

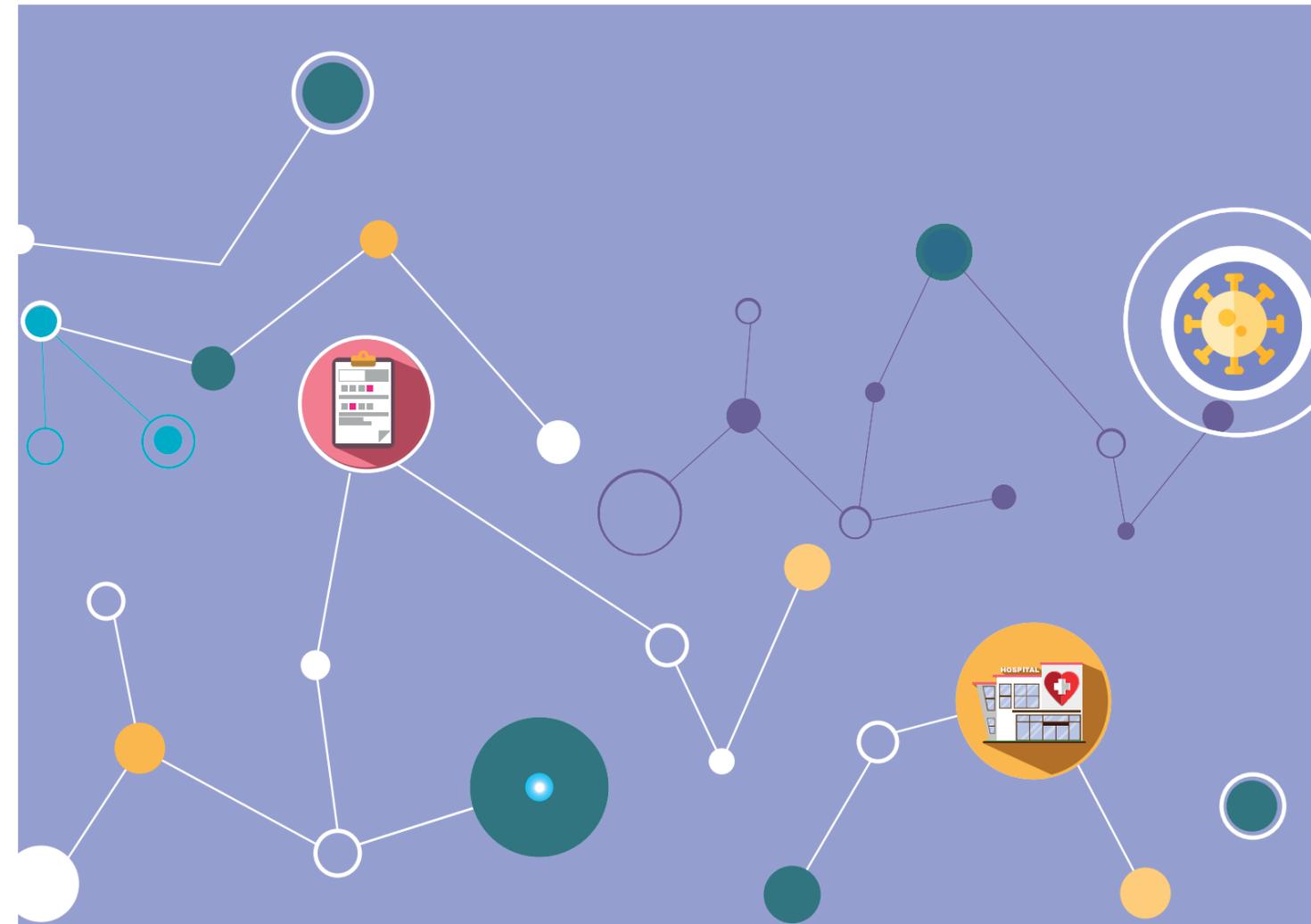
La sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana

Rapporto

Novembre 2019



La sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana - Rapporto 2019



Novembre 2019



ISBN 978-88-909729-3-5

La sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana - Rapporto 2019

Autori (in ordine alfabetico)

Donatella Aquilini - ASL Toscana Centro
Alessandro Bartoloni - Università degli Studi di Firenze - AOU Careggi
Angela Bechini - Università degli Studi di Firenze
Laura Bernini - ASL Toscana Sud-est
Sara Boccacini - Università degli Studi di Firenze
Paolo Bonanni - Università degli Studi di Firenze
Cristina Bonnal - ASL Toscana Centro
Sara D'Arienzo - ARS Toscana
Paolo Filidei - ASL Toscana Centro
Silvia Forni - ARS Toscana
Fabrizio Gemmi - ARS Toscana
Elisabetta Grassi - ASL Toscana Nord-ovest
Francesco Innocenti - ARS Toscana
Maddalena Innocenti - Università degli Studi di Firenze
Filippo Lagi - Università degli Studi di Firenze - AOU Careggi
Miriam Levi - ASL Toscana Centro
Pier Luigi Lopalco - Università di Pisa
Francesca Montagnani - AOU Senese - Università degli studi di Siena
Francesca Nisticò - ASL Toscana Sud-est
Paolo Piacentini - ASL Toscana Sud-est
Costanza Pierozzi - ASL Toscana Centro
Monia Puglia - ARS Toscana
Camilla Puttini - ASL Toscana Sud-est
Caterina Silvestri - ARS Toscana
Michele Spinicci - Università degli Studi di Firenze - AOU Careggi
Cristina Stasi - ARS Toscana
Danilo Tacconi - ASL Toscana Sud-est
Lara Tavoschi - Università di Pisa
Michele Trezzi - ASL Toscana Centro
Paola Vivani - ASL Toscana Nord-ovest
Fabio Voller - ARS Toscana
Lorenzo Zammarchi - Università degli Studi di Firenze - AOU Careggi
Giacomo Zanelli - AOU Senese - Università degli Studi di Siena

Coordinamento del rapporto ed elaborazioni statistiche

Francesco Innocenti - ARS Toscana

Impaginazione

Elena Marchini, Caterina Baldocchi - ARS Toscana

Ringraziamenti

Un sentito ringraziamento al "Settore Prevenzione collettiva della Direzione generale Diritti di cittadinanza e coesione sociale" della Regione Toscana, in particolare a Emanuela Balocchini e Lucia Pecori, per aver fornito i dati sui casi di malattia infettiva notificati in Toscana, elaborati dall'ARS Toscana ed inseriti all'interno di questo rapporto.

Un doveroso ringraziamento infine anche a tutti i medici notificatori e alle altre figure sanitarie coinvolte nel flusso di notifica delle malattie infettive.

Temi trattati

Introduzione	3
1. Malattie prevenibili tramite vaccinazione	5
1.1 Poliomielite (Lopalco PL, Tavošchi L)	5
1.2 Difterite (Lopalco PL, Tavošchi L)	7
1.3 Tetano (Lopalco PL, Tavošchi L)	9
1.4 Pertosse (Lopalco PL, Tavošchi L)	13
1.5 Morbillo (Bechini A, Innocenti M, Bonanni P, Boccalini S)	18
1.6 Parotite (Bechini A, Innocenti M, Bonanni P, Boccalini S)	25
1.7 Rosolia (Boccalini S, Innocenti M, Bonanni P, Bechini A)	32
1.8 Varicella (Boccalini S, Innocenti M, Bonanni P, Bechini A)	37
1.9 Herpes zoster (Boccalini S, Innocenti M, Bonanni P, Bechini A)	43
2. Malattie acquisite per via respiratoria	45
2.1 Influenza stagionale (Levi M)	45
2.2 Legionellosi (Nisticò F, Piacenti P)	51
2.3 Tubercolosi (Nisticò F, Piacenti P)	56
2.4 Micobatteriosi non tubercolari (Trezzi M)	62
2.5 Scarlattina (Bechini A, Innocenti M, Bonanni P, Boccalini S)	69
3. Malattie trasmesse per via sessuale	73
3.1 Gonorrea (Silvestri C, Aquilini D)	73
3.2 Sifilide (Silvestri C, Aquilini D)	76
3.3 HIV (Puglia M, Levi M)	80
3.4 AIDS (Puglia M, Levi M)	85
4. Malattie trasmesse per via alimentare/idrica	91
4.1 Campilobatteriosi (Pierozzi C)	91
4.2 Botulismo (Bonnal C)	95
4.3 Gastroenterite da e. coli enteroemorragico stec e complicanze (Bonnal C)	98
4.4 Febbre tifoide (Grassi E)	101
4.5 Giardiasi (Pierozzi C)	104
4.6 Listeriosi (Bonnal C)	107
4.7 Salmonellosi (Grassi E)	110
4.8 Shigellosi (Grassi E)	116
4.9 Tularemia (Pierozzi C)	118
4.10 Yersiniosi (Pierozzi C)	121
4.11 Brucellosi (Bonnal C)	124
4.12 Leptospirosi (Pierozzi C)	127

5. Malattie trasmesse da vettore	131
5.1 Chikungunya (Spinicci M, Zammarchi L, Bartoloni A)	131
5.2 Dengue (Spinicci M, Zammarchi L, Bartoloni A)	134
5.3 West Nile (Spinicci M, Zammarchi L, Bartoloni A)	137
5.4 Zika (Zammarchi L, Spinicci M, Bartoloni A)	139
5.5 Leishmaniosi cutanea (Zammarchi L, Spinicci M, Bartoloni A)	141
5.6 Leishmaniosi viscerale (Zammarchi L, Spinicci M, Bartoloni A)	143
5.7 Malaria (Spinicci M, Zammarchi L, Bartoloni A)	146
5.8 Borreliosi (Aquilini D)	150
5.9 Rickettsiosi (Aquilini D)	153
5.10 Virus Toscana (Spinicci M, Zammarchi L, Bartoloni A)	156
6. Epatiti virali	157
6.1 Epatite A (Bernini L, Stasi C, Tacconi D)	157
6.2 Epatite B (Bernini L, Stasi C, Tacconi D)	162
6.3 Epatite C (Bernini L, Stasi C, Tacconi D)	166
6.4 Epatite D (Bernini L, Stasi C, Tacconi D)	169
6.5 Epatite E (Bernini L, Stasi C, Tacconi D)	171
7. Malattie batteriche invasive	173
7.1 Malattie batteriche invasive da emofilo (Filidei P)	173
7.2 Malattie batteriche invasive da meningococco (Filidei P)	176
7.3 Malattie batteriche invasive da pneumococco (Filidei P)	181
8. Antibiotico-resistenza (Gemmi F, D'Arienzo S, Forni S)	185
Approfondimenti su tematiche di particolare interesse	189
I - Impatto sulle coperture vaccinali della legge 119/2017, che prevede 10 vaccinazioni obbligatorie per i minori di età 0-16 anni (Lopalco PL, Tavoschi L)	189
II - Varicella ed Herpes zoster: tempo di pensare ad un approccio di prevenzione globale (Bechini A, Bonanni P, Boccalini S)	193
III - Infezione da clostridioides (precedentemente clostridium difficile) (Lagi F, D'Arienzo S, Forni S, Gemmi F, Bartoloni A)	202
IV - Il Papilloma virus umano ed i condilomi (Vivani P)	206
V - Mycobacterium chimaera (Puttini C, Zanelli G, Montagnani F)	213
Appendice statistica	217

Introduzione

Con il Decreto N. 40 del 29/05/2019 del Coordinatore dell'Osservatorio di Epidemiologia dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) si è costituita la Rete collaborativa per la Sorveglianza Epidemiologica delle Malattie Infettive in Toscana (SEMIT) presso ARS. La rete, composta da circa 50 professionisti del Servizio Sanitario Regionale svolge funzioni di consulenza e supporto scientifico relativamente agli aspetti epidemiologici connessi al sistema di sorveglianza delle malattie infettive ed in particolare attraverso la partecipazione alla stesura del rapporto annuale sulla Sorveglianza delle malattie infettive in Toscana, alla definizione degli indicatori relativi alle malattie infettive in Toscana, alla valutazione sull'appropriatezza di uso delle informazioni sui casi di malattia provenienti dai Laboratori di Microbiologia della Toscana e ha il compito finale di proporre e sviluppare studi su temi specifici inerenti le malattie infettive.

Il rapporto sulla Sorveglianza delle malattie infettive in Toscana 2019 si presenta, quindi, come il primo prodotto della nuova rete, un rapporto che ha cercato di sfruttare al meglio tutte le fonti disponibili per dimensionare epidemiologicamente l'alveo delle malattie infettive e l'impatto sulla salute della popolazione toscana in un momento di grande cambiamento dei sistemi di registrazione in questo ambito.

Fino al 2018 la sorveglianza delle malattie infettive in Italia è stata affidata principalmente al "Sistema Informativo delle Malattie Infettive" (SIMI - D.M. 15.12.1990), basato sulle notifiche dei medici (ospedalieri, specialisti territoriali, medici e pediatri di famiglia) e sui flussi informativi definiti che coinvolgevano in primis i servizi di Igiene e Sanità Pubblica delle Aziende Sanitarie Locali (che a seguito della segnalazione adottavano le eventuali misure di profilassi a tutela della salute pubblica), e a seguire la Regione che svolge azioni di supervisione e coordinamento, gli Organismi Centrali (Ministero della Salute, ISTAT, Istituto Superiore di Sanità), ed i livelli internazionali (UE, OMS). Il SIMI ha rivelato nel tempo alcuni limiti, i principali sono stati rappresentati dalla scarsa specificità del sistema (informazioni di tipo generico), dalla scarsa tempestività (tempi di trasmissione delle informazioni lunghi), dalla scarsa flessibilità (iter complesso per modificare la lista delle malattie ed i contenuti della modulistica), dalla difficile integrazione con altre fonti informative ed infine è stato caratterizzato dal fenomeno della mancata notifica, che riguarda la maggior parte delle malattie, sia quelle meno gravi che quelle più importanti. Il 2019 rappresenta un anno di radicale cambiamento per quanto riguarda la segnalazione delle notifiche relative alle malattie infettive. A partire da gennaio infatti il Ministero della Salute ha chiesto alle Regioni di passare dal SIMI al Nuovo Sistema Italiano di Segnalazione delle Malattie Infettive (PREMAL). I vantaggi promessi dal nuovo sistema sono stati presentati come numerosi: la scelta di adeguarsi allo scenario internazionale ed al nuovo quadro normativo; il seguire la nuova definizione di caso adottata a livello europeo; la fruibilità dello strumento tramite web; la rilevazione delle malattie trasmissibili attraverso la codifica ICD9-CM; la possibilità di inserire anche nuove sindromi emergenti o emergenziali; l'identificazione univoca del soggetto tramite codice fiscale; la generazione di alert per eventi di particolare rilevanza epidemiologica ed infine l'attivazione di funzioni per la gestione di focolai epidemici.

Se attraverso il Rapporto 2020 sarà possibile verificare se tali promesse del nuovo sistema saranno mantenute oppure disattese, il presente Rapporto 2019, lasciando inalterata la struttura del rapporto 2018 si è arricchito della trattazione di nuove malattie, in particolare quelle trasmesse per via alimentare o idrica e di una nuova interessantissima sezione dedicata a quelle trasmesse per vettore.

Il nuovo rapporto inserisce per la prima volta anche alcuni approfondimenti su tematiche\malattie (che ogni anno cambieranno) e che quest'anno sono state dedicate alla Varicella-Herpes Zoster, al Papilloma Virus ed ai condilomi, all'infezione da Clostridioides, alla Mycobacterium chimaera ed infine all'Impatto sulla andamento della copertura vaccinale della legge 119\2017 che ha previsto l'obbligatorietà di 10

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

vaccinazioni per i minori di età 0-16 anni. Quest'ultimo tema, che avuto molta rilevanza nel dibattito scientifico e mediatico negli ultimi anni e che ha bisogno di dati affidabili per pianificare azioni efficaci per l'innalzamento stabile delle coperture, potrà contare anche dalle informazioni che proverranno dal Sistema Informativo della Prevenzione Collettiva (SISPC) di Regione Toscana all'interno del quale confluiscono, fra le altre informazioni, tutte le vaccinazioni somministrate dai servizi territoriali, Pediatri di famiglia e medici di medicina generale sulla popolazione toscana, e che speriamo di poter utilizzare nel 2020 sui dati prodotti nel 2019.

Fabio Voller
Coordinatore Osservatorio di Epidemiologia
Ars Toscana

La lista dei Partecipanti alla rete SEMIT

ASL Toscana Nord-ovest: Alberto Tomasi, Franco Barghini, Paola Vivani, Luca Mosti, Elisabetta Grassi, Spartaco Sani.

ASL Toscana Centro: Francesco Cipriani, Centro Miriam Levi, Paolo Filidei, Costanza Pierozzi, Cristina Bonnal, Massimo Di Pietro, Michele Trezzi, Donatella Aquilini, Pier Luigi Blanc.

Università di Pisa: Pier Luigi Lopalco, Lara Tavoschi.

Università degli Studi di Firenze: Paolo Bonanni, Alessandro Bartoloni, Lorenzo Zammarchi, Michele Spinicci, Filippo Lagi, Angela Bechini, Sara Boccalini.

ASL Toscana Sud-est: Alessandra Bagnoli Astrid Mercone, Maria Bandini, Katia Moretti, Paolo Piacentini, Francesca Nisticò, Federica Zacchini, Fabrizia Verdelli, Maurizio Spagnesi, Danilo Tacconi, Laura Bernini.

AOU Senese: Camilla Puttini.

Università degli Studi di Siena: Francesca Montagnani.

ARS Toscana: Fabio Voller, Fabrizio Gemmi, Francesco Innocenti, Silvia Forni, Sara D'Arienzo, Monia Puglia, Caterina Silvestri, Cristina Stasi.

Regione Toscana: Emanuela Balocchini Lucia Pecori.

1. Malattie prevenibili tramite vaccinazione

1.1 Poliomielite

La malattia in breve

- La poliomielite è una grave malattia infettiva che colpisce il sistema nervoso e può comportare sequele invalidanti.
- Grazie alla vaccinazione la malattia è stata eliminata in gran parte del mondo. L'ultimo caso in Italia è stato segnalato nel 1982.
- La poliomielite è ancora endemica in alcuni Paesi del mondo e, pertanto, è necessario mantenere elevati i livelli di copertura vaccinale fino a quando non sarà completamente eradicata.
- In Toscana, la copertura vaccinale antipolio era scesa sotto la soglia di guardia nel 2016, per poi riportarsi al di sopra del 95% nel 2017 e 2018.

Descrizione della malattia

La poliomielite è una grave malattia infettiva a carico del sistema nervoso centrale causata da tre tipi di polio-virus (1, 2 e 3), appartenente al genere enterovirus. Il virus invade il sistema nervoso nel giro di poche ore, distruggendo le cellule neurali colpite e causando una paralisi flaccida che può diventare, nei casi più gravi, totale. La malattia, presente sulla Terra fin dall'antichità, è stata comunque descritta per la prima volta in forma epidemica nell'Europa all'inizio del XIX secolo. La diffusione della polio ha raggiunto il suo picco negli Stati Uniti nel 1952 con oltre 21mila casi registrati. In Italia, nello stesso periodo, venivano notificati nel corso di epidemie oltre 8mila casi l'anno. Grazie alla vaccinazione la malattia è stata completamente eliminata in gran parte del mondo. L'ultimo caso nel continente americano (Perù) risale al 1991 e nel continente europeo (Turchia) al 1998, mentre nel nostro paese l'ultimo caso fu notificato nel 1982. In corso di epidemia fino al 90% delle infezioni passa inosservata manifestandosi con sintomi aspecifici o in maniera del tutto asintomatica. Nella forma più grave, quella bulbare, il virus paralizza i muscoli innervati dai nervi craniali, riducendo perfino la capacità respiratoria. Per questo motivo, negli anni '50, erano molto diffusi a questo scopo i polmoni d'acciaio. Il poliovirus si moltiplica principalmente nella mucosa oro-faringea e nell'intestino e può diffondersi attraverso le feci ben prima che i sintomi della malattia siano evidenti. La trasmissione avviene per via oro-fecale, attraverso l'ingestione di acqua o cibi contaminati o per contatto diretto con soggetti ammalati o portatori sani. L'uomo rappresenta l'unico serbatoio naturale del virus e questo, insieme alla esistenza di un vaccino efficace, rende la poliomielite una malattia eradicabile.

L'Italia è stata dichiarata "polio free" nel 2002, così come l'intera regione europea. Tuttavia la sorveglianza epidemiologica rimane essenziale per individuare tempestivamente eventuali casi ed infatti la poliomielite rientra tra le malattie infettive per le quali è obbligatoria la notifica (classe I del SIMI). A questo scopo, nel 2019 è stato redatto un nuovo "Piano nazionale di preparazione e di risposta a una epidemia di poliomielite"¹, volto a definire, predisporre e coordinare le azioni da intraprendere nell'eventualità di un focolaio epidemico da poliovirus selvaggio o vaccino derivato.

Vaccinazione

Il vaccino antipolio viene eseguito somministrando cinque dosi per via intramuscolare (ciclo di base), di cui le prime tre al 3°, 5°-6° e 11°-13° mese, sempre utilizzando il vaccino combinato esavalente. La quarta dose è prevista al quinto-sesto anno, preferibilmente utilizzando il vaccino combinato tetravalente (DTPa/IPV) e la quinta tra gli 11 e i 18 anni preferibilmente utilizzando il vaccino combinato tetravalente per adulti. La quinta dose di antipolio viene offerta gratuitamente a tutti i ragazzi nati nel o dopo il 1999, che siano stati immunizzati utilizzando il vaccino Salk o Sabin.

¹ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2843_allegato.pdf

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

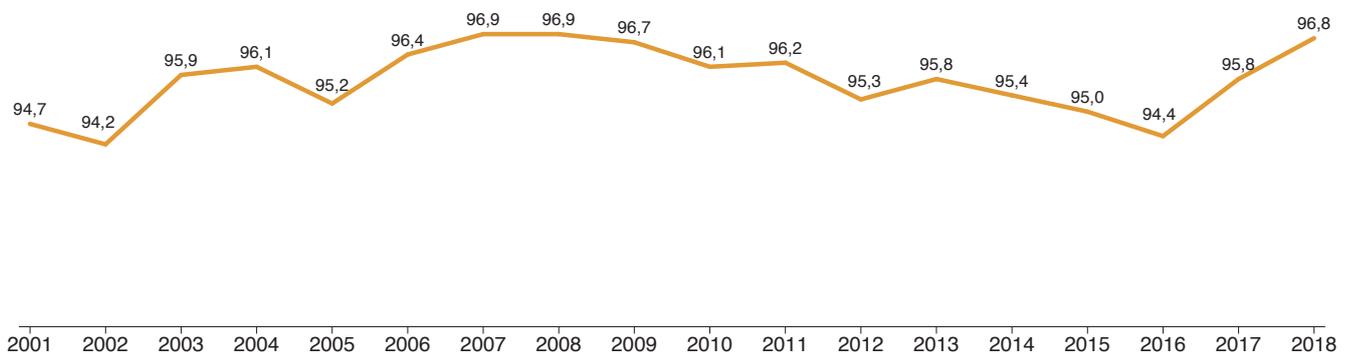
In Italia il vaccino antipolio orale (OPV) è diventato obbligatorio nel 1966. La vaccinazione di massa con OPV ha permesso l'eliminazione della malattia. Il vaccino OPV, d'altro canto, può accompagnarsi in rari casi (stimati fra 1/600.000 - 1/1.000.000 di dosi somministrate) ad un grave effetto collaterale, la paralisi post-vaccinale (*vaccine associated paralytic polio* - VAPP), causata da una retromutazione del virus vaccinale (*vaccine-derived poliovirus* - VDPV) che riacquisisce le sue capacità patogene. Per questo motivo, seguendo le indicazioni dell'OMS valide per tutti i paesi con situazione epidemiologica simile alla nostra, nel 2002 venne introdotto il vaccino inattivato (IPV) che conferisce una ottima protezione individuale evitando però il rischio di VAPP. L'antipolio IPV è uno dei 10 vaccini obbligatori facenti parte della legge nazionale n. 119 del 2017.

Epidemiologia in Toscana

Dopo l'ultimo caso segnalato nel 1982 in Italia, anche in Toscana non sono mai stati segnalati casi di poliomielite.

La copertura antipolio già dal 2003 aveva superato la soglia raccomandata dall'OMS del 95%, sfiorando il 97% fra il 2007 e 2008. Fra il 2013 ed il 2016 si è assistito anche in Toscana, come nel resto d'Italia, ad un progressivo calo delle coperture vaccinali che ha raggiunto il suo minimo nel 2016 scendendo al di sotto della soglia di sicurezza (94,4%). A partire dal 2017 il trend in discesa si è invertito riportando la copertura regionale al 96,8% nel 2018.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

L'OMS ha lanciato nel 1988 la *Global Polio Eradication Initiative*. Da allora, la malattia è stata eliminata in gran parte del Mondo, inclusa la regione europea, ma restano ancora alcuni Paesi dove, a causa delle difficoltà a raggiungere con la vaccinazione tutta la popolazione, la malattia è ancora endemica. Il virus polio di tipo 2 è già stato eradicato, ma i tipi 1 e 3 circolano ancora. Al momento Pakistan, Afghanistan e Nigeria sono ancora considerati endemici. A questa lista vanno aggiunti i Paesi dove ancora si utilizza l'OPV e dove possono essere segnalati casi di poliomielite causata da VDPV. In questi Paesi, infatti, a causa dei livelli non ottimali di copertura immunitaria, i virus vaccinali contenuti nell'OPV una volta eliminati nell'ambiente possono circolare a lungo nella popolazione non immune e quindi retro-mutare diventando nuovamente patogeni e causare limitate epidemie, come quella recentemente riportata in Siria fino al 2017 o quella corrente nella Repubblica del Congo. Per i motivi sopra riportati rimane assolutamente prioritario mantenere i livelli di copertura vaccinale elevati nella popolazione pediatrica italiana e garantire una corretta politica dei richiami in adolescenza e nell'adulto come indicato dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

1.2 Difterite

La malattia in breve

- La difterite è una malattia infettiva ad andamento acuto spesso grave causata da ceppi di *Corynebacterium diphtheriae* produttori di tossina.
- La difterite, grazie ai programmi estesi di vaccinazione, è sotto controllo in tutto il mondo occidentale, ma epidemie di vaste dimensioni sono state registrate anche in Paesi ad elevato tenore economico a causa di momentanee crisi che abbiano portato alla interruzione della vaccinazione.
- Recentemente in Europa (Belgio e Spagna) sono stati segnalati due casi sporadici di difterite, entrambi mortali, in due bambini che non erano stati vaccinati.
- In Toscana, la copertura vaccinale per la difterite era scesa sotto la soglia di guardia nel 2016, per poi riportarsi al di sopra del 95% nel 2017 e 2018.

Descrizione della malattia

La difterite è una malattia infettiva acuta provocata dal batterio *Corynebacterium diphtheriae*. Una volta entrato nel nostro organismo, l'agente infettivo rilascia una tossina che può arrivare a provocare la necrosi di organi e tessuti. Nella forma classica, quella più diffusa nel mondo occidentale, il batterio colpisce la gola, il naso e le tonsille causando sia danno a livello locale che danni a distanza (principalmente neurologici) a causa del rilascio della tossina. Esiste anche una forma cutanea di difterite, che provoca ulcere della pelle, presente soprattutto nelle zone tropicali. Alcuni ceppi di *C. diphtheriae* non producono invece tossina (non tossigenici), e pertanto non sono considerati particolarmente patogeni.

La difterite si trasmette per contatto diretto con una persona infetta o, più raramente, con oggetti contaminati da secrezioni delle lesioni di un paziente. In passato, anche il latte non pastorizzato poteva rappresentare un veicolo di infezione. Per quanto la malattia possa colpire a qualsiasi età, la difterite riguarda essenzialmente i bambini non vaccinati.

La difterite rientra tra le malattie infettive per le quali è obbligatoria la notifica (classe I del SIMI). La notifica di un caso di difterite in Italia è estremamente rara. Dal 2000 ad oggi sono stati pochi i casi notificati e, nella maggior parte si trattava di infezioni da ceppi non tossigenici. A livello europeo, il maggior numero di casi si è registrato nei Paesi Baltici, anche se recentemente si è registrato un decesso per difterite in Spagna nel 2015 ed in Belgio nel 2016, entrambi in bambini non vaccinati.

Vaccinazione

Il ciclo di vaccinazione primario consta di tre dosi, per via intramuscolare, nel primo anno di vita - 3° mese, 5°-6° mese, 11°-13° mese. Viene raccomandato di iniziare la vaccinazione fra il sessantunesimo e il sessantacinquesimo giorno di vita per dare difese contro la Bordetella pertussis il più precocemente possibile. Per queste tre dosi è di norma utilizzato il vaccino esavalente (vaccino antidifterite, tetano, pertosse acellulare, polio, epatite B, Haemophilus influenzae b) attualmente disponibile. È poi indicata una quarta dose di difterite - tetano - pertosse - polio a 5-6 anni. Fino al compimento del 7° anno è possibile utilizzare una dose di vaccino DTPa/polio a dose piena di antigeni. Per tutti i bambini che iniziano o completano in ritardo la vaccinazione, il vaccino esavalente può essere utilizzato fino al compimento del 7° anno.

Il vaccino è obbligatorio in Italia dal 1939 e rientra tra le 10 vaccinazioni obbligatorie previste dalla legge nazionale 119 del 2017.

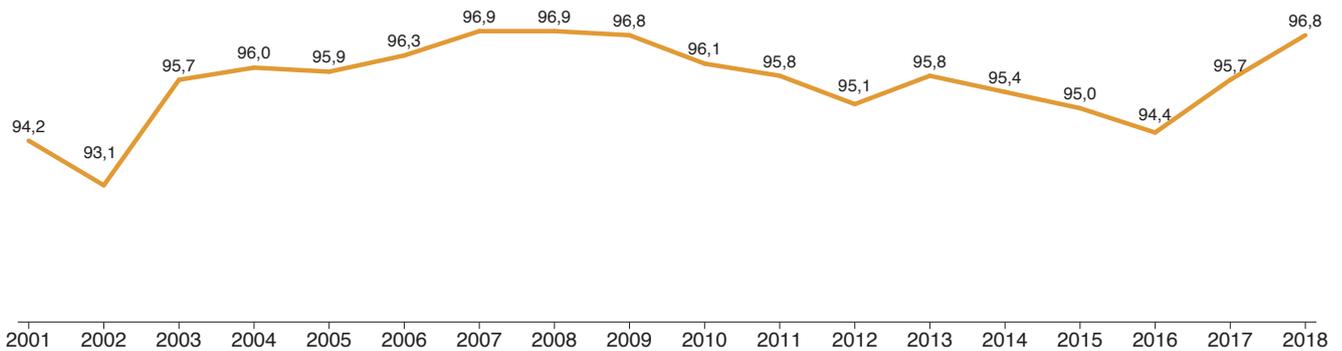
Epidemiologia in Toscana

In Toscana, da quando sono disponibili i dati sui casi notificati di malattie infettive forniti dal SIMI, ovvero il 1994, non risultano casi di difterite.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

La copertura del vaccino antidifterico già dal 2003 aveva superato la soglia raccomandata dall'OMS del 95%, sfiorando il 97% fra il 2007 e 2008. Fra il 2013 ed il 2016 si è assistito anche in Toscana, come nel resto d'Italia, ad un progressivo calo delle coperture vaccinali che ha raggiunto il suo minimo nel 2016 scendendo al di sotto della soglia di sicurezza (94,4%). A partire dal 2017 il trend in discesa si è invertito riportando la copertura regionale al 96,8% nel 2018.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

La difterite è una malattia ormai scomparsa dal territorio italiano ed assai rara in Europa, grazie agli sforzi fatti attraverso i programmi vaccinali. Numerose osservazioni a livello internazionale mostrano, però, come la malattia possa ricomparire in fretta in seguito ad un calo delle pratiche vaccinali e delle coperture, come accadde in Russia negli anni '90 e come è recentemente accaduto in Venezuela, dove, fra luglio 2016 e marzo 2019, sono stati registrati oltre 1.600 casi di malattia con 280 morti¹. Inoltre, i casi sporadici notificati in Belgio e Spagna mostrano come singoli bambini senza protezione immunitaria possano essere considerati a rischio di malattia grave anche in Europa occidentale. Per i motivi sopra esposti è doveroso ribadire l'importanza delle vaccinazioni dell'infanzia anche per malattie, come la difterite, virtualmente assenti dal nostro territorio.

1.3 Tetano

La malattia in breve

- Il tetano è una malattia infettiva non contagiosa causata dalla tossina del *Clostridium tetani*, batterio anaerobio sporigeno comunemente presente nell'ambiente e che può occasionalmente causare malattia in seguito alla penetrazione delle sue spore attraverso ferite anche di lieve entità.
- La malattia, grazie ai programmi di vaccinazione universale, è sotto controllo in tutto il mondo occidentale, ma in Italia ancora si verificano oltre un terzo di tutti i casi riportati nella Unione Europea.
- In Toscana nel 2018 si sono verificati 5 casi di tetano, tutti in soggetti di età superiore a 65 anni.
- È imperativo che a tutti i soggetti anziani sia offerta attivamente la vaccinazione antitetanica secondo il corretto schema di richiami decennali.

Descrizione della malattia

Il tetano è una malattia infettiva acuta non contagiosa causata dal batterio *Clostridium tetani*. Si tratta di un bacillo *Gram-positivo anaerobio* che è presente in natura sia in forma vegetativa sia sotto forma di spore. Il batterio è normalmente presente nell'intestino degli animali (bovini, equini, ovini) e nell'intestino umano e viene eliminato con le feci. Le spore possono sopravvivere nell'ambiente esterno anche per anni e contaminano spesso la polvere e la terra. Possono penetrare nell'organismo umano attraverso ferite dove, in condizioni opportune, si possono trasformare nelle forme vegetative. Il germe in forma vegetativa produce una tossina che è neurotossica e causa i sintomi clinici della malattia. La tossina, infatti, attraverso il sangue e il sistema linfatico raggiunge il sistema nervoso centrale, interferendo con il rilascio di neurotrasmettitori che regolano la muscolatura, causando contrazioni e spasmi dolorosi diffusi.

Il tetano rientra tra le malattie infettive per le quali è obbligatoria la notifica (classe I del SIMI).

Grazie al programma di vaccinazione, i casi di tetano in Italia ed Europa sono divenuti rari. L'Italia, comunque, detiene in Europa il triste primato di primo Paese per numero di casi di tetano notificati: in media, oltre un terzo dei casi di tetano nella Unione Europea¹ sono italiani.

Vaccinazione

La prevenzione della malattia si basa sulla vaccinazione, prevista in Italia per tutti i nuovi nati. In Italia, infatti, la vaccinazione antitetanica è stata resa obbligatoria dal 1938 per i militari, dal 1963 (Legge del 5 marzo 1963, n. 292) per i bambini nel secondo anno di vita e per alcune categorie professionali considerate più esposte a rischio di infezione (sportivi agonisti, lavoratori agricoli, allevatori di bestiame, ecc). Dal 1968 la somministrazione è stata anticipata al primo anno di vita e il calendario vaccinale vigente prevede la somministrazione di tre dosi al terzo, quinto e dodicesimo mese di età. Una dose di richiamo (associata con le componenti contro la difterite e la pertosse - Dtap) viene eseguita nel sesto anno e un'altra a 14 anni (tetano, difterite a ridotto contenuto di anatossina e pertosse - Tdap).

La somministrazione di tre dosi di vaccinazione antitetanica conferisce una protezione molto elevata, con un'efficacia superiore al 95%. La durata della protezione nel tempo è di almeno 10 anni ed è ulteriormente garantita dall'esecuzione dei richiami.

Come indicato nella circolare ministeriale del 28 giugno 2018 "Indicazioni in merito alla vaccinazione anti-tetanic" il richiamo ogni 10 anni è fortemente raccomandato e da effettuarsi con vaccino trivalente in associazione con vaccino antidifterico e antipertussico.

¹ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Surveillance Report, Annual Epidemiological Report for 2015 - Tetanus*: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-tetanus.pdf

Epidemiologia in Toscana

Nel 2018 in Toscana sono stati segnalati 5 casi di tetano, che corrisponde ad un tasso grezzo pari a 0,13 per 100.000 abitanti. Questa frequenza è più o meno in linea con quanto riportato negli ultimi dieci anni, quando il numero di casi di tetano è oscillato fra 3 ed 8, con l'eccezione del 2013, quando furono notificati 11 casi (v. Appendice statistica, tabella A1). La frequenza riportata in Toscana può essere considerata leggermente superiore alla media italiana.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	5	0,13
Toscana 2017	3	0,08
Italia 2017	33	0,05
Europa EEA 2017	82	0,02

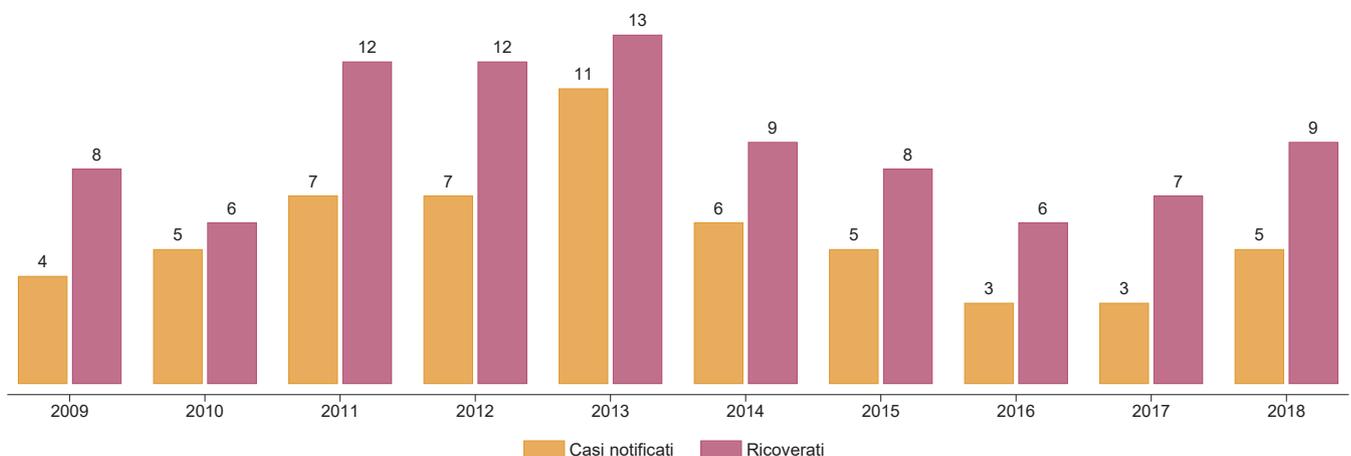
Tutti i casi di tetano notificati si sono registrati in soggetti di età superiore a 65 anni, con una leggera maggiore frequenza nel sesso femminile, confermata anche dall'età mediana dei casi che, stabile nel periodo di sorveglianza si attesta nel 2018 a 80 anni (dati non mostrati).

Negli ultimi tre anni (2016-18) sono stati segnalati casi di tetano in tutte le stagioni, probabilmente legati ai diversi periodi maggiormente dedicati dai soggetti anziani al giardinaggio o alla cura dell'orto (dati non mostrati).

La distribuzione territoriale dei casi in Toscana negli ultimi tre anni è diventata piuttosto omogenea, non osservandosi più la maggiore incidenza nella ASL Sud-Ovest che aveva caratterizzato gli anni precedenti (dati non mostrati).

Nel 2018 sono state ricoverate per la malattia 9 persone in strutture ospedaliere toscane, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,2 per 100.000 ab. Dal confronto fra casi notificati e casi di tetano ricoverati nelle strutture ospedaliere toscane emerge una notevole discrepanza che farebbe supporre un livello di sottotifica che negli ultimi anni si attesta intorno al 50%.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera - SDO



Il registro regionale di mortalità riporta un tasso di decesso per tetano variabile fra 0,1 e 0,2 casi per 100.000 residenti. Considerando il basso numero di casi notificati, questo dato depone per una letalità della malattia particolarmente elevata. Inoltre, la mortalità sembra essere superiore nel sesso femminile.

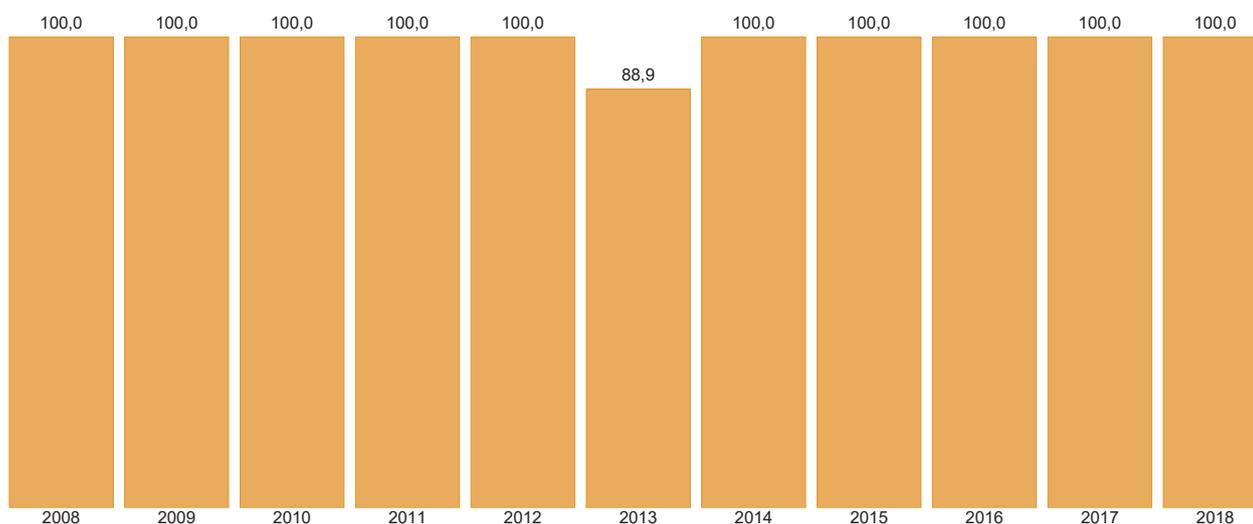
1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Numero di persone decedute a causa della malattia e tassi grezzi di decesso per 100.000 ab. per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2015. Fonte: ARS su Registro di mortalità Regionale - RMR

Anno	Numero persone decedute			Tassi grezzi di decesso per 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
1994	3	2	5	0,2	0,1	0,1
1995	0	4	4	0	0,2	0,1
1996	2	1	3	0,1	0,1	0,1
1997	1	1	2	0,1	0,1	0,1
1998	2	4	6	0,1	0,2	0,2
1999	1	2	3	0,1	0,1	0,1
2000	0	2	2	0	0,1	0,1
2001	1	2	3	0,1	0,1	0,1
2002	1	1	2	0,1	0,1	0,1
2003	0	0	0	0	0	0
2004	0	2	2	0	0,1	0,1
2005	0	3	3	0	0,2	0,1
2006	0	1	1	0	0,1	0
2007	2	0	2	0,1	0	0,1
2008	0	0	0	0	0	0
2009	0	3	3	0	0,2	0,1
2010	0	2	2	0	0,1	0,1
2011	0	0	0	0	0	0
2012	2	2	4	0,1	0,1	0,1
2013	0	2	2	0	0,1	0,1
2014	1	0	1	0,1	0	0
2015	1	0	1	0,1	0	0

Nella quasi totalità dei casi, il tetano ha colpito soggetti non vaccinati.

