

La situazione della rabbia in Europa

Franco Mutinelli, IZS delle Venezie, Legnaro (PD)

La presente nota intende fornire un aggiornamento sulla situazione della rabbia in Europa sulla base delle informazioni disponibili nel Rabies Bulletin Europe (al 31.12.2004, www.who-rabies-bulletin.org) e di quanto presentato nel corso della prima conferenza internazionale sulla rabbia in Europa tenutasi a Kiev (Ukraina) il 15-18 giugno 2005 (www.oie.int).

La prima conferenza internazionale sulla rabbia in Europa è stata realizzata sull'esempio del convegno annuale "Rabies in the Americas" (RITA) giunto ormai alla 16^a edizione. Nato come convegno americano, ha lasciato spazio anche alla "rabbia" degli altri continenti ed è diventato l'evento internazionale specialistico del settore. Scopo principale della conferenza di Kiev è stato riunire veterinari, ricercatori, esperti di fauna selvatica, clinici e rappresentanti delle autorità di sanità pubblica per condividere le esperienze sul moderno controllo della rabbia, concordare strategie per la prevenzione e il controllo della malattia nelle specie *reservoir*, e valutare la minaccia posta dal virus della rabbia classico e dai *lyssavirus* emergenti dei pipistrelli. La cadenza di questa conferenza internazionale sulla rabbia in Europa è biennale e la prossima si terrà nel 2007.

In Europa il numero di casi di rabbia negli animali è sensibilmente diminuito nel corso degli ultimi 10 anni. Tutti i paesi dell'Europa centro-occidentale e in parte anche di quella orientale hanno notevolmente ridotto il loro numero di casi. Questa diminuzione generalizzata è stata ottenuta mediante il largo ricorso alla vaccinazione orale delle volpi. Circa il 70% di tutti i casi di rabbia sono stati riscontrati in animali selvatici e la volpe rossa (*Vulpes vulpes*) rimane ancora il *reservoir* principale della malattia. Tuttavia, il numero di casi tra i selvatici diversi dalla volpe è aumentato nel corso degli ultimi anni. La casistica derivante dal sistema di sorveglianza e la tipizzazione molecolare indicano che il raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*) è diventato un *reservoir* selvatico della rabbia indipendente, in particolare in Russia, Bielorussia, Polonia, Estonia, Lettonia e Lituania, ma anche in Germania e questo aspetto necessita di ulteriori approfondimenti. In Europa la rabbia è attualmente presente in particolare in Estonia, Lettonia e Lituania, Russia, Bielorussia, Ucraina e nel sud-est dell'Europa. In Turchia la rabbia urbana che ha nel cane il proprio *reservoir* rimane il problema principale. E' necessario quindi che vengano identificate appropriate strategie di controllo per gli stati in cui c'è ancora un'elevata incidenza di questa malattia.

Nelle aree indenni da rabbia, la salvaguardia nei confronti della reinfezione della rabbia silvestre è di particolare importanza. Dal 1979 ad oggi in Europa sono stati diagnosticati 13 casi di rabbia nel cane a seguito dell'introduzione di soggetti a rischio, di cui il più recente risale al luglio 2004 in Francia (un cane importato dal Marocco). Il verificarsi di questi casi sottolinea l'importanza che rivestono le informazioni per i viaggiatori relativamente al rischio di importare animali con stato di vaccinazione sconosciuto, della necessità di un coordinamento delle autorità competenti per la sanità pubblica nell'Unione Europea e di una rigida applicazione delle misure sanitarie ai confini e della verifica del loro rispetto.

