nuoto ($p<0,001$), il giardinaggio ($p<0,01$) e la

raccolta dei funghi ($p<0,01$). Per quanto riguarda il ciclismo, la caccia e le attività agricole non è stata osservata alcuna differenza tra le due aree in studio (figura 3).

Riguardo alla durata dell'attività di tempo libero svolta, risultava al primo posto l'attività agricola con una media di 11,9 ore la settimana, seguita dalla caccia con una media di 11,0 ore, il ciclismo (5,4 ore la settimana), le escursioni (4,6 ore la settimana), ed il nuoto (4,2 ore la settimana). La durata media delle attività di tempo libero rilevate in ore per settimana sono visibili nella tabella 5 dell'allegato 1.

Figura 3



COMPORTAMENTO RIGUARDO AI VIAGGI DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

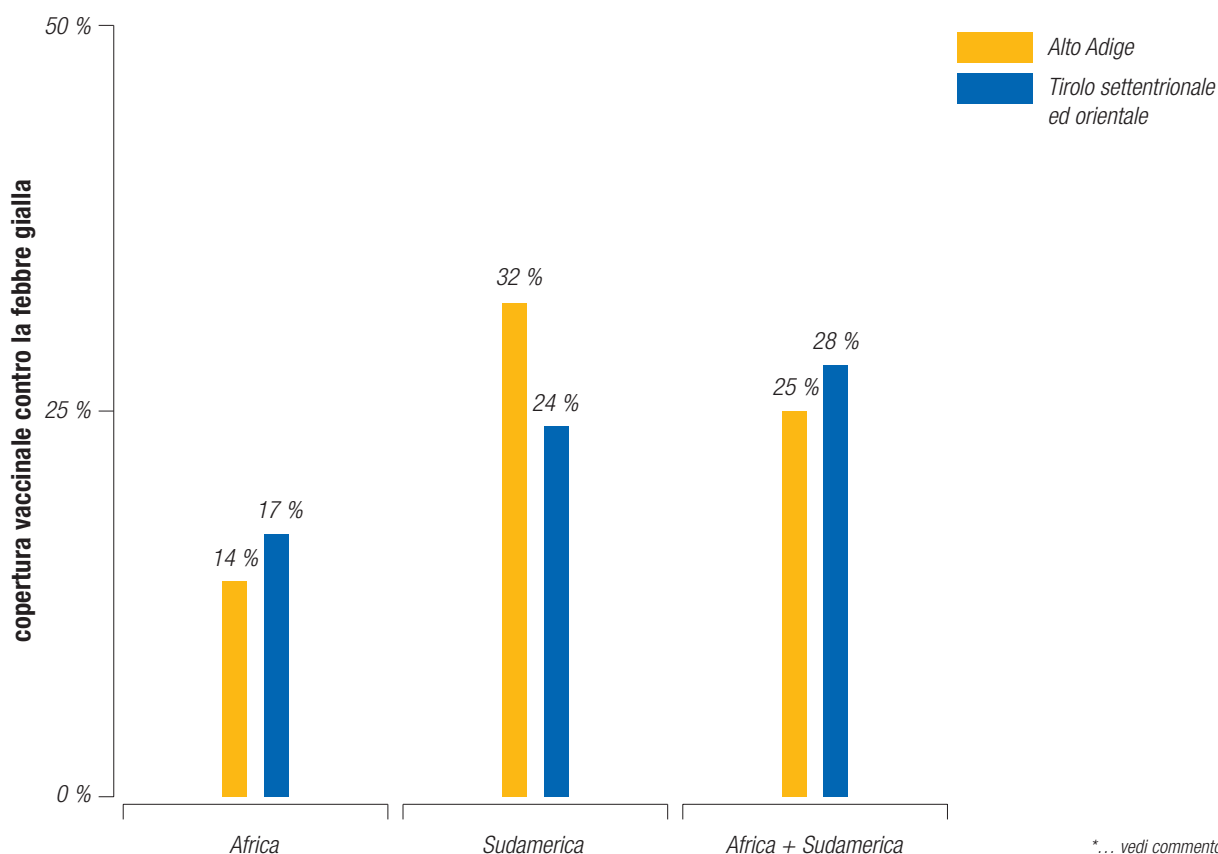
Circa un terzo (32,3%) della nostra popolazione in studio (n=447) ha riferito di aver viaggiato almeno una volta in Africa, Asia, Sudamerica oppure nell'Unione degli Stati Indipendenti (GUS), valore simile in Alto Adige (n=203; 34,4%) e nel Tirolo settentrionale ed orientale (n=244; 30,7%) ($p=0,14$).

Il 19,2% delle persone (n=69) che hanno

trascorso almeno un soggiorno in uno dei Paesi endemici per queste malattie (Sudamerica, Africa) (n=360) ha riferito di essere vaccinato contro la febbre gialla. In Alto Adige le persone che hanno soggiornato in Sudamerica sono quelle maggiormente vaccinate, mentre nel Tirolo settentrionale ed orientale erano quelle che avevano soggiornato in tutti e due i Paesi (figure 4).

Figure 4

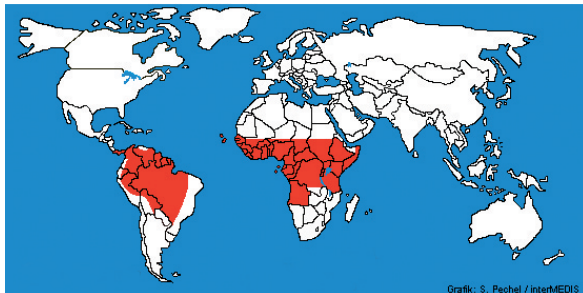
Stima conservativa* della copertura vaccinale contro la febbre gialla nel gruppo dei viaggiatori verso i Paesi a rischio (Sudamerica, Africa).



Il 4% (n=15) delle persone che ha riferito di aver fatto un viaggio in Africa, Asia, Sudamerica oppure nell'Unione degli Stati Indipendenti (GUS) (n=376) si ricorda di un'infezione febbrile tem-

poralmente associabile. Il numero non era statisticamente differente tra l'Alto Adige (2,9%) ed il Tirolo settentrionale ed orientale (5,0%).

Commento: Le coperture vaccinali contro la febbre gialla sono da considerarsi conservative, dato che alcuni partecipanti, che avevano trascorso un soggiorno nei Paesi a rischio, non avevano dato indicazioni sullo stato vaccinale. In Alto Adige questa quota era più bassa (5/168; 2,9%). Queste persone sono state considerate non vaccinate, anche se questo potrebbe portare ad una sottostima della copertura vaccinale.



Distribuzione della febbre gialla lt. OMS 2002/2003

■ rischio di trasmissione