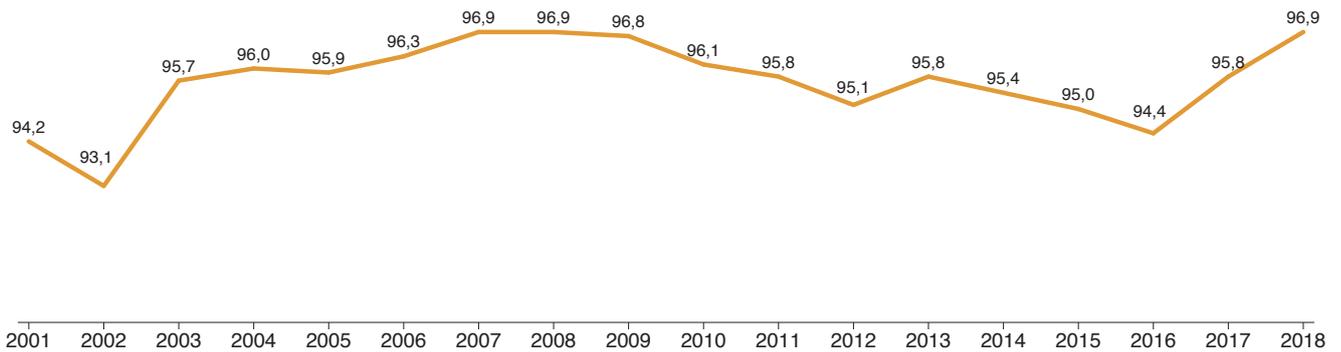
Percentuale di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati di malattia per anno. Toscana, anni 2008-2018. Fonte: ARS su SIMI



La copertura del vaccino antitetanico nell'infanzia già dal 2003 aveva superato la soglia raccomandata dall'OMS del 95%, sfiorando il 97% fra il 2007 e 2008. Fra il 2013 ed il 2016 si è assistito anche in Toscana, come nel resto d'Italia, ad un progressivo calo delle coperture vaccinali che ha raggiunto il suo minimo nel 2016 scendendo al di sotto della soglia di sicurezza (94,4%). A partire dal 2017 il trend in discesa si è invertito riportando la copertura regionale al 96,9% nel 2018.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

Il tetano è una malattia ormai sotto controllo grazie al programma universale di vaccinazione. Ciononostante, in Italia si registrano ancora ogni anno fra i 30 ed i 50 casi di malattia, tutti in soggetti anziani. L'incidenza Toscana è in linea, o leggermente superiore, rispetto a quella nazionale. La causa di questo fenomeno è da ricercare sicuramente in un'elevata quota di soggetti anziani fisicamente attivi che dedicano molto tempo alle attività di giardinaggio o alla cura dell'orto ma non opportunamente immunizzati. Si tratta quindi di casi prevenibili con una corretta politica di richiamo vaccinale che, purtroppo, viene spesso disattesa. Generalmente i casi di tetano, anche mortali, sono proprio legati a banali ferite (punture di spine o schegge di legno o metallo) in soggetti non vaccinati che vengono sottovalutate e non sottoposte alle azioni di profilassi passiva che viene invece applicata ai casi di traumi più gravi giunti all'osservazione dei Pronto Soccorso. E' imperativo, dunque, per tutti i soggetti di età superiore a 65 anni, sottoporsi ai richiami vaccinali decennali come previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale. A questo scopo, un incremento e diversificazione dell'offerta vaccinale, anche attraverso un approccio di offerta opportunistica, potrebbe risultare utile ad aumentare le coperture in questa fascia di età.

1.4 Pertosse

La malattia in breve

- La pertosse è una malattia infettiva di origine batterica, causata dal batterio *Bordetella pertussis*, particolarmente severa nei bambini nel primo anno di vita.
- L'immunità conferita dall'infezione naturale, così come dalla vaccinazione, non è definitiva, ma declina col tempo.
- Nel 2018 in Toscana sono stati notificati 30 casi di pertosse, di cui 5 ospedalizzati, corrispondenti ad un tasso di 0,8 ogni 100.000 ab, con una netta diminuzione (-73,9%) rispetto al 2017 quando i casi erano stati 115.
- La pertosse è una malattia oggi sotto controllo grazie alla vaccinazione universale, resta ancora da risolvere il problema dei casi di malattia nel primo anno di vita. La strategia oggi rivela più efficace è quella che prevede la vaccinazione della madre nel corso dell'ultimo trimestre di gravidanza.

Descrizione della malattia

La pertosse è una malattia infettiva di origine batterica molto contagiosa, causata dal batterio *Bordetella pertussis*. L'uomo è l'unico serbatoio noto del batterio. Un trattamento antibiotico specifico, avviato nelle fasi precoci della malattia, permette la guarigione in una quindicina di giorni. A differenza delle altre malattie infantili, l'immunità conferita da una prima infezione non è definitiva, ma declina col tempo.

La pertosse è diffusa in tutto il mondo, ma è ormai sotto controllo nei Paesi in cui è stata introdotta la vaccinazione universale nell'infanzia. Nelle popolazioni vaccinate, comunque, un numero importante di casi gravi si osserva ancora nei primi mesi di vita, quando ancora la protezione vaccinale è insufficiente ed i neonati sono esposti al contagio da parte di adulti o anche adolescenti che hanno perso l'immunità e possono facilmente essere portatori della malattia.

La pertosse rientra tra le malattie infettive per le quali è obbligatoria la notifica (classe II del SIMI).

Vaccinazione

Il vaccino della pertosse, costituito da proteine purificate del batterio, è disponibile in diverse associazioni, dal trivalente (difterite, tetano e pertosse) all'esavalente (difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, hemophilus influenzae tipo B). Contrariamente ad altre malattie infettive, la pertosse può colpire anche i neonati di madri che hanno avuto la malattia o sono state vaccinate in passato. Normalmente, infatti, gli anticorpi materni trasferiti durante la gravidanza non raggiungono una concentrazione sufficiente per proteggere il neonato da questa infezione. Per tale motivo è oggi raccomandata la vaccinazione durante la gravidanza, in particolar modo durante il terzo trimestre, idealmente intorno alla 28° settimana, come ribadito dalla circolare ministeriale del 07 agosto 2018 "Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza".

In Italia la vaccinazione è divenuta obbligatoria con la legge nazionale 119 del 2017. Viene raccomandata nei bambini a partire dal compimento dell'ottava settimana di vita. A causa della perdita di immunità nel tempo, dopo il ciclo primario di vaccinazione che si conclude nel primo anno di vita, la strategia di richiami prevede una dose al 6° anno, un'altra durante l'adolescenza (12-18 anni) a cui deve far seguito un richiamo ogni dieci anni per tutta la vita, che servirà a proteggere anche contro difterite e tetano, come indicato dalla circolare ministeriale del 28 giugno 2018 "Indicazioni in merito alla vaccinazione antitetanica".

Epidemiologia in Toscana

La pertosse in Toscana presenta un quadro epidemiologico in linea con quanto atteso in base alle strategie vaccinali in atto. Nel 2018 in Toscana sono stati notificati 30 casi di pertosse con una riduzione

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

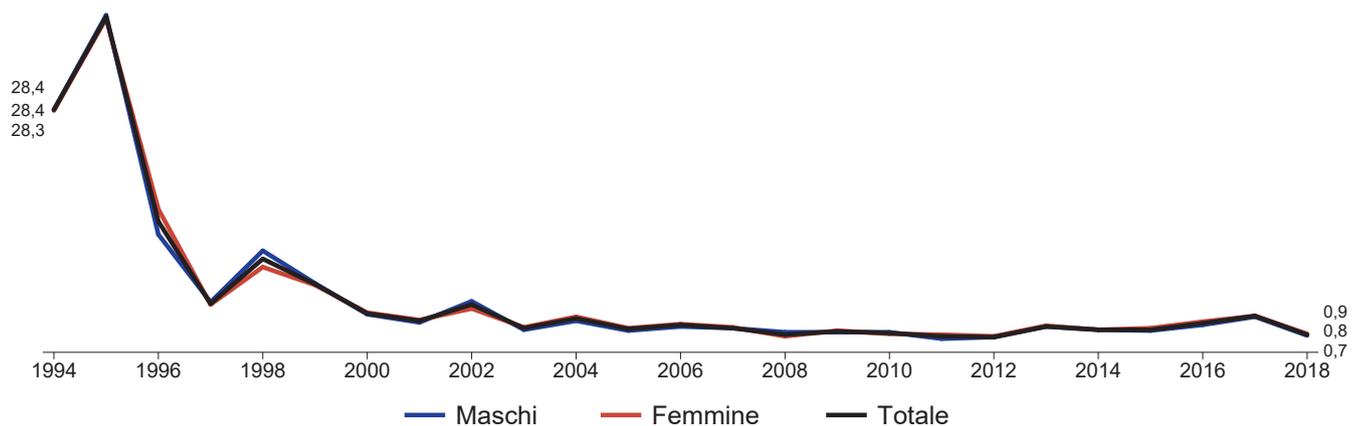
del 73,9% rispetto al 2017 quando i casi erano stati 115, corrispondenti ad un tasso di 0,8 ogni 100.000 ab. In Italia, nel 2017 il tasso di notifica era stato inferiore a quello toscano (3,1 per 100.000 ab. Toscana e 1,6 per 100.000 ab. Italia). I tassi di notifica in Toscana, come in Italia, sono notevolmente inferiori al tasso medio Europeo che nel 2017 è stato pari a 9,4 per 100.000 ab.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	30	0,8	-73,9
Toscana 2017	115	3,1	+38,6
Italia 2017	964	1,6	0
Europa EEA 2017	42.242	9,4	-12,8

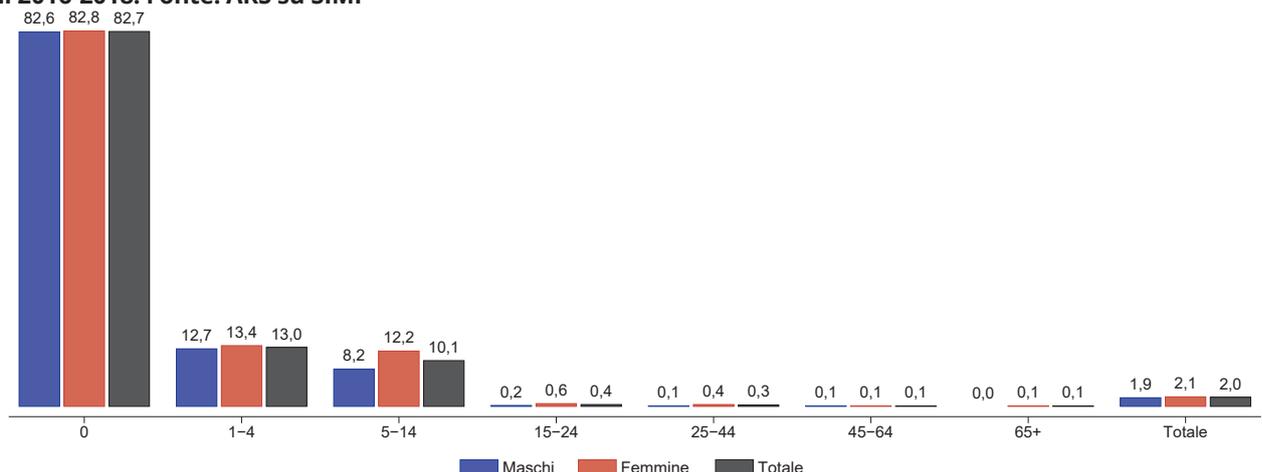
Il trend della pertosse negli ultimi 25 anni mostra un brusco calo di frequenza osservato fra il 1995 ed il 2000, quando grazie all'introduzione dei vaccini acellulari, la copertura vaccinale ha registrato un rapido aumento. Dopo un lieve picco nel 2002, la frequenza della malattia si è stabilizzata su valori compresi fra 0,5 e 3,1 casi per 100.000 ab., e gli anni in cui i casi notificati hanno superato le 100 unità sono sempre più distanziati temporalmente (2000, 2002, 2004, 2017) (v. Appendice statistica, tabella A2).

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



L'incidenza maggiore di malattia si registra nei primi anni di vita, e particolarmente nel primo anno, quando l'andamento della malattia è particolarmente severo. Non si osservano differenze di rilievo nella distribuzione tra i due sessi.

Tassi grezzi medi annuali di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI

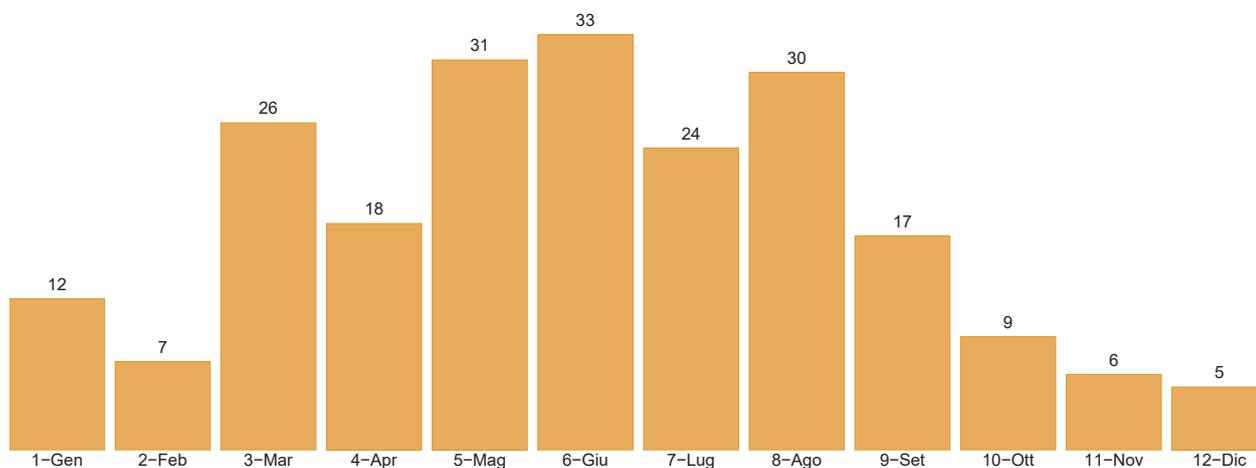


1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

L'età mediana dei casi si è invece mantenuta stabile nel corso degli anni, con fluttuazioni comprese fra i 4 e i 10 anni di vita (dati non mostrati).

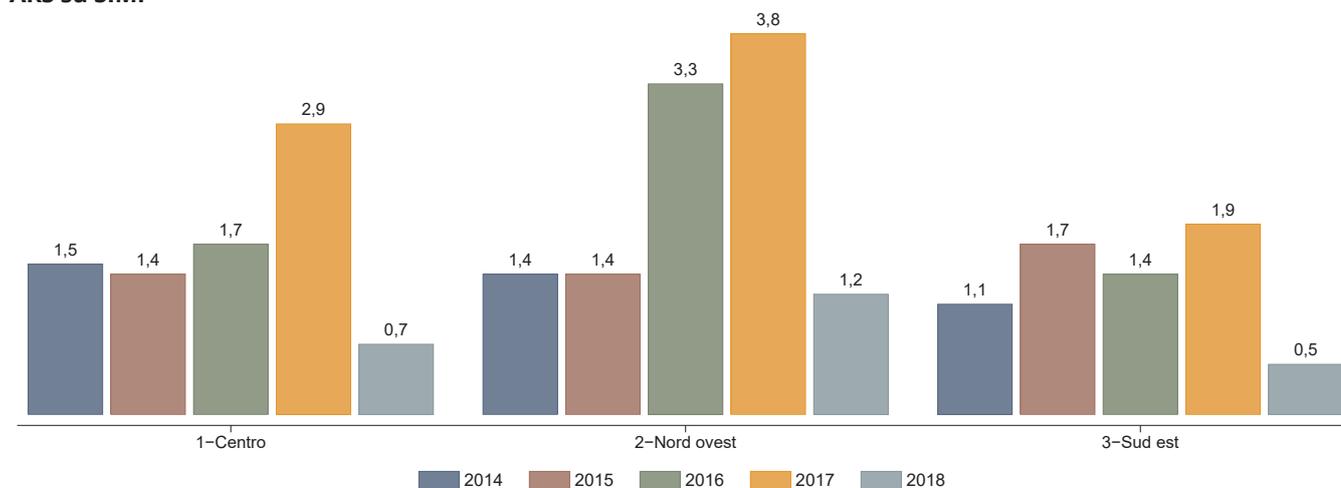
La malattia presenta una certa stagionalità con una frequenza maggiore nel periodo primaverile-estivo.

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



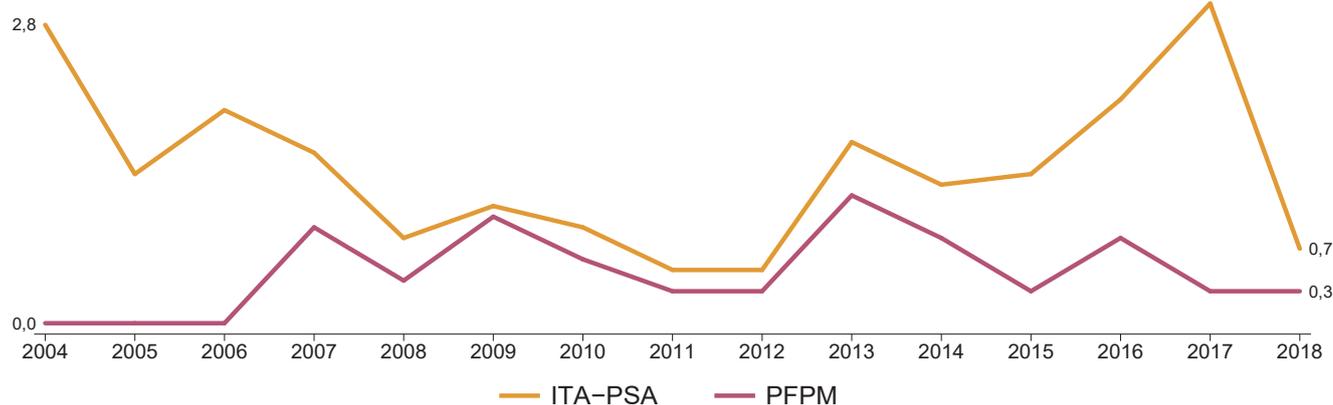
La distribuzione territoriale della malattia non sembra mostrare negli anni differenze significative a livello regionale.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su SIMI



Il tasso di notifica di pertosse nel corso degli anni è stabilmente inferiore nei cittadini provenienti da paesi a forte pressione migratoria.

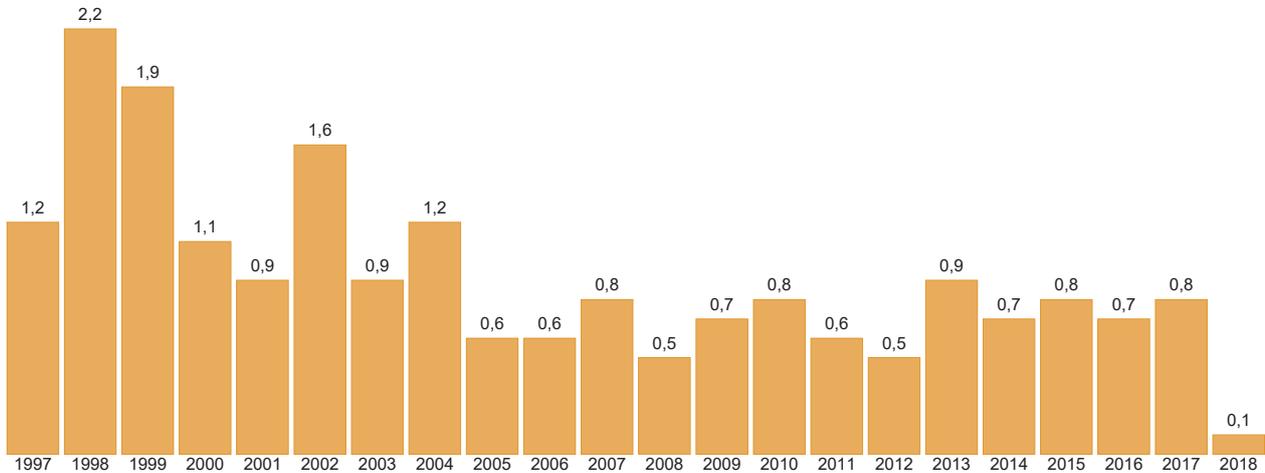
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

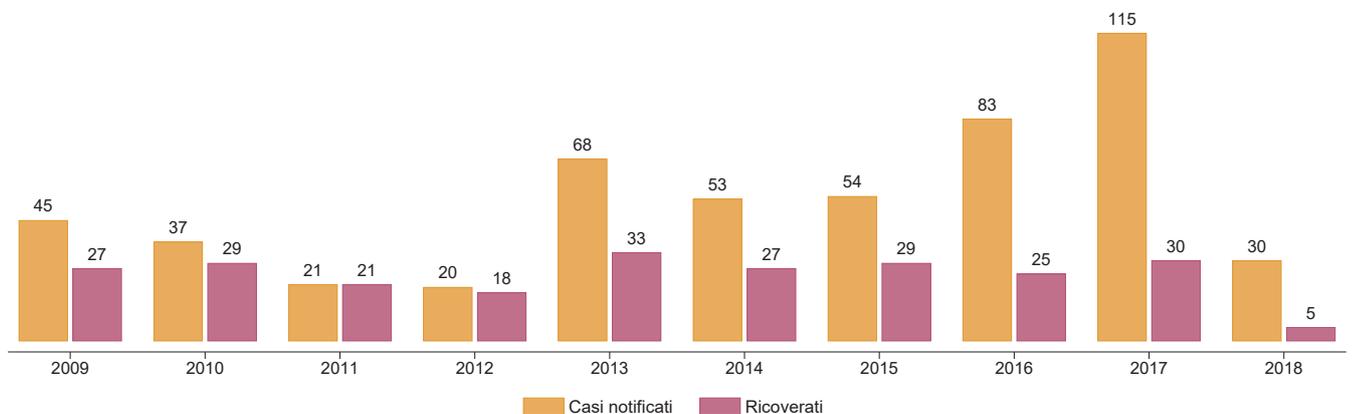
Dall'analisi delle schede di dimissione ospedaliera, nel 2018 si è registrato un numero di casi sensibilmente inferiore rispetto alla media degli anni precedenti.

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera - SDO



A partire dal 2013, il numero di casi di pertosse notificati al SIMI è superiore a quello rilevabile dall'analisi delle schede di dimissione ospedaliera, suggestivo di una crescente sensibilità del sistema di notifica. Dall'analisi dei dati disponibili risulta che nell'ultimo anno solo il 17% dei casi notificati ha fatto ricorso al ricovero, con un trend in decrescita rispetto agli anni precedenti,

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-

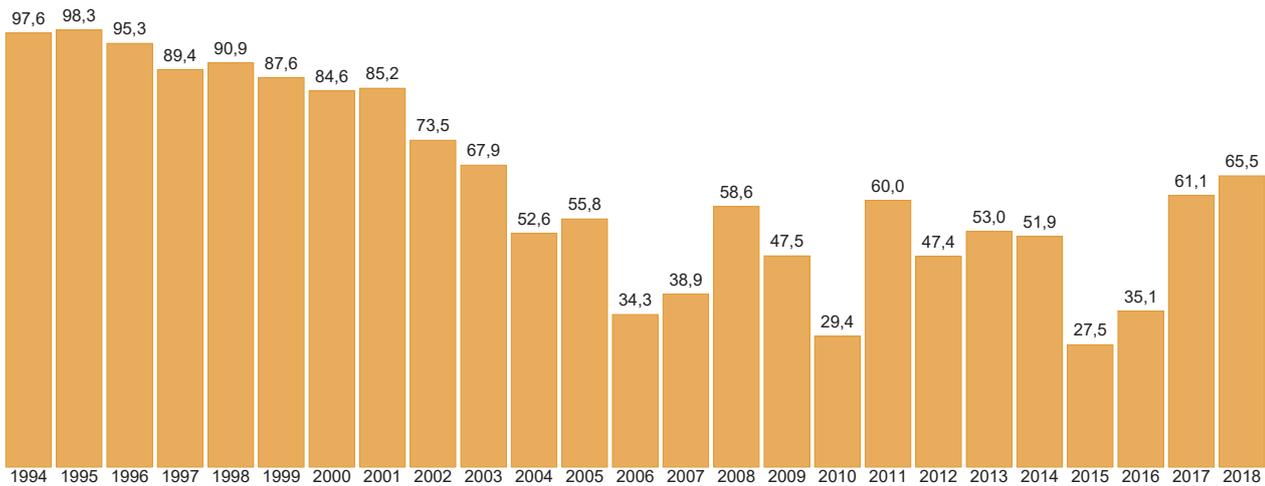


Nel periodo compreso tra il 1994 ed il 2015, solo un caso di morte per pertosse nel 2010 è segnalato nel registro di mortalità regionale.

Come atteso, dal 1994 ad oggi all'aumentare della copertura vaccinale è anche aumentata la percentuale di casi vaccinati. Negli ultimi cinque anni, questa percentuale è oscillata fra il 72,5% del 2015 al 34,5% del 2018.

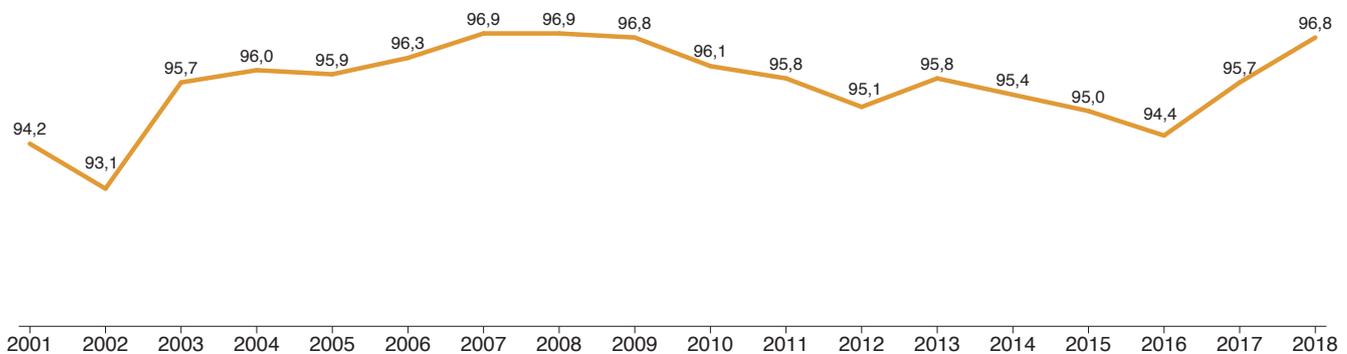
1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Percentuale di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati di malattia per anno. Toscana, anni 1994-2018.
Fonte: ARS su SIMI



La copertura del vaccino antipertosse già dal 2003 aveva superato la soglia raccomandata dall'OMS del 95%, sfiorando il 97% fra il 2007 e 2009. Fra il 2013 ed il 2016 si è assistito anche il Toscana, come nel resto d'Italia, ad un progressivo calo delle coperture vaccinali che ha raggiunto il suo minimo nel 2016 scendendo al di sotto della soglia di sicurezza (94,4%). A partire dal 2017 il trend in discesa si è invertito riportando la copertura regionale al 96,8% nel 2018.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

La pertosse è una malattia oggi sotto controllo grazie alla vaccinazione universale. Resta ancora da risolvere il problema dei casi di malattia nel primo anno di vita, che oggi rappresenta l'età a maggiore incidenza di malattia. La strategia oggi rivelatasi più efficace è quella che prevede la vaccinazione della madre nel corso dell'ultimo trimestre di gravidanza. A questa va aggiunta una corretta politica dei richiami vaccinali nel corso della vita a partire dall'adolescenza, come previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

1.5 Morbillo

La malattia in breve

- Il morbillo è una malattia infettiva molto contagiosa, causata da un virus del genere *Morbillivirus* (famiglia *Paramyxoviridae*), che si trasmette da uomo a uomo ed è diffusa in tutto il mondo.
- Il morbillo rientra tra le malattie infettive per le quali è obbligatoria la notifica (classe II del SIMI).
- Con l'aumentare delle coperture vaccinali, dall'inizio degli anni 2000, l'ampiezza dei picchi epidemici di morbillo si è ridotta considerevolmente e si è allungato il periodo inter-epidemico.
- A partire dal 2017 si è registrato nel nostro Paese ed in Europa un rilevante aumento dei casi malattia e morti.
- Il morbillo ha tutte le caratteristiche per essere eliminato a condizione che siano raggiunti gli obiettivi di copertura vaccinale (95%) per ciclo completo di vaccinazione a due dosi in età pediatrica e nei gruppi a rischio.

Descrizione della malattia

Il morbillo è una malattia infettiva acuta causata da un virus a RNA del genere *Morbillivirus* (famiglia dei *Paramyxoviridae*). La trasmissione avviene per via aerea attraverso *droplets* o per contatto diretto con secrezioni nasali, faringee o con le congiuntive di persone infette e, meno comunemente, attraverso oggetti contaminati dalle stesse.

Il morbillo si manifesta con febbre elevata, congiuntivite, tosse, rinite, macchie di Koplik e con un esantema maculo papulare eritematoso, che inizia dal volto e si diffonde prima al tronco e poi agli arti. L'esantema si attenua nell'arco di 3-4 giorni dando luogo ad una desquamazione cutanea. La malattia può complicarsi, più spesso nei bambini piccoli, con otite media, broncopolmonite, laringotracheobronchite e diarrea. Il morbillo può anche causare encefalite e molto raramente si sviluppa pan-encefalite subacuta sclerosante (PESS) come conseguenza tardiva dell'infezione. La mortalità è dello 0,01-0,1% ed è dovuta principalmente a complicanze respiratorie e neurologiche. In caso di guarigione dalla malattia si sviluppa un'immunità permanente.

In Europa nel 2018 si sono verificati 12.352 casi di morbillo, dei quali 2.526 in Italia (circa il 20% del totale). Nel nostro Paese dal 1970 alla fine degli anni '90 il morbillo ha presentato il tipico andamento ciclico con picchi epidemici molto elevati. Con l'aumentare delle coperture vaccinali, dall'inizio degli anni 2000, l'ampiezza dei picchi si è ridotta considerevolmente e si è allungato il periodo inter-epidemico. Tuttavia, il virus del morbillo continua a circolare e nel 2017 si sono verificate ampie epidemie in tutta Europa.

Vaccinazione

Il vaccino del morbillo, a virus vivo attenuato, viene offerto nella formulazione trivalente contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MPR) o quadrivalente insieme alla componente varicella (MPRV). La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi (13°-15° mese e 5-6 anni). Dovrebbero essere vaccinati anche tutti gli adolescenti ed adulti suscettibili. Il vaccino è inoltre efficace nella profilassi post-esposizione se somministrato entro 72 ore dal contatto. Come per tutti i vaccini vivi attenuati, la vaccinazione non viene effettuata negli individui con deficit immunitario avanzato o sotto terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio, né, per precauzione, nelle donne gravide o che desiderano esserlo nel mese successivo.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana, come in Italia, il morbillo ha presentato nel corso degli anni un andamento ciclico con picchi epidemici. L'ultima epidemia si è avuta nel 2017 con 377 casi notificati.

Sia a livello regionale, nazionale che europeo, nel 2018 è stato notificato un numero inferiore di casi di morbillo rispetto al 2017, anno in cui si è verificata l'ultima epidemia. In particolare, nel 2018 in Toscana

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

sono stati notificati 90 casi di morbillo, ovvero il 76,1% in meno rispetto al 2017. Tale riduzione a livello nazionale e europeo è stata più contenuta. Il tasso grezzo di notifica ogni 100.000 abitanti risulta essere pari al tasso europeo ma inferiore rispetto al dato nazionale.

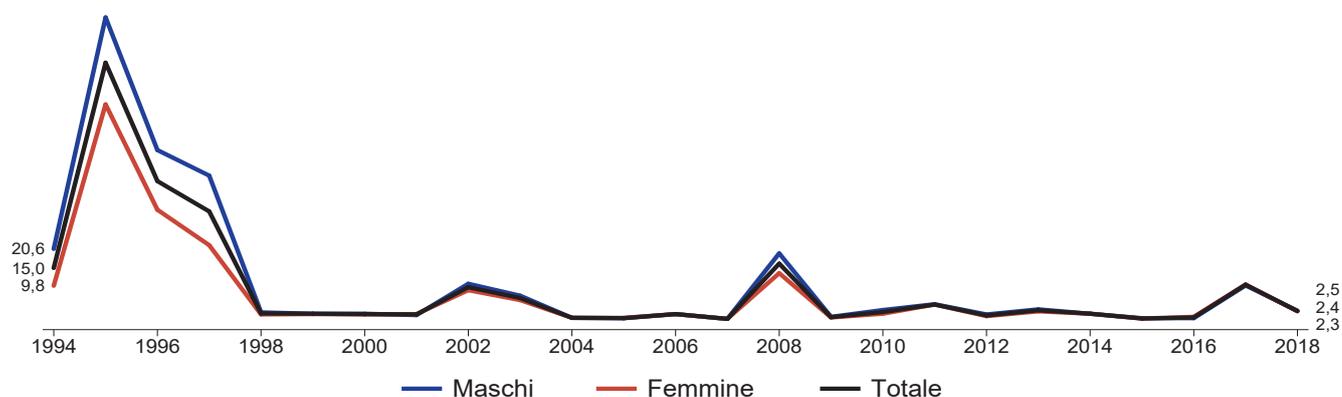
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI, Ministero della Salute ed ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	90	2,4	-76,1
Italia 2018	2.526	4,2	-49,4
Europa EEA 2018	12.352	2,4	-14,5

In Toscana le ultime grandi epidemie sono avvenute negli anni 1995-1997, con un numero di notifiche per anno superiore ai 1.000 casi. A partire dal 1998 si è ridotto considerevolmente il numero di notifiche di morbillo; dal 1998, in particolare, il numero di notifiche per anno non ha mai superato i 600 casi. In seguito agli anni delle grandi epidemie, il numero di casi notificati comunque non è stato trascurabile nel 2002 (330 casi), nel 2003 (219 casi), nel 2008 (599 casi), nel 2011 (163 casi) ed infine nel 2017 (377 casi) (v. Appendice statistica, tabella A3). Per quanto riguarda il numero di casi per genere, non si riscontrano differenze rilevanti. Da notare però che nei picchi epidemici, ad eccezione di quello del 2017, i casi notificati risultano essere superiori nei soggetti di sesso maschile.

Dopo le grandi epidemie del 1995-1997 il tasso grezzo dei casi si è ridotto notevolmente fino a un valore di 2,3 casi ogni 100.000 abitanti nel 2018. I periodi inter-epidemici si sono allungati. Ad eccezione degli anni epidemici non si riscontrano differenze nei tassi di notifica tra maschi e femmine.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel 2018 i casi di morbillo si sono verificati prevalentemente nelle classi di età comprese tra 25 e 44 anni (47 casi) con un tasso di notifica pari a 5,3 casi ogni 100.000 abitanti. Tuttavia i tassi grezzi di notifica risultano essere più elevati sotto l'anno di vita e nella classe di età tra 1 e 4 anni.

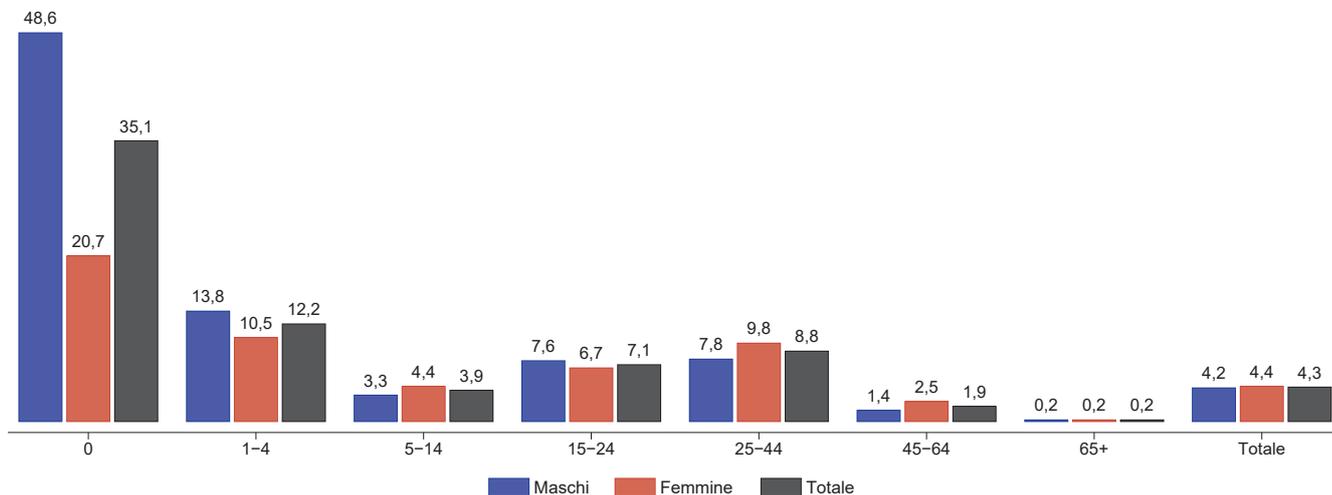
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	3	0	3	22,3	0	11,5
1-4	5	3	8	8,5	5,5	7
5-14	1	6	7	0,6	3,8	2,1
15-24	6	7	13	3,5	4,5	4
25-44	25	22	47	5,7	5	5,3
45-64	3	7	10	0,6	1,2	0,9
65+	2	0	2	0,5	0	0,2

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

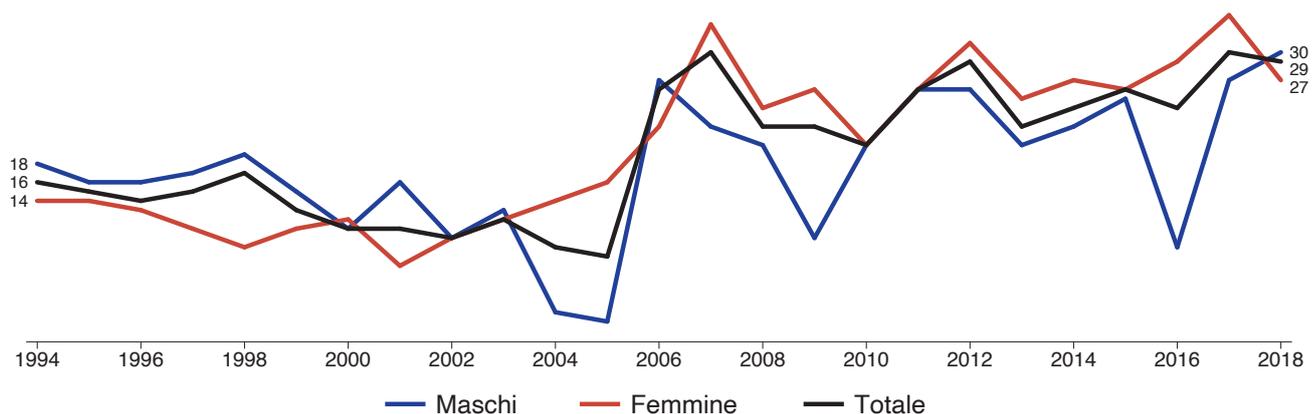
I tassi medi annuali calcolati sui casi notificati negli anni 2016-2018 confermano che l'incidenza maggiore di morbillo si riscontra nelle classi di età inferiori ai 5 anni di vita. Per quanto riguarda il genere, i tassi di notifica in queste classi di età risultano essere superiore nei maschi, mentre sull'intera popolazione non si apprezzano differenze per genere.

Tassi grezzi medi annuali di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



L'età mediana dei casi di morbillo notificati nel 2018 è di 29 anni (27 anni nei maschi e 30 anni nelle femmine). Il trend risulta essere in aumento: infatti, nel 1994 l'età mediana dei casi era di 16 anni (18 anni nei maschi e 14 anni nelle femmine). Per quanto riguarda invece il genere, mentre fino al 2003 l'età mediana risultava essere leggermente superiore nei maschi, da questo anno in poi l'età mediana risulta essere leggermente superiore nelle femmine.

Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

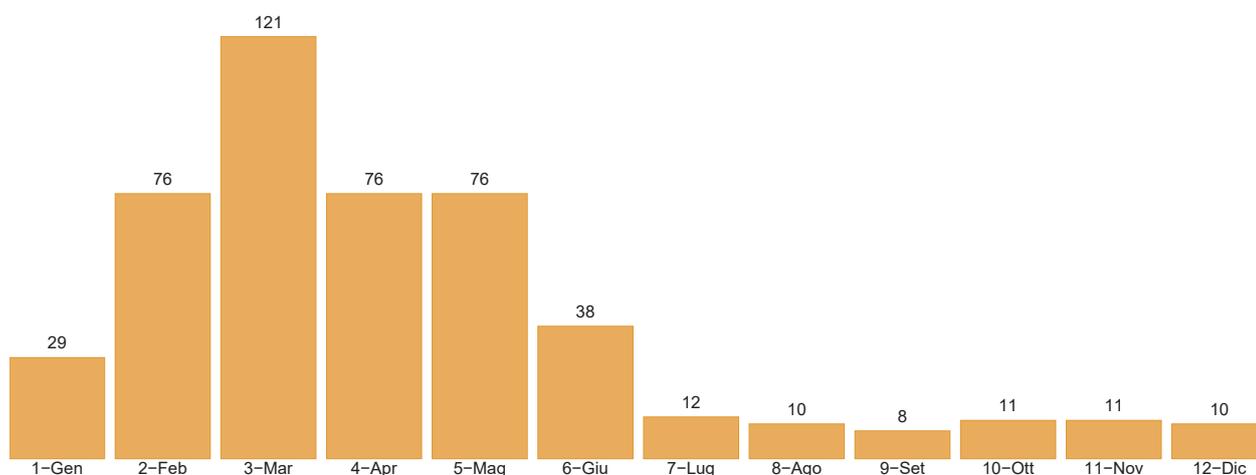


Negli anni 2016-2018 il maggior numero di casi si è riscontrato nei mesi compresi tra febbraio e maggio, con il raggiungimento del picco massimo nel mese di Marzo (121 casi). Questo dato rispecchia il tipico andamento stagionale della malattia che si presenta prevalentemente tra la fine dell'inverno e la primavera.