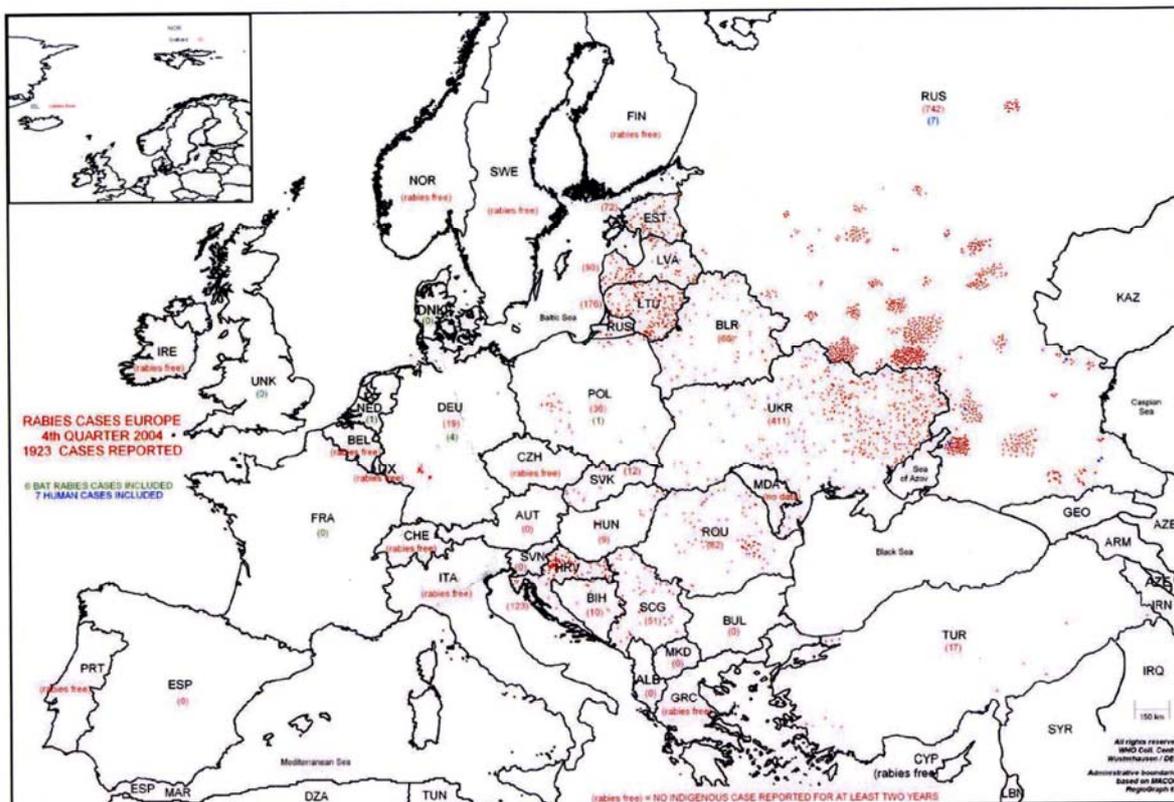
La rabbia dei pipistrelli è stata diagnosticata in molti stati dell'Europa, e in particolare in Olanda, Danimarca e Germania, ma anche in Polonia, Francia, Spagna, Regno Unito, Svizzera, Repubblica Ceca, Slovacchia, Ucraina e Russia. Gli studi molecolari hanno dimostrato una differenziazione genetica fra i *lyssavirus* responsabili della rabbia nei pipistrelli insettivori europei che sono stati classificati in due genotipi, 5 e 6, EBLV1 e EBLV2 (Europan Bat Lyssavirus) rispettivamente. Tuttavia, nonostante le ricerche fino ad oggi condotte, la conoscenza della prevalenza dell'EBLV è ancora limitata. Delle 33 specie di pipistrelli insettivori presenti in Europa, circa il 95% dei casi ha interessato *Eptesicus serotinus*. Tuttavia, molte altre specie di pipistrelli sembrano coinvolte