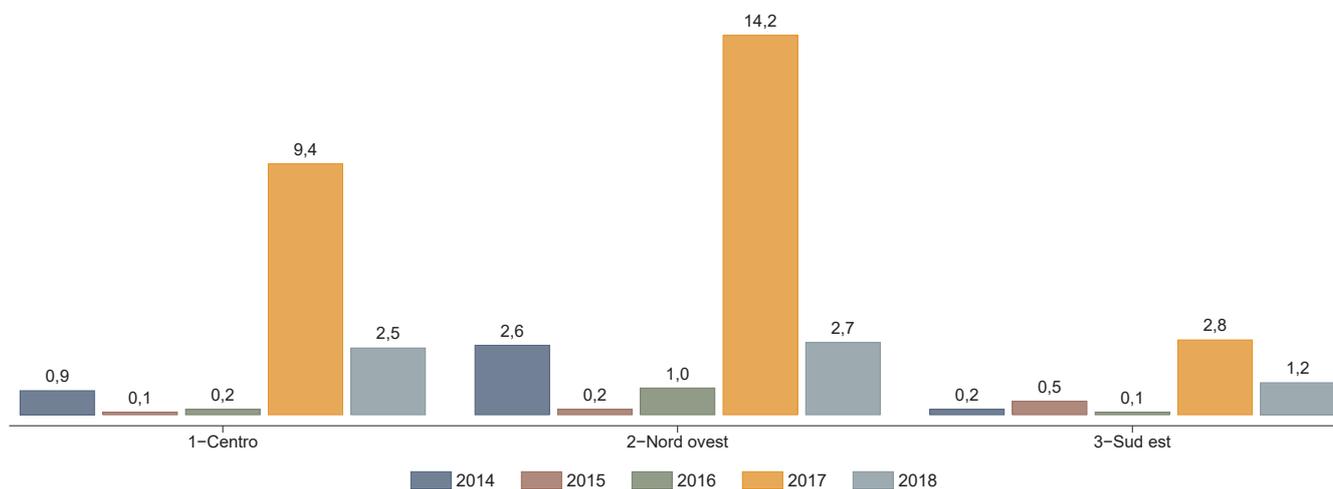
Nel periodo 2014-2018 i tassi dei casi notificati ogni 100.000 abitanti per ASL di residenza risultano essere superiori nella ASL Toscana Nord-Ovest. In tutte le ASL si sono registrati i tassi più elevati nel 2017, anno epidemico.

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI

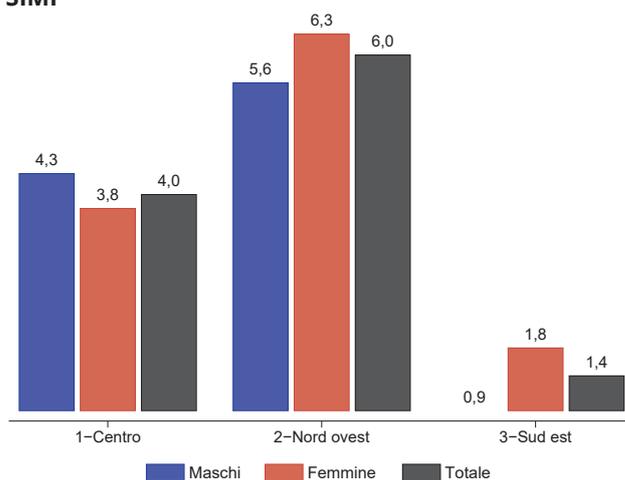


Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nell'ultimo triennio 2016-2018 i tassi annuali dei casi notificati ogni 100.000 abitanti risultano essere maggiori nella ASL Toscana Nord-Ovest. La ASL Toscana Sud-Est risulta essere invece il territorio che presenta tassi di notifica minori. Nelle Aziende USL Toscana Nord-Ovest e Sud-Est i tassi dei casi notificati sono stati maggiori nel genere femminile.

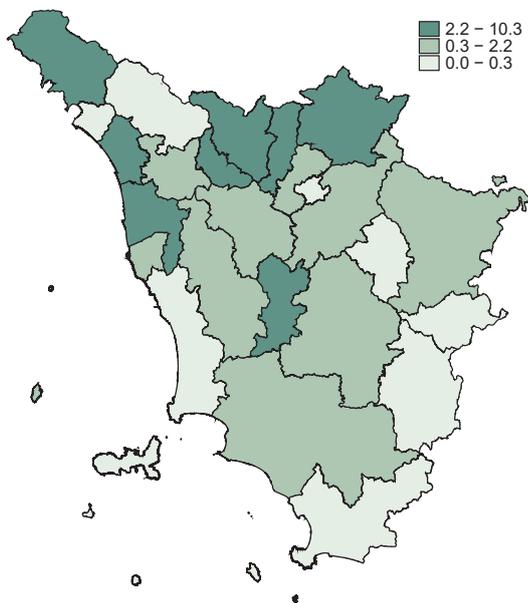
Tassi grezzi annuali di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza, genere e totale. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

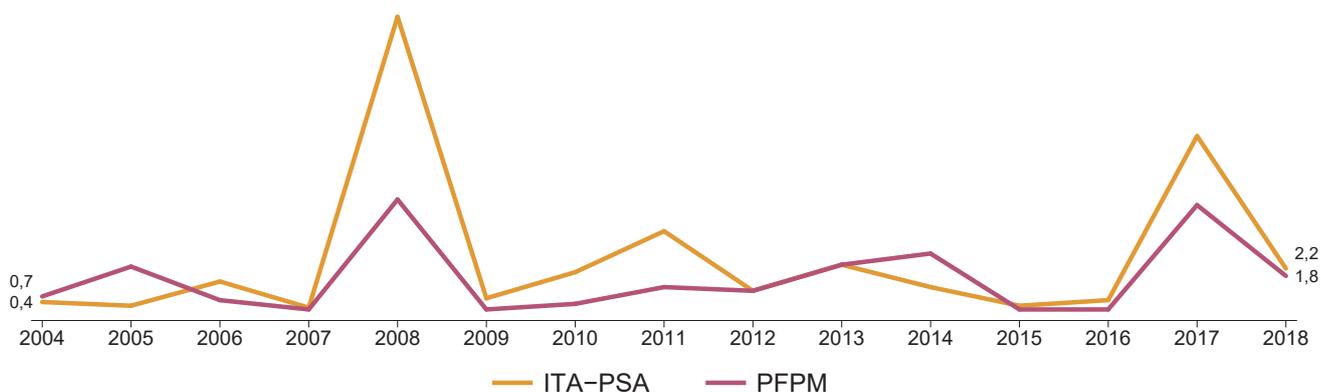
Si evidenzia un gradiente crescente di tassi dei casi notificati dal Sud al Nord della Toscana. In particolare tassi compresi tra 2,2 e 10,3 ogni 100.000 abitanti sono stati rilevati nelle zone-distretto Valdinievole, Pistoiese, Pratese e Mugello della ASL Toscana Centro, nelle zone-distretto Lunigiana, Versilia, Pisana della ASL Toscana Nord-Ovest e nella zona-distretto Alta Valdelsa della ASL Toscana Sud-Est.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per zona di residenza. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel 2018 il tasso dei casi notificati di malattia in soggetti con cittadinanza italiana o cittadinanza in Paesi a sviluppo avanzato sono stati lievemente maggiori rispetto al tasso dei casi notificati in soggetti provenienti da Paesi a forte pressione migratoria. I tassi dei casi notificati negli anni precedenti rispecchiano quello del 2018 con alcune eccezioni: negli anni 2004-2005 e 2012-2014 i tassi dei casi notificati sono stati infatti superiori nei soggetti provenienti da Paesi a forte pressione migratoria. Negli anni epidemici 2008 e 2017 i tassi dei casi notificati di malattia in soggetti con cittadinanza italiana o cittadinanza in Paesi a sviluppo avanzato sono stati, in particolare, più elevati rispetto al tasso dei casi notificati in soggetti provenienti da Paesi a forte pressione migratoria.

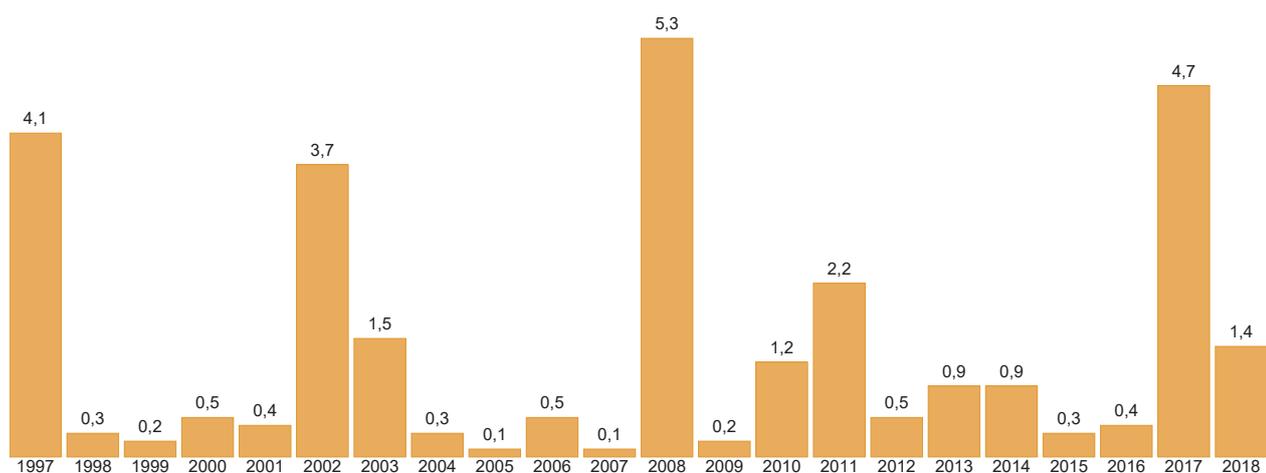
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



I tassi di ricovero per morbillo riflettono l'incidenza della malattia: si riscontra infatti un numero maggiore di ricoveri negli anni epidemici 1997, 2002, 2003, 2008, 2011, 2017. Nel 2018, in particolare, si è riscontrato un tasso di 1,4 ricoveri per morbillo ogni 100.000 abitanti.

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

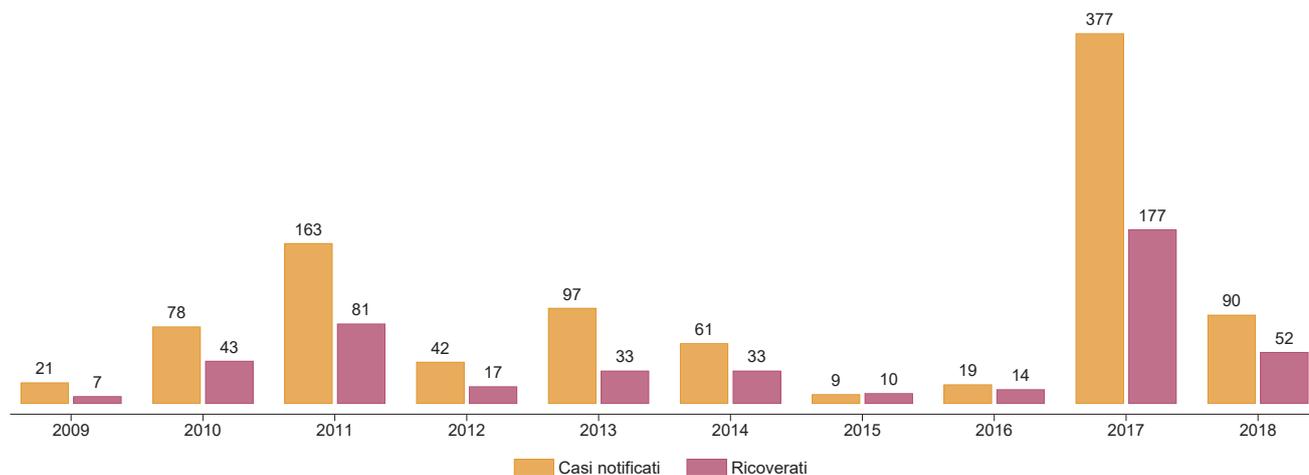
Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Il numero di persone ricoverate per morbillo in Toscana riflette il numero di casi notificati. Nel 2018, in particolare, sono stati notificati 90 casi e sono stati ospedalizzati 52 soggetti per morbillo (di cui 25 nella fascia di età 25-44 anni, tasso di ricovero pari a 2,8 casi ogni 100.000 abitanti). In media, dal 2009 al 2018 si è registrato un rapporto di circa 1 ricovero ogni 2 casi.

I bambini sotto l'anno di vita e quelli nella classe 1-4 anni presentano i tassi di ricovero più alti (11,5 e 5,3 ricoveri per morbillo ogni 100.000 abitanti, rispettivamente).

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



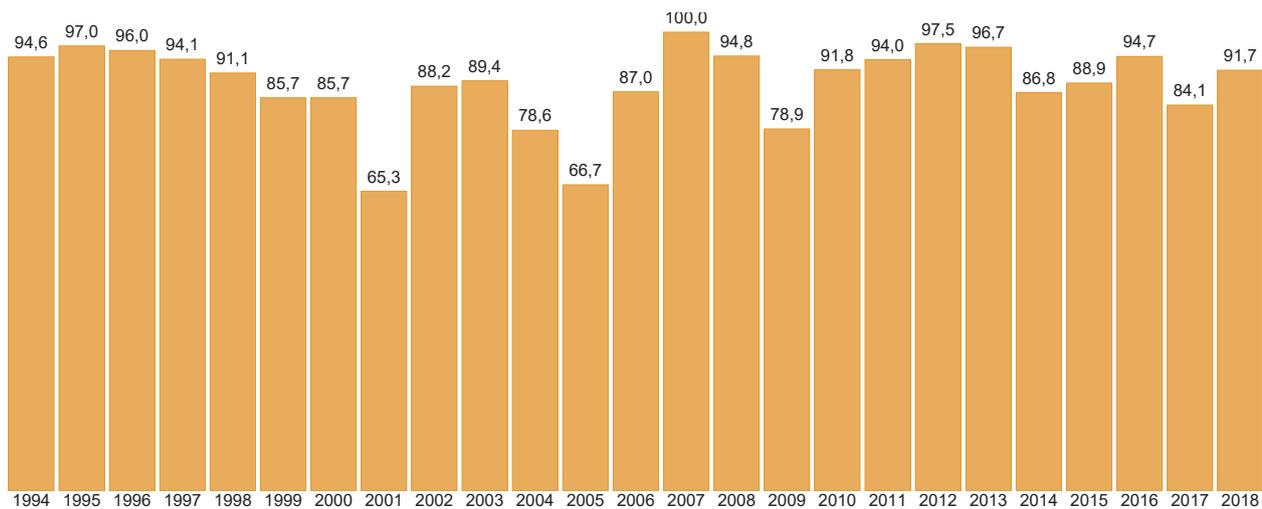
In Toscana nel periodo 1994-2015 sono avvenuti 3 decessi per morbillo negli anni 1994, 1996, 1997.

Nel 2018 il 91,7% dei soggetti affetti da morbillo non era vaccinato. La percentuale di casi tra non vaccinati dal 1994 al 2018 varia dal 65,3% (nel 2001) al 100% (2007).

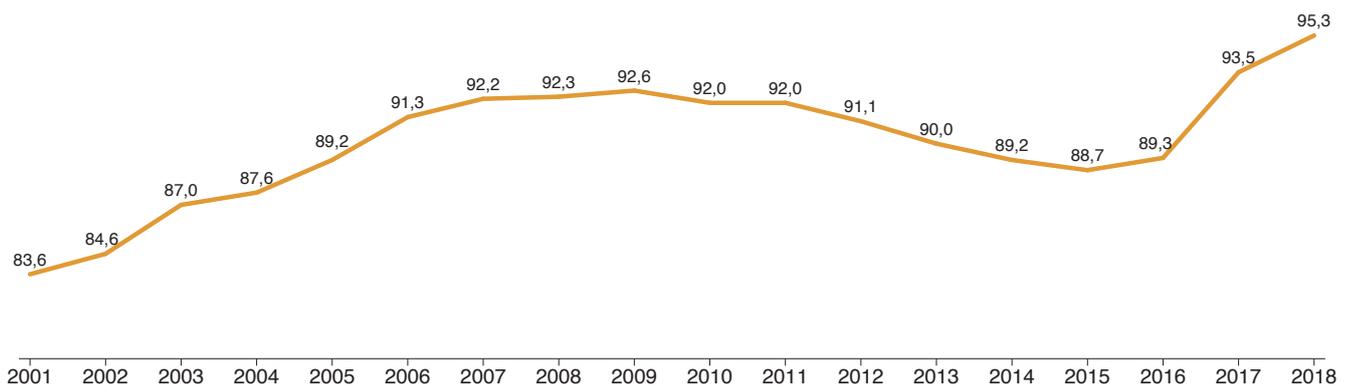
La copertura vaccinale a 24 mesi mostra il suo valore minimo nel 2001 (83,6%) con un trend in aumento negli anni fino al 2009 (92,6%). Dal 2010 il trend è in diminuzione e raggiunge il valore di 88,7% nel 2015. Torna poi a salire di nuovo e raggiunge il suo valore massimo di 95,3% nel 2019.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Percentuale di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati di malattia per anno. Toscana, anni 1994-2018.
Fonte: ARS su SIMI



Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

Nonostante l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia promosso un piano strategico per l'eliminazione del morbillo e nonostante questo sia stato accolto in Italia con la definizione dei Piani di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, il morbillo continua a circolare nel nostro Paese. In Toscana nel 2018 si sono verificati 90 casi di morbillo, dei quali 77 in soggetti non vaccinati; 52 soggetti sono stati inoltre ospedalizzati. Come in Italia, anche in Toscana l'immunizzazione vaccinale contro il morbillo ha cambiato l'epidemiologia della malattia, portando ad un aumento degli intervalli temporali tra le epidemie durante i quali si accumula il gruppo di individui suscettibili e ad un innalzamento dell'età nella quale viene contratta la malattia. Infatti nel 2018 i casi di morbillo si sono verificati prevalentemente nelle classi di età comprese tra 25 e 44 anni (47 casi, di cui 25 ricoverati) con un trend dell'età mediana in aumento (dai 16 anni nel 1994 a 29 anni nel 2018). Il tasso grezzo di notifica e di ricovero ogni 100.000 abitanti risulta essere tuttavia più elevato nei bambini sotto l'anno di età, troppo piccoli per essere vaccinati e che dipendono dall'immunità di gregge, e nella fascia di età compresa tra 1 e 4 anni, a causa dunque di un mancato raggiungimento della soglia di copertura vaccinale del 95% con la sola prima dose. L'obiettivo del 95% di copertura vaccinale è stato raggiunto in Toscana solo nel 2018. L'eliminazione del morbillo è una priorità assoluta per la Sanità Pubblica e si rende pertanto indispensabile abbattere la suscettibilità mediante un aumento dell'adesione vaccinale.

1.6 Parotite

La malattia in breve

- La parotite è una malattia virale contagiosa che si trasmette solo nell'uomo e che può essere prevenuta con la vaccinazione.
- La malattia, prima dell'avvio di programmi estesi di vaccinazione, si verificava tipicamente in bambini di età compresa fra 5 e 10 anni. Negli ultimi anni in Europa è stato riscontrato un aumento dei casi tra gli adolescenti e i giovani adulti, che sono i soggetti maggiormente esposti al rischio di complicanze.
- La parotite rientra tra le malattie infettive per le quali è obbligatoria la notifica (classe II del SIMI).

Descrizione della malattia

La parotite è una malattia infettiva, causata da un virus appartenente al gruppo dei Paramyxovirus, che si localizza a livello delle prime vie aeree e delle ghiandole salivari. Si diffonde attraverso le goccioline di saliva emesse nell'aria dal malato o per contatto diretto con materiale contaminato da saliva infetta. Il virus si può ritrovare nella saliva per 1-6 giorni prima della comparsa dei primi sintomi e per tutta la durata della malattia.

Il segno più evidente della parotite è il rigonfiamento delle ghiandole parotidi, con conseguente dolore durante la masticazione e la deglutizione. Si associano febbre e malessere. La malattia può decorrere in forma asintomatica o subclinica nel 30% dei casi. Negli adulti le complicanze sono più frequenti che nei bambini, tra le quali l'orchite, che colpisce il 30-40% dei maschi adulti con parotite. Le infezioni da virus parotitico contratte nel primo trimestre di gravidanza sono associate ad un aumento dell'abortività, mentre non è stato dimostrato un aumento delle malformazioni congenite.

In Europa nel 2017 sono stati notificati 13.693 casi di parotite con un tasso di notifica di 3,1 per 100.000 abitanti. In Italia, a partire dal 1999, si è registrato un progressivo aumento delle coperture vaccinali e, in parallelo, una progressiva riduzione del numero dei casi fino al 2015 per poi aumentare negli ultimi 2 anni.

Vaccinazione

Il vaccino della parotite, a virus vivo attenuato, viene offerto nella formulazione trivalente contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MPR) o quadrivalente insieme alla componente varicella (MPRV). La scheda vaccinale prevede la somministrazione di due dosi (13°-15° mese e 5-6 anni). Dovrebbero essere vaccinati anche tutti gli adolescenti ed adulti suscettibili. Come per tutti i vaccini vivi attenuati, la vaccinazione non viene effettuata negli individui con deficit immunitario avanzato o sotto terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio, né, per precauzione, nelle donne gravide o che desiderano esserlo nel mese successivo.

Epidemiologia in Toscana

A partire dal 1999, anno di inizio della campagna nazionale di eliminazione di morbillo e rosolia congenita con il vaccino trivalente MPR, in Toscana, così come in Italia, si è assistito anche ad una riduzione progressiva del numero dei casi di parotite.

Nel 2018 in Toscana i casi notificati di parotite sono stati 30, con un tasso di notifica di 0,8 casi ogni 100.000 abitanti; tale valore risulta in linea con quello nazionale e inferiore al dato europeo. In generale negli ultimi anni i casi di parotite sono in diminuzione: in Toscana si è registrata nel 2018 una riduzione percentuale dei casi del 6,3% rispetto al 2017, che comunque è una riduzione inferiore a quanto riportato per il 2017 rispetto al 2016 (-15,8%). A livello nazionale nel 2017 si registra un incremento dei tassi di notifica rispetto all'anno precedente (+6%) mentre a livello europeo si conferma una riduzione dei tassi di notifica in linea con i dati toscani più recenti (-7,4%).

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

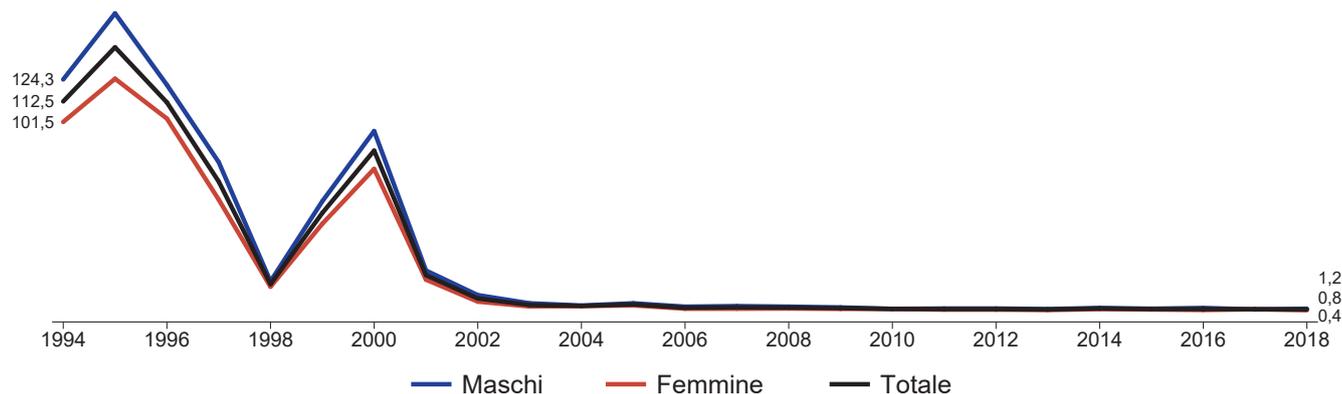
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	30	0,8
Toscana 2017	32	0,9
Italia 2017	829	1,4
Europa EEA 2017	13.693	3,1

A partire dal 2001 il numero di casi notificati in Toscana è diminuito notevolmente rispetto agli anni precedenti: si passa infatti da un valore superiore a 3.000 casi negli anni '90 ad un valore compreso tra 30 e 50 casi nell'ultimo decennio (v. Appendice statistica, tabella A4). Per quanto riguarda il numero di casi per genere, in tutto il periodo interessato, la popolazione maschile risulta essere la più colpita.

A fronte di una riduzione dei tassi di notifica nel 1998, si evidenzia un nuovo picco epidemico nel 2000. Dal 2001 i tassi di casi notificati di parotite sono tornati a diminuire con un andamento che si è poi stabilizzato ed ha raggiunto nel 2018 il valore di 0,8 casi per 100.000 abitanti. Per quanto riguarda i tassi per genere, i soggetti di sesso maschile risultano essere i più colpiti, soprattutto negli anni epidemici.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel 2018 la parotite ha colpito prevalentemente le classi di età comprese tra 1 e 14 anni, con 19 casi, dei quali 10 nella fascia 1-4 anni e 9 nella fascia 5-14. Il tasso di notifica più elevato si è riscontrato nella fascia di età 1-4 anni con un valore di 8,8 ogni 100.000 abitanti. Per ogni fascia di età il numero dei casi e il tasso di notifica è maggiore nei maschi rispetto alle femmine, ad eccezione della fascia di età 45-64 anni.

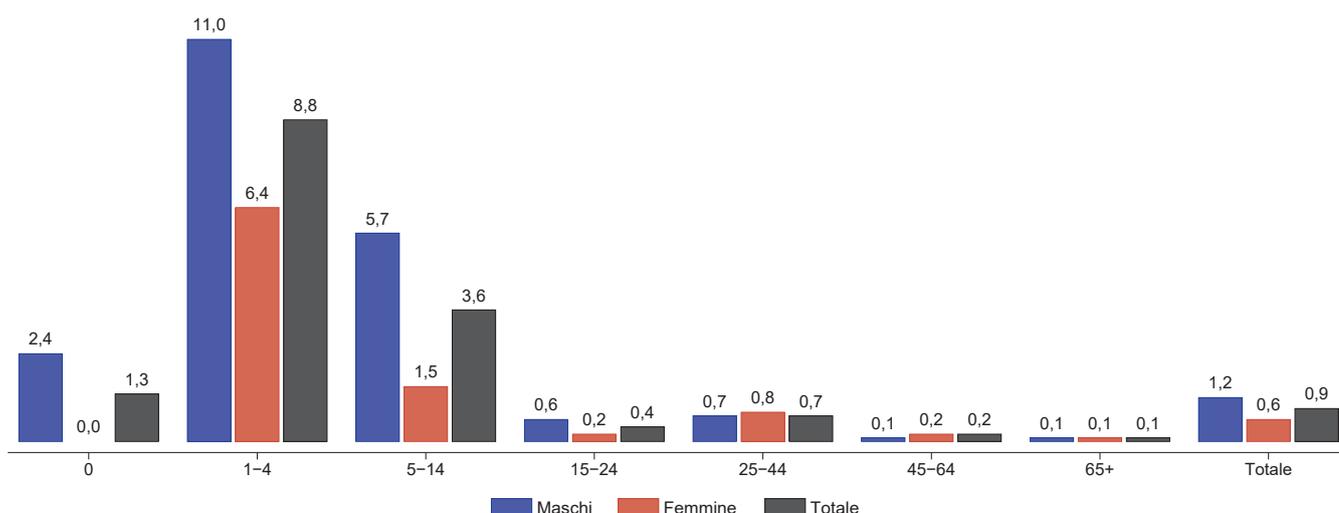
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	0	0	0	0	0	0
1-4	6	4	10	10,2	7,3	8,8
5-14	8	1	9	4,7	0,6	2,7
15-24	1	0	1	0,6	0	0,3
25-44	5	0	5	1,1	0	0,6
45-64	1	3	4	0,2	0,5	0,4
65+	1	0	1	0,2	0	0,1

I tassi medi annuali calcolati negli anni 2016-2018 confermano che i valori maggiori si riscontrano nella classe di età 1-4 anni, seguita dalla classe di età 5-14 anni. Nello stesso periodo, si conferma inoltre che, per quanto riguarda il genere, i soggetti di sesso maschile sono i più colpiti dalla malattia.

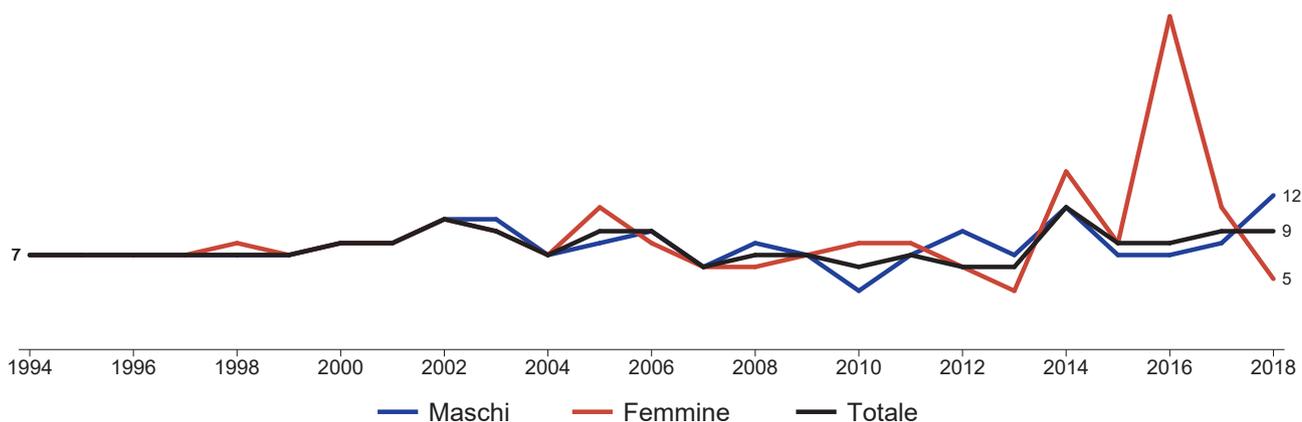
1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Tassi grezzi medi annuali di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



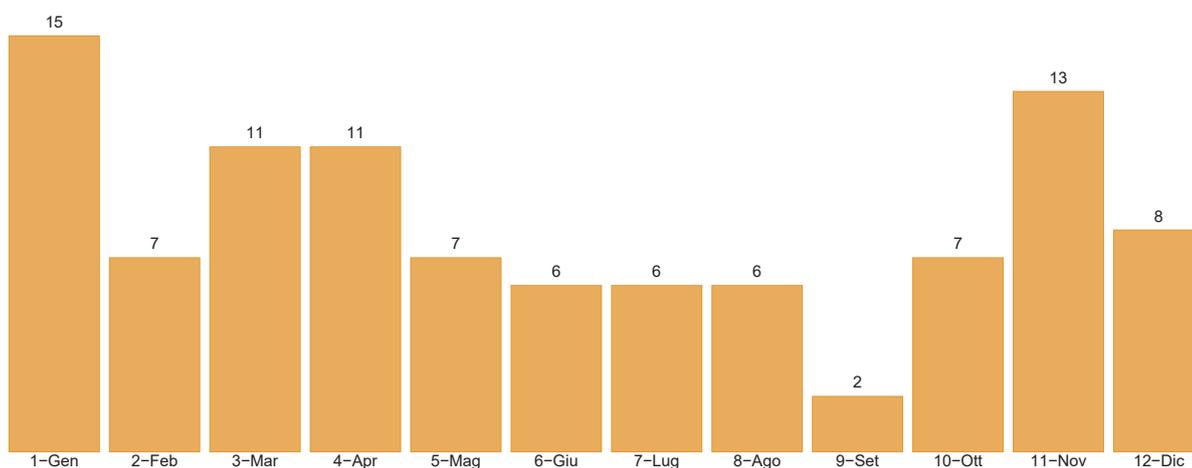
L'età mediana dei casi di parotite notificati nel 2018 è di 9 anni (12 anni nei maschi e 5 anni nelle femmine). Il valore risulta essere abbastanza costante negli anni compresi tra il 1994 ed il 2018. Per quanto riguarda il genere, l'età mediana dei casi non presenta rilevanti differenze negli anni, ad eccezione dell'anno 2016 in cui è stata di 27 anni nei soggetti di genere femminile.

Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Negli anni 2016-2018 il maggior numero di casi si è riscontrato nei mesi compresi tra Novembre e Aprile. Il picco massimo si è raggiunto nel mese di Gennaio, con 15 casi. Questo dato rispecchia il tipico andamento stagionale della malattia che si presenta prevalentemente in inverno e in primavera.

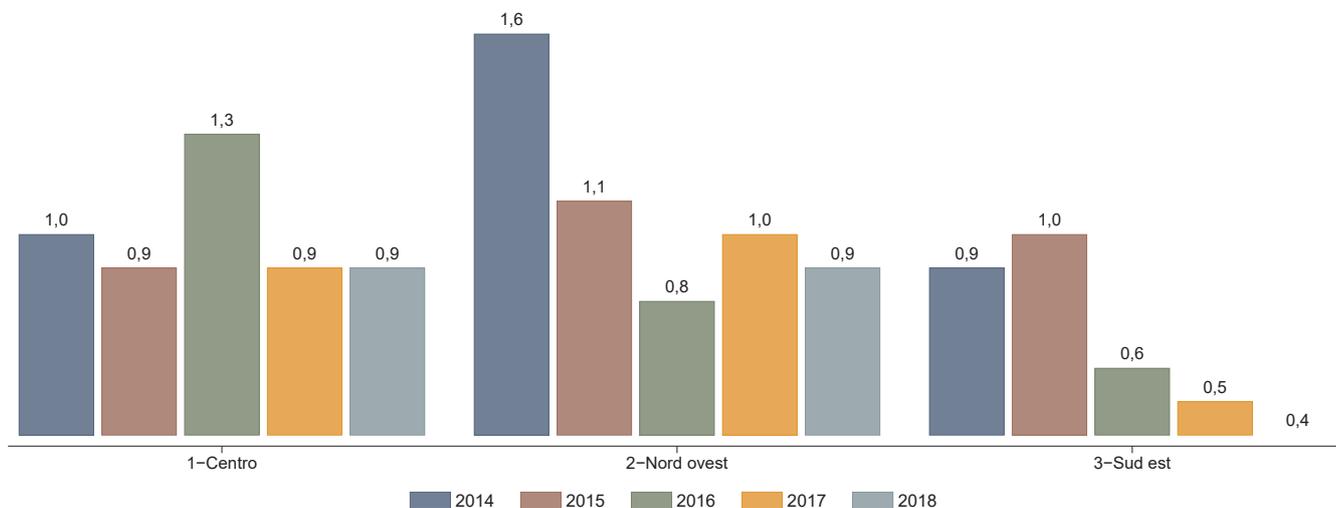
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

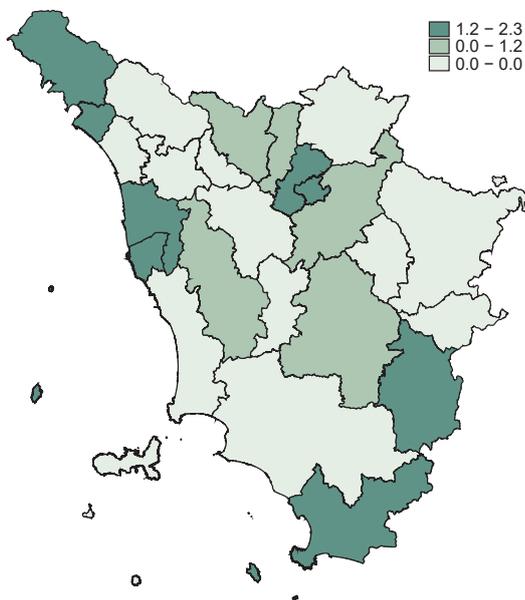
Nel periodo 2014-2018 i tassi dei casi notificati ogni 100.000 abitanti per ASL di residenza risultano essere inferiori nei soggetti residenti nella ASL Toscana Sud-Est.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018.
Fonte: ARS su SIMI



Seppure la ASL Toscana Sud-Est presenti tassi inferiori rispetto alle altre due ASL, vi sono zone-distretto al suo interno che presentano tuttavia tassi elevati compresi tra 1,2 e 2,3 ogni 100.000 abitanti: si tratta della zona distretto Colline dell'Albegna e della zona distretto Amiata Senese e Val d'Orcia- Valdichiana senese.

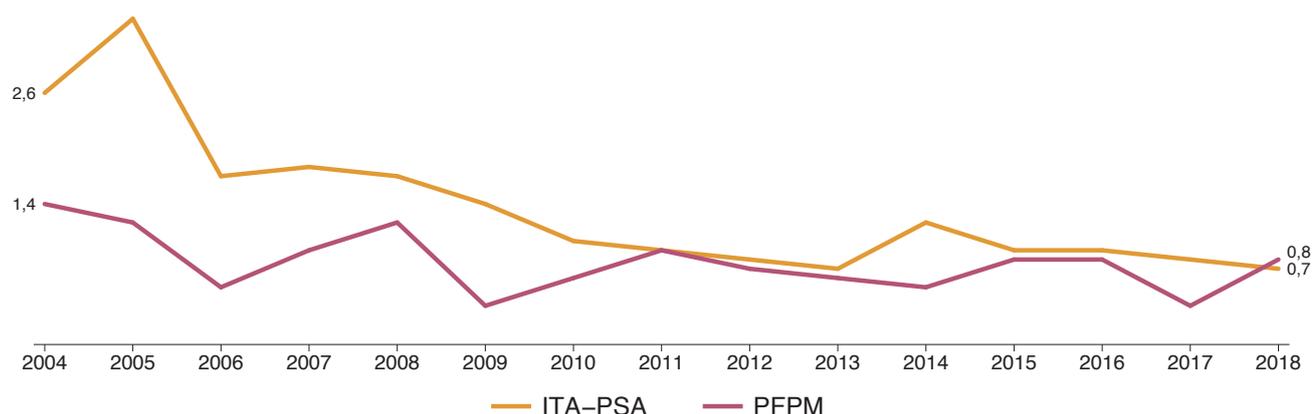
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per zona di residenza. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI



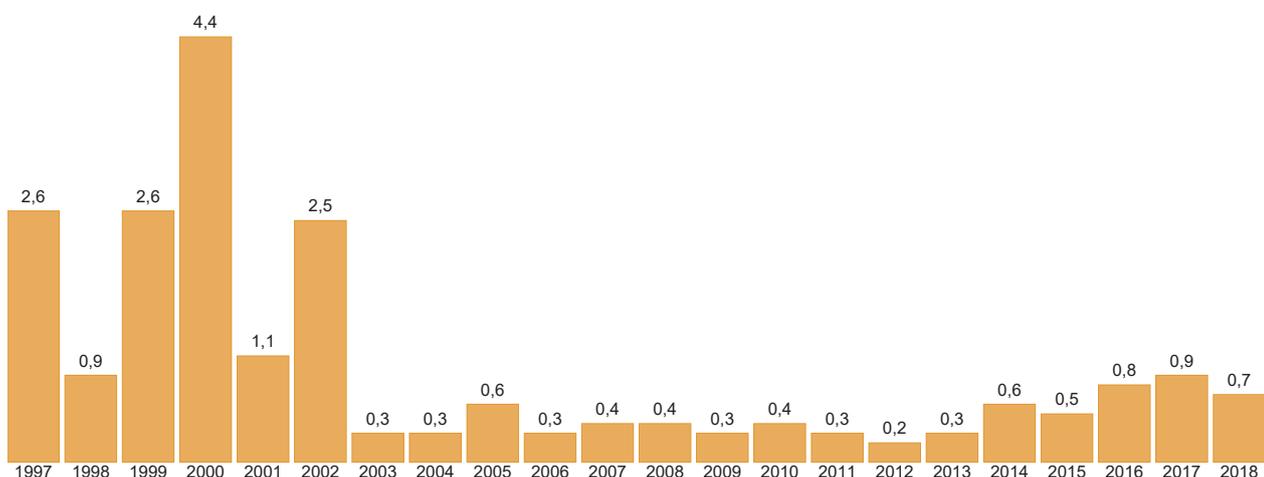
Negli anni 2004-2018 i tassi di casi notificati di malattia in soggetti con cittadinanza italiana o cittadinanza in Paesi a sviluppo avanzato sono maggiori rispetto ai casi notificati in soggetti provenienti da Paesi a forte pressione migratoria. Le differenze tra i tassi di casi nelle due popolazioni si sono progressivamente ridotte fino ad arrivare nel 2018 ad una piccola inversione: in questo anno, infatti, anche se con una lieve differenza, il tasso risulta essere maggiore nei soggetti provenienti da Paesi a forte pressione migratoria. Nel 2018 i ricoverati per parotite in strutture toscane sono stati 28 con un tasso di 0,7 ogni 100.000 abitanti. L'andamento dei tassi di ricovero nel tempo risulta rispecchiare l'andamento del numero dei casi.

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI

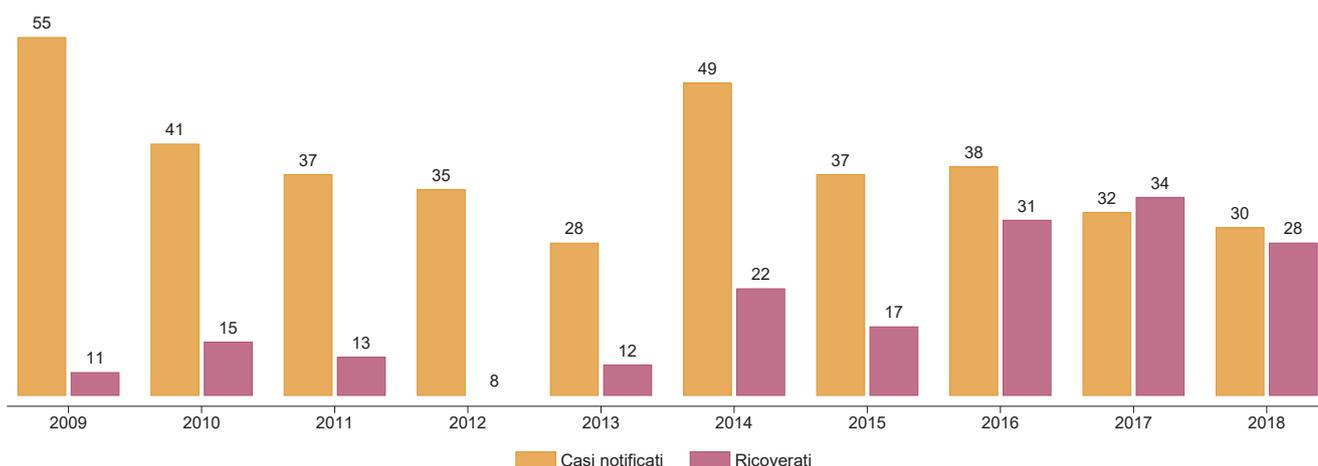


Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Dal 2013 si osserva una progressiva diminuzione della differenza tra numero di casi notificati e numero di casi ricoverati. Nel 2018, in particolare, 30 sono stati i casi notificati e 28 i soggetti ospedalizzati per parotite. A fronte pertanto di una riduzione del numero di casi negli anni, stiamo assistendo ad un numero maggiore di ricoveri. Da segnalare che nel 2017 sono stati registrati più casi ospedalizzati (34 ricoveri) rispetto ai casi notificati (32 notifiche).

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO

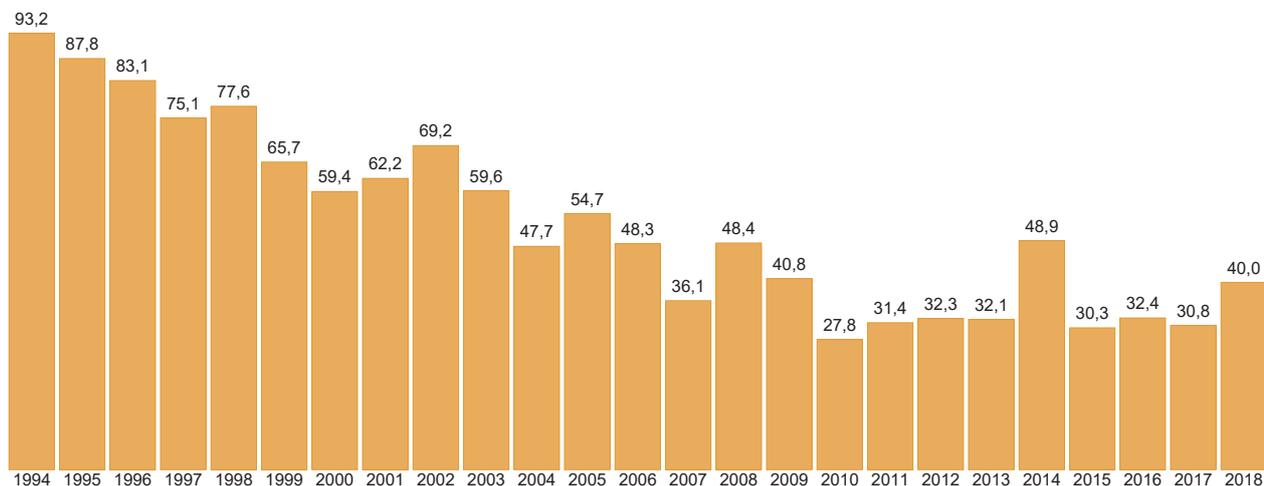


LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Negli anni 1994-2015 in Toscana non sono stati registrati decessi dovuti a parotite.

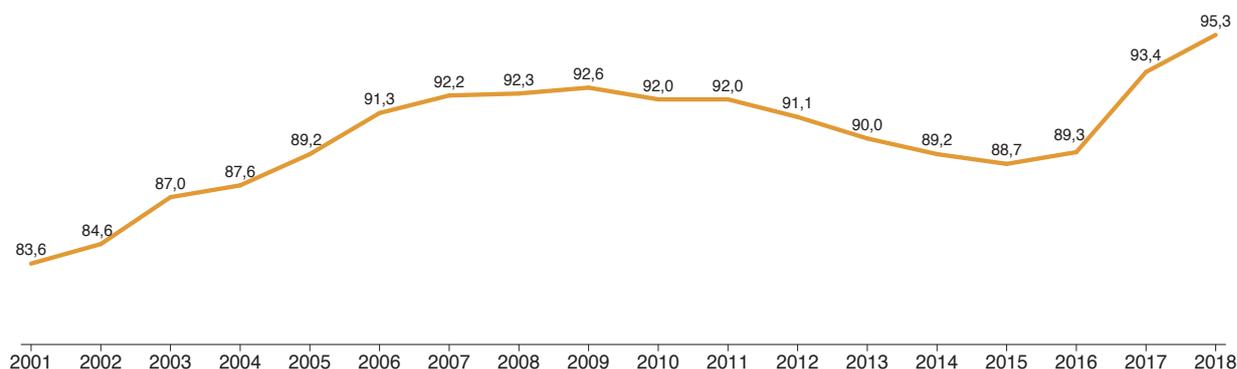
La percentuale di casi di parotite in soggetti non vaccinati è progressivamente scesa nel corso degli anni. Nel 2018 soltanto il 40% dei soggetti che hanno contratto la parotite non erano stati sottoposti a vaccinazione.

Percentuale di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati di malattia per anno. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



La copertura vaccinale della parotite dal valore di 83,6% nel 2001 è aumentata in maniera costante fino al 2009, anno in cui si è raggiunto il 92,6%. Si è assistito poi ad una progressiva riduzione delle coperture, che solo nel 2016 sono tornate a salire. Nel 2018 si è raggiunto il 95,3%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

La parotite è conosciuta fin dall'antichità, anche con il nome popolare di "orecchioni" o di "gattoni" ed è sempre stata considerata una malattia dell'infanzia. Prima dell'introduzione dei vaccini antiparotite, infatti, la maggior parte delle persone veniva infettata dal virus prima dell'adolescenza. Negli ultimi anni è stato riscontrato un aumento dei casi tra gli adolescenti e i giovani adulti, che sono i soggetti maggiormente esposti al rischio di complicanze. In Toscana nel 2018 sono stati notificati 30 casi, 22 dei quali in soggetti di sesso maschile. L'età mediana riscontrata nel 2018 è di 9 anni. Negli ultimi anni si è osservata una progressiva diminuzione della differenza tra il numero dei casi notificati e il numero dei casi ricoverati. Nel 2018, in particolare, 30 sono stati i casi notificati e 28 i soggetti ospedalizzati per parotite. Stiamo assistendo dunque ad una riduzione del numero di casi negli anni, ma ad un numero

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

maggiore di ricoveri. Questo fenomeno potrebbe essere dovuto sia ad una maggior insorgenza di complicanze in soggetti che contraggono la malattia in età più avanzata, sia ad un aumento negli anni di sottotifica della malattia.

Nel 2018 soltanto il 40% dei casi di parotite non erano stati sottoposti a vaccinazione. Il fatto che il 60% dei soggetti che ha contratto la malattia fosse vaccinato può essere dovuto a una minore efficacia della componente parotite del vaccino e ad una progressiva riduzione dell'immunità nel tempo.

1.7 Rosolia

La malattia in breve

- La rosolia è una malattia infettiva causata dal Rubivirus e rientra tra le malattie infettive per le quali è obbligatoria la notifica (classe II del SIMI).
- La rosolia è solitamente una patologia benigna che presenta raramente complicanze e talvolta è asintomatica ma, se contratta durante la gravidanza, può determinare gravi danni al feto e all'embrione. Pertanto, tutte le donne in età fertile dovrebbero essere a conoscenza del proprio stato immunitario verso la rosolia ed, eventualmente, vaccinarsi almeno un mese prima di una possibile gravidanza.
- La rosolia è una malattia infettiva presente in tutto il mondo e grazie alla vaccinazione estesa, la sua incidenza è notevolmente diminuita in molti Paesi.
- Nonostante la disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci, casi di rosolia congenita continuano a verificarsi in Europa e in Italia.

Descrizione della malattia

La rosolia è una malattia infettiva causata dal Rubivirus, della famiglia dei Togaviridae, e l'uomo rappresenta l'unico ospite. La rosolia si diffonde tramite le goccioline respiratorie diffuse nell'aria dal malato o il contatto diretto con le secrezioni nasofaringee. Se contratta da una donna in gravidanza, durante la viremia può esserci passaggio intrauterino del virus con danni al prodotto del concepimento. La rosolia è solitamente una patologia benigna che presenta raramente complicanze (per lo più artralgie e artriti transitorie). Tuttavia, se contratta in gravidanza, può provocare aborto spontaneo o anomalie gravi del feto o dell'embrione. Fino al 90% dei neonati nati da donne con rosolia nel primo trimestre possono avere manifestazioni cliniche transitorie o permanenti, talora misconosciute: sordità, cataratta, glaucoma congenito, cardiopatia congenita, basso peso alla nascita, diarrea cronica, trombocitopenia, ittero, etc.

Nel 2018 sono stati segnalati dall'ECDC 579 casi di rosolia in Europa. L'Italia è al terzo posto per numero di casi segnalati (23 casi) dopo Polonia (450 casi) e Germania (58 casi). Nel nostro Paese, in particolare, l'incidenza della rosolia è diminuita notevolmente a partire dalla fine degli anni Novanta.

Vaccinazione

La rosolia è prevenibile tramite vaccinazione che fino al 1999, in Italia, veniva eseguita solo nelle bambine in età pre-puberale. Attualmente, il vaccino viene offerto nella formulazione trivalente contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MPR) o quadrivalente insieme alla componente varicella (MPRV). La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi (13°-15° mese e 5-6 anni). Come per tutti i vaccini vivi attenuati, la vaccinazione non viene effettuata negli individui con deficit immunitario o sotto terapia immunosoppressiva, né, per precauzione, nelle donne gravide o che desiderano esserlo nel mese successivo. L'esecuzione del Rubeo-test è importante per tutte le donne in età fertile, specialmente nel corso di visite in previsione della gravidanza; in caso di test negativo è raccomandata la vaccinazione almeno un mese prima di una possibile gravidanza. Nelle puerpere, immediatamente dopo il parto, è necessario proporre attivamente la vaccinazione prima della dimissione dal reparto maternità, con un intervento tardivo ma ancora utile. In effetti la diffusione della vaccinazione contro la rosolia e, soprattutto, l'azione di recupero delle donne in età fertile sfuggite alla vaccinazione, risulta oggi una priorità di Sanità Pubblica.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana, come in Italia, dalla fine degli anni Novanta i casi notificati di rosolia sono diminuiti notevolmente e progressivamente fino ad arrivare a valori inferiori a 20 casi all'anno nell'ultimo decennio.

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Nel 2018 in Toscana sono stati notificati 3 casi di rosolia, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,08 ogni 100.000 abitanti, dato inferiore a quello europeo e leggermente superiore al tasso italiano. Mentre in Italia ed in Europa si registra una riduzione dei casi rispetto all'anno precedente, in Toscana non vi sono variazioni (anche nel 2017 sono stati notificati 3 casi).

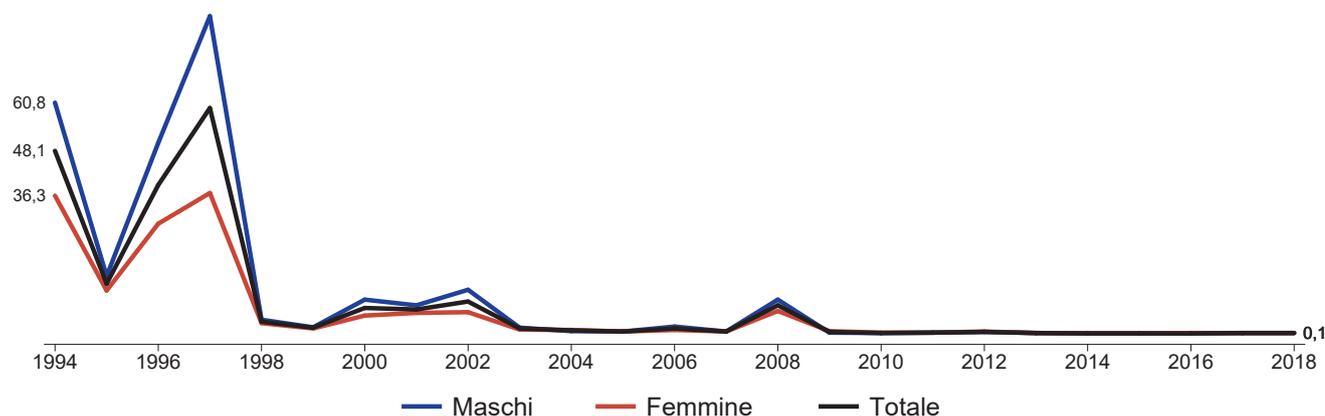
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI, Ministero della Salute ed ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	3	0,08
Italia 2018	23	0,03
Europa EEA 2018	579	0,13

In Toscana il numero di casi di rosolia è diminuito notevolmente a partire dal 1998 e da un numero di notifiche superiore ai 1.000 casi all'anno, si è progressivamente arrivati ad un numero di casi inferiori a 10 all'anno negli ultimi 6 anni (v. Appendice statistica, tabella A5). Per quanto riguarda il genere, complessivamente la maggior parte dei soggetti risulta di sesso maschile.

Nel periodo 1994-2018 i tassi grezzi dei casi notificati mostrano che a partire dal 1997 l'incidenza si è ridotta notevolmente rispetto agli anni precedenti. I tassi sono progressivamente diminuiti fino a raggiungere valori prossimi allo 0,1 per 100.000 abitanti. Tuttavia, nel 2008 si è osservato un aumento dell'incidenza dovuto alla notifica di 271 casi. Negli anni si è ridotta la differenza dei tassi di notifica per genere.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

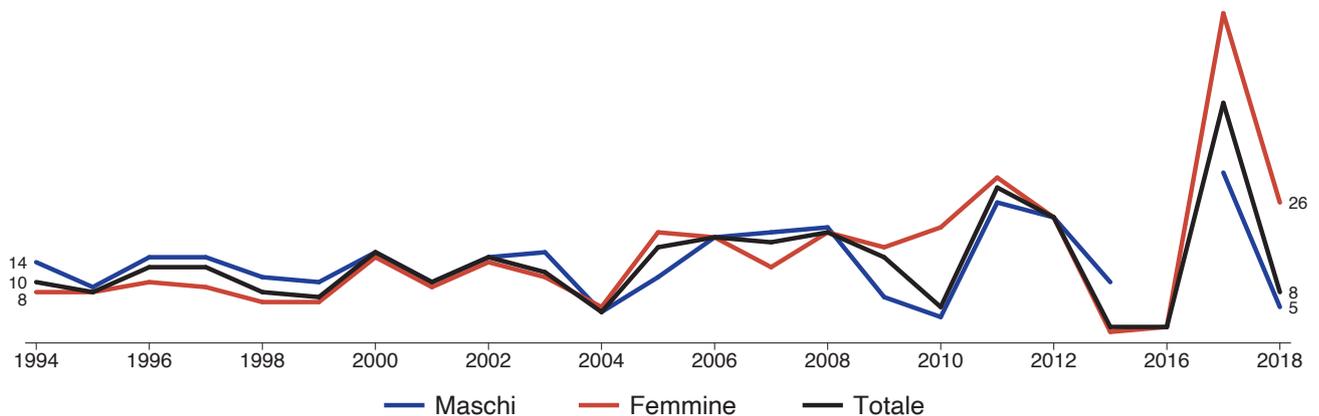


Nel 2018 sono stati notificati 3 casi di rosolia in soggetti di età tra 1-4 anni, tra 5-14 anni e un caso in una donna in età fertile (età compresa tra 25-44 anni). Seppure il numero di casi di rosolia sia esiguo, i tassi di notifica ogni 100.000 abitanti rivelano che l'incidenza maggiore è nella classe di età 1-4 anni (dati non mostrati).

L'età mediana dei casi notificati di rosolia mostra un andamento variabile nel tempo tra il 1994 e il 2018. Si evidenzia un aumento dell'età mediana dei casi nel genere femminile negli ultimi anni. In particolare, nel 2017 sono stati notificati tre casi, due in maschi (classe di età 15-24 e 45-64 anni con età mediana 46 anni) e un caso in una donna di 64 anni. I casi notificati nel 2018 presentano un'età mediana di 8 anni: 26 anni nelle femmine e 5 anni nei maschi.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

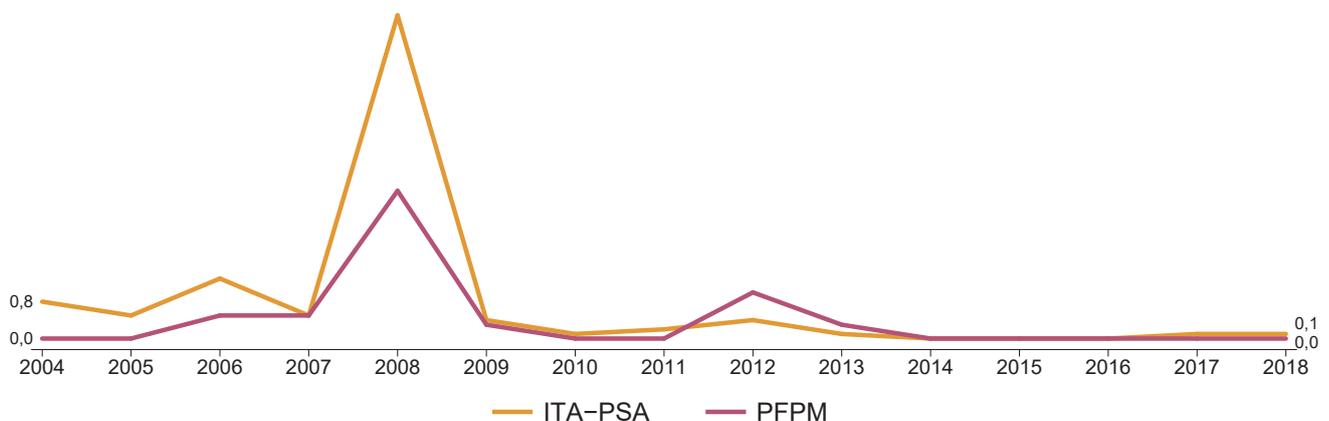


La maggior parte dei casi notificati negli anni 2016-2018 sono stati segnalati in primavera, rispecchiando la stagionalità della malattia (dati non mostrati). Due casi sono stati segnalati nel mese di agosto e di settembre.

Negli anni 2014-2018 i pochi casi di rosolia sono stati notificati tra i residenti nella ASL Toscana Centro (anni 2017 e 2018) e nella ASL Toscana Nord-Ovest (anni 2016 e 2017) con tassi di notifica tra 0,1 e 0,2 casi ogni 100.000 abitanti. Non si è verificato nessun caso di rosolia tra i residenti nella ASL Toscana Sud-Est. Nell'ultimo triennio relativamente i 7 casi notificati, 4 erano residenti nella ASL Toscana Centro mentre 3 nella ASL Toscana Nord-Ovest (dati non mostrati).

In base ai tassi di notifica, la maggior parte delle notifiche di rosolia negli anni 2004-2018 ha interessato soggetti con cittadinanza italiana o straniera proveniente da Paesi a Sviluppo Avanzato, ad eccezione del 2012 e 2013. Nel 2018 i 3 casi notificati avevano cittadinanza italiana straniera proveniente da Paesi a Sviluppo Avanzato.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel periodo 1997-2018 i tassi di ricovero per rosolia riflettono l'incidenza della malattia. In particolare, il tasso di ricovero più elevato è stato registrato nel 1997 (1,6 ricoveri ogni 100.000 abitanti), con un progressivo calo fino al 2018, anno nel quale non sono state ricoverate persone per rosolia in strutture ospedaliere toscane (dati non mostrati).

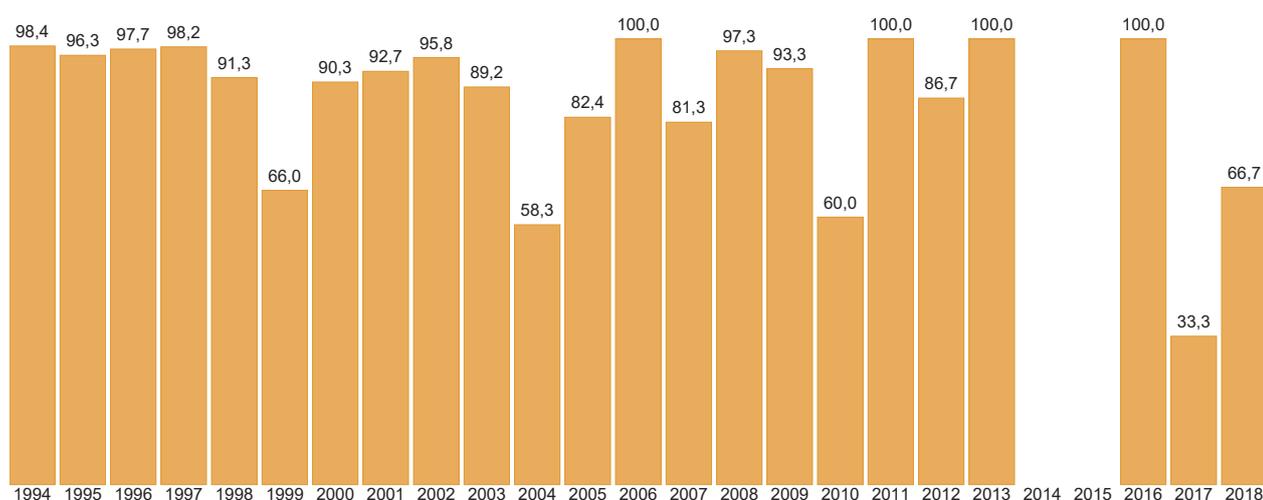
1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Nel decennio 2009-2018 dei pochi casi di rosolia notificati solo una minima parte è stata ricoverata. Da segnalare che nel 2016 sono stati registrati più casi ospedalizzati (3 ricoveri) rispetto ai casi notificati (1 notifica).

Negli anni 1994-2015 in Toscana non sono stati registrati decessi per rosolia.

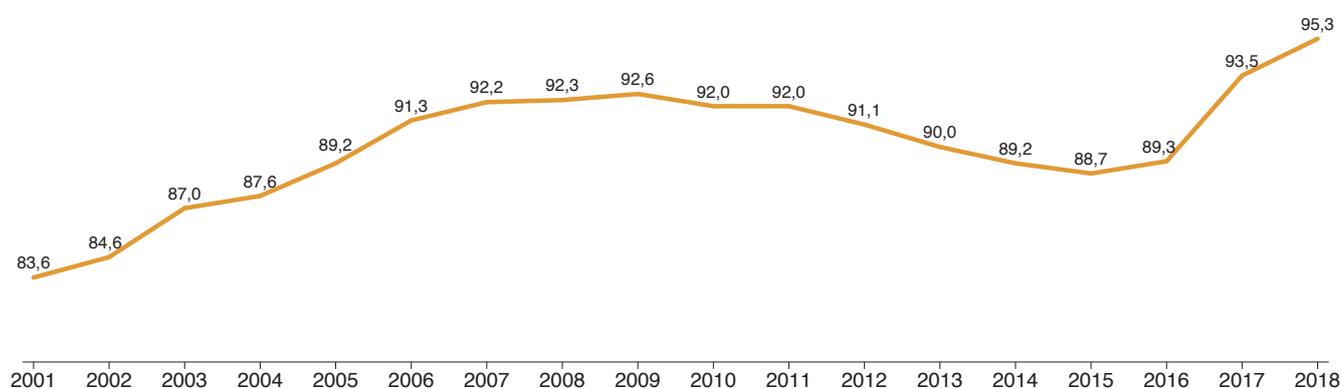
Nella maggior parte degli anni tra il 1994 e il 2018, le percentuali di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati si attestano a valori superiori al 90%. Nel 2018, dei 3 casi notificati 2 non risultano vaccinati per rosolia.

Percentuale di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati di malattia per anno. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel periodo 2001-2018 la copertura vaccinale per rosolia ha oscillato tra l'83,6% (2001) e il 95,3% del 2018, con un generale incremento nel periodo nonostante una lieve flessione tra il 2009 e il 2015. Negli ultimi due anni è evidente un rilevante incremento della copertura vaccinale.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

In Toscana l'incidenza della rosolia è diminuita notevolmente negli ultimi venti anni e, in particolare, nel 2018 si sono verificati soltanto 3 casi, 2 dei quali in soggetti non vaccinati. Per quanto riguarda il genere, negli anni in cui sono stati notificati numerosi casi, la maggior parte dei soggetti era di sesso maschile. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che la copertura vaccinale contro la rosolia è andata

crescendo nel corso del tempo, raggiungendo inizialmente valori discreti solo tra le ragazze pre-puberi con una strategia vaccinale di offerta selettiva. Infatti, in Italia il vaccino antirosolia è stato introdotto nel 1972 ed inizialmente la vaccinazione è stata limitata alle ragazze. Negli anni Novanta, con l'introduzione del vaccino antimorbillo-parotite-rosolia (MPR), si è passati a raccomandare la vaccinazione universale per tutti i nuovi nati. E' così che la copertura vaccinale per la rosolia a 24 mesi è divenuta sovrapponibile a quella per il morbillo. L'introduzione della vaccinazione universale ha determinato negli anni una notevole riduzione dei casi notificati e ospedalizzati. Da segnalare che nel 2016 sono stati registrati più casi ospedalizzati rispetto ai casi notificati: questa discrepanza può essere un indicatore della eventuale sottostima della reale incidenza di rosolia, che talvolta può presentarsi in forma lieve. Altra criticità è data dall'incremento dell'età mediana di infezione, soprattutto a carico delle genere femminile, che in caso di gravidanza potrebbe determinare la rosolia congenita.

1.8 Varicella

La malattia in breve

- La varicella è una malattia molto contagiosa, causata dal virus della varicella zoster (VZV) e l'uomo è l'unico serbatoio noto di questo virus.
- In assenza di un programma di vaccinazione, la maggior parte delle persone si infetta in età pediatrica.
- La varicella è particolarmente pericolosa se contratta in gravidanza per le possibili conseguenze sul feto e sulla madre, così come per le persone immunodepresse e le persone adulte.
- La varicella rientra tra le malattie infettive per le quali è obbligatoria la notifica (classe II del SIMI).

Descrizione della malattia

La varicella è una malattia infettiva provocata da un virus a DNA, il virus della varicella zoster (VZV), appartenente alla famiglia degli *Herpes virus*. La varicella è altamente contagiosa ed è trasmessa per via aerea o contatto diretto con il contenuto delle vescicole disseminate sulla pelle. VZV si trasmette anche per via verticale tra madre e figlio durante la gravidanza.

Dopo un'incubazione di 2 o 3 settimane, la malattia esordisce con un esantema cutaneo (o *rash*), febbre non elevata e lievi sintomi generali come malessere e mal di testa. Per 3-4 giorni, piccole papule rosa pruriginose compaiono su testa, tronco, viso e arti, a ondate successive. Le papule evolvono in vescicole, poi in pustole e infine in croste granulari, destinate a cadere. La varicella è in genere una malattia benigna che guarisce nel giro di 7-10 giorni. Le complicanze della varicella sono rare nei bambini sani e si verificano per lo più nelle persone immunodepresse, nei neonati e negli adulti. Possono verificarsi superinfezione batterica delle lesioni cutanee, trombocitopenia, artrite, epatite, atassia cerebellare, encefalite, polmonite e glomerulonefrite. Tra gli adulti la complicanza più comune è la polmonite. L'infezione da VZV contratta in gravidanza può determinare gravi conseguenze per il feto se acquisita precocemente, per il neonato e per la madre nella fase perinatale. Se il virus che resta latente si riattiva, può provocare, anche a distanza di decenni, una manifestazione clinica localizzata, l'Herpes Zoster.

In Italia, dal 2009 si osserva una riduzione importante del numero di casi di varicella. In particolare, dal 2009 al 2013 (ultimi dati disponibili), l'incidenza della malattia nel nostro Paese si è praticamente dimezzata, passando da 180 casi ogni 100.000 abitanti nel 2003 a 99,5 casi ogni 100.000 abitanti.

Vaccinazione

Il vaccino della varicella, a virus vivo attenuato, viene offerto nella formulazione monovalente o quadrivalente insieme al morbillo, alla parotite e alla rosolia (MPRV). La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi (13°-15° mese e 5-6 anni). Inoltre, la vaccinazione viene offerta gratuitamente ai soggetti suscettibili: in particolare, per gli adolescenti e gli adulti sono previste due dosi a distanza di almeno 4 settimane. Come per tutti i vaccini vivi attenuati, la vaccinazione non viene effettuata negli individui con deficit immunitario avanzato o sotto terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio, né, per precauzione, nelle donne gravide o che desiderano esserlo nel mese successivo.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana negli ultimi anni si è assistito ad una riduzione del numero di infezioni di varicella. La vaccinazione di massa per questa patologia, introdotta in Toscana nel 2008, ha infatti permesso una sensibile riduzione del numero dei casi di malattia ed ospedalizzazione, tuttavia essendo ancora numerose le persone suscettibili, la casistica rimane superiore alle 700 infezioni all'anno.

Nel 2018 i casi notificati di varicella sono stati 747, corrispondenti ad un tasso di notifica pari a 20 casi ogni 100.000 abitanti. In Italia, l'ultimo dato disponibile è del 2013, quando il tasso di notifica a livello nazionale risultava essere di 99,5 casi ogni 100.000 abitanti, valore molto superiore al tasso di notifica

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

registrato in Toscana nello stesso anno (26,9 casi ogni 100.000 abitanti). Mentre a livello nazionale è stato registrato nel 2013 un lieve incremento percentuale dei casi notificati rispetto all'anno precedente (+1,6%), in Toscana si è avuta una riduzione dei casi sia nel 2013 (-33,8%) sia nel 2018 (-18%) rispetto all'anno precedente.

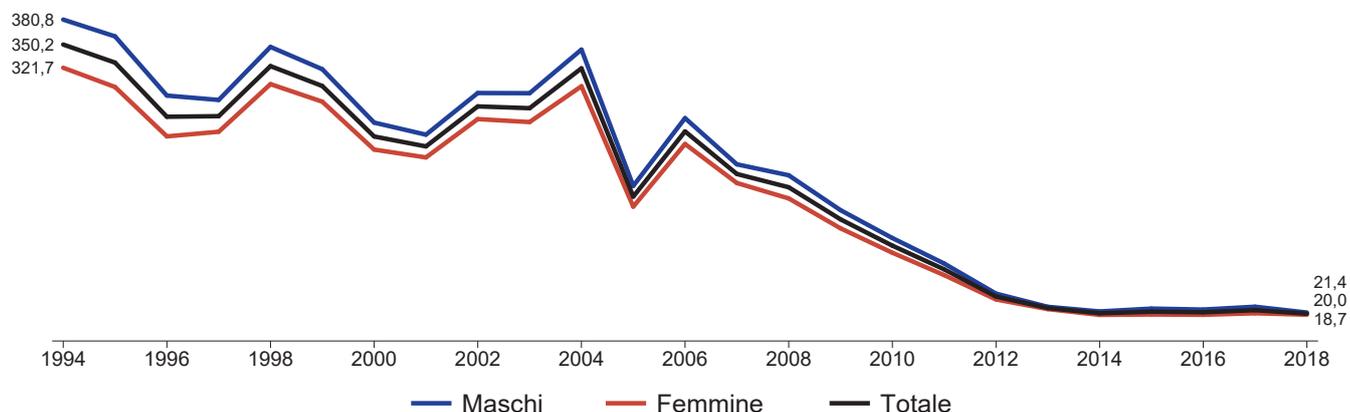
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana e Italia. Fonte: ARS su SIMI e Istituto Superiore di Sanità

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	747	20,0	-18,0
Toscana 2013	994	26,9	-33,8
Italia 2013	59.388	99,5	+1,6

Dal 1994 al 2018 si è assistito ad un'importante riduzione del numero di casi notificati, passati da oltre 12.000 a meno di 1.000 all'anno (vedi appendice statistica Tabella A6). Nonostante ciò i casi continuano a raggiungere valori piuttosto elevati (>700 notifiche all'anno). Per quanto riguarda il genere, i casi risultano essere maggiori nei soggetti di sesso maschile.

I tassi di notifica di varicella per anno mostrano una progressiva riduzione dei casi, passando da valori pari a 350,2 notifiche ogni 100.000 abitanti nel 1994 a 20 notifiche ogni 100.000 abitanti nel 2018. I maschi sono il genere con tassi di notifica maggiori in tutto il periodo rispetto alle femmine. Tuttavia, tale differenza tra i due generi nei tassi di notifica si è ridotta negli anni.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel 2018 la varicella ha coinvolto prevalentemente soggetti di età compresa tra i 5 e i 14 anni con 276 casi. In termini di tasso di notifica, invece, sono le classi di età inferiori comprese tra 0 e 14 anni che raggiungono i valori più elevati.

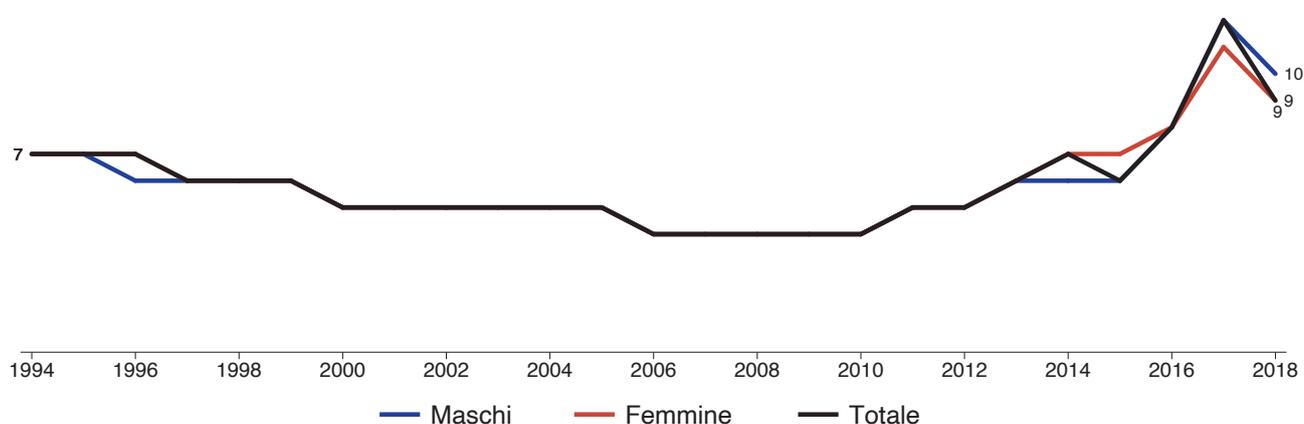
L'età mediana dei casi notificati di varicella varia da 7 anni nel 1994 a 9 anni nel 2018. L'età mediana dei casi, che ha raggiunto il minimo (4 anni) tra il 2006 e il 2010, negli anni successivi ha mostrato un andamento in crescita, con il valore più alto nel 2017 (12 anni). Non vi sono differenze rilevanti tra i due generi.

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

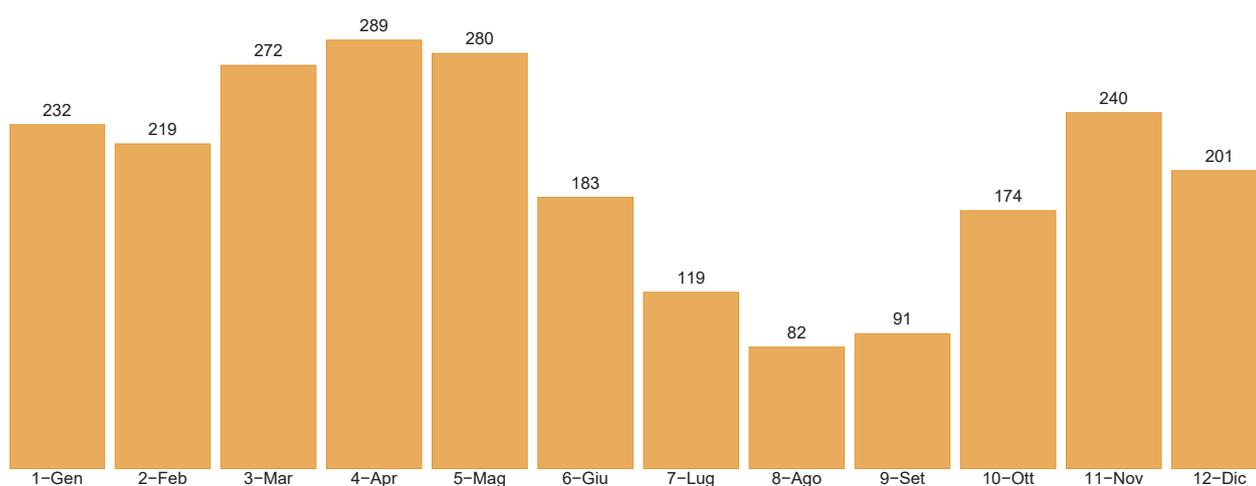
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	23	25	48	171,1	198,6	184,4
1-4	78	77	155	133,2	140	136,5
5-14	142	134	276	83,7	84,2	84,0
15-24	34	19	53	20	12,2	16,3
25-44	69	74	143	15,6	16,7	16,1
45-64	28	24	52	5,2	4,2	4,7
65+	11	9	20	2,7	1,7	2,1

Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



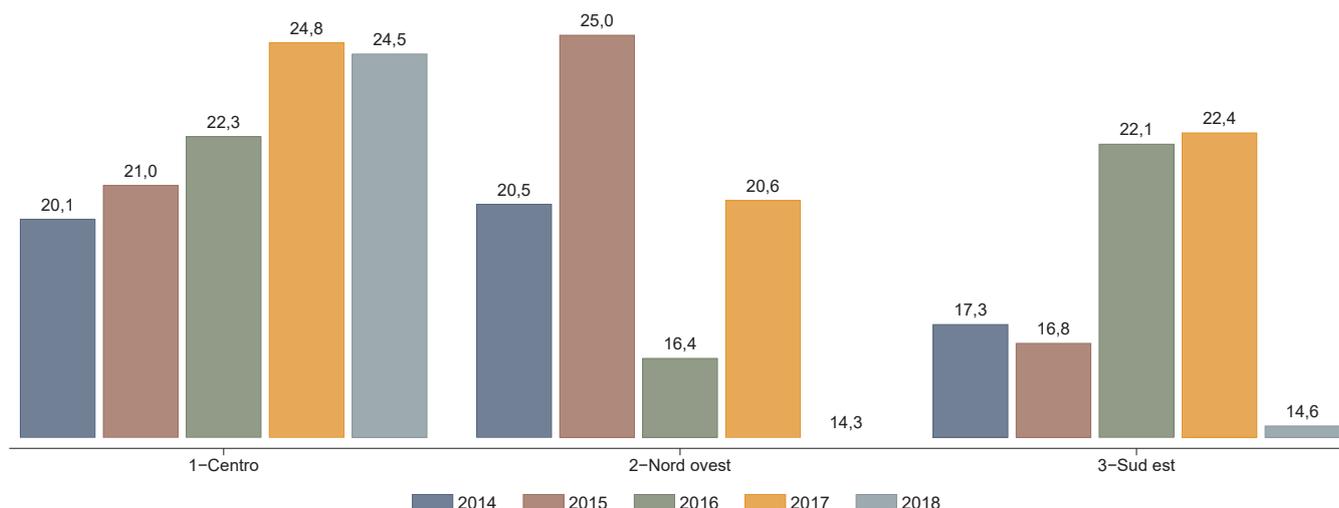
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel periodo 2014-2018 i tassi dei casi notificati ogni 100.000 abitanti per ASL di residenza mostrano un andamento crescente nella ASL Toscana Centro. Nelle Aziende USL Toscana Nord-Ovest e Sud-Est si registra una maggiore variabilità dei tassi di notifica negli anni.

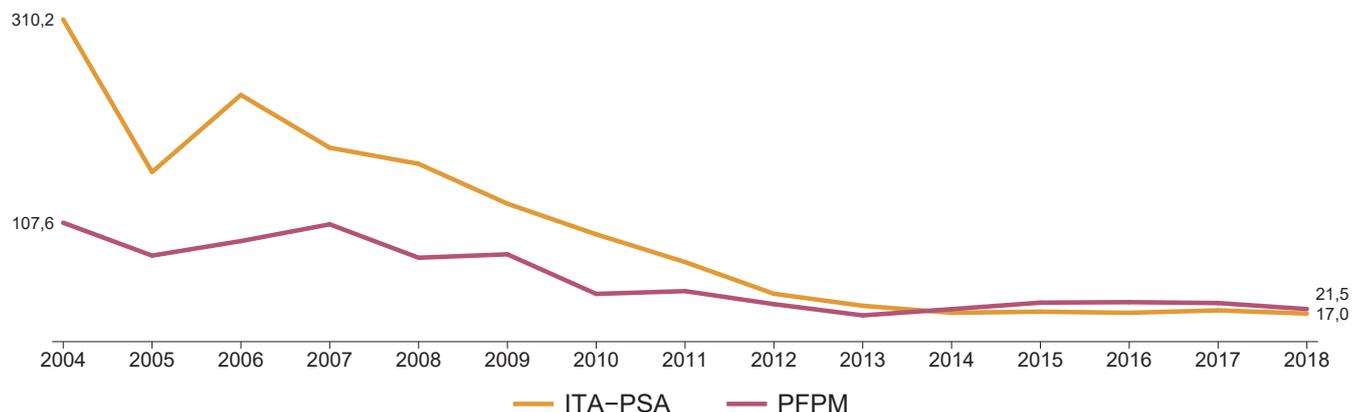
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018.
Fonte: ARS su SIMI



Negli anni 2004-2013 l'andamento dei tassi di notifica di varicella in soggetti con cittadinanza italiana o straniera proveniente da Paesi a Sviluppo Avanzato e in soggetti provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria risultano in costante diminuzione. In particolare, i tassi di notifica in soggetti con cittadinanza italiana straniera proveniente da Paesi a Sviluppo Avanzato sono stati maggiori rispetto ai quelli registrati in soggetti provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria. Dal 2013 al 2018 i tassi di notifica risultano essere piuttosto stazionari e presentano valori sovrapponibili, anche se si evidenzia dal 2014 una leggera superiorità dei tassi in soggetti provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



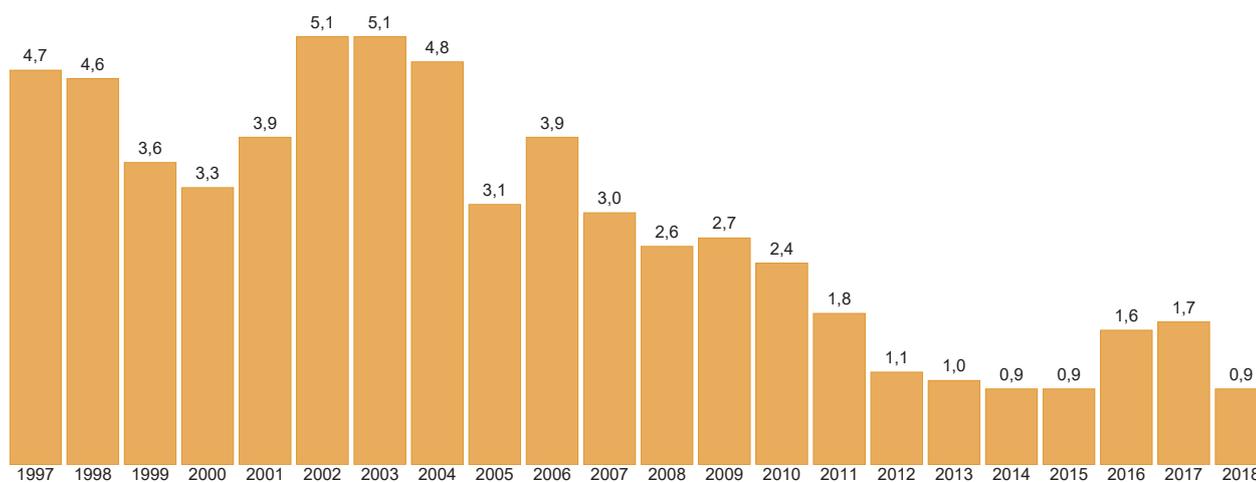
I tassi di ricovero per varicella, così come osservato per le notifiche, mostrano una complessiva diminuzione dal 1997 ad oggi. Nel 2018 i ricoverati per la malattia in strutture ospedaliere toscane sono stati 35, corrispondenti ad un tasso di 0,9 casi ogni 100.000 abitanti.