nell'epidemiologia dell'EBLV, quali ad esempio *Myotis dasycneme* e *M. daubentonii*. Il ruolo di questi pipistrelli non è stato tuttavia ancora chiarito. L'infezione da *Lyssavirus* dei pipistrelli ha fatto emergere importanti problemi di salute pubblica come la persistenza del virus in pipistrelli clinicamente sani, l'eliminazione a lungo termine del virus nella saliva, la gestione delle persone morsi e l'efficacia del vaccino. Relativamente al salto della barriera di specie sembra che questo si verifichi raramente. Fino ad oggi infatti l'EBLV1 è stato riscontrato in 4 pecore in Danimarca (1998 e 2002) e una faina in Germania (2001). In Europa sono stati segnalati quattro casi nell'uomo associati ad esposizione a pipistrelli. Le indagini molecolari eseguite in tre di questi casi hanno evidenziato un EBLV1 e due EBLV2. Va sottolineato che la gestione delle colonie infette è ancora oggetto di studio e ad oggi si ritiene di non dover procedere alla distruzione della colonia infetta, ma al suo monitoraggio passivo (raccolta di soggetti malati e morti) e attivo (prelievo di campioni di siero per la ricerca di anticorpi e di saliva per la ricerca del virus, marcatura dei soggetti campionati).

Relativamente all'infezione nell'uomo, fra il 1977 e il 2005 sono stati diagnosticati 278 casi, di cui 35 di importazione. Questi si sono verificati come casi autoctoni soprattutto nei paesi dell'Europa orientale, mentre negli stati in cui la rabbia è sotto controllo o indenni da rabbia si è trattato principalmente di casi di importazione. A questo proposito vanno ricordati i quattro casi in cui l'infezione è stata trasmessa all'uomo da pipistrelli (Ucraina, 1977; Russia, 1985; Finlandia, 1985; Scozia, 2002).

In conclusione si può dire che l'epidemiologia della rabbia in Europa ha subito degli importanti cambiamenti negli ultimi anni. Infatti, negli stati dell'Europa centro-occidentale si è ottenuto il controllo e l'eliminazione della rabbia negli animali domestici e selvatici, mentre in quelli orientali si è osservata una sempre maggiore attenzione per questa malattia con la conseguente attivazione di piani di controllo e vaccinazione orale delle volpi su base nazionale e in collaborazione con gli stati confinanti.

Vanno tuttavia rilevati alcuni contrattempi nel processo di eradicazione della rabbia, quali ad esempio l'emergere o il riemergere di focolai in aree precedentemente liberate dalla malattia. E' il caso ad esempio di alcuni *land* della Germania centro-occidentale nei quali, la persistenza e la comparsa di nuovi focolai nel 2005, ha causato un notevole allarme nel mondo scientifico e nell'opinione pubblica. Inoltre, il riscontro di *Lyssavirus* nei pipistrelli insettivori europei, i casi di rabbia in animali domestici e selvatici riconducibili ad EBLV e il recente caso di rabbia in un *bat handler* in Scozia hanno messo in luce rischi inattesi e non valutati per la salute pubblica. Come conseguenza sono emersi nuovi interrogativi in merito ai metodi utilizzati per il controllo della rabbia ed alla necessità di attivare specifici programmi di ricerca sull'argomento.



Dalla mappa (Rabies Bulletin Europe, 4° trimestre 2004) si evince come il fronte di avanzamento della rabbia si sia stabilizzato ad est, lungo quelli che sono i nuovi confini dell'Unione Europea, con l'eccezione delle ex-Repubbliche Baltiche, grazie agli intensi interventi di vaccinazione orale delle volpi. Da segnalare è inoltre la persistenza/il riemergere di focolai di rabbia in alcuni *land* centro-occidentali della Germania.

Di seguito si riporta una sintesi delle conclusioni e raccomandazioni redatte dal gruppo di esperti al termine della prima conferenza internazionale sulla rabbia in Europa. Le stesse sono state raggruppate secondo i sei settori in cui si articolano le attività di prevenzione, controllo ed eradicazione della rabbia.

1. Epidemiologia

- La sorveglianza della rabbia è ancora inadeguata in molti stati europei e questo deficit deve essere gestito dalle competenti autorità nazionali con il supporto tecnico delle agenzie internazionali (OMS, OIE) e dell'Unione Europea.
- E' necessario attivare in ogni stato un efficace sistema di sorveglianza per raccogliere i dati epidemiologici della rabbia relativi agli animali "sospetti" sani e a quelli effettivamente positivi, al fine di confermare la condizione di stato indenne da rabbia. Infatti, l'abbattimento di animali durante la caccia o le operazioni di abbattimento notturno non rappresentano la principale fonte di informazioni per la sorveglianza della malattia.
- La sorveglianza deve essere gestita concentrando l'attenzione sulla conferma di laboratorio e sulla segnalazione dei casi di rabbia confermati nell'uomo e negli animali, nonché sull'esame degli animali "sospetti" malati o morti.
- Le informazioni epidemiologiche devono essere raccolte, elaborate, analizzate e rese disponibili rapidamente nei diversi settori e livelli delle amministrazioni. Questa attività deve essere realizzata in adeguate strutture a livello provinciale, regionale o nazionale. Ciascuno stato deve inoltre definire un centro nazionale per la raccolta dei dati relativi alla rabbia.
- Il sistema di raccolta dei dati a livello europeo non è ancora efficace. Oltre ai sistemi informativi dell'OIE e dell'OMS, il Rabies Bulletin Europe (RBE) è

considerato una rilevante fonte di informazioni e un importante strumento di supporto alle decisioni per il controllo della rabbia. Ovviamente tutti gli stati sono incoraggiati a inviare i loro dati, così da rendere il sistema veramente efficace.

- L'attività di ricerca dovrebbe essere diretta a migliorare le conoscenze sull'epidemiologia della rabbia nelle specie *reservoir* conosciute e in particolare nel cane domestico, volpe, raccoon dog e pipistrello.
- Deve essere evitato il trasferimento non controllato di specie animali suscettibili da aree con rabbia endemica.
- E' necessario armonizzare le misure di controllo attuate negli stati confinanti.
- La definizione dello *status* di una nazione per quanto riguarda la rabbia deve essere fatta da parte dell'OIE e dell'OMS in funzione della situazione epidemiologica esistente.

2. Diagnosi

- La diagnosi clinica della rabbia non è affidabile. La diagnosi definitiva può essere fatta solo con l'esame di laboratorio. Ciascuno stato deve stabilire un laboratorio di riferimento nazionale.
- La diagnosi di laboratorio della rabbia deve essere effettuata solo utilizzando le tecniche raccomandate dall'OIE e dall'OMS, secondo quanto indicato nell'OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (5a ed.) e nel Laboratory Techniques in Rabies (4a ed.) dell'OMS.
- Il test di elezione per la diagnosi della rabbia è l'immunofluorescenza diretta (FAT).
- Test di conferma, se necessario, è l'isolamento del virus in coltura cellulare (RTCIT). Il test di inoculazione intracerebrale nel topino (MIT) deve essere eseguito solo se non sono disponibili le colture cellulari.
- E' opportuna l'armonizzazione dei test utilizzati in Europa per la diagnosi della rabbia negli animali. Le tecniche devono essere standardizzate mediante test interlaboratorio in accordo con quanto previsto dall'OIE.
- L'utilizzo della PCR e di altre tecniche di amplificazione non è attualmente raccomandata per la diagnosi di routine della rabbia. Queste tecniche molecolari possono tuttavia essere applicate alle indagini epidemiologiche e per la diagnosi di conferma in situazioni particolari e comunque applicando i necessari controlli di qualità.
- Importante è procedere all'isolamento dei virus per caratterizzare i ceppi prevalenti. I ceppi devono essere tipizzati e confrontati con gli isolati degli stati confinanti. Le informazioni ottenute devono essere scambiate rapidamente e gli isolati originali inviati ad un laboratorio indipendente per l'ulteriore caratterizzazione e conservati in archivio.
- I campioni positivi devono essere resi disponibili per l'ulteriore caratterizzazione.
- I metodi sierologici non devono essere utilizzati per la diagnosi di routine della rabbia. Questi sono infatti test indiretti e dimostrano solo la precedente esposizione al virus. Sono applicabili per le indagini di sieroprevalenza e per il controllo dell'efficacia del vaccino.
- Si raccomanda la creazione di una struttura per l'addestramento del personale dei laboratori di riferimento nazionali.
- Si evidenzia la necessità di un metodo sierologico rapido ed accurato (ELISA) per sostituire il test di virus neutralizzazione attualmente in uso (FAVN/RFFIT) sia per le indagini di follow-up delle campagne di vaccinazione orale delle volpi sia per l'analisi del siero di carnivori domestici vaccinati nell'ambito dei movimenti internazionali di animali.