Nel periodo 1994-2015 sono avvenuti 12 decessi per varicella (l'ultimo nel 2014), con un tasso di decesso ogni 100.000 abitanti per anno compreso tra 0-0,1 morti ogni 100.000 abitanti.

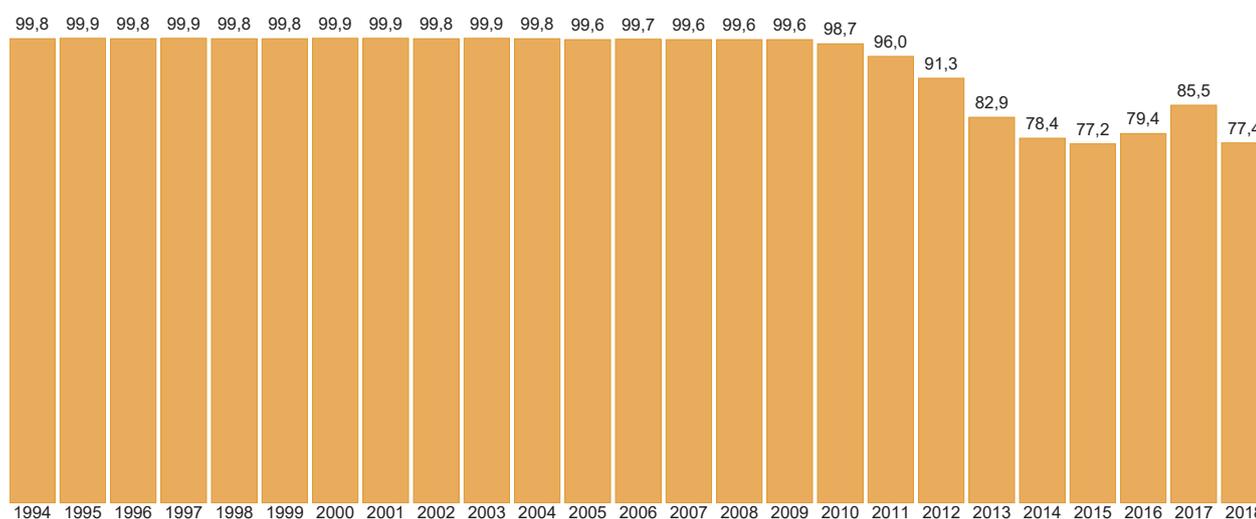
Dal 1994 fino al 2011 le percentuali di casi di varicella in soggetti non vaccinati sono variate tra il 99,9% ed il 96% mentre a partire dal 2012 si sono ridotte fino a raggiungere nel 2018 il 77,4%.

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-

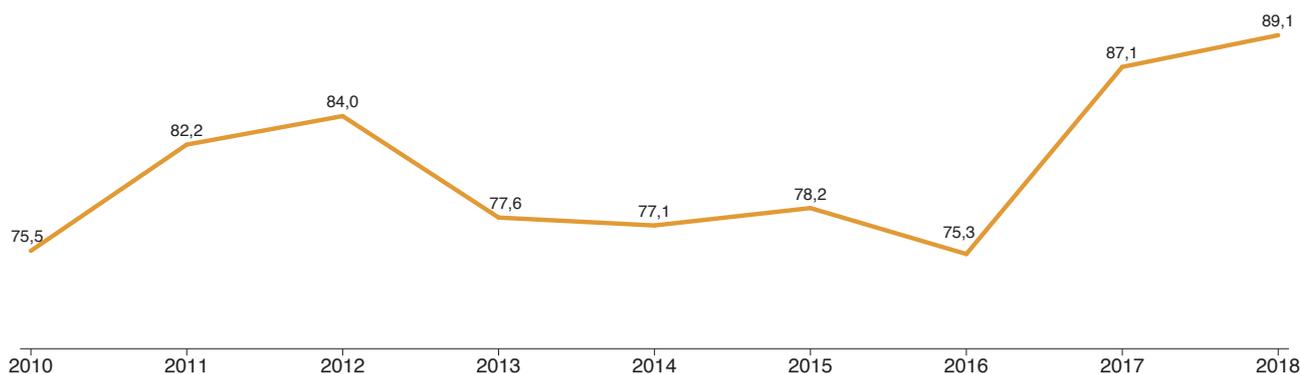


Percentuale di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati di malattia per anno. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Dal 2010 la copertura vaccinale a 24 mesi di vita è aumentata anno dopo anno partendo dal valore di 75,5% e raggiungendo nel 2018 il valore di 89,1%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2010-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

La varicella è una malattia altamente contagiosa che tende ad avere un decorso più aggressivo e una maggior frequenza di complicanze nell'adolescente e nell'adulto; può essere particolarmente grave inoltre nei soggetti immunocompromessi e nell'embrione/feto, se l'infezione è acquisita da una donna in gravidanza. In Toscana nel 2018 si sono verificati 747 casi di varicella, dei quali 532 in soggetti non vaccinati; 35 soggetti sono stati inoltre ospedalizzati. La vaccinazione per varicella è stata raccomandata solo recentemente e per questo motivo le coperture vaccinali non sono ottimali, seppur in aumento. Nel 2018 è stato raggiunto il valore massimo di copertura vaccinale degli ultimi 9 anni, pari a 89,1%. Il vaccino anti-varicella è stato infatti introdotto in Toscana nel 2008. Con l'introduzione del vaccino contro la varicella si è assistito ad una rilevante riduzione del numero di casi di malattia notificati e delle ospedalizzazioni legate a questa patologia su tutto il territorio regionale.

1.9 Herpes zoster

La malattia in breve

- È una malattia infettiva causata dalla riattivazione del virus della varicella.
- È una patologia particolarmente dolorosa. Quando il dolore permane nel tempo si sviluppa la Nevralgia Post-Erpetica.
- Nei soggetti di 65 anni la vaccinazione riduce il rischio di sviluppare l'HZ e le sue complicanze.
- Non rientra tra le malattie sottoposte a notifica obbligatoria.

Descrizione della malattia

L'Herpes Zoster (HZ) è una patologia debilitante causata dallo stesso virus della varicella, che resta latente a livello dei gangli dei nervi sensoriali e può riattivarsi, anche a distanza di molti anni dall'infezione primaria, come conseguenza della riduzione delle difese immunitarie. La probabilità di sviluppare l'HZ aumenta notevolmente con l'avanzare dell'età ed è direttamente correlata all'immunosenescenza con il decadimento della risposta cellulo-mediata.

L'HZ si presenta con una eruzione cutanea e nevralgia, solitamente limitati ad un lato del corpo, a fascia. La localizzazione più frequente è a livello toracico e la più tipica complicanza dell'HZ è la Nevralgia Post-Erpetica, definita come la persistenza del dolore oltre un mese, e la cui frequenza aumenta dopo i 50 anni ed è particolarmente invalidante. La presentazione oftalmica coinvolge la branca oftalmica del nervo trigemino; può essere particolarmente dolorosa e rappresenta la localizzazione più frequente con l'aumentare dell'età.

L'HZ è una condizione molto frequente con una incidenza stimata intorno a 1,7 casi ogni 1.000 abitanti ed ha una maggiore incidenza nei soggetti di 75-79 anni. La Nevralgia Post-Erpetica si riscontra nel 15-20% di tutti i casi di infezione da HZ.

Vaccinazione

Il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ha introdotto l'offerta attiva e gratuita del vaccino contro l'HZ. L'immunizzazione con il vaccino vivo attenuato è in grado di ridurre del 65% circa l'incidenza dei casi di Nevralgia Post-Erpetica e del 50% circa l'incidenza dei casi di HZ. La coorte a cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età. La presenza di alcune patologie può aumentare il rischio di HZ o aggravarne il quadro sintomatologico. Oltre alla fascia anziana, la vaccinazione è offerta a coloro che hanno diabete mellito, patologie cardiovascolari, BPCO, soggetti destinati a terapia immunosoppressiva.

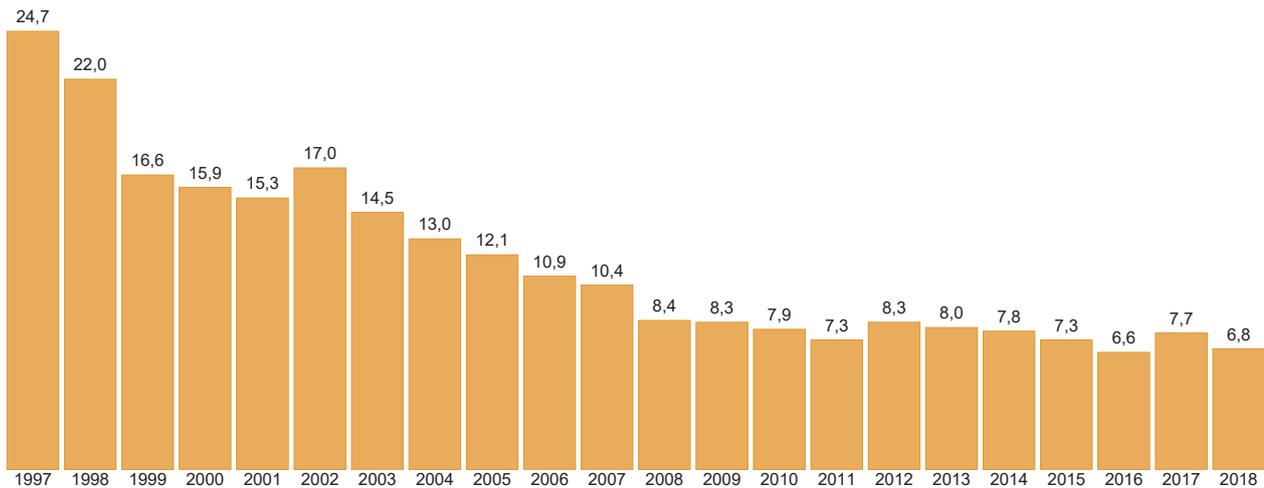
Epidemiologia in Toscana

Poiché l'HZ non rientra tra le malattie sottoposte a notifica obbligatoria, risulta difficile calcolare con precisione la sua incidenza in Toscana.

Dal 1997 al 2018 i tassi di ricovero per HZ ogni 100.000 abitanti in strutture toscane sono progressivamente diminuiti, passando dal 24,7 casi al 6,8 casi ogni 100.000 abitanti. In particolare, nel 2018 i ricoveri per HZ in Toscana sono stati 254, dei quali 187 (73,6%) in soggetti con età superiore ai 65 anni.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



I decessi a causa di HZ sono in numero limitato, con valori stabili negli anni 1994-2015, con tassi grezzi di decesso compresi tra 0 e 0,2 per 100.000 abitanti, leggermente più alti nelle femmine.

Numero di persone decedute a causa della malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2015. Fonte: ARS su Registro di mortalità Regionale -RMR-

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	3	1	4
1995	2	2	4
1996	2	3	5
1997	1	3	4
1998	0	3	3
1999	1	2	3
2000	1	4	5
2001	2	2	4
2002	0	2	2
2003	0	0	0
2004	0	0	0
2005	1	1	2
2006	2	3	5
2007	1	6	7
2008	2	2	4
2009	3	6	9
2010	1	3	4
2011	0	2	2
2012	1	3	4
2013	0	0	0
2014	0	5	5
2015	1	3	4

Discussione

L'Herpes Zoster è una patologia debilitante e la sua incidenza aumenta notevolmente con l'avanzare dell'età. È probabile che nel corso dei prossimi anni, il progressivo invecchiamento della popolazione e il conseguente aumento della fragilità porteranno ad un aumento delle patologie e delle comorbidità. Si attende nel prossimo futuro, pertanto, anche un aumento dei casi di HZ. Il fatto che l'andamento delle ospedalizzazioni sia in diminuzione in Toscana può essere spiegato con un miglioramento negli ultimi anni dell'assistenza territoriale nella nostra Regione. Tuttavia, non essendo una patologia a notifica obbligatoria, è sicuramente sottostimata la sua reale epidemiologia. Infatti, non tutti gli affetti da HZ presentano situazioni di eccessiva complessità assistenziale e possono per lo più essere gestiti a domicilio, soprattutto quando fanno parte di un nucleo familiare attivo e ben collaborante.

2. Malattie acquisite per via respiratoria

2.1 Influenza stagionale

La malattia in breve

- La stagione influenzale 2018-19 è stata in Toscana di media intensità. Al momento del picco epidemico l'attività virale è risultata essere di media intensità e si sono registrati 12,8 casi ogni 1.000 assistiti nella quinta settimana del 2019 contro i 14,1 registrati a livello nazionale.
- I ricoveri per influenza sono stati 428; i casi gravi 21 di cui 8 esitati in decesso.
- La vaccinazione è il mezzo più efficace per prevenire l'influenza; la circolare del Ministero della Salute per la Prevenzione e Controllo dell'Influenza ha esteso per la stagione 2019-2020 la vaccinazione a tutti i soggetti al di sopra dei 6 mesi di età.

Descrizione della malattia

L'influenza è causata da un virus a RNA appartenente alla famiglia degli Ortomixovirus. Ne esistono quattro tipi, denominati A, B, C e D - ma solo gli A e i B causano infezioni clinicamente rilevanti negli esseri umani - e numerosi sottotipi sulla base delle caratteristiche antigeniche delle proteine di superficie.

La principale caratteristica dei virus influenzali consiste nel fatto che essi tendono a variare, ovvero ad acquisire cambiamenti nelle proteine di superficie che consentono loro di evadere la risposta immunitaria di chi ha già contratto l'infezione in passato.

I tipi A e B, andando incontro a una modificazione graduale della sequenza amminoacidica degli antigeni di superficie, sono responsabili delle epidemie stagionali che si verificano ogni anno tra novembre e aprile nell'emisfero settentrionale, tra giugno e ottobre in quello meridionale, e in qualsiasi mese nella zona tropicale.

Il tipo A è inoltre responsabile delle pandemie influenzali, che si verificano a intervalli di tempo imprevedibili (in media ogni 30 anni) quando compaiono ceppi con proteine di superficie radicalmente nuove capaci di trasmettersi in maniera efficace da persona a persona. Le pandemie più recenti sono avvenute nel 1918, la cosiddetta "spagnola", sostenuta dal ceppo H1N1 probabilmente responsabile di un numero di morti maggiore di quello prodotto dal primo conflitto mondiale, nel 1958 (virus H2N2), nel 1968 (virus H3N2) e l'ultima nel 2009 (virus H1N1pdm09).

La malattia si trasmette sia per via aerea - il virus si diffonde facilmente attraverso le goccioline di saliva con la tosse, gli starnuti o anche parlando, soprattutto al chiuso e in ambienti affollati - che per contatto diretto (le mani sono un formidabile veicolo di trasmissione) e indirettamente tramite utensili o oggetti. Le persone infette sono contagiose da un giorno prima fino a circa cinque giorni dopo l'inizio della sintomatologia, tuttavia i bambini, gli anziani e le persone con compromissione del sistema immunitario possono rimanere contagiosi più a lungo.

Dopo un periodo di incubazione di un paio di giorni, il virus si localizza nelle vie respiratorie. I segni clinici più rilevanti dell'influenza stagionale sono la febbre elevata a esordio improvviso, i brividi, la cefalea, la tosse, il mal di gola, il raffreddore e i dolori ossei e muscolari. Generalmente la fase acuta si risolve in alcuni giorni, ma la debolezza e il malessere generale possono permanere più a lungo.

La malattia è generalmente benigna ma possono insorgere complicanze, soprattutto in caso di condizioni cliniche preesistenti (es.: malattie respiratorie croniche, malattie cardiovascolari e diabete), o nelle donne in gravidanza e nelle persone anziane, così come possono sovrapporsi infezioni batteriche.

Ogni anno in Europa si ammalano di influenza fino a 50 milioni di persone e si stimano dai 15.000 ai 70.000 decessi influenza-correlati.

In Italia la stagione influenzale 2018-2019 ha avuto un inizio caratterizzato da una bassa intensità virale, ha poi raggiunto un'intensità media a partire dalla seconda settimana del 2019 e un'intensità alta in

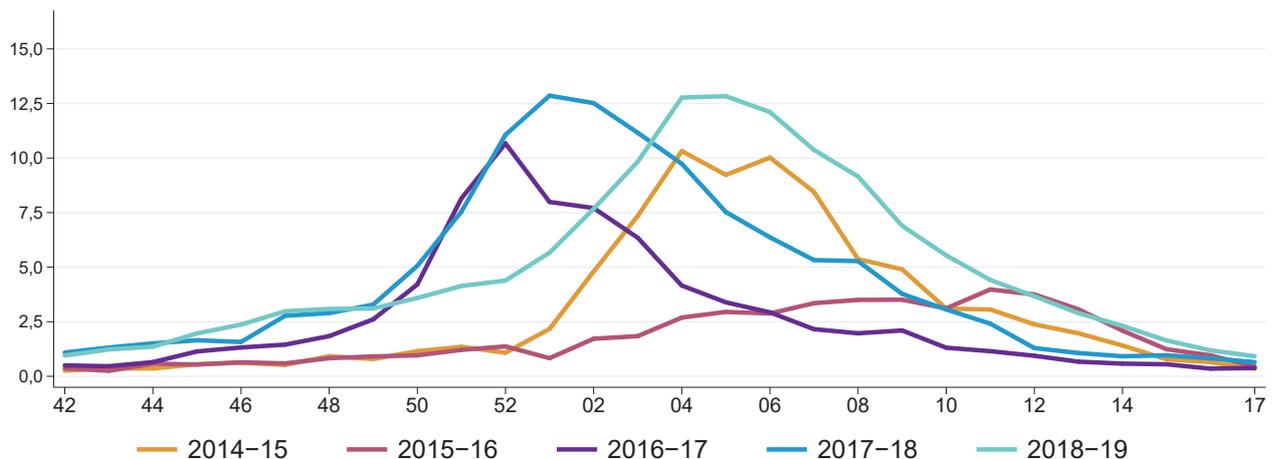
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

coincidenza con il picco stagionale, tra la quinta e la sesta settimana del 2019, per poi tornare a livelli più bassi ed esaurirsi nel mese di Aprile¹. Sono stati stimati oltre 8,1 milioni di casi². I casi gravi sono stati 809, di questi 198 sono deceduti. Per quanto riguarda i dati della sorveglianza virologica, i virus di tipo A hanno circolato in maniera preponderante (99,7%) rispetto ai B. Dei virus di tipo A, il 57% apparteneva al sottotipo A(H1N1)pdm09, il 33% al sottotipo A(H3N2) e il rimanente non è stato sotto-tipizzato. Il virus A/H1N1pdm09 è stato isolato in oltre due terzi dei casi gravi, il virus A(H3N2) nel 14% e nel 17% dei casi gravi era coinvolto un virus A non sotto-tipizzato.

Epidemiologia in Toscana

Come in Italia, anche in Toscana il periodo iniziale è stato di bassa incidenza e dopo due stagioni in cui il picco epidemico era stato raggiunto in netto anticipo rispetto alle stagioni precedenti, l'andamento dell'epidemia 2018-2019 è tornato a mostrare tempistiche usuali. L'attività virale si è infatti intensificata all'inizio del 2019 e ha raggiunto il picco tra la fine del mese di gennaio e l'inizio di febbraio. Contrariamente a quanto accaduto in altre regioni l'intensità virale in Toscana al momento del picco non è stata né molto elevata né elevata, ma è risultata essere di media intensità, con 12,8 casi stimati ogni 1.000 assistiti, nella quarta e quinta settimana del 2019. In riferimento alla popolazione regionale, si stima che si siano ammalate quasi 520.000 persone (vedi appendice statistica Tabella A7).

Incidenza per 1.000 abitanti delle sindromi influenzali in Toscana per settimana e stagione influenzale (dal 2014-2015 al 2018-2019). Fonte: ARS su Influnet ISS



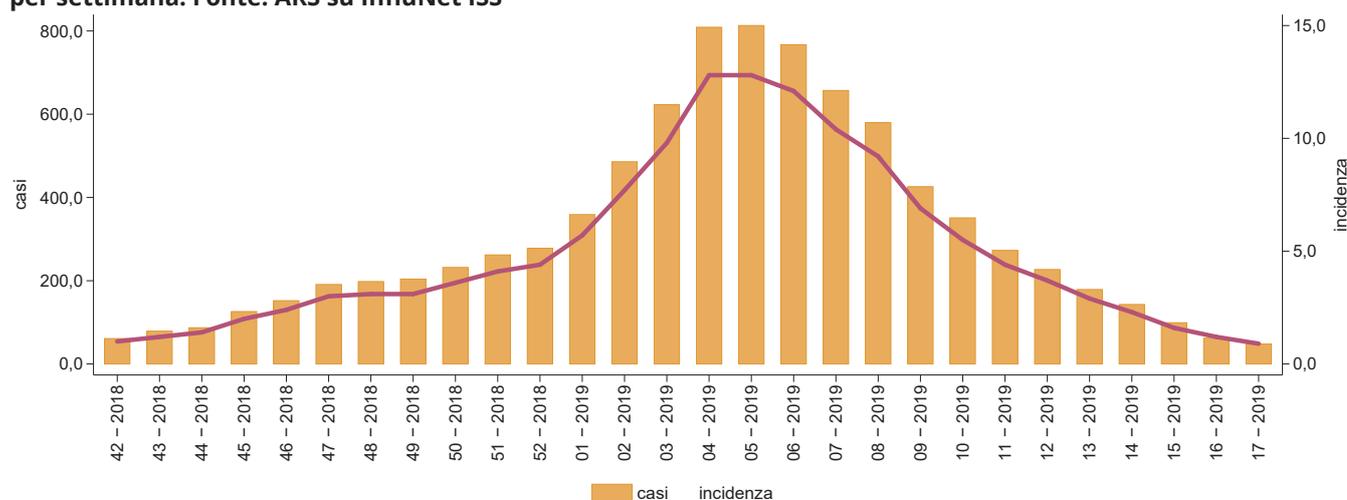
La fascia di età più colpita è stata quella 0-4 anni, la cui curva di incidenza ha raggiunto il picco di 51,3 casi per 1.000 nella quinta settimana del 2019 (la scorsa stagione l'incidenza massima in questa fascia di età era stata 41,4 per 1.000 assistiti). Segue la fascia 5-14 anni che ha raggiunto il picco di 26,6 casi per 1.000 (la scorsa stagione l'incidenza massima in questa fascia di età era stata 18,2 per 1.000 assistiti). Gli anziani (≥ 65 anni) hanno raggiunto un'incidenza massima di 4,7 casi per 1.000 assistiti (la scorsa stagione l'incidenza massima in questa fascia di età era stata 7,6 per 1.000 assistiti).

¹ <https://old.iss.it/site/RMI/influnet/pagine/rapportoInflunet.aspx>

² <https://www.epicentro.iss.it/influenza/stagione-in-corso>

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Numero di casi e incidenza per 1.000 ab. delle sindromi influenzali in Toscana nella stagione influenzale 2018-2019 per settimana. Fonte: ARS su InFluNet ISS

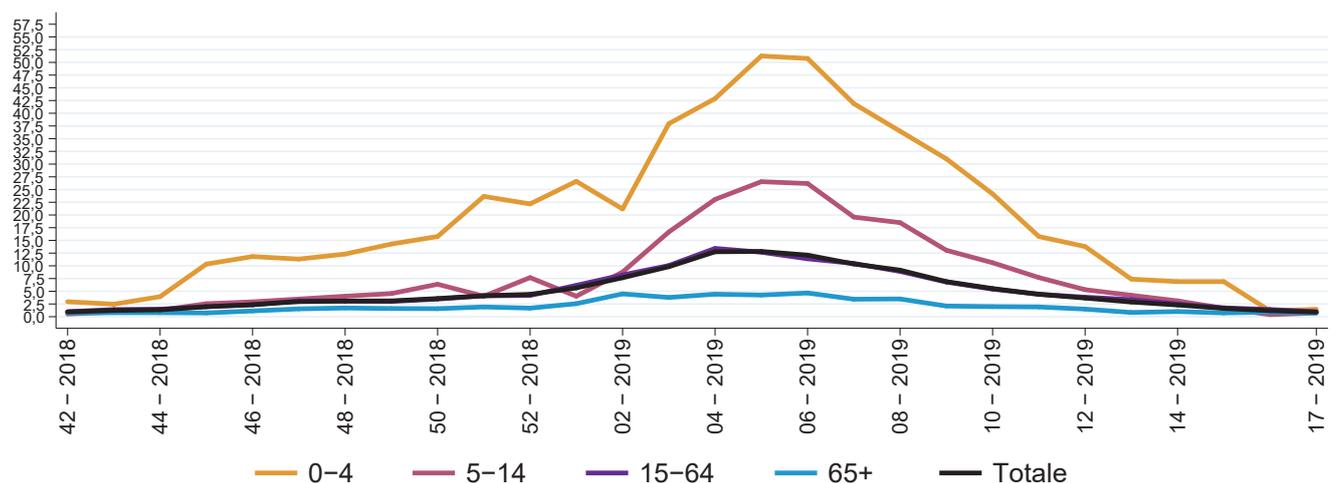


Settimana	42 - 2018	43 - 2018	44 - 2018	45 - 2018	46 - 2018	47 - 2018	48 - 2018	49 - 2018	50 - 2018	51 - 2018	52 - 2018	01 - 2019	02 - 2019	03 - 2019	04 - 2019	05 - 2019	06 - 2019	07 - 2019	08 - 2019	09 - 2019	10 - 2019	11 - 2019	12 - 2019	13 - 2019	14 - 2019	15 - 2019	16 - 2019	17 - 2019	
TOSCANA																													
ITALIA																													
										n.d.	Inc <2,74	Inc <8,41	Inc <12,89	Inc <15,56	Inc ≥15,56														

Tassi di incidenza per 1.000 assistiti per classe di età e totale nella stagione influenzale 2018-2019 in Toscana. Fonte: ARS su InFluNet ISS

Classe di età				
0-4	5-14	15-64	65+	Totale
19,7	8,2	5,1	2,1	

Incidenza per 1.000 ab. delle sindromi influenzali in Toscana nella stagione influenzale 2018-2019 per settimana e classe di età. Fonte: ARS su InFluNet ISS



Dal punto di vista virologico, la stagione è stata caratterizzata dalla predominante circolazione dei virus di tipo A (99,8%), coerentemente con quanto registrato a livello nazionale. Dei virus di tipo A, il 52,1% apparteneva al sottotipo A(H3N2) e il 42,6% al sottotipo A(H1N1)pdm09 e il rimanente 5,3% non è stato sotto-tipizzato. Il virus di tipo B è stato isolato dal laboratorio regionale della rete InFluNet solamente in un caso (0,2%).

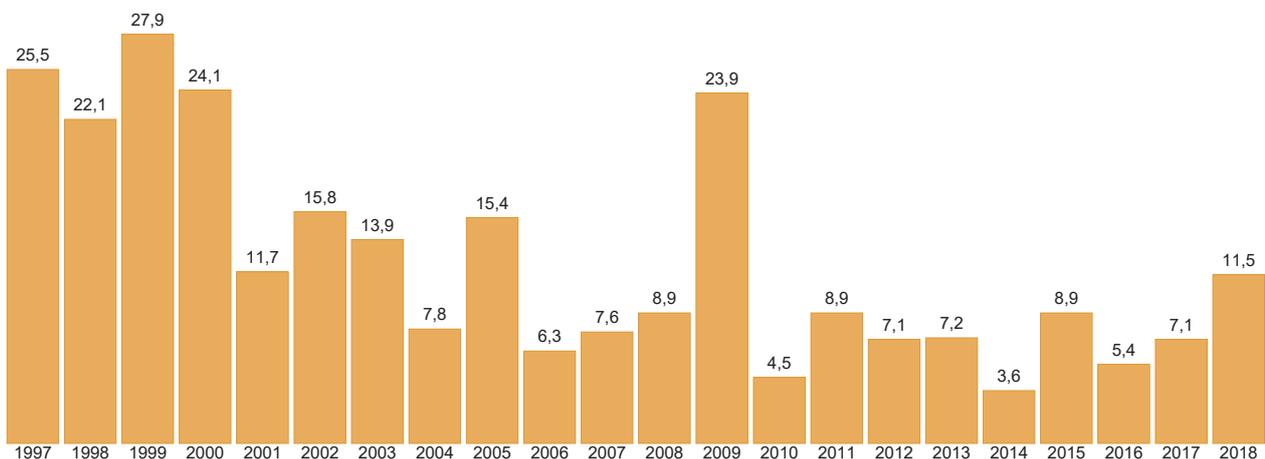
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Sorveglianza virologica dell'influenza in Toscana durante la stagione influenzale 2018-2019. Fonte: Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica - Università degli studi di Firenze

Settimana	N° campioni raccolti	Flu A				Flu B		
		Totale	H3N2	H1N1v	Non Tipizzabili	Totale	Yamagata	Vittoria
46-2018	25	0	0	0	0	0	0	0
47-2018	21	0	0	0	0	0	0	0
48-2018	28	0	0	0	0	0	0	0
49-2018	28	1	0	1	0	0	0	0
50-2018	34	1	0	1	0	0	0	0
51-2018	39	0	0	0	0	0	0	0
52-2018	27	0	0	0	0	0	0	0
01-2019	41	3	1	2	0	0	0	0
02-2019	67	5	0	5	0	1	1	0
03-2019	98	26	7	17	2	0	0	0
04-2019	80	29	10	18	1	0	0	0
05-2019	111	43	14	28	1	0	0	0
06-2019	151	66	20	41	5	0	0	0
07-2019	157	67	39	23	5	0	0	0
08-2019	128	46	30	13	3	0	0	0
09-2019	156	58	40	15	3	0	0	0
10-2019	111	25	19	6	0	0	0	0
11-2019	107	22	19	1	2	0	0	0
12-2019	70	4	4	0	0	0	0	0
13-2019	50	7	6	1	0	0	0	0
14-2019	60	4	4	0	0	0	0	0
15-2019	53	2	1	1	0	0	0	0
16-2019	38	3	1	2	0	0	0	0
17-2019	39	1	0	1	0	0	0	0

Degli 809 casi di gravi infezioni respiratorie acute e sindromi da distress respiratorio acuto con conferma di laboratorio che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva o in rianimazione e/o il ricorso alla terapia in ossigenazione extracorporea a membrana segnalati in Italia, 21 si sono verificati in Toscana (8 esitati in decesso)³. Per quanto riguarda i dati della sorveglianza virologica, nel 65% dei casi gravi toscani è stato isolato il virus A/H3N2, mentre nel rimanente 35% il virus A/H1N1. Ci sono stati 428 ricoveri per influenza contro i 267 della stagione influenzale precedente; il tasso grezzo di ospedalizzazione è stato 11,5 per 100.000 abitanti, sensibilmente più alto di quello registrato nella stagione 2017-2018 (7,1 per 100.000).

Tassi di ospedalizzazione grezzi ogni 100.000 abitanti (ricoveri in strutture toscane) per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-

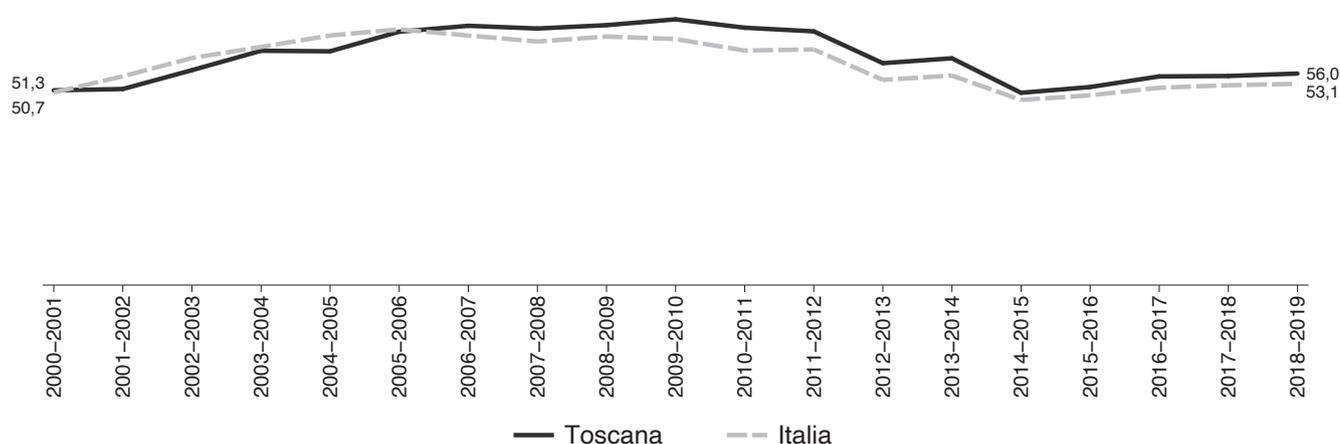


³ <https://www.epicentro.iss.it/influenza/flunews#casi>

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

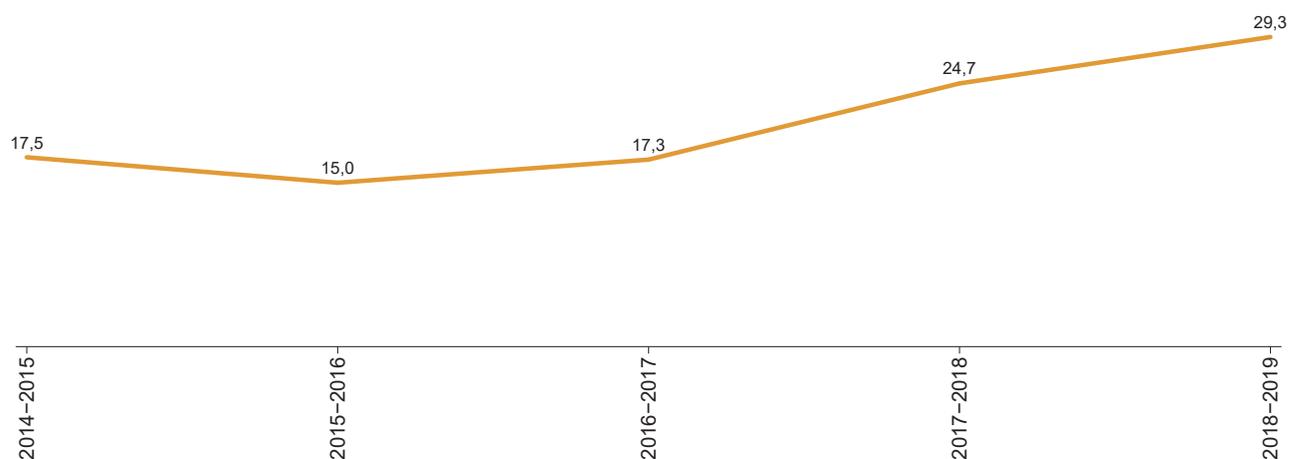
Il tasso di copertura vaccinale per l'influenza stagionale degli adulti ultrasessantacinquenni (56,0%), sebbene migliore rispetto al tasso medio riportato per l'Italia (53,1%), è ancora ampiamente al di sotto non solo dell'obiettivo ottimale di copertura del 95% raccomandato dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV), ma anche dell'obiettivo minimo perseguibile del 75%.

Copertura vaccinale negli anziani. Toscana e Italia, stagioni influenzali dal 2000-01 al 2018-19. Fonte: ARS su RT e Ministero della Salute



L'immunizzazione di medici e del personale sanitario è fondamentale per la prevenzione e il controllo dell'infezione, gli operatori sanitari sono infatti ad aumentato rischio di contrarre l'infezione rispetto alla popolazione generale, e a loro volta rischiano di trasmettere l'infezione ai propri pazienti. Per questo motivo il Ministero della Salute raccomanda fortemente la vaccinazione antinfluenzale degli operatori sanitari. Nonostante ciò, nell'ultima stagione sono stati meno di 3 su 10 gli operatori sanitari che hanno aderito alla vaccinazione. La buona notizia è che dalla stagione 2014-2015 l'adesione alla vaccinazione da parte degli operatori sanitari sembra essere in aumento, è infatti passata dal 17,5% nella stagione 2014-2015 al 29,3% nella stagione 2018-2019.

Copertura vaccinale negli operatori sanitari. Toscana, stagioni influenzali dal 2014-15 al 2018-19. Fonte: ARS su RT



Discussione

La stagione influenzale 2018-19 è stata in Toscana di media intensità, sia come incidenza totale che come numero di casi gravi e di decessi. A differenza delle due stagioni precedenti, in cui si era osservato un anticipo del picco epidemico, le tempistiche dell'epidemia sono state quelle tipiche della maggior parte

delle stagioni influenzali. Coerentemente con quanto registrato a livello nazionale, i virus influenzali di tipo A hanno circolato in maniera preponderante rispetto ai virus B, che hanno circolato molto poco in questa stagione. Tra i virus di tipo A in Toscana, in contrasto con quanto accaduto a livello nazionale, il sottotipo A(H3N2) ha circolato più del sottotipo A(H1N1)pdm09. I casi gravi notificati sono stati 21, di cui 8 esitati in decesso; i ricoveri per influenza sono stati 428.

Le strategie di prevenzione dell'influenza comprendono il lavaggio frequente delle mani, l'evitare di portare le mani a contatto con le mucose di bocca, naso e occhi, preferire l'utilizzo di fazzoletti di carta usa e getta a quelli di stoffa, areare spesso gli ambienti confinati. Tuttavia, la strategia più efficace è rappresentata dalla vaccinazione. Ogni anno l'OMS stabilisce la composizione del vaccino per la stagione invernale successiva, basandosi sui dati di sorveglianza internazionali, affinché vi sia corrispondenza antigenica fra i ceppi virali contenuti nel vaccino e i virus influenzali circolanti nella popolazione.

La Circolare del Ministero della Salute *"Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020"*⁴ ha esteso la vaccinazione a tutti i soggetti al di sopra dei 6 mesi di età, quindi anche ai bambini e agli adolescenti sani. L'offerta attiva è prioritariamente indirizzata ai gruppi a rischio, in cui sono compresi gli anziani a partire dai 65 anni, gli ospiti di istituzioni o comunità, i pazienti affetti da patologie croniche (es.: malattie respiratorie, cardiovascolari, renali, epatopatie, diabete mellito, immunodeficienze, tumori etc.), le donne che all'inizio della stagione epidemica sono in gravidanza (qualsiasi trimestre), i donatori di sangue, i familiari e i contatti di soggetti a rischio di sviluppare complicanze (indipendentemente dal fatto che questi ultimi vengano vaccinati contro l'influenza), gli operatori sanitari e gli addetti ai servizi di pubblica utilità.

L'efficacia della campagna vaccinale antinfluenzale dipende da un insieme di diversi fattori, tra cui i livelli di copertura vaccinale raggiunti e la corrispondenza tra i tipi di virus circolanti e quelli contenuti nel vaccino. Maggiori sforzi devono essere profusi anche in Toscana per aumentare l'adesione alla vaccinazione, capace di prevenire le complicanze e ridurre la mortalità nella popolazione. L'adesione alla vaccinazione nella popolazione ≥ 65 anni in Toscana è stabile da tre anni su valori intorno al 55-56%, che, sebbene siano migliori del valore medio nazionale, sono ancora al di sotto dell'obiettivo minimo del 75% previsto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017- 2019. L'adesione all'immunizzazione da parte degli operatori sanitari è ancora troppo bassa, sebbene negli ultimi anni si sia registrato un miglioramento, in parte da imputare al fatto che alcuni presidi ospedalieri hanno offerto attivamente la vaccinazione direttamente nei reparti e nei luoghi di lavoro del personale sanitario.

In Italia da tempo sono disponibili i vaccini trivalenti, ovvero vaccini contenenti i 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e un solo virus di tipo B. Il vaccino trivalente adiuvato, ovvero contenente una sostanza, detta adiuvante, capace di stimolare efficacemente la risposta immunitaria dei soggetti più fragili, è tuttora quello più indicato per la popolazione anziana. Per le fasce di età più giovani è invece raccomandato il vaccino quadrivalente, disponibile in Italia dal 2014, capace di proteggere da tutti e 4 i virus potenzialmente co-circolanti (2 di tipo A e 2 di tipo B). Dalla stagione 2019-2020 sarà inoltre disponibile il primo vaccino quadrivalente coltivato su colture cellulari, indicato a partire dai 9 anni, la cui efficacia stimata è significativamente superiore rispetto a quella dei vaccini tradizionali coltivati su uova embrionate di pollo.

4 http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=76219

2.2 Legionellosi

La malattia in breve

- Trend dei casi notificati in aumento negli anni.
- Popolazione suscettibile soprattutto anziana e con malattie croniche.
- Rischio professionale.
- Importanza dei controlli periodici sulla salubrità degli impianti e delle tecnologie/strumentazioni che impiegano acqua.
- Riconoscimento e trattamento tempestivo delle forme polmonari.