3. Controllo della rabbia negli animali

- La conoscenza della situazione epidemiologica della rabbia in ciascuno stato è il requisito fondamentale per il suo controllo.
- Devono essere messe a punto strategie di controllo della rabbia valide e di lungo termine, che definiscano chiaramente i passaggi necessari per un programma di

eliminazione della rabbia su scala nazionale. Le stesse devono essere inoltre sottoposte a revisione ad intervalli regolari.

- Questi programmi nazionali devono essere supportati dalla volontà politica di raggiungere l'obiettivo del controllo/eradicazione della rabbia con l'assistenza delle agenzie internazionali (OIE/OMS) e dell'Unione Europea. Le due agenzie devono mostrare un approccio collaborativo ed integrato.
- L'approccio internazionale integrato che preveda, quando necessario, un adeguato sostegno finanziario per il controllo della rabbia deve assumere carattere di elevata priorità.
- La rabbia urbana può essere eliminata, come è stato dimostrato in determinate regioni, mediante programmi di vaccinazione parenterale di massa. La sola eliminazione dei cani randagi non è completamente efficace nella sua eradicazione.
- Ulteriori ricerche devono essere intraprese sull'uso della vaccinazione orale negli animali domestici. In condizioni particolari, la vaccinazione orale può essere considerata come misura complementare per interrompere il ciclo infettivo della rabbia negli animali randagi.
- Attualmente, il controllo della rabbia può essere realizzato in modo efficace solo mediante la vaccinazione orale delle specie *reservoir*. Infatti, il solo abbattimento della specie *reservoir* non si è dimostrato efficace.
- I vaccini utilizzati devono rispondere agli standard e alle linee guida internazionali per i prodotti ad azione immunizzante ad uso veterinario.
- L'esca vaccinale deve contenere un biomarker (attualmente tetraciclina) che ne consenta il monitoraggio dell'assunzione.
- Dove possibile, il controllo della rabbia negli animali deve essere intrapreso secondo quanto indicato nei documenti di riferimento dell'OIE/OMS e dall'Unione Europea (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scah/out80_en.pdf).
- Il successo delle strategie di controllo della rabbia deve essere monitorato attraverso un adeguato follow-up. Il metodo della determinazione del biomarker è quello elettivo, qualora sia disponibile un solo test da eseguirsi negli animali negativi/suscettibili alla rabbia.
- La ricerca diretta a migliorare il controllo della rabbia necessita di adeguati finanziamenti.
- E' necessario inoltre migliorare l'informazione dell'opinione pubblica in merito al rischio rabbia.
- Negli stati indenni è necessaria un'adeguata conoscenza della rabbia sia in medicina umana sia veterinaria.
- Il monitoraggio delle specie *reservoir* deve essere rafforzato negli stati a rischio di riemergenza della rabbia.
- E' auspicabile lo sviluppo di nuovi strumenti biologici, come ad esempio vaccini contraccettivi specifici per le specie *reservoir*.
- C'è la necessità di creare una banca di vaccino orale per gli interventi di emergenza.
- Inoltre, è necessario sviluppare sistemi di vaccini orali/esche/distribuzione da utilizzare in tutti gli animali terricoli.