Descrizione della malattia

“Legionellosi” è la definizione delle forme morbose causate da batteri Gram-negativi aerobi del genere *Legionella*; esso comprende 61 specie (sottospecie incluse) e circa 70 sierogruppi; la specie più frequentemente coinvolta in casi umani è *L. pneumophila*. Questi microrganismi riconoscono come serbatoio gli ambienti acquatici, sia naturali (acqua dolce) sia artificiali (come gli impianti idrici di strutture pubbliche e private). Essi proliferano a una temperatura compresa tra 25° e 45° e sono abbastanza resistenti agli ambienti acidi. La legionellosi è normalmente acquisita per via respiratoria mediante inalazione, aspirazione o microaspirazione di aerosol contenente il batterio, oppure di particelle da essi derivate per essiccamento. Sebbene sia stato documentato il primo caso di trasmissione interumana, tale modalità necessita di ulteriori evidenze. Questa patologia può manifestarsi in due forme: una polmonite acuta, detta “malattia dei legionari” e una forma febbrile extrapolmonare autolimitante, denominata “febbre di Pontiac”. La prima ha un tempo d’incubazione variabile da 2 a 10 giorni e si presenta come una polmonite atipica; la terapia di scelta è quella con chinoloni e macrolidi. La forma febbrile ha un’incubazione più corta (24-48 ore), si manifesta con una sindrome similinfluenzale, e ha un’evoluzione benigna e autolimitante; essa non è inserita nelle statistiche.

Fattori predisponenti per la malattia sono: l’età avanzata, il fumo di sigaretta, le malattie croniche, l’immunodeficienza. Il rischio di contrarre la malattia è principalmente correlato alla suscettibilità individuale e al grado d’intensità dell’esposizione, rappresentato dalla quantità di *Legionella* presente e dal tempo di esposizione. Il tasso di letalità della forma polmonare dipende dalla gravità della malattia, dall’appropriatezza del trattamento antibiotico iniziale, dal luogo in cui è stata contratta l’infezione e dalle condizioni del paziente; in generale la letalità è tra il 5% e il 10% ma può arrivare al 40-80% nei pazienti immunodepressi non trattati.

In Europa, il tasso grezzo di notifica per legionellosi, dal 2013 al 2017, è aumentato dall’1,2 all’1,8 per 100.000 ab., con una maggiore incidenza nel sesso maschile¹. L’Italia, la Danimarca, i Paesi Bassi e la Slovenia sono gli unici paesi ad avere un tasso superiore al 3 per 100.000 ab. Nel nostro paese, oltre che un trend dei casi notificati in aumento negli anni, esiste anche un gradiente positivo dal sud al nord.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana il tasso di casi notificati è più alto di quello medio nazionale. Il trend e la distribuzione fra i sessi confermano quanto visto a livello italiano ed Europeo con un aumento nel tempo dei casi e una maggiore incidenza nei maschi.

I casi notificati in Toscana, nel 2018, sono stati 223, con un incremento rispetto al 2017 del 23,2% (+42 casi). Il tasso grezzo è superiore a quello italiano ed europeo, anche a causa di una popolazione più anziana, e quindi più a rischio di ammalarsi, rispetto a quella nazionale.

¹ European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires’ disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.

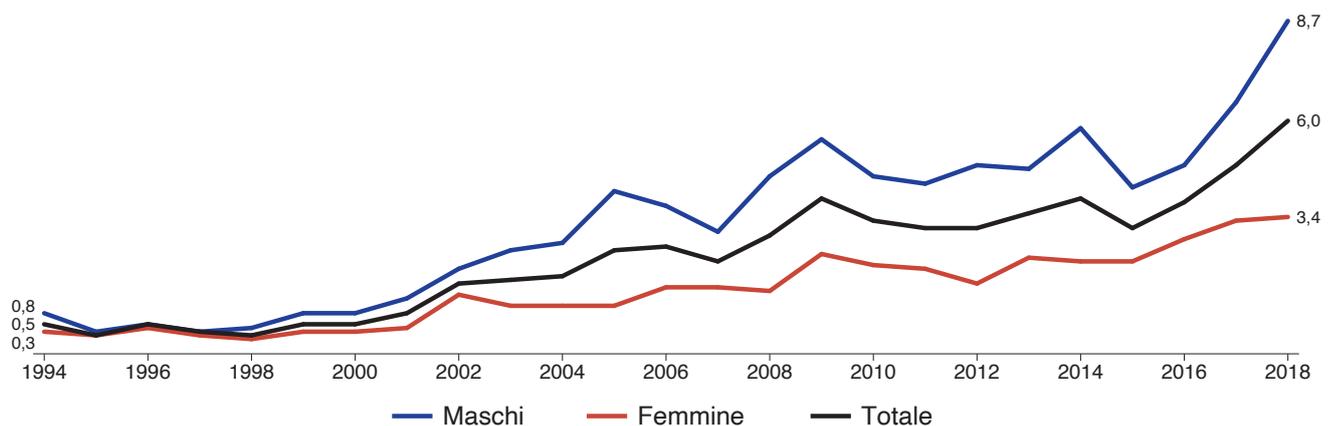
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	223	6,0	+23,2
Toscana 2017	181	4,8	+28,4
Italia 2017	2.013	3,3	+16,2
Europa EEA 2017	9.238	1,8	+32,5

I casi notificati di legionellosi hanno un trend in netto aumento nel tempo: dagli anni '90, in cui i casi erano in media meno di 20 all'anno, ai 223 casi del 2018 (vedi appendice statistica Tabella A8). Questo andamento è dovuto ad una molteplicità di fattori fra cui: una migliore sensibilità diagnostica, una maggiore attenzione alla notifica, un aumento della popolazione suscettibile (anziani e malati cronici) e, probabilmente, una maggiore diffusione dei sistemi di condizionamento negli ambienti.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



I dati confermano un maggior numero di casi notificati nelle fasce più anziane della popolazione, sia nel sesso femminile che maschile, con tassi più elevati a partire dai 45 anni.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	0	0	0	0	0	0
1-4	0	1	1	0	1,8	0,9
5-14	0	0	0	0	0	0
15-24	2	0	2	1,2	0	0,6
25-44	11	3	14	2,5	0,7	1,6
45-64	71	21	92	13,1	3,7	8,3
65+	73	41	114	17,9	7,7	12,1

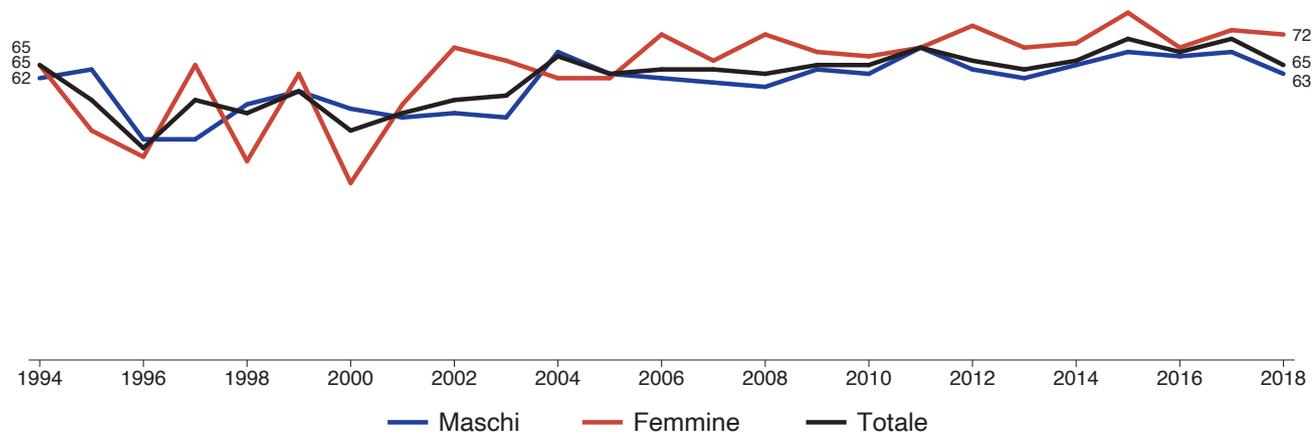
L'età mediana delle persone affette da legionellosi aumenta nel tempo, soprattutto per quanto riguarda il sesso femminile.

I mesi in cui le notifiche sono più numerose sono quelli estivi e autunnali, in particolare settembre e novembre: un periodo, dunque, più lungo di quanto avviene in Europa, dove i casi calano bruscamente

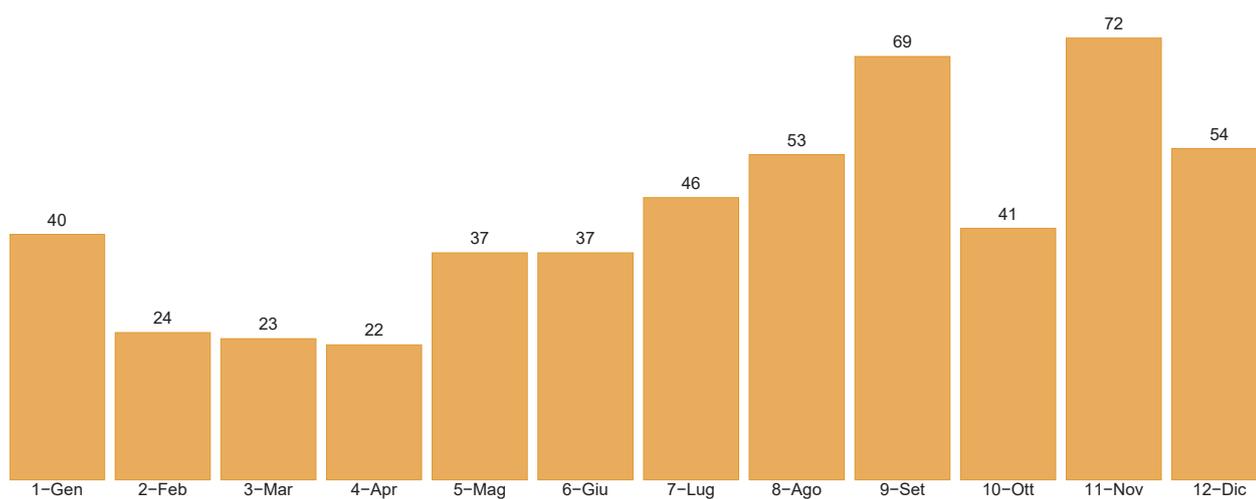
2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

all'inizio dell'autunno. I mesi con il minor numero di casi sono stati, invece, febbraio, marzo e aprile probabilmente in correlazione con le temperature esterne più basse meno favorevoli alla proliferazione del batterio.

Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

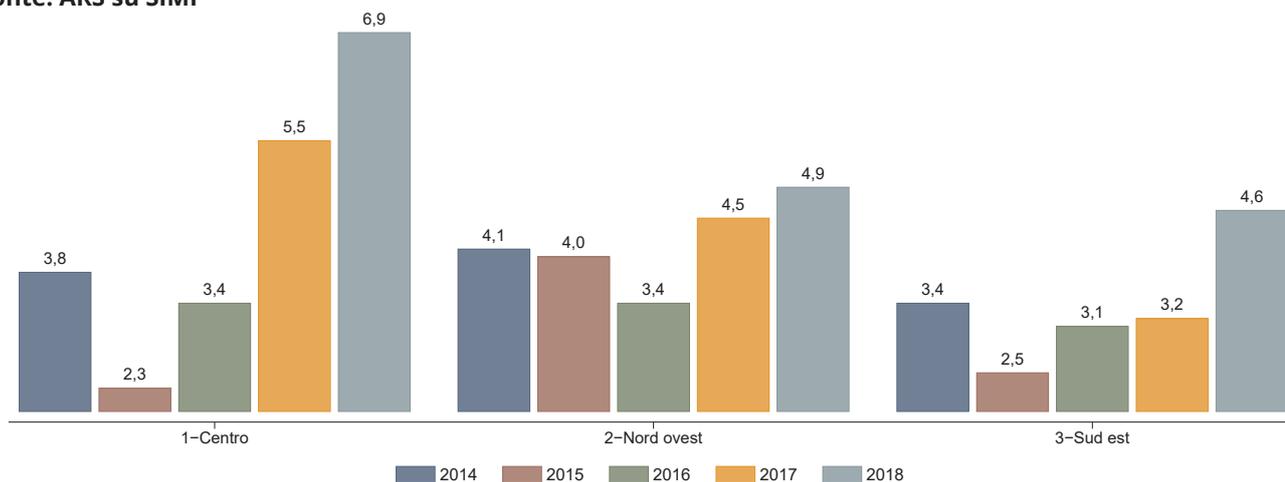


Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



A fronte di una generale crescita dei casi, l'area con il trend in maggiore aumento risulta quella dell'ASL Toscana Centro, seguita dalla Sud-Est.

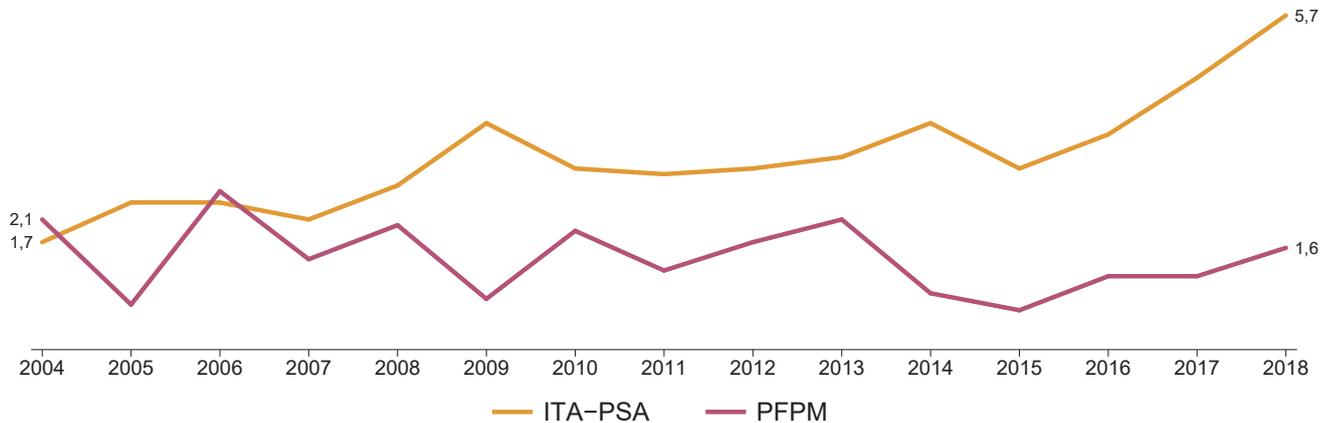
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su SIMI



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

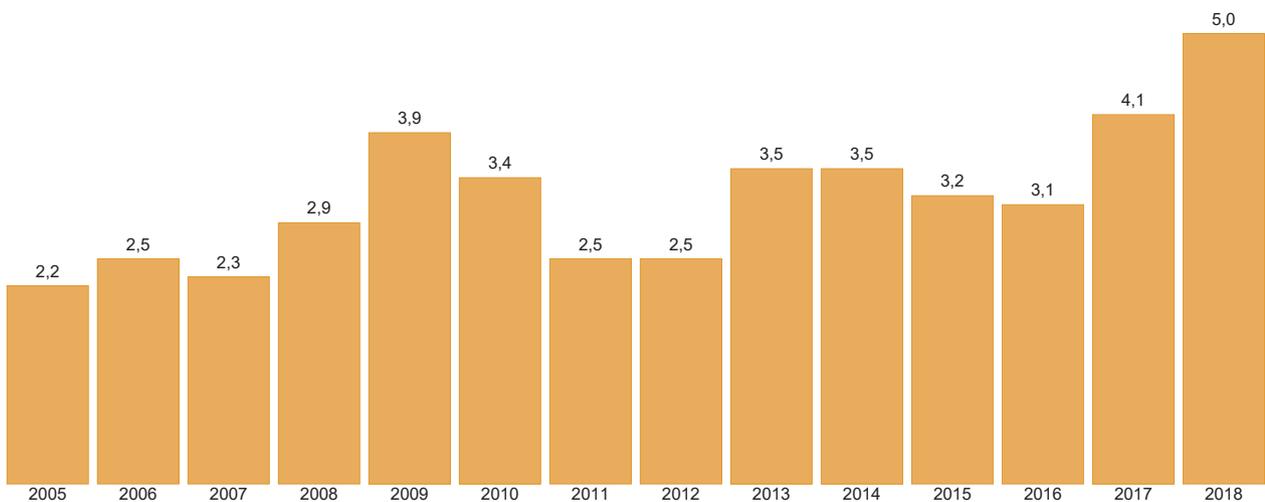
La diversa incidenza nei cittadini italiani e PSA, rispetto a quelli PFPM, conferma che ad influire sull'aumento dei casi di patologia sia soprattutto la maggiore presenza di individui suscettibili: la popolazione italiana che è decisamente più vecchia e con una prevalenza di malattie croniche maggiore rispetto a quella PFPM, ha infatti i tassi più alti.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



Il tasso grezzo di ricovero è in aumento negli anni come osservato per quello di notifica.

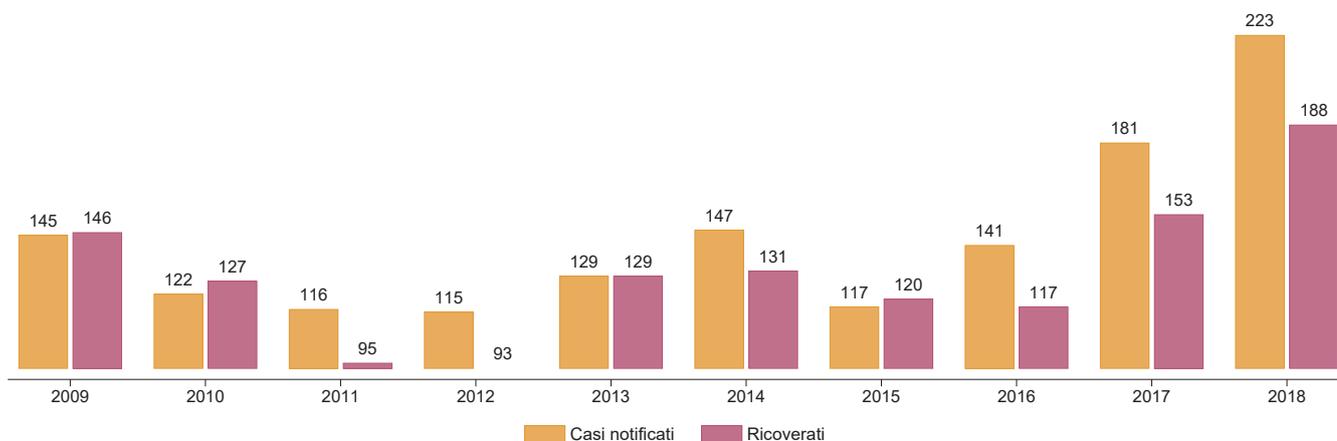
Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2005-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Il numero di casi, soprattutto nell'ultimo triennio, supera quello dei ricoverati, probabilmente perché alcune forme meno gravi o in persone meno compromesse sono trattate a domicilio.

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



L'analisi dei decessi parte dal 2010, anno in cui è stata introdotta la classificazione ICD X-CM per le cause di morte riferibili alla legionellosi. I tassi grezzi si sono mantenuti costanti nel tempo e interessano soprattutto le fasce più anziane della popolazione.

Numero di persone decedute a causa della malattia e tassi grezzi di decesso per 100.000 ab. per anno, genere e totale. Toscana, anni 2010-2015. Fonte: ARS su Registro di mortalità Regionale -RMR-

Anno	Numero persone decedute			Tassi grezzi dei decesso per 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
2010	3	2	5	0,2	0,1	0,1
2011	7	2	9	0,4	0,1	0,2
2012	6	0	6	0,3	0,0	0,2
2013	4	1	5	0,2	0,1	0,1
2014	5	3	8	0,3	0,2	0,2
2015	4	3	7	0,2	0,2	0,2

Discussione

L'analisi dei dati raccolti mostra analogie e differenze nell'epidemiologia della malattia in Toscana, rispetto all'Italia e all'Europa. Simile è il trend, che mostra un aumento dei casi notificati negli anni e simile la distribuzione dei casi per genere che vede prevalere le notifiche nel sesso maschile. Il tasso grezzo è, invece, superiore a entrambe anche a causa di una popolazione più anziana. Similmente a quanto avviene per il territorio nazionale, in Toscana, il periodo a maggiore incidenza, va dalla fine della primavera fino a novembre, diversamente da quanto avviene in Europa dove i casi notificati calano nettamente già da ottobre. Tale diversità è, probabilmente, da imputare al permanere, nel nostro paese, di temperature più alte, e quindi più favorevoli alla proliferazione del batterio, fino ad autunno inoltrato. La distribuzione geografica all'interno della regione, ad una prima analisi, non sembra in relazione con le diverse caratteristiche geografiche, demografiche e di salute del territorio. Il basso numero di casi presente nella popolazione straniera, più giovane e sana di quella autoctona, conferma il ruolo predominante delle condizioni cliniche dell'ospite nello sviluppo della malattia nella sua forma più grave.

2.3 Tubercolosi

La malattia in breve

- Importanza del rapporto infezione latente-malattia per il mantenimento della catena di trasmissione dell'infezione.
- Trend in costante diminuzione, sia tra la popolazione straniera che italiana.
- Tra la popolazione italiana, i soggetti più a rischio sono quelli con condizioni che indeboliscono il sistema immunitario, anziani e bambini; tra gli stranieri, i maschi giovani adulti provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM).
- I decessi avvengono prevalentemente nelle persone anziane.
- Importante sottonotifica dei casi di malattia.

Descrizione della malattia

La tubercolosi è una malattia causata dal batterio *Mycobacterium tuberculosis* che, di solito, interessa i polmoni e le vie aeree ma che può colpire anche altri organi; se non curata, può avere esito infausto. L'infezione può rimanere latente per anni senza causare la malattia e senza rendere contagiosi gli individui, (l'OMS stima in 1,7 miliardi, 23% della pop. mondiale, gli individui affetti dalla forma latente). Nel corso della vita può riattivarsi, specie in condizioni d'immunodepressione, permettendo al germe di mantenere la catena di trasmissione dell'infezione, che avviene quasi esclusivamente per contagio interumano, per via aerea, attraverso le secrezioni respiratorie (*droplet nuclei*) eliminate con la tosse da coloro che sono affetti dalla forma attiva polmonare. I bacilli, restando in sospensione per molto dopo l'essiccamento dei *droplet*, possono essere inalati. Complessivamente, si stima che il 5-15% delle persone contagiate sviluppi la malattia. Le manifestazioni tipiche dell'interessamento polmonare sono tosse, dolore toracico, febbre, sudorazioni notturne, sangue nell'espettorato, stanchezza e perdita di peso. La sintomatologia della TBC extrapolmonare è polimorfa, a seconda della sede e della gravità. Una diagnosi tempestiva permette di iniziare prima la terapia (antibiotici per lunghi periodi di tempo) bloccando la catena di trasmissione dell'infezione dal malato al sano.

Nella Regione Europea dell'OMS, (53 paesi) per il 2017 sono stati stimati 275.000 casi di malattia (30 per 100.000 ab.); nei 31 paesi dell'Unione europea (EEA) sono stati segnalati 55.337 casi di TBC con un tasso di notifica di 10,7 per 100.000 ab., in diminuzione nella maggior parte dei paesi negli ultimi cinque anni e con un rapporto maschi/femmine di quasi 2 a 1. L'Italia rientra tra i paesi a bassa incidenza (<20 per 100.000 ab.) e nel 2017 sono stati notificati 3.944 casi con un'incidenza di 6,5 per 100.000 ab. Dal 2012 al 2016 il tasso di notifica è diminuito in media del 1,8% ogni anno. Per i processi d'invecchiamento, le comorbilità e le terapie immunosoppressive, la popolazione più anziana è più a rischio di riattivazione di infezioni latenti. La condizione di "immigrato" predispone a un rischio aumentato di sviluppare la malattia, sia per i maggiori tassi di incidenza nei paesi di origine, sia per le particolari condizioni di fragilità sociale ed economica legate al processo migratorio che favoriscono la perdita del potenziale di salute.

Epidemiologia in Toscana

L'epidemiologia della tubercolosi in Toscana non si discosta da quella italiana, con un trend in diminuzione e con tassi di notifica simili. Nel 2018 sono stati notificati 265 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso grezzo di 7,1 per 100.000 ab., in diminuzione rispetto al 2017 del 6,7% (-19 casi). Il tasso è invece decisamente inferiore rispetto a quello europeo del 2017.

Il numero dei casi notificati per anno è in diminuzione e, dal 2013, sotto la soglia dei 300 casi (vedi appendice statistica Tabella A9). Sebbene la diminuzione interessi entrambi i sessi, negli ultimi quattro anni il rapporto maschi-femmine superiore a 2 (per ogni femmina sono notificati almeno 2 maschi) mentre negli anni immediatamente precedenti il rapporto è stato intorno a 1,5.

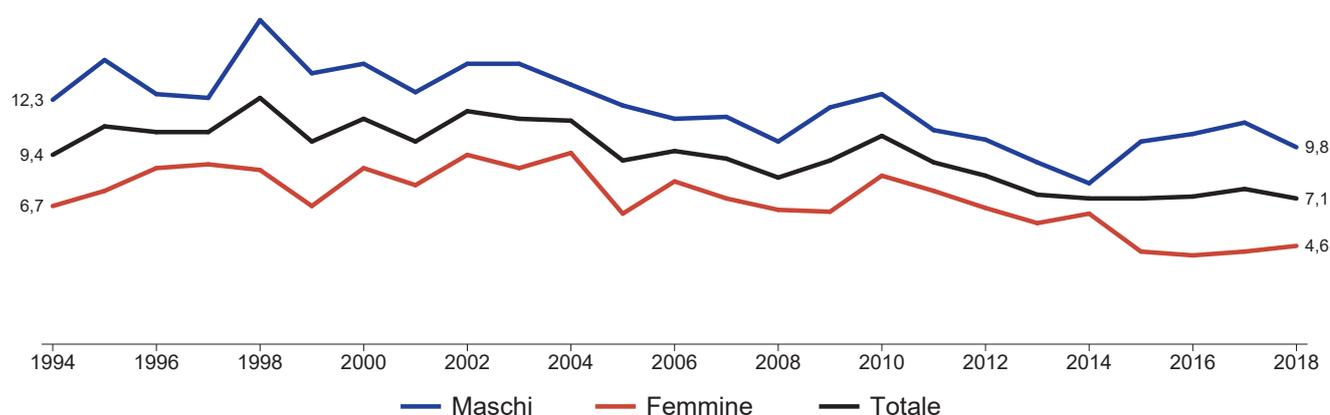
2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	265	7,1	-6,6
Toscana 2017	284	7,6	+5,5
Italia 2017	3.944	6,5	-1,5
Europa (EEA) 2017	55.337	10,7	-6,1

Il trend dei tassi di notifica, mostra una lenta diminuzione, di consistenza simile nei generi con oscillazioni che, probabilmente, dipendono dalla bassa entità numerica delle notifiche.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



I maschi giovani adulti di età compresa tra i 15 ed i 44 anni sono quelli più colpiti a causa della maggiore presenza in queste classi di età, di cittadini stranieri a rischio di malattia; nelle femmine i tassi di notifica nelle stessa fascia di età, pur essendo circa il doppio rispetto a quelle sopra i 45 anni, sono decisamente inferiori.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	2	0	2	14,9	0	7,7
1-4	2	5	7	3,4	9,1	6,2
5-14	2	1	3	1,2	0,6	0,9
15-24	40	12	52	23,5	7,7	16,0
25-44	68	31	99	15,4	7	11,2
45-64	32	20	52	5,9	3,5	4,7
65+	30	20	50	7,4	3,7	5,3

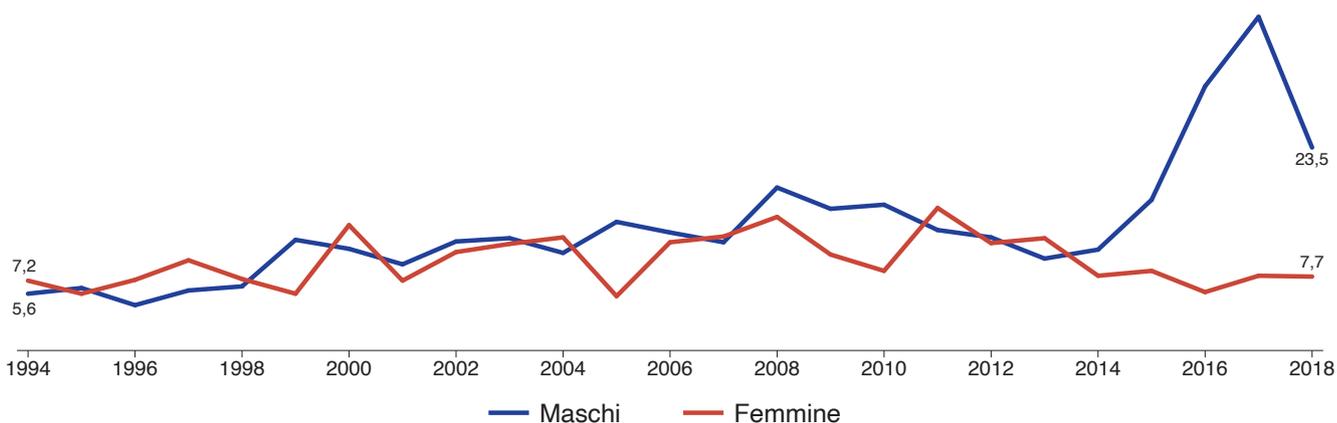
Gli elevati tassi nei giovani maschi, tra i 15 ai 24 anni, è un fenomeno che si è accentuato nell'ultimo triennio.

Quanto sopra trova conferma nell'età mediana dei casi che, sebbene si sia sensibilmente ridotta dal 1994 al 2009 in entrambi i sessi, vede negli anni successivi un aumento per le femmine e, al contrario, una lieve diminuzione nei maschi.

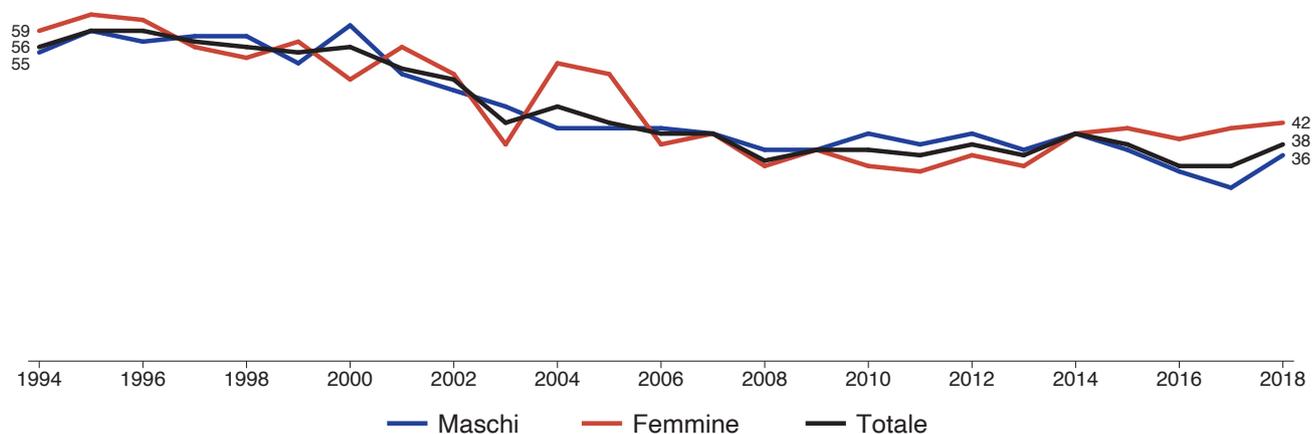
I casi notificati nell'ultimo decennio (2009-2018), rispetto a quello precedente (1999-2008), sono andati aumentando in termini percentuali nelle classi di età fino a 64 anni e diminuiti al di sopra dei 65 anni (68,4 contro 81,1 fino a 64 anni e 31,6 contro 18,9 oltre i 65 anni).

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia, riferiti alla classe di età 15-24 anni, per anno e genere. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Numero di casi notificati di malattia e percentuali di notifica per classe di età. Toscana, periodo 1999-2008 e 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI

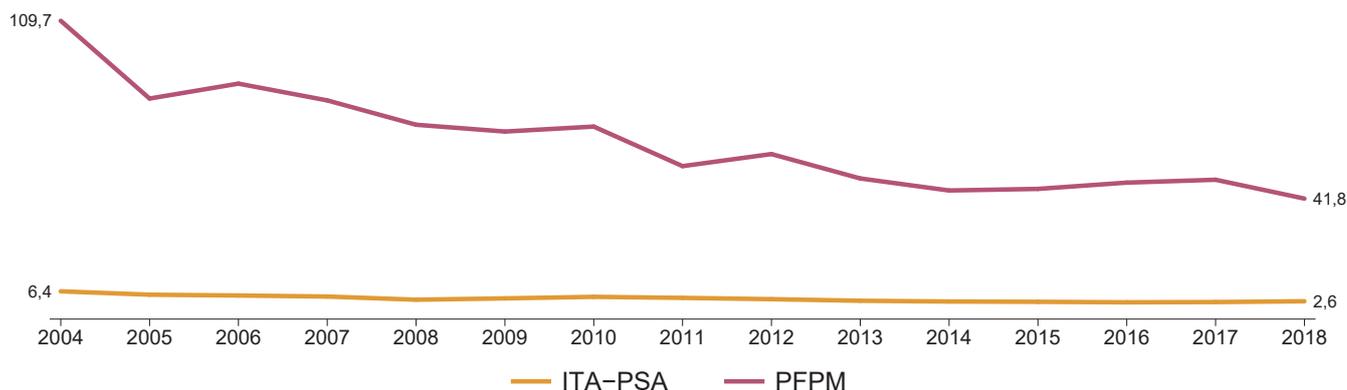
Classe di età	N		%	
	1999-2008	2009-2018	1999-2008	2009-2018
0	17	22	0,5	0,7
1-4	42	66	1,2	2,2
5-14	377	463	10,4	15,5
15-24	1.328	1.258	36,5	42,1
25-44	673	538	18,5	18,0
45-64	51	75	1,4	2,5
65+	1147	565	31,6	18,9
Totale	3.635	2.987	100,0	100,0

I tassi più elevati si registrano nell'ASL Toscana Centro mentre le altre due ASL sono su livelli di notifica simili e decisamente inferiori (dati non mostrati).

La malattia nella nostra regione registra tassi molto più alti tra gli stranieri provenienti dai paesi a forte pressione migratoria (PFPM) anche se in costante diminuzione: nel periodo 2004-2018 il tasso di notifica si è più che dimezzato. Da notare che la diminuzione negli italiani-PSA ha subito una riduzione di maggiore entità e, dunque, aumentano percentualmente le notifiche a carico di stranieri provenienti dai paesi a forte pressione migratoria. Nel 2018 circa il 63% dei casi totali ha interessato la popolazione straniera, contro il 41% del 2004.

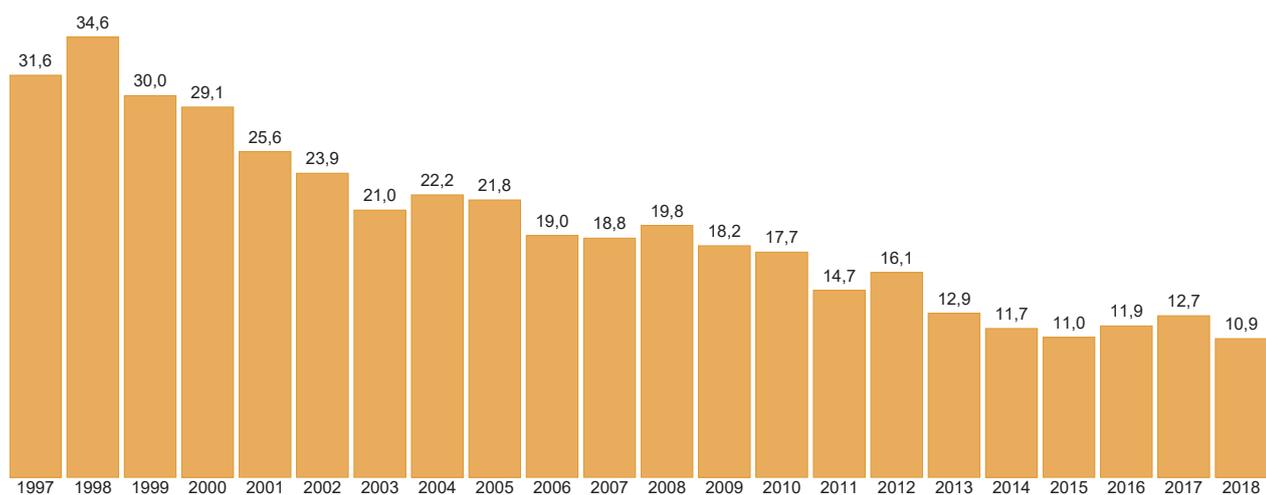
2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel 2018 i ricoverati in strutture ospedaliere toscane sono stati 409, corrispondenti ad un tasso di 10,9 per 100.000 ab. I tassi grezzi di ricovero si sono ridotti ad un terzo rispetto al 1997 e dimezzati dal 2004.

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Come per le notifiche, anche il dato sui ricoverati indica come, nell'ultimo decennio (2009-2018) rispetto al decennio precedente (1999-2008), a fronte di una decisa diminuzione, sia aumentata la quota percentuale a carico delle età giovanili e adulte (61,6 vs 77,6 nell'età fino a 64 anni, 38,4 vs 22,4 oltre i 65 anni).

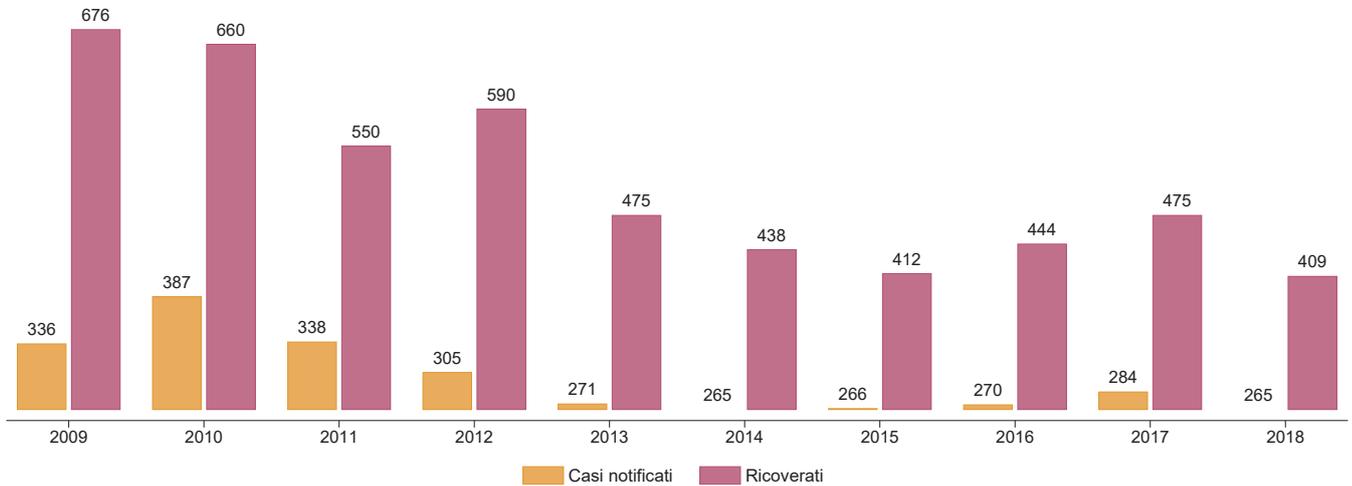
Numero di persone ricoverate per la malattia e percentuali di ricoverati per classe di età. Toscana, periodo 1999-2008 e 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	N		%	
	1999-2008	2009-2018	1999-2008	2009-2018
0	17	34	0,2	0,7
1-4	305	357	3,7	7,0
5-14	613	641	7,4	12,5
15-24	2.145	1502	26,0	29,3
25-44	1.632	877	19,8	17,1
45-64	367	569	4,5	11,1
65+	3.166	1149	38,4	22,4
totale	8.245	5129	100,00	100,0

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

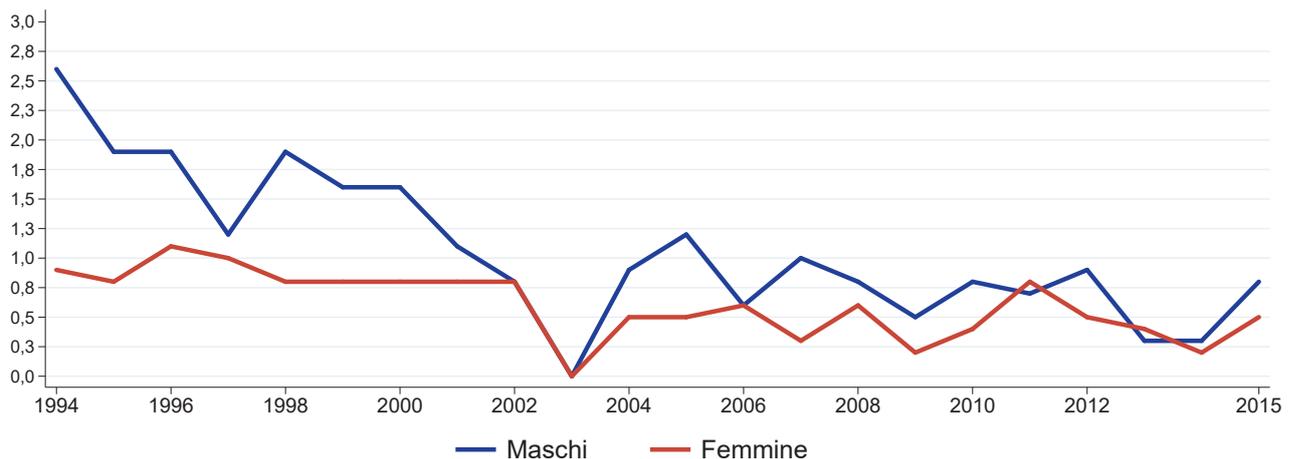
I ricoverati per tubercolosi sono sensibilmente maggiori rispetto a quelli notificati, risultato questo che evidenzia un'importante sottotifica dei casi di malattia (il numero dei ricoverati supera di circa il 40% quello delle notifiche) che peraltro non mostra un sostanziale miglioramento nel tempo.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Nel decennio 2006-2015 sono decedute 206 persone a fronte di 340 nel decennio precedente. La mortalità è in costante riduzione in relazione alla diminuzione del numero di notifiche e dei ricoverati. Il rapporto tra decessi e ricoverati (stima della letalità che cresce proporzionalmente con l'età) non mostra variazioni importanti e si attesta su circa 3/4 decessi ogni 100 ricoveri (3,5% del decennio 2006-2015 vs 3,4% del 1997-2006)

Tassi grezzi di decesso per 100.000 ab. per anno e genere. Toscana, anni 1994-2015. Fonte: ARS su Registro di mortalità Regionale -RMR-



I decessi interessano prevalentemente persone di età anziana, anche se nell'ultimo decennio si sono verificati 3 decessi in età giovanile a fronte di 1 nel decennio precedente.

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Numero di persone decedute a causa della malattia e percentuali per classi di età. Toscana, periodo 1996-2005 e 2006-2015. Fonte: ARS su Registro di mortalità Regionale -RMR-

Classe di età	Deceduti		% deceduti	
	1996-2005	2006-2015	1996-2005	2006-2015
0	0	0	0	0
1-4	0	1	0	0,5
5-14	0	0	0	0
15-24	1	2	0,3	1,0
25-44	13	5	3,8	2,4
45-64	34	25	10	12,1
65+	292	173	85,9	84,0
Totale	340	206	100	100

Discussione

L'epidemiologia della TBC in Toscana non si discosta da quella italiana e da quella europea. Non molto diversi sono i tassi di notifica, simile è il trend in diminuzione e la distribuzione dei casi per genere che vede prevalere le notifiche nel sesso maschile. Importante è però sottolineare come vi sia in Toscana, ma probabilmente sull'intero territorio nazionale, un'importante sottotifica che può vanificare i confronti, almeno con altri paesi europei. Oltre a questo, la sottotifica potrebbe essere diversamente distribuita nei gruppi di popolazione, tra le classi di età e tra la popolazione italiana e straniera.

L'alto numero di casi presenti tra la popolazione straniera, (con tassi comunque in decisa diminuzione) è alla base dell'alto livello di malattia nei giovani adulti; d'altronde l'entità più forte della diminuzione della malattia tra gli italiani determina l'aumento, solo relativo, della quota di malattia tra gli stranieri.

La letalità della malattia, che interessa soprattutto gli anziani, sembrerebbe non aver subito nel tempo importanti modifiche.

All'interno del territorio toscano non vi sono rilevanti differenze, se non nel fatto che la malattia è maggiormente presente, non soltanto in termini assoluti ma anche rispetto alla popolazione, nella ASL Toscana Centro. Non vi è correlazione fra incidenza di malattia e zone a più alta presenza di stranieri a dimostrazione, che, la maggiore suscettibilità di questa popolazione ad ammalarsi non è intrinsecamente legata al loro essere stranieri ma alle condizioni in cui si trovano a vivere.

2.4 Micobatteriosi non tubercolari

La malattia in breve

- Sindromi cliniche provocate da micobatteri non tubercolari (NTM; *Non Tuberculous Mycobacteria*), le micobatteriosi non tubercolari (NTM-D; *Non Tuberculous Mycobacterial Disease*) costituiscono un problema emergente ad ogni latitudine, non solo nel paziente immunocompromesso, ma anche immunocompetente [1].
- Non esistono dati certi di prevalenza ed incidenza, sia per le difficoltà diagnostiche cliniche e microbiologiche, sia per il cronico problema delle sottotifiche; la stima più affidabile, relativa alla sola la patologia polmonare (la più frequente tra le NTM), indica una prevalenza in Europa ed in Italia rispettivamente di 6,2 e di 6,1 per 100.000 ab. [2].
- I limiti della letteratura scientifica assieme alla insufficiente informazione e formazione del personale, sono responsabili di una scarsa conoscenza epidemiologica, clinica e microbiologica della malattia tra la maggior parte degli operatori sanitari.
- Il Gold Standard gestionale è rappresentato dalla condivisione multidisciplinare, preferibilmente nell'ambito di un network che comprenda centri clinici infettivologici, pneumologici e di riabilitazione respiratoria, con radiologie, farmacologie e microbiologie di riferimento, prevedendo anche il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale, dei pazienti (Amantum - Associazione Nazionale Malati da NTM) e delle Istituzioni locali e nazionali.
- La NTM, seppur rara, è una patologia complessa e di difficile management che impatta molto su spesa (non esiste ad oggi un'esenzione dedicata), qualità di vita e mortalità dei pazienti affetti.

Descrizione della malattia

I Micobatteri Non Tubercolari (NTM), in passato chiamati "anonimi" o "atipici" in quanto *mycobacteria other than tuberculosis* (MOTT), includono attualmente più di 180 specie identificate tramite tecniche di biologia molecolare un tempo non disponibili [3]; sono germi ubiquitari potendo essere isolati oltre che in uomini ed animali anche nell'ambiente in particolare nel suolo e nelle acque. La trasmissione è ambientale, più frequentemente tramite l'inalazione di aerosol, ed è oramai accettato che non avvenga per contatto interumano, nonostante alcune recenti pubblicazioni abbiano valutato tale possibilità all'interno della Comunità di soggetti affetti da Fibrosi Cistica [4,5]

Identificare le varie specie di NTM è fondamentale poiché queste correlano con un diverso potere patogeno; alla base del grafico di potenziale patogenicità abbiamo il *Mycobacterium gordonae* che contamina facilmente i campioni biologici ed è raramente coinvolto nelle NTM-D (e forse per questo di più difficile gestione clinica), passando per specie a lenta crescita come il *Mycobacterium avium complex* (MAC - comprendente *M. avium*, *M. intracellulare*, e *M. chimaera*), il più implicato nelle NTM-PD, fino a specie che se presenti hanno quasi sempre significato clinico come il *M. kansasii*, anch'esso a lenta crescita, e le specie a crescita rapida del *M. abscessus complex* (*M. abscessus*, *M. bolletii*, e *M. massiliense*), anch'esse frequentemente associate a NTM-PD [4,6].

Non essendo ancora del tutto chiaro come si passi dalla contaminazione alla colonizzazione e dall'infezione alla malattia, si ritiene vi siano fattori di rischio tali da alterare l'equilibrio tra ospite e micobatterio, alcuni tipici del paziente immunocompromesso (infezione da HIV, trapianto d'organo, artrite reumatoide, immunosoppressori ad ampio spettro, farmaci biologici come gli anti TNF-alfa, terapie steroidee), altri che si ritrovano nel paziente immunocompetente, alcuni legate specificatamente al danno polmonare (più frequentemente Bronchiectasie derivante dalla Fibrosi Cistica o da altre cause, pneumoconiosi, micosi, pregressa Tuberculosis, meno le Broncopneumopatie Cronico Ostruttive), altri all'ospite sia geneticamente correlati (Fibrosi Cistica, deficit di alfa1-antitripsina, difetti citochinici, perdita della funzione mucociliare, connettivopatie) che non (Età >55 anni, basso BMI e magrezza, genere femminile, prolasso della mitrale,

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

carezza di vitamina D, maggiore altezza, anomalie della gabbia toracica dal pectum excavatum alla scoliosi, periodo post-menopausale, reflusso gastroesofageo) [4].

A determinare l'incremento delle diagnosi di NTM-D hanno contribuito non solo il miglioramento delle tecniche diagnostiche microbiologiche e radiologiche (come la TC ad alta definizione), ma anche fattori comportamentali come il maggior utilizzo delle docce, la diffusione di centri benessere con vasche idromassaggio, saune e dispositivi che emettono droplet (goccioline di grandi dimensioni) potenzialmente contaminati da NTM che si trovano nel suolo e nell'acqua, non ultimo l'aumento dell'inquinamento, l'esposizione al fumo ad a prodotti tossici [4].

Tra le micobatteriosi le forme polmonari sono notoriamente le più diffuse (dal 65 al 90%), seguono le forme disseminate, tipiche del soggetto immunocompromesso (in particolare in pazienti con AIDS, in assenza di chemioprolifassi rappresentavano la prima delle infezioni opportunistiche batteriche e la prima causa di Febbre di origine sconosciuta in assenza di terapia antiretrovirale), e quelle linfonodali, per la maggior parte cervicali, caratteristiche dell'età infantile. Esistono poi presentazioni più rare come le carditi (vedi Focus su *M. chimaera*), infezioni urogenitali, del SNC ed oculari, quelle osteoarticolari, che colpiscono prevalentemente pazienti con fratture esposte, infezione di cute e tessuti molli in pazienti sottoposti a manovre (es mesoterapia) o interventi di chirurgia estetica. [4,7- 9]

I sintomi di una micobatteriosi non tubercolare sono spesso aspecifici, quasi mai ad insorgenza acuta, spesso subdola, e dipendono anche dalla localizzazione d'organo: febbricola, astenia, disappetenza, calo di peso, sudorazioni notturne, vaghi disturbi gastroenterici, tosse secca o produttiva cronica, talvolta emottisi. Le forme polmonari si possono presentare con un ampio ventaglio di quadri clinico-radiologici, questi ultimi caratterizzati essenzialmente o da pattern bronchiectasico-nodulare o da uno scavato. In particolare nelle infezioni polmonari da MAC del paziente immunocompetente sono due distinti pattern clinici ad essere noti: il paziente maschio anziano affetto da pneumopatia cronica, con sintomatologia respiratoria cronica, sintomi sistemici ed un quadro radiologico caratterizzato da lesioni cavitare (solitamente a pareti sottili), o infiltrati e noduli solitari; e la donna anziana, tipicamente affetta da anomalie strutturali della gabbia toracica, ma indenne da pneumopatie croniche predisponenti (sindrome di Lady Windermere), con scarsi segni sistemici che compaiono solo in caso di compromissione diffusa del polmone, tosse produttiva con escreato purulento, possibile emottisi, con un quadro radiografico che può evidenziare infiltrati nodulari e bronchiectasie cilindriche localizzate soprattutto al lobo medio ed alla lingula [10].

Nelle NTM-PD il solo esame microbiologico non è sufficiente per porre una diagnosi certa; a questo scopo le linee guida, di cui attendiamo l'aggiornamento dal 2007, dell'American Thoracic Society (ATS) e dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA), prevedono l'utilizzo di criteri clinico-radiologici e microbiologici che devono essere soddisfatti, allorché si possa escludere ogni altra possibile causa della patologia polmonare. In caso di mancato raggiungimento dei criteri diagnostici ATS/IDSA non è possibile escludere completamente la diagnosi di malattia e sarà quindi necessario monitorare il paziente nel tempo; così come, una volta effettuata la diagnosi secondo tali criteri, prima di iniziare un trattamento antibiotico lungo (fino a 24 mesi ed oltre), non standardizzato e polifarmacologico (associazioni spesso off label, endovena, per os e per aerosol), gravato da numerose interazioni farmacologiche, vari effetti collaterali e con un non trascurabile rischio di recidiva, andrà sempre coinvolto il paziente nell'ambito di un approccio multidisciplinare [4,11].

Epidemiologia in Europa e in Italia

Sebbene le micobatteriosi non tubercolari mostrino un trend in aumento negli ultimi 15 anni tale da impattare sulle ospedalizzazioni e sul peso economico diretto ed indiretto dei Sistemi Sanitari Nazionali, non esistono dati epidemiologici affidabili ed univoci in Europa ed in Italia, in attesa di quelli che scaturiranno dai registri riguardanti però solo le forme polmonari [4,12]. Il registro IRENE (The Italian REgistry of pulmonary Non tuberculous MycobactEria - www.registroidrene.it), è il primo Network italiano di operatori sanitari

e pazienti nato per promuovere progetti educazionali, di ricerca e di advocacy sulla malattia polmonare da micobatteri non-tubercolari, il cui progetto cardine è l'osservatorio nazionale (di cui numerosi Centri Toscani fanno parte) che raccoglie in maniera prospettica elementi epidemiologici, clinici, radiologici, microbiologici, funzionali, di trattamento e di outcome di pazienti adulti affetti da NTM-PD. Il database di IRENE viene inviato ogni anno al registro Europeo EMBARC-NTM (www.bronchiectasis.eu; The European Bronchiectasis Registry) che fornirà dati europei però solo sui pazienti con NTM-PD bronchiectasici.

Ad oggi i dati più attendibili sulle micobatteriosi non tubercolari riguardano e riguarderanno quindi la patologia polmonare; in particolare si stima una prevalenza in Europa ed in Italia rispettivamente di 6,2 e di 6,1 per 100.000 abitanti, ed in Germania di 6,5 per 100.000 abitanti [2]. In Germania è stata documentata una prevalenza in incremento da 2,3 a 3,3 per 100.000 abitanti dal 2009 al 2014 usando però, come surrogato, i codici di dimissione ospedaliera ICD-10 (International Classification of Diseases) e i dati di risarcimento provenienti dal sistema assicurativo obbligatorio, e sottostimando probabilmente il dato reale [13]. La mortalità per tutte le cause a 5 anni risulta eterogenea nel Mondo variando da un 10 ad un 45% ed attestandosi in Europa attorno al 40% circa in Danimarca e UK, e con tassi di mortalità legati alla sola NTM probabilmente più bassi. Fattori di rischio di mortalità sembrano essere l'età avanzata, il sesso maschile, il basso reddito e la presenza di comorbidità, in particolare le patologie polmonari sottostanti [14,4]. Da segnalare infine che esiste una differente prevalenza di specie tra gli NTM a seconda dell'area geografica, ad esempio il MAC predomina in USA ed in Europa, con maggior frequenza nel Nord rispetto al Sud Europa [14].

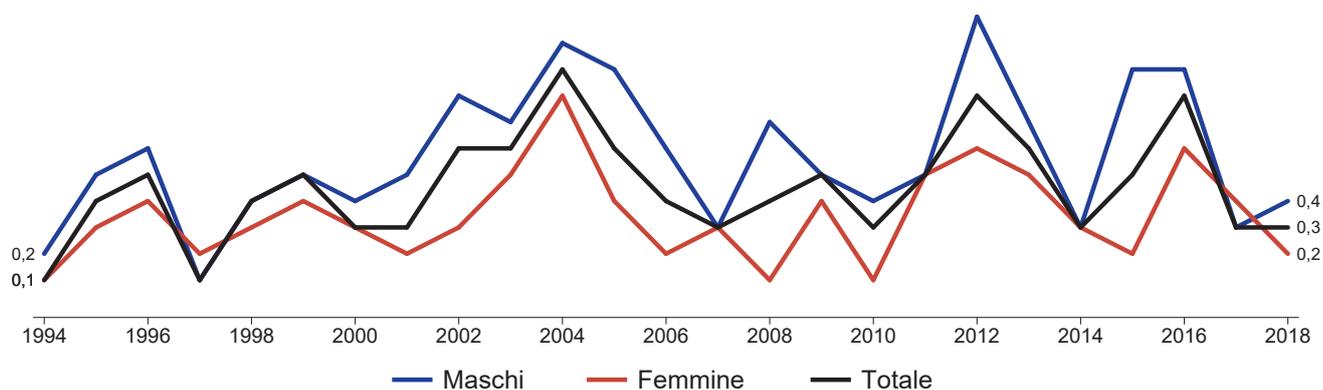
Epidemiologia in Toscana

Dai già citati dati ERS, In Italia Centrale si stima una prevalenza delle sole NTM PD di 10,4 per 100.000 abitanti, che rappresentando al massimo il 90 % di tutte le NTM e riferendosi ad una popolazione di 3.729.641 al 1/1/2019, è possibile stimare in Toscana un numero di NTM-PD pari a 388 casi, ed un totale di 431 NTM-D. Il numero complessivo dei casi notificati in Toscana dal 1994 al 2018, ovvero 411, non raggiunge pertanto il dato stimato, denotando l'esistenza di un problema di sottonotifica per questa patologia.

Nel 2018 in Toscana sono stati notificati 11 casi di micobatteriosi non tubercolare, in lieve decremento rispetto al 2017 quando i casi erano stati 13.

Il numero dei casi notificati suddivisi per anno e genere, mostrano un andamento stabile negli anni con picchi minimi nel 2004, 2012 e 2016, ed una prevalenza del genere maschile su quello femminile (vedi appendice statistica Tabella A10).

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

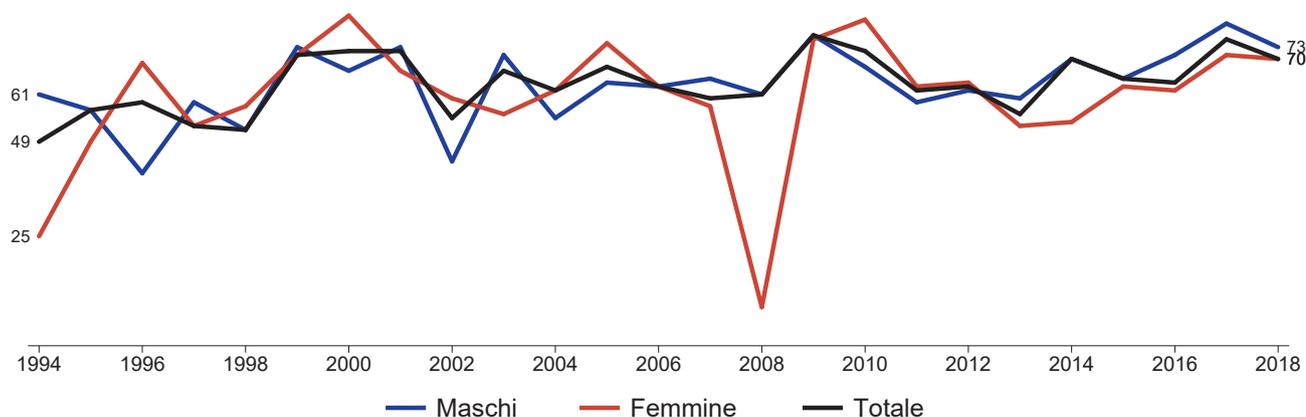


2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Nel 2018 le notifiche hanno riguardato esclusivamente adulti, in particolari i maschi ultra sessantacinquenni.

L'età mediana dei casi notificati nel 2018 è di 70 anni, in riduzione rispetto al 2017 (73), ma in aumento rispetto ai primi anni di sorveglianza (fine anni '90) quando si attestava attorno ai 50 anni.

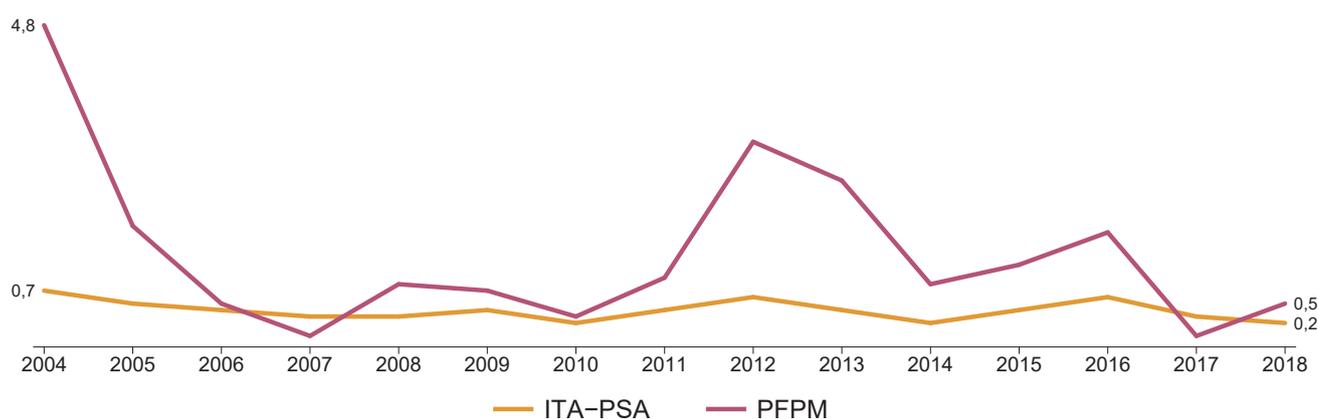
Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



I tassi riferiti ai casi notificati di residenti nelle tre ASL della Toscana mostrano dal 2014 al 2018 notifiche maggiori nella ASL Toscana Centro probabilmente per la presenza di centri regionali di laboratorio di riferimento (dati non mostrati).

I tassi di notifica relativi a cittadini stranieri provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria, sono sempre maggiori rispetto a quelli calcolati per la popolazione italiana (e straniera proveniente da Paesi a Sviluppo Avanzato) mostra un trend in diminuzione dal 2004, attestandosi ad un tasso grezzo di notifica dello 0,5 ogni 100.000 abitanti nel 2018.

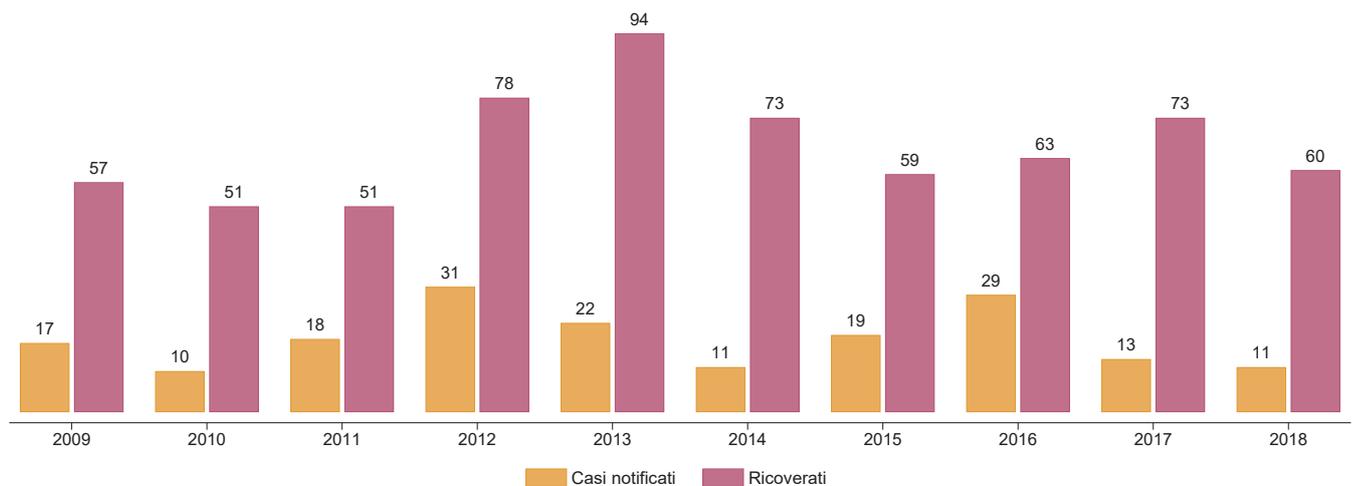
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



Nel 2018 i ricoverati nei Presidi ospedalieri della Toscana sono stati 60, corrispondenti ad un tasso grezzo di 1,6 per 100.000 ab. in decremento rispetto al 2017 quando erano 73. Per tutti gli anni compresi tra il 2009 ed il 2018 il numero dei ricoverati è sempre decisamente più elevato rispetto al numero delle notifiche confermando la presenza della sottonofica dei casi di malattia.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Dal 1994 al 2015 i decessi per micobatteriosi non tubercolare in Toscana sono stati solo 11, nessuno nell'ultimo biennio (dati non mostrati).

Discussione

La discrepanza tra il numero dei ricoverati e le notifiche di malattia, oltre allo scarso numero di decessi non in linea con i dati della mortalità mostrati in precedenza, impone una attenta riflessione sulla necessità di un Registro anche toscano che possa rifornire un database nazionale e che riduca sensibilmente l'importante sottotifica dei casi di malattia. Questo consentirebbe inoltre un'analisi ed una omogeneizzazione delle procedure operative standard nella gestione della malattia stessa nell'ottica di identificare aree di potenziale miglioramento, nonché considerazioni farmaco-economiche in termini di costi diretti ed indiretti, oltre che ampliare le possibilità di Ricerca e di Formazione continua.

Nel tentativo di colmare questo vuoto, in Toscana è in corso un'indagine retrospettiva sull'andamento dell'infezione da micobatteri non tubercolari promossa dal Gruppo NTM della sezione regionale della SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) in collaborazione con i Centri di Pneumologia ed i laboratori di Microbiologia. Da Gennaio 2015 al primo semestre 2018, sono stati isolati 761 NTM, di cui l'80% sono campioni respiratori (610) appartenenti ad una popolazione con un'età media di 64 anni (range 0-94 anni) ed una mediana di 74 anni, in prevalenza maschi (61,8%) [15]. Il 74,7% (456) proviene dai laboratori della ASL Toscana Centro, nello specifico da quello dell'AOU di Careggi, il 21,2% (129) proviene dalla ASL Toscana Nord-Ovest ed il restante 4,1% dalla ASL Toscana Sud-Est.

Tra le specie identificate il *MAC* rappresenta quasi il 50% degli isolati respiratori in aumento rispetto ad un precedente studio toscano che comprendeva un periodo di osservazione tra il 2011 ed il 2012; il secondo tra gli isolati è stato il *M. Xenopi*, in riduzione rispetto al report precedentemente citato, seguito dal *M. gordonae* annoverato tra gli NTM a minor patogenicità; in aumento i Micobatteri a rapida crescita (RGM- Rapidly Growing Mycobacteria) ed in particolare il *M. chelonae* che può presentare particolari problematiche di resistenza antibiotica, seppur gravate da metodiche non sempre validate nell'esecuzione degli antimicobatterio grammi [16,17].

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Distribuzione delle specie degli isolati respiratori NTM dello studio NTM SIMIT Toscana

Isolati respiratori NTM	N	%
M. avium complex	300	49,2
M. avium complex	18	
M. chimaera	68	
M. avium	139	
M. intracellulare	75	
M. xenopi	100	16,4
M. gordonae	88	14,4
RGM	70	11,5
M. chelonae/c.group	23	
M. abscessus	22	
M. fortuitu/f.group	19	
M. marseillense	4	
M. alvei	1	
M. mucogenicum	1	
M. kansasii	12	1,9
M. lentiflavum	5	0,8
Altri	35	5,8
TOTALE	610	100

Lo studio deve ancora discriminare, onde eliminarli, gli isolati provenienti da altre regioni e non segnalati nei referti di laboratorio, e per esprimere dati epidemiologici affidabili di incidenza e prevalenza di NTM-D dovrà correlare il dato microbiologico presentato con il dato clinico di malattia, simulando così un tentativo di Registro Toscano auspicato in precedenza.

In tal senso la revisione epidemiologica e le caratteristiche clinico radiologiche studiate retrospettivamente dal Gruppo Multidisciplinare per le Micobatteriosi Non tubercolari polmonari (GM NTM-PD) della ASL Toscana Centro nell'area Pistoiese, costituisce l'unico dato certo di prevalenza italiano. Lo Studio retrospettivo monocentrico, esteso dal 2014 al 2018, partendo da tutti i dati microbiologici provenienti dal laboratorio, dalle schede ambulatoriali e di dimissione ospedaliera delle SOC di Malattie Infettive e Pneumologia, ha evidenziato 38 pazienti con micobatteriosi non tubercolare polmonare, 50% maschi, con un'età mediana di 74,3 anni (range 40,6 a 87,4), con una mortalità per tutte le cause a 5 anni del 31,6% (12 decessi) ed una prevalenza che è andata lievemente diminuendo dal 2017 al 2018 rispettivamente dal 9,5 al 8,9 per 100.000 abitanti, dati pressoché concordi con le stime del NTM-NET collaborative study dell'ERS [18, 2].

Bibliografia

1. Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. *Microbiol Spectr.* 2017 Jan; 5 (1)
2. Dirk Wagner et al. "Annual prevalence and treatment estimates of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe: A NTM-NET collaborative study". *European Respiratory Journal* 2014 44: P1067. (Abstracts / 22nd Annual Congress European Respiratory Society -ERS -, Munich, Germany 6-10 September 2014)
3. Gupta RS, Lo B, Son J. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera. *Front Microbiol.* 2018 Feb 13;9:67
4. Tortoli E et al. *Mycobacterium abscessus* in patients with cystic fibrosis: low impact of inter-human transmission in Italy. *Eur Respir J.* 2017 Jul 13; 50 (1)
5. Lars-Olof Larsson et al. Pulmonary disease by nontuberculous mycobacteria – clinical management, unmet needs and future perspectives, *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2017; 11:12, 977-989.
6. Bryant JM et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science.* 2016; 354:751-757
7. Porvaznik I, Solovič I, Mokry J. Non-Tuberculous Mycobacteria: Classification, Diagnostics, and Therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 944:19-25
8. Abellán-Martínez J et al. Evolution of the incidence and aetiology of fever of unknown origin (FUO), and survival in HIV-

- infected patients after HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). Eur J Intern Med. 2009 Sep;20 (5):474-7
9. P. Sexton and A.C. Harrison. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. Eur Respir J 2008; 31: 1322-1333
 10. David E. Griffith et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med Vol 175. pp 367-416, 2007.
 11. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. Int J Infect Dis. 2016; 45: 123-134
 12. Ringshausen FC et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. Emerg Infect Dis. 2016 Jun; 22 (6):1102-5
 13. Andrejak C et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors, Am J Respir Crit Care Med, 2010; 181:514-21
 14. Gruppo di lavoro NTM-SIMIT Toscana (dati non pubblicati ed in parte presentati alla VII Riunione Annuale SIMIT sezione Toscana, Arezzo 16 e 17/11/2018)
 15. Mencarini J et al. Non-tuberculous mycobacteria: epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease. Epidemiol Infect. 2017 Feb; 145(3):515-522
 16. Richard J. Wallace Jr. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of Mycobacterium abscessus and Mycobacterium chelonae infections. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1945-1953
 17. Trezzi M, Grazzini M et al per il GM-pNTM. "Le Micobatteriosi Non Tubercolari polmonari nell'area pistoiese". Abstract P269, XVII Congresso Nazionale SIMIT, Torino 2-5 Dicembre 2018

Ringraziamenti ai gruppi di lavoro

Gruppo multidisciplinare per le micobatteriosi non tubercolari polmonari (GM NTM-PD) dell'ASL Toscana Centro: Michele Trezzi, Maria Benvenuti, Claudio Fabbri, Michela Grazzini, Alessandro Fabbri, Franco Vannucci, Patrizia Lencioni, Loria Bianchi, Martina Boni, Sara Lange, Sara Bellugi, Giuseppina Di Marzo, Letizia Vannucchi

Gruppo NTM-SIMIT Toscana: Beatrice Adriani, Francesco Fusco, Michele Trezzi, Claudio Fabbri (ASL Toscana Centro) - Francesco Amadori (AOU Pisana) - Silvia Chigiotti, Patrizia Giorni, Carlo Pallotto (ASL Toscana Sud-est) - Luigi Matini, Sara Moneta Nino Tonziello (ASL Toscana Nord-ovest) - Pier Giorgio Rogasi, Filippo Bartalesi, Jessica Mencarini (AOU Careggi) - Giacomo Zanelli, Camilla Puttini, Paola Galluzzi (AOU Senese)

Con il supporto dei microbiologi: Roberto Degl'innocenti, Antonella Conti, Tamara Brunelli, Patrizia Lencioni, Loria Bianchi (ASL Toscana Centro) - Laura Rindi (AOU Pisana) - Silvia Valentini, Irene Galanti (ASL Toscana Sud-est) - Romano Mattei, Patrizia Petricci (ASL Toscana Nord-ovest) - Annamaria Bartolesi, Roberta Mannino (AOU Careggi) - Gianni Pozzi, Susanna Ricci (AOU Senese)

2.5 Scarlattina

La malattia in breve

- La scarlattina è una malattia infettiva batterica ed è l'unica tra le malattie esantematiche dell'infanzia a non essere di origine virale.
- Non esiste un vaccino contro la scarlattina e pertanto può essere prevenuta soltanto evitando il contagio.
- È una malattia infettiva soggetta a notifica (classe II del SIMI).

Descrizione della malattia

La scarlattina è una malattia infettiva causata da un'esotossina prodotta da alcuni ceppi di *Streptococcus pyogenes*, streptococchi beta emolitici di gruppo A. E' caratteristica dell'età pediatrica e la trasmissione avviene attraverso le vie aeree per contatto con il muco o la saliva di un paziente infetto. La scarlattina è contagiosa dal periodo della comparsa dei sintomi fino a circa 24 ore dopo l'inizio della terapia antibiotica. In assenza di cure, è contagiosa per 2-3 settimane.

Si manifesta con febbre, angina faringea, esantema puntiforme (che dura in genere 2-5 giorni), e infezioni cutanee (impetigine o pioderma). Dopo la remissione della febbre, lo strato superficiale della pelle precedentemente arrossata spesso si desquama. La lingua presenta un aspetto caratteristico, "a fragola", dato dalle papille infiammate che emergono attraverso una patina rosso vivo.

Epidemiologia in Toscana

Nonostante l'incidenza della scarlattina in Toscana sia in diminuzione, il numero di notifiche continua ad essere elevato.

In Toscana nel 2018 i casi notificati di scarlattina sono stati 715 corrispondenti ad un tasso grezzo di 19,1 ogni 100.000 abitanti. Il numero di notifiche di scarlattina nel 2018 è aumentato rispetto all'anno precedente (+13,9%). Non sono disponibili dati sui casi di malattia in Italia ed Europa.

Dal 1994 al 2018 si è assistito ad una riduzione del numero dei casi, passati da 1.341 a 715. L'analisi per genere rivela che i casi risultano essere superiori nei soggetti di sesso maschile, con 387 casi tra i maschi e 328 tra le femmine nell'ultimo anno (vedi appendice statistica Tabella A11).

Dal 1994 al 2018 i tassi grezzi di casi notificati di scarlattina per anno mostrano una progressiva riduzione. In particolare, mentre il tasso nel 1994 era di 38 casi ogni 100.000 abitanti, nel 2018 è di 19,1 casi. I tassi di notifica risultano essere superiori nei soggetti di genere maschile in tutto il periodo considerato. Nel 2018 i tassi di notifica nei maschi e nelle femmine sono stati rispettivamente pari a 21,5 e 17 casi ogni 100.000 ab.

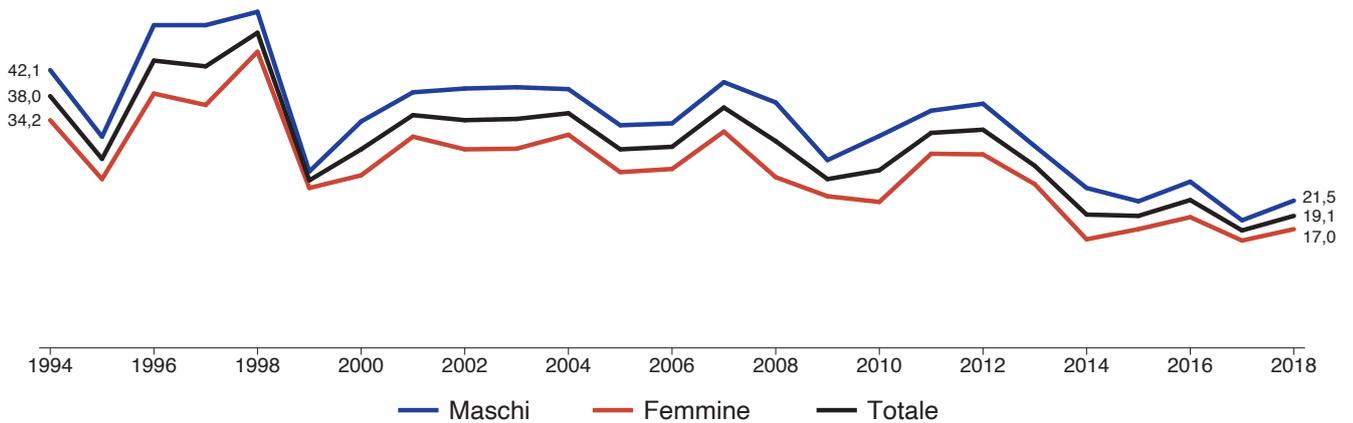
Nel 2018 i casi di scarlattina si sono verificati prevalentemente nelle classi di età comprese tra 1-4 anni (461 casi) e 5-14 anni (229 casi). Il tasso grezzo di notifica ogni 100.000 abitanti più elevato si riscontra nella classe di età 1-4 anni (405,9 casi ogni 100.000 abitanti), con una maggiore incidenza tra i maschi.

Nel periodo 1994-2018 l'età mediana dei casi risulta essere stabile e pari a 4 anni, senza differenza di genere (dati non mostrati).

Negli anni 2016-2018 il maggior numero di casi si è riscontrato nei mesi invernali e primaverili. Questo dato rispecchia la stagionalità della malattia.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

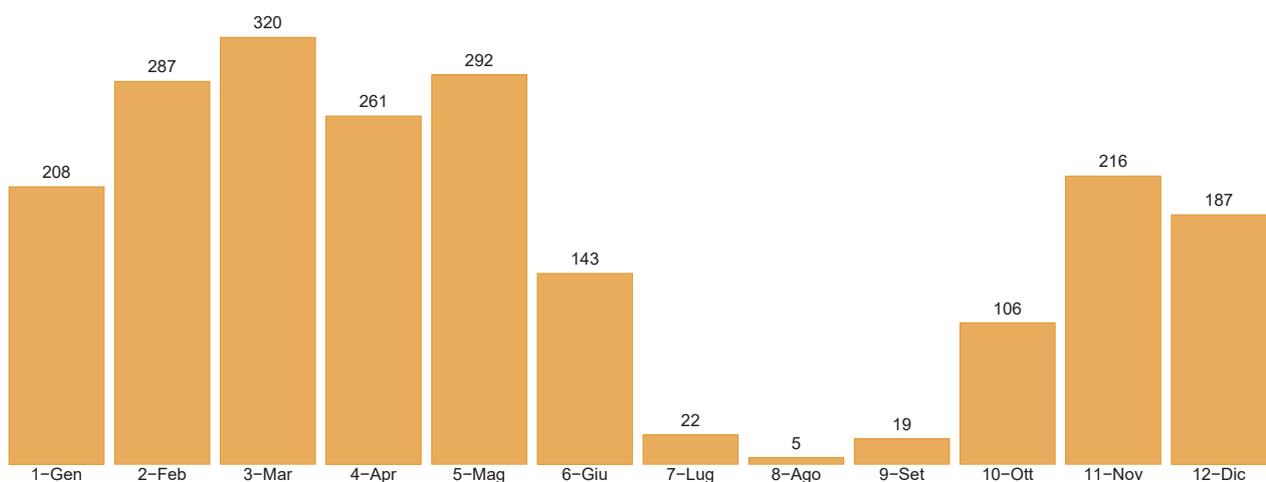
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 abitanti, per anno e genere. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	5	6	11	37,2	47,7	42,3
1-4	265	196	461	452,5	356,3	405,9
5-14	110	119	229	64,9	74,8	69,7
15-24	1	4	5	0,6	2,6	1,5
25-44	1	3	4	0,2	0,7	0,5
45-64	0	0	0	0	0	0
65+	5	0	5	1,2	0	0,5

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI

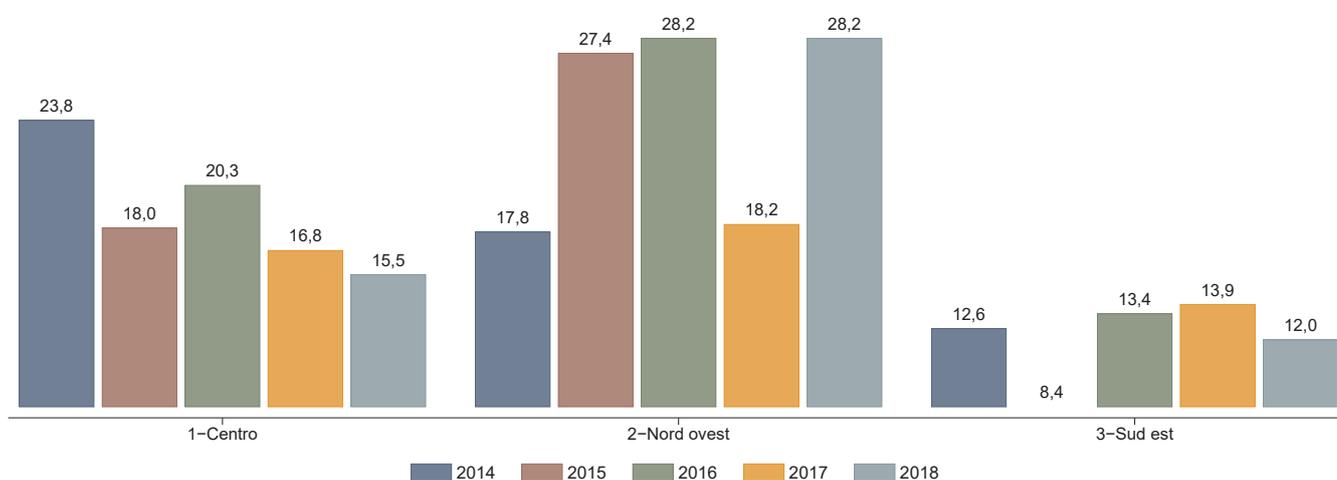


Dal 1994 al 2015 è stato registrato in Toscana un decesso per scarlattina avvenuto nel 1996.

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Nel periodo 2014-2018, i tassi di notifica per ASL di residenza mostrano generalmente valori più elevati nella ASL Toscana Nord-Ovest (nel 2018 il tasso di notifica in quest'area è stato di 28,2 ogni 100.000 abitanti). In tutto il periodo i tassi di notifica più bassi sono stati registrati in ASL Toscana Sud-Est.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018.
Fonte: ARS su SIMI



Discussione

Nonostante l'incidenza della scarlattina sia in riduzione in Toscana nell'ultimo decennio, il numero di notifiche continua ad essere elevato, coinvolgendo soprattutto la classe di età 1-4 anni. Nel 2018 i casi notificati di scarlattina sono stati 715, con un'età mediana di 4 anni e una maggiore frequenza nei maschi e nel territorio della ASL Nord-Ovest.

Ad oggi non esiste un vaccino per prevenire il contagio da scarlattina ed attualmente soltanto la precoce somministrazione della terapia antibiotica limita la permanenza dello streptococco nell'organismo.

La scarlattina può essere prevenuta soltanto evitando il contatto con persone contagiate fino a 2 giorni dall'inizio della terapia antibiotica. Inoltre, la malattia non dà immunità permanente: essendo presenti infatti diversi ceppi di *Streptococcus pyogenes*, questa malattia può essere contratta più volte.

3. Malattie trasmesse per via sessuale

3.1 Gonorrea

La malattia in breve

- Rispetto al 2017, nel 2018 i casi di gonorrea notificati hanno rivelato un aumento con il raddoppio dei casi da 10 a 21; va sottolineata anche una forte sottotifica da parte del Sistema informativo malattie infettive.
- La popolazione in età fertile (15-44 anni) è quella maggiormente interessata con un rapporto maschi/femmine di 3:1.
- Ancora molto elevati i casi notificati alla nascita (nel 2018 notificati 5 casi alla nascita su 21 totali).

Descrizione della malattia

La gonorrea è un'infezione sessualmente trasmessa (IST) dovuta al batterio *Neisseria gonorrhoeae* (NG). La malattia, se non rilevata precocemente, può portare a infezioni complicate del tratto genitale che si presentano come prostatite o epididimite negli uomini e salpingite o malattia infiammatoria pelvica (PID), infertilità tubarica e gravidanza extrauterina nelle donne; proprio nelle donne molto spesso la NG è asintomatica o paucisintomatica, passando inosservata anche per un lungo periodo. La gonorrea è anche nota per facilitare l'acquisizione e la trasmissione dell'HIV. L'emergenza di ceppi gonococcici resistenti agli antimicrobici, la rendono un'infezione a cui prestare particolare attenzione in ambito di sanità pubblica.