4. Prevenzione della rabbia nell'uomo

- La profilassi della rabbia nell'uomo deve essere eseguita come indicato nel più recente documento disponibile dell'OMS "WHO Expert Consultation on Rabies" (series 931; 1st report, 2005, www.who.int).
- Dal momento che la rabbia è una malattia "trascurata", è necessaria una maggiore presa di coscienza dell'infezione nell'uomo nella comunità medica, come dimostrato dai recenti casi di rabbia conseguenti a trapianto d'organo.
- La conoscenza della patogenesi della rabbia nell'uomo richiede ulteriori ricerche.
- Lo scambio di informazioni e la cooperazione fra autorità mediche e veterinarie devono essere considerati una priorità.

- E' necessario lo sviluppo di un prodotto alternativo alle immunoglobuline, come anticorpi monoclonali, per l'immunizzazione passiva contro la rabbia.
- Sono necessarie chiare linee guida armonizzate per la profilassi vaccinale delle persone ad elevato rischio di esposizione ai virus rabbia-correlati.
- Sebbene la profilassi post-esposizione sia considerata totalmente protettiva quando somministrata in modo opportuno, è necessario valutare i profili di neutralizzazione/protezione crociata dei vaccini convenzionali ad uso umano nei confronti di tutti i membri del genere *lyssavirus*.
- E' inoltre necessario un adeguato addestramento del personale nella diagnosi della rabbia nell'uomo.

5. Vaccinologia e immunologia

- I vaccini antirabbici ad uso umano e veterinario devono soddisfare i requisiti dell'OMS/OIE/EDQM e della Farmacopea Europea per quanto riguarda la loro produzione e controllo.
- Il monitoraggio sierologico post-vaccinazione delle persone vaccinate deve essere considerato un'alternativa a ripetuti interventi vaccinali di richiamo.
- Attenzione deve essere rivolta al rischio di comparsa di sarcoma nei gatti conseguente a vaccinazione antirabbica.
- Devono essere approfondite le conoscenze relative alla risposta immunitaria durante l'infezione e/o la risposta alla vaccinazione sia negli animali sia nell'uomo.
- E' necessario considerare la possibilità di correlare il titolo anticorpale virus neutralizzante (VNA) minimo di 0,5 U.I./ml con l'immunità protettiva.
- I test di immunogenesi dei vaccini devono essere eseguiti utilizzando appropriati ceppi challenge.
- E' necessario considerare la possibilità di sviluppare vaccini ad ampio spettro ad uso umano e veterinario.
- I vaccini a virus ricombinante (a vettore vivo) per l'immunizzazione parenterale degli animali domestici devono essere considerati, nel controllo della rabbia, equivalenti dei vaccini inattivati.
- Le autorità responsabili del controllo della rabbia devono garantire un'adeguata fornitura di vaccino e immunoglobuline.
- I produttori e le autorità competenti devono adeguarsi al principio delle tre R (reduction, refinement, replacement) sulla base di quanto definito nel workshop [ECVAM](#) in merito alla riduzione dell'utilizzo di animali da laboratorio.
- Ricerche sono inoltre necessarie per standardizzare la determinazione della massa antigenica del vaccino in sostituzione dei test in vivo.

6. Rabbia nei pipistrelli

- Considerato che in Europa tutti i pipistrelli sono protetti, è necessario creare un network nazionale per la sorveglianza della rabbia nei pipistrelli in stretta collaborazione con specialisti del settore, comprese le agenzie internazionali (UNEP/EUROBATS).
- Questo network deve operare sulla base di un programma di sorveglianza passiva (raccolta di pipistrelli malati o morti di tutte le specie presenti in uno stato). Raccomandata è anche la sorveglianza attiva con la raccolta di campioni di sangue e saliva (cattura di pipistrelli, pipistrelli mantenuti in ospedali per selvatici). La cattura attiva di pipistrelli deve essere mirata alle specie a rischio elevato di infezione rabida.
- Le informazioni relative ai campioni raccolti devono essere adeguatamente registrate, come anche le sequenze dei *lyssavirus* isolati e gli isolati stessi devono essere opportunamente archiviati.
- Le informazioni epidemiologiche finora disponibili indicano che la distruzione delle colonie infette non è efficace e deve essere evitata. Questa strategia altera l'equilibrio della metacolonìa e deve essere evitata il più possibile per non determinare una dispersione non prevedibile dei soggetti infetti. E' consigliabile piuttosto monitorare le colonie positive (indagini sierologiche e sull'escrezione

salivare del virus, marcando i pipistrelli campionati appartenenti alla colonia; raccolta di tutti i pipistrelli malati o morti).

- Le tecniche di campionamento e di laboratorio devono essere armonizzate a livello europeo.
- Tutti gli operatori destinati a venire a contatto con i pipistrelli devono essere vaccinati contro la rabbia.
- Tutti i pipistrelli esaminati con esito negativo devono essere registrati.
- Tutti i pipistrelli morti, indipendentemente dalla specie, devono essere inviati al laboratorio di referenza nazionale per la diagnosi di rabbia. Il prelievo di cervello può essere effettuato facendo passare un ago attraverso il foro orbitale così da causare il minor danno possibile e consentire l'identificazione della specie. Il pipistrello può essere quindi archiviato come campione museale.
- L'attività di ricerca deve essere indirizzata in particolare alla comprensione delle dinamiche, dell'epidemiologia e della patogenesi di questi virus, nonché della loro distribuzione, ospiti e incidenza nelle specie di pipistrelli dell'Europa.
- Attenzione deve essere rivolta anche alla capacità dei *lyssavirus* di adattarsi ad altri ospiti, quali altre specie di pipistrelli ed altre specie domestiche e selvatiche.

Da quanto esposto emerge chiaramente che, nonostante i successi ottenuti nel controllo e nella eradicazione della rabbia, questa malattia costituisce ancora un grave problema sia per gli animali sia per l'uomo. Se in alcune aree come l'Europa centro-occidentale la rabbia urbana è stata da tempo eradicata e quella silvestre è presente solo in focolai residui, in altre aree la malattia è ancora presente in modo rilevante e si è ben lontani dalla sua eradicazione. Inoltre, il *range* degli ospiti si è allargato o meglio le nostre conoscenze in merito sono cresciute, aprendo la strada a nuove problematiche in termini di genotipi/varianti del *lyssavirus*, epidemiologia e possibilità di diffusione dell'infezione ad altre specie, uomo compreso. E' il caso ad esempio dei pipistrelli in Europa, piuttosto che del raccoon dog nell'est europeo.

In conclusione, si può sottolineare il fatto che il controllo della rabbia in Europa ha raggiunto livelli importanti, soprattutto attraverso la vaccinazione orale delle volpi, anche se molto resta ancora da fare in quegli stati che solo recentemente hanno iniziato ad affrontare il problema, a causa anche delle limitate disponibilità finanziarie. A maggior ragione è quindi necessario un adeguato supporto tecnico e di coordinamento dei programmi di intervento da parte delle agenzie internazionali (OMS/OIE) e dell'Unione Europea. Dal punto di vista della ricerca notevoli passi avanti sono stati fatti nella caratterizzazione dei *lyssavirus* dei pipistrelli e nell'epidemiologia molecolare, nonché nella diagnostica e profilassi della rabbia.

Pur non rappresentando la rabbia una priorità per l'OMS, nonostante gli oltre 30.000 casi/anno registrati nell'uomo nella sola India, si rileva la necessità di approfondire le conoscenze epidemiologiche in funzione delle specie ospiti e, per quanto riguarda gli aspetti zoonosici, quella di estendere e migliorare l'accesso e la disponibilità delle conoscenze e dei presidi destinati alla profilassi pre e post-esposizione.