Nel mondo, secondo quanto recentemente pubblicato dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), su 376 milioni di nuovi casi di IST notificati annualmente, circa 87 milioni (23,1%) sono dovuti a *Neisseria gonorrhoeae*¹. I dati europei (27 paesi) riferiti al 2017 mostrano un tasso di notifica di 22,2 casi ogni 100.000 abitanti (N=89.239) con un incremento del 17,3% rispetto al 2016. I tassi di infezione da gonorrea variano considerevolmente in Europa, passando da valori molto elevati (75 casi per 100.000 ab.) registrati nel Regno Unito, a tassi di notifica inferiori a 1 per 100.000 abitanti in paesi quali Bulgaria, Croazia, Cipro, Polonia e Romania. È importante ricordare che il maggior interessamento di alcuni paesi del Nord Europa (Regno Unito, Irlanda, Danimarca, Islanda, Norvegia e Svezia) è dovuto principalmente alla maggior completezza dei sistemi di notifica e alle politiche di screening adottate nelle popolazioni a rischio.

L'infezione interessa prevalentemente il genere maschile con un rapporto maschi/femmine di 3:1. Gli uomini omosessuali (MSM) rappresentano circa la metà dei casi segnalati nel 2017 (47%).

I tassi specifici per età riferiti alle notifiche del 2017, sono più alti nella fascia di età compresa fra i 20 e i 24 anni (97 per 100.000 ab.).

L'Italia, pur disponendo di un sistema di notifica che rende obbligatoria la segnalazione dei casi di gonorrea, mostra un'ampia sottostima del fenomeno con soltanto 850 casi registrati nel 2017 (1,4 per 100.000 ab.)². Nonostante questo, anche nel nostro Paese stiamo assistendo ad un progressivo incremento con una variazione di quasi 11 punti percentuali rispetto al 2016.

Epidemiologia in Toscana

Nel corso degli ultimi anni, in Toscana, stiamo assistendo a una crescente attenzione nei confronti della diffusione delle IST. In particolare, data la giovane età della popolazione coinvolta, sono stati promossi interventi di educazione sessuale e riproduttiva presso specifici punti di accesso dedicati alla fascia di età 14-24 anni (consultori giovani), ed è stata implementata l'attività facilitandone la modalità di accesso

¹ Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

² European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea . In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

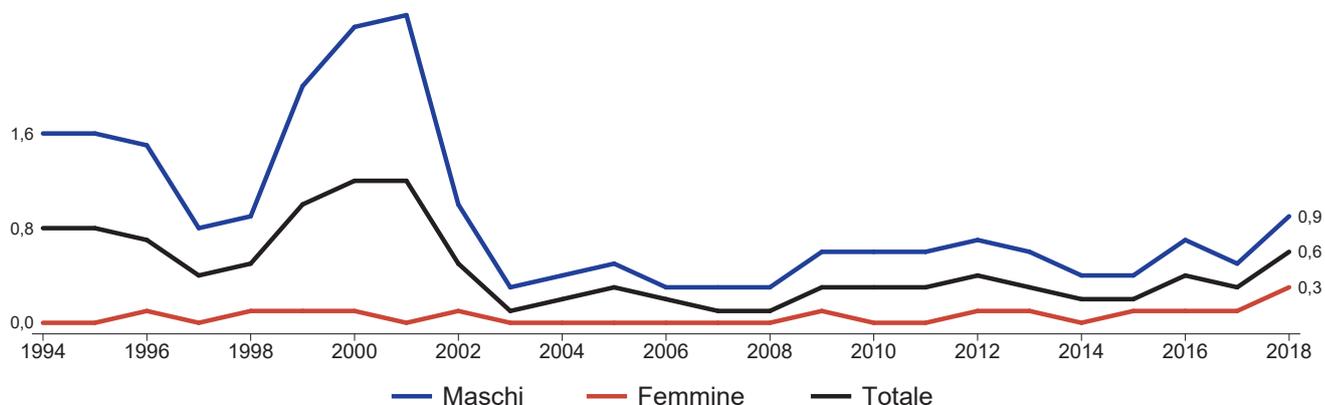
e garantendo, a tutta la popolazione target, l'erogazione gratuita di profilattici (DGRT 1251 del 2018 ulteriormente ampliata nel 2019 con la DGRT 394). Questi interventi sono nati anche da alcune evidenze rilevate dall'ultima edizione dell'indagine EDIT condotta da ARS nel 2018 su un campione rappresentativo di studenti delle scuole superiori della Toscana dalla quale è emerso che solo il 58,4% dei ragazzi ha usato il profilattico durante l'ultimo rapporto sessuale.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	21	0,6
Toscana 2017	10	0,3
Italia 2017	850	1,4
Europa EEA 2017	89.239	2,2

Nell'intero periodo di osservazione (1994-2018), le segnalazioni di gonorrea hanno mostrato un incremento nel periodo 1999-2001 seguite da una forte riduzione protrattasi fino al 2008 per poi riprendere progressivamente (v. Appendice statistica, tabella A12). Anche se il 2018 è caratterizzato da un numero più elevato di casi segnalati nel genere femminile (N=5), i tassi grezzi per genere confermano il maggior interessamento del genere maschile con un rapporto maschi/femmine di 3:1.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



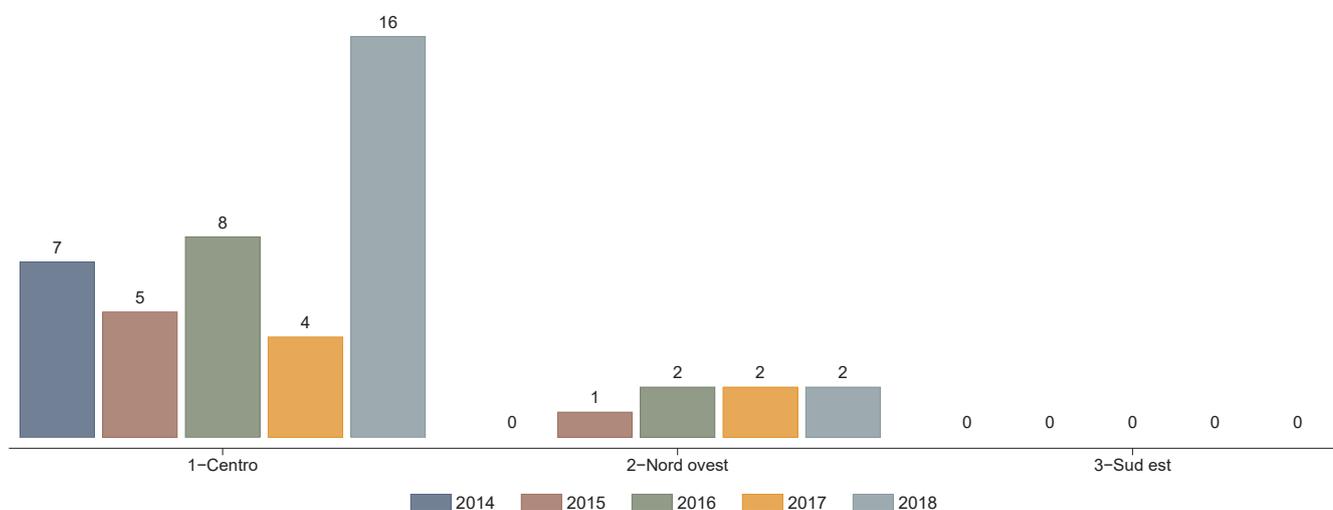
Analizzando i casi per classe di età si conferma quanto già evidenziato nel report 2017, e cioè un numero ancora presente di casi notificati alla nascita (N=5). Dato che la ricerca per NG risulta fra le prestazioni specialistiche consigliate durante il controllo della gravidanza fisiologica, la presenza di casi che indicano la via di trasmissione verticale madre-neonato lascia supporre che si tratti di donne che hanno contratto l'infezione nella seconda fase della gravidanza (periodo d'incubazione 7 giorni) o che, per motivi culturali o ideologici, non hanno seguito i controlli e/o i trattamenti previsti. Dobbiamo ricordare che la presenza alla nascita di NG può determinare la comparsa di gravi forme congiuntivali e/o di artrite settica, pertanto l'aderenza ai controlli previsti in gravidanza, rappresenta un fattore su cui porre particolare attenzione al fine di prevenire gravi conseguenze neonatali. Fra gli adulti i casi notificati prevalgono nella fascia di età 15-44 anni (dati non mostrati).

La distribuzione dei casi notificati per ASL di residenza mostra in maniera evidente la sottotifica delle infezioni da NG in alcuni territori. Se il maggior numero di casi notificati nell'ASL Toscana Centro può essere in parte dovuto alla presenza, sul proprio territorio, di un Centro clinico coinvolto nella Rete sentinella IST dell'Istituto Superiore di Sanità, è invece difficilmente spiegabile la completa assenza di

3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

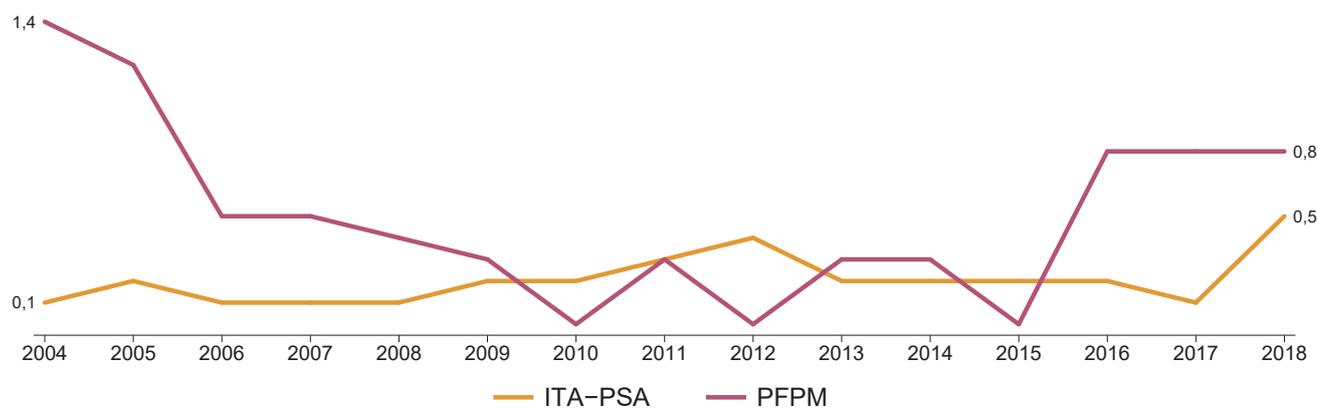
casi di NG nell'ASL Toscana Sud-Est. Stabile infine l'andamento osservato nell'ASL Toscana Nord-Ovest.

Numero di casi notificati di malattia per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su SIMI



Su 21 casi di NG notificati nel 2018, 3 coinvolgono soggetti di nazionalità straniera provenienti da Paesi a forte pressione migratoria.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato - PSA - contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



Discussione

Considerato che la gonorrea è tra le IST con la più alta prevalenza al mondo, la chiara sottotonica della malattia sia in Italia che in Toscana rappresenta un campanello di allarme al quale prestare particolare attenzione. La gonorrea non trattata, infatti, porta alla malattia infiammatoria pelvica (PID) nelle donne e gravi complicanze nella salute riproduttiva fra cui la gravidanza extra-uterina e infertilità. Inoltre, la presenza di ceppi antimicrobici resistenti che contrastano l'efficacia dei trattamenti, può comportare un grave problema di salute pubblica permettendo la diffusione della malattia.

3.2 Sifilide

La malattia in breve

- Nel 2018, in Toscana, sono stati notificati 53 casi di sifilide (+ 6 casi rispetto al 2017).
- È una patologia che colpisce prevalentemente il genere maschile con un rapporto maschi/femmine di 5:1.
- Ancora molto elevata la forma congenita (trasmissione transplacentare) con ben 7 casi diagnosticati in bambini di età inferiore a 1 anno.
- Fortemente ridotta la diffusione fra gli stranieri con valori prossimi a quelli registrati nella popolazione italiana.
- Al pari di altre infezioni trasmesse per via sessuale (gonorrea), anche per la sifilide è importante porre maggiore attenzione alla notifica dell'infezione.

Descrizione della malattia

La sifilide, conosciuta anche come Lue, è un'infezione batterica causata dalla spirocheta *Treponema pallidum*. Classificata come congenita o acquisita, è caratterizzata da 3 fasi cliniche distinte (primaria, secondaria e terziaria) intervallate da periodi di latenza. Ogni stadio è caratterizzato da sintomi e decorso diverso che variano dalla presenza di condizioni cliniche meno severe come ulcere genitali, lesioni cutanee, ad altre più gravi come meningite, malattie aortiche e sindromi neurologiche. In molti casi l'infezione è asintomatica o paucisintomatica.

La forma acquisita avviene esclusivamente per via sessuale mentre la forma congenita è trasmessa al feto attraverso la placenta. La sifilide non trattata in gravidanza è associata ad un significativo rischio di morte del feto e di morte neonatale.

La presenza di ulcere genitali facilita la trasmissione dell'HIV con un rischio da tre a cinque volte superiore rispetto a chi non è infetto.

In Europa (28 Paesi UE/SEE), il report ECDC 2017 mostra un incremento dei casi confermati con un tasso d'incidenza di 7,1 per 100.000 abitanti (2016: 6,1 per 100.000 ab.) corrispondenti a 33.189 casi di sifilide. I Paesi in cui si registrano i valori più alti sono l'Islanda (15,4 casi per 100.000 ab.), Malta (13,5), Regno Unito (11,8) e Spagna (10,3), mentre all'estremo opposto troviamo il Portogallo (0,8) e la Croazia (0,7). L'Italia, con un tasso di 2,7 casi per 100.000 ab. (N=1.633), si posiziona fra i Paesi con incidenza minore. Come nel caso di altre IST (gonorrea), i valori più elevati osservati in alcuni Paesi sono dovuti all'attivazione di specifici sistemi di screening in grado di individuare le forme latenti e all'accuratezza dei sistemi di notifica³. La sifilide è una patologia che interessa prevalentemente il genere maschile; tra gli uomini il tasso più elevato si registra nella fascia di età compresa fra i 25-34 anni (28 casi per 100.000 ab.). L'ampio interessamento del genere maschile è dovuto alla maggior diffusione dell'infezione nella popolazione omosessuale che assorbe oltre i due terzi dei casi del totale (ECDC, 2017). Nel corso degli ultimi anni stiamo assistendo ad un leggero incremento delle infezioni anche nel genere femminile.

Epidemiologia in Toscana

La Toscana, con un tasso d'incidenza di 1,4 casi per 100.000 ab. si mantiene al di sotto della media nazionale (2,7 per 100.000 ab.).

³ European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.

3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

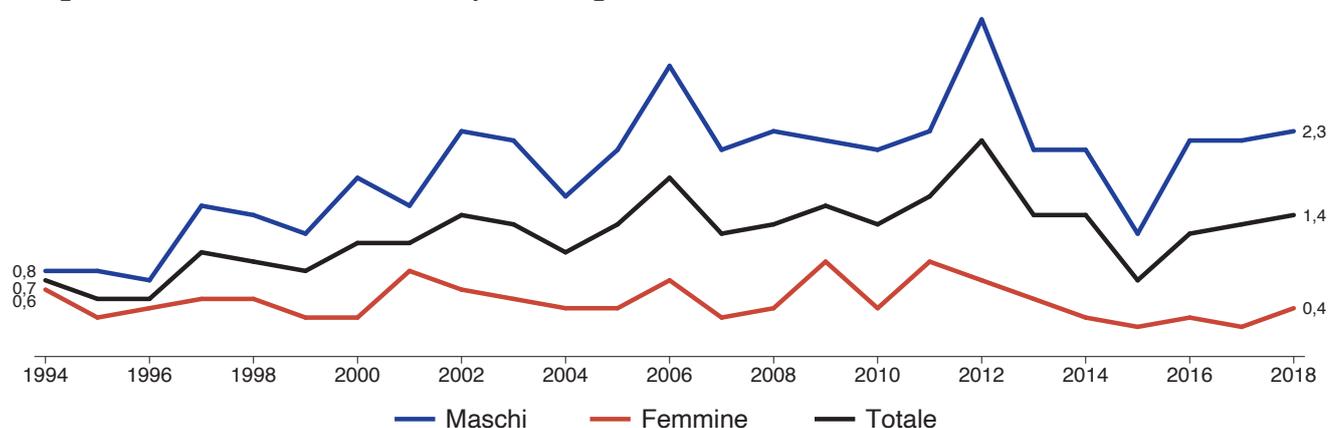
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	53	1,4	+12,8
Toscana 2017	47	1,3	+2,2
Italia 2017	1.633	2,7	+14,7
Europa EEA 2017	33.189	7,1	+10,5

Il periodo di osservazione 1994-2018 mostra un andamento disomogeneo con un trend in aumento che coinvolge prevalentemente il genere maschile (v. Appendice statistica, tabella A13). Il tasso di notifica, fra gli uomini, si attestava a 0,8 casi per 100.000 ab. nel 1994 mentre nel 2018 è 2,3 per 100.000 ab., ovvero circa tre volte superiore.

In linea con i dati internazionali, la popolazione maggiormente coinvolta è quella di età compresa tra 25 e 44 anni appartenente al genere maschile (19 casi su 22 totali). Complessivamente, l'età mediana è di 39 anni negli uomini e 25 nelle donne.

Come nel caso di altre infezioni sessualmente trasmesse analizzate all'interno di questo documento, si conferma un elevato numero di casi di sifilide congenita notificati alla nascita (in aumento rispetto al 2017). Considerato che tra le prestazioni specialistiche previste per il controllo della gravidanza fisiologica, sono presenti esami ematici utilizzati per la diagnosi della sifilide, l'infezione della madre lascia supporre che sia avvenuta durante la seconda metà della gravidanza oppure che quest'ultima abbia deciso di non aderire ai protocolli diagnostici e al trattamento.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Numero di casi notificati di malattia per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Maschi	Femmine	Mancante	Totale
0	5	1	1	7
1-4	0	0	0	0
5-14	0	0	0	0
15-24	3	2	0	5
25-44	19	3	1	23
45-64	12	2	1	15
65+	3	0	0	3

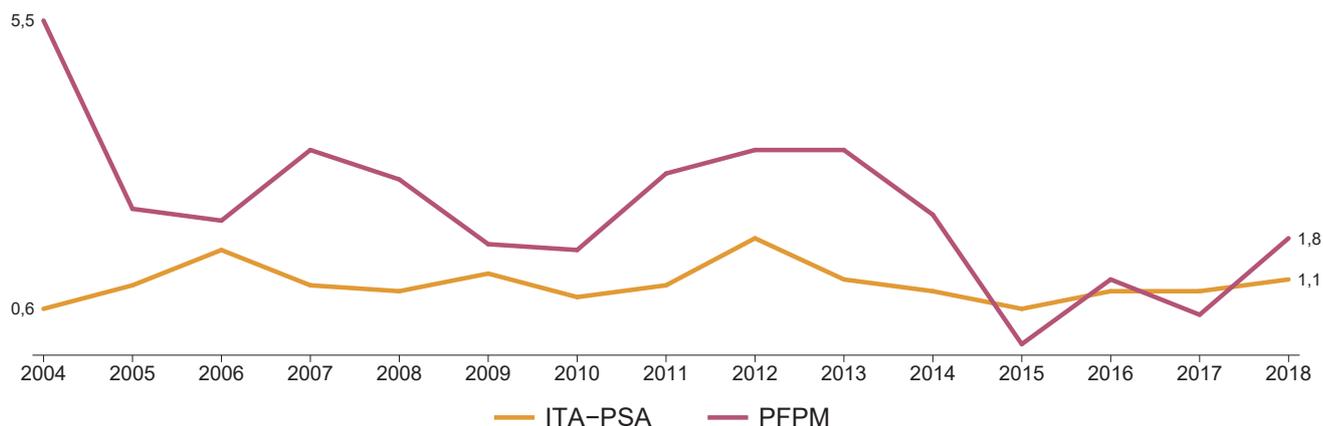
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

I tassi registrati nella popolazione straniera proveniente da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM) continuano a essere più elevati rispetto a quelli riferiti alla popolazione italiana, tuttavia nel corso degli anni abbiamo assistito ad un progressivo ridimensionamento delle differenze tra i due gruppi con valori che tendono a sovrapporsi. Il nuovo sensibile incremento osservato nel 2018, e relativo ai tassi riferiti alla popolazione straniera, rappresenta un segnale cui fare particolare attenzione.

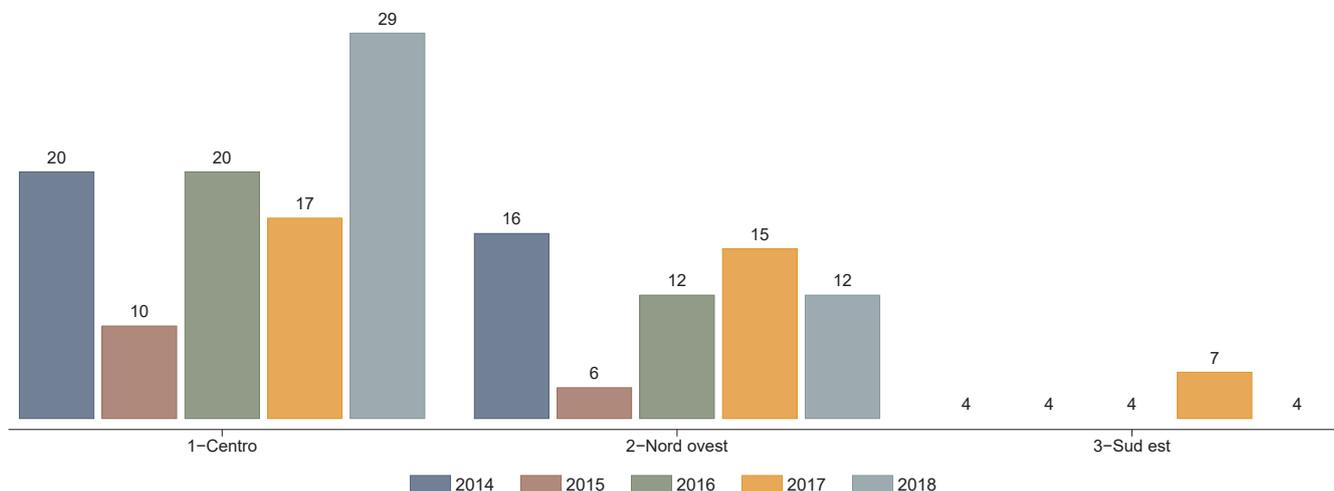
La maggior parte dei casi notificati risultano residenti nel territorio dell'ASL Toscana Centro. Considerato che i fattori di rischio favorenti la diffusione della patologia risultano equamente distribuiti sul territorio regionale, possiamo ipotizzare che la sensibile differenza osservata sia dovuta a un minor ricorso, da parte dei cittadini, ai Centri specialistici dell'area di residenza, oppure alla sottonotifica da parte delle strutture sanitarie.

Come indicato all'inizio di questo paragrafo, la sifilide è una patologia che si sviluppa in fasi ingravescenti e, a causa dei periodi di latenza che si interpongono, non sempre viene diagnosticata precocemente, imponendo in alcuni casi un ricovero ospedaliero a causa delle complicanze associate: nel 2018 sono stati ricoverati 2,1 casi per 100.000 abitanti. La Sifilide inoltre facilita la trasmissione dell'HIV, risultato confermato dall'analisi delle schede di dimissione ospedaliera in base alle quali negli ultimi 5 anni, il 32% dei pazienti ricoverati per sifilide risulta affetto anche da HIV.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI

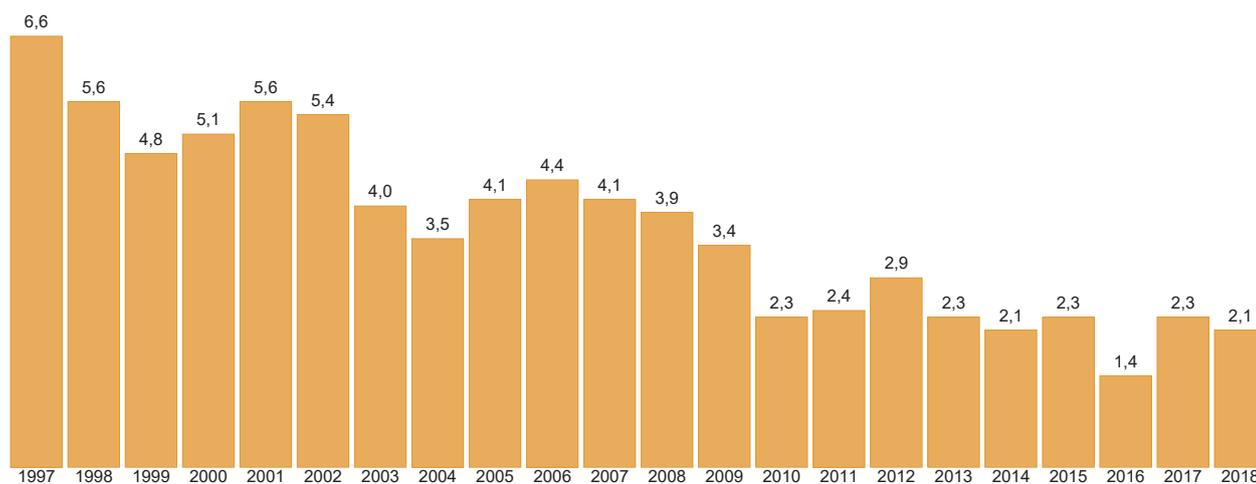


Numero di casi notificati di malattia per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su SIMI



3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Discussione

Nonostante la sifilide sia una patologia che rimanda a periodi lontani, l'incremento al quale stiamo assistendo rende necessaria una maggior attenzione da parte di chi si occupa di sanità pubblica. L'interessamento della popolazione di età compresa fra i 25 ed i 44 anni, lascia intravedere la mancata conoscenza che ancora circonda questa patologia. Inoltre, l'elevato numero di casi di sifilide congenita, in aumento rispetto al 2017, evidenzia una criticità rispetto alla quale è importante porre attenzione.

3.3 HIV

La malattia in breve

- L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, stabile dal 2009 al 2016, sembra in leggera diminuzione negli ultimi due anni.
- La maggior parte delle infezioni da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti.
- Sono in aumento negli anni le diagnosi tardive: sono molte, dunque, le persone non consapevoli di aver contratto il virus e che arrivano al test HIV in uno stato di salute già compromesso.
- È necessaria una maggiore informazione sulle malattie a trasmissione sessuale rivolta a tutta la popolazione, non solo ai giovani, ed occorre incrementare e facilitare l'accesso ai test.

Descrizione della malattia

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è un virus a RNA che appartiene alla famiglia virale dei retrovirus. Tale virus distrugge progressivamente i linfociti T CD4, componenti importanti del sistema immunitario, aumentando il rischio sia di tumori che di infezioni opportunistiche da parte di virus, batteri, protozoi e funghi, che in condizioni normali possono essere curate. La comparsa, nella fase più avanzata, di complicanze dovute all'insorgenza di tumori e allo sviluppo di gravi infezioni definisce lo sviluppo della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) nella forma conclamata. Dopo il contagio è possibile vivere per anni senza alcun sintomo e accorgersi dell'infezione solo al manifestarsi di una malattia. La diagnosi precoce è, quindi, l'unico modo per scoprire l'infezione prima dell'insorgenza dei tumori specifici e delle infezioni opportunistiche e del danno operato a vari organi da parte del virus stesso.

Esistono tre diverse modalità di trasmissione dell'HIV:

1) La via ematica, cioè attraverso il contatto di sangue infetto: scambio di siringhe, trasfusione di sangue, utilizzo di strumenti infetti. Durante le prime fasi dell'epidemia, quando c'erano meno conoscenze sulle modalità di diffusione del virus, diverse persone sono state contagiate dall'HIV in seguito a trasfusioni di sangue infetto o alla somministrazione di suoi derivati. A partire dal 1990 questo tipo di trasmissione è stata praticamente eliminata grazie a un controllo scrupoloso delle unità di sangue, al trattamento con calore degli emoderivati e alla selezione dei donatori, ma anche grazie a un minor ricorso a trasfusioni inutili e ad un maggiore utilizzo dell'autotrasfusione.

All'inizio dell'epidemia l'HIV si trasmetteva prevalentemente mediante lo scambio di siringhe infette tra chi faceva uso di droghe iniettabili. Dalla fine degli anni '90 abbiamo assistito ad una progressiva diminuzione di questa modalità di trasmissione per effetto di campagne informative e preventive, del counselling e dei programmi di distribuzione di siringhe sterili.

2) La trasmissione verticale (cioè da madre a figlio): la madre può trasmettere il virus HIV al figlio durante la gravidanza, al momento del parto o durante l'allattamento. La possibilità che una madre sieropositiva trasmetta l'HIV al proprio figlio si riduce drasticamente (<1%) seguendo idonea terapia durante la gravidanza, partorendo con parto cesareo ed evitando l'allattamento al seno. Per la sicurezza del neonato, tutte le coppie che intendono avere un bambino dovrebbero valutare l'opportunità di sottoporsi al test per l'HIV. Il test per l'HIV rientra tra gli esami gratuiti offerti alla donna in gravidanza.

3) La trasmissione sessuale: rapporti sessuali non protetti da preservativo, sia omosessuali che eterosessuali, costituiscono attualmente la principale modalità di trasmissione del virus. Il contagio può avvenire per contatto diretto con liquidi corporei come secrezioni vaginali, sperma e sangue.

Il Ministero della Salute, con il DM del 31 marzo 2008 (GU n. 175 del 28/07/08), ha istituito il sistema di sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV, provvedendo ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. In Italia tutte le regioni hanno attivato un sistema di sorveglianza sull'infezione da HIV. L'Istituto Superiore di Sanità ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni e assicurare il ritorno delle informazioni al

3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

Ministero della Salute. In Toscana il sistema di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV è stato attivato attraverso la Delibera della Giunta regionale n. 473 del 31-03-2010 ("Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. Avvio del sistema e affidamento della gestione all'Agenda regionale di sanità della Toscana") e prevede la notifica delle nuove diagnosi di HIV a partire dal 2009. Il sistema di sorveglianza registra le nuove diagnosi di infezione da HIV relative ad adulti e bambini presi in carico dalle strutture specialistiche di assistenza (Unità operative di malattie infettive e di pediatria esperte nell'assistenza a bambini HIV).

Si stima che nel mondo 37,9 milioni di persone vivano con l'HIV e 1,7 milioni sono le nuove diagnosi nel 2018. In Italia, nel 2017 sono state segnalate 3.443 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari a 5,7 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza italiana è simile a quella media osservata tra le nazioni dell'Unione Europea (5,8 nuovi casi per 100.000). Dopo un una lieve diminuzione delle nuove diagnosi tra il 2012 e il 2015, dal 2015 l'andamento è piuttosto stabile. L'incidenza per area geografica mostra valori più elevati al Centro seguita dalle regioni del Nord e infine dal Sud e Isole. La fascia di età 25-29 anni è quella in cui l'incidenza è più alta. Nel 2017, il 34,3% delle nuove diagnosi ha riguardato soggetti di nazionalità straniera (gli stranieri erano l'11% dei soggetti con nuova diagnosi di HIV nel 1992).

Epidemiologia in Toscana

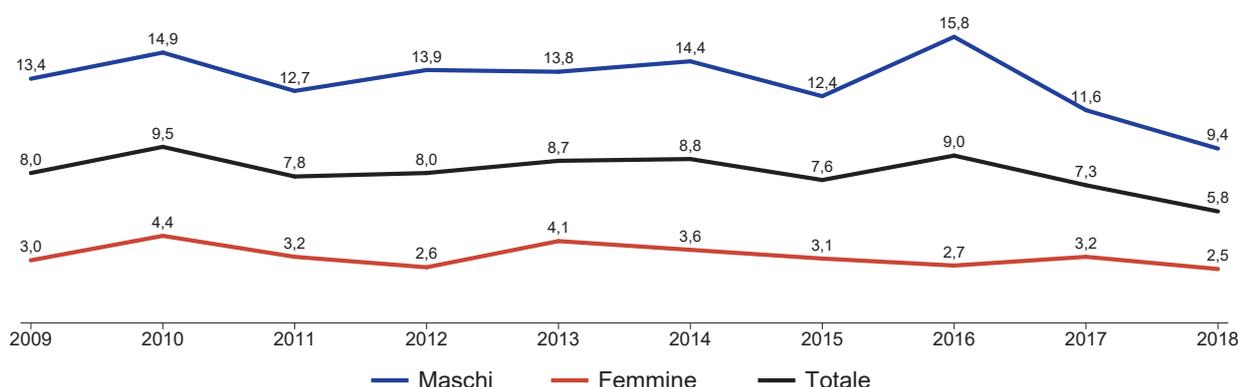
La Toscana secondo gli ultimi dati pubblicati dal COA relativi al 2017 ha un tasso di incidenza maggiore rispetto a quello nazionale e si colloca al quinto posto tra le regioni, preceduta da Molise, Lazio, Umbria e Liguria.

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, stabile dal 2009 al 2016, sembra in diminuzione negli ultimi due anni. I casi dell'ultimo anno potrebbero essere sottostimati a seguito di un ritardo di notifica di alcune schede dai centri clinici, ma una reale diminuzione potrebbe essere il risultato dell'introduzione in Italia della Profilassi Pre Esposizione (PrEP), la somministrazione preventiva di farmaci in caso di rischio. Nel 2018 i casi notificati di HIV, aggiornati al 30 giugno 2019, sono stati 218 (v. Appendice statistica, tabella A14), corrispondenti ad un tasso di 5,8 ogni 100.000 abitanti, e registrando una diminuzione del 20% rispetto al 2017 quando i casi erano 272. Il 78% dei casi notificati riguarda il genere maschile (rapporto maschi/femmine 3,5:1; incidenza maschi: 9,4 per 100.000; femmine: 2,5 per 100.000).

Numero di casi e Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 abitanti. Toscana e Italia. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV e COA

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	218	5,8	-19,9
Toscana 2017	272	7,3	-19,5
Italia 2017	3.443	5,7	-5,6

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

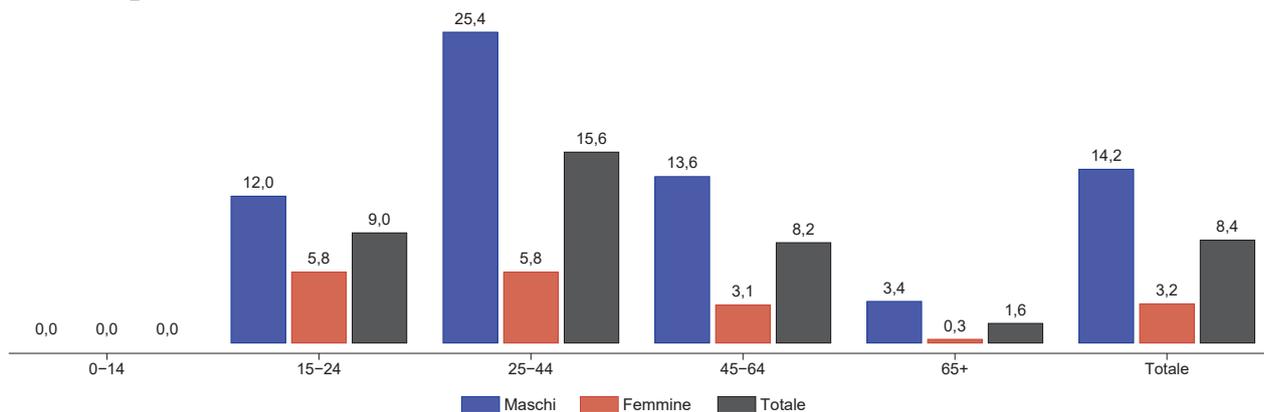
I più colpiti sono gli adulti di età compresa tra 25 e 44 anni, sia in termini di numerosità che di tassi di incidenza. Tuttavia, le donne sono leggermente più giovani dei maschi alla diagnosi, l'età in cui le donne scoprono la sieropositività è spesso quella legata alla gravidanza, essendo il test per HIV uno degli esami previsti nel libretto della gravidanza. Si evidenzia in entrambi i generi una quota importante di 45-64enni che hanno contratto la malattia attraverso i rapporti sessuali non protetti.

I casi pediatrici, che presentano quasi tutti modalità di trasmissione verticale tra madre e figlio, sono diventati rari, grazie alla terapia antiretrovirale somministrata alla madre sieropositiva e all'introduzione del test per HIV tra gli esami previsti nel libretto di gravidanza. Non si sono verificati casi pediatrici negli ultimi tre anni.

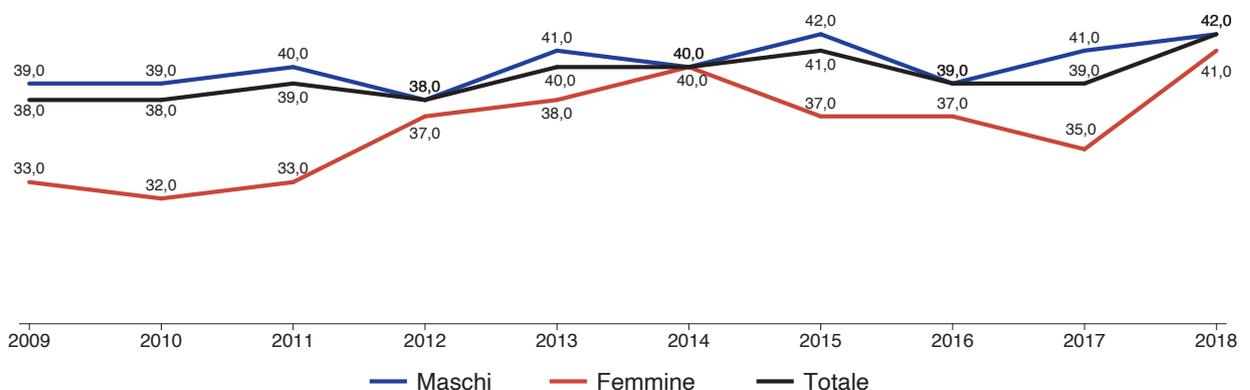
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0-14	0	0	0	0,0	0,0	0,0
15-24	12	4	16	7,0	2,6	4,9
25-44	88	23	111	19,9	5,2	12,5
45-64	60	20	80	11,1	3,5	7,2
65+	10	1	11	2,5	0,2	1,2

Tassi grezzi medi annuali ogni 100.000 ab. per classe di età e genere. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



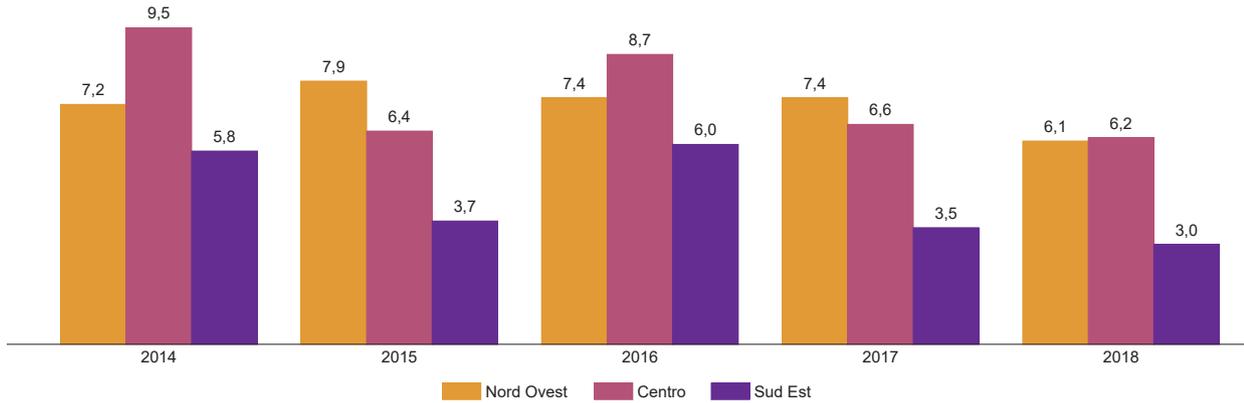
Età mediana dei casi per anno e genere. Toscana, anni 2009-2016. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



I tassi riferiti alle tre ASL della Toscana rivelano valori nella area Sud-est sempre inferiori a quelli delle altre 2 aree. Le zone più colpite risultano la fascia costiera di Versilia, Pisa e Livorno e l'area metropolitana di Firenze, Prato e Pistoia da sempre maggiormente interessate dal fenomeno della prostituzione ed a stili di vita più promiscui.

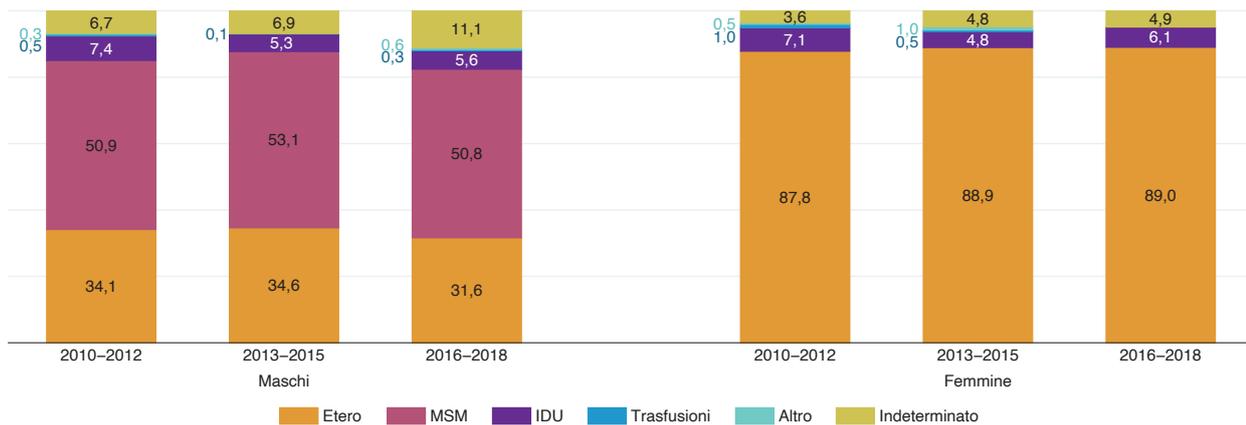
3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. per ASL. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



La maggior parte delle infezioni da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti. I rapporti eterosessuali rappresentano la modalità di trasmissione nettamente più frequente per le donne (89,0% nell'ultimo triennio). Nei maschi il contagio è nel 31,6% eterosessuale e nel 50,8% dei casi omosessuale. Le persone che si sono infettate a causa dell'uso di droghe iniettive, sono intorno al 6% in entrambi i generi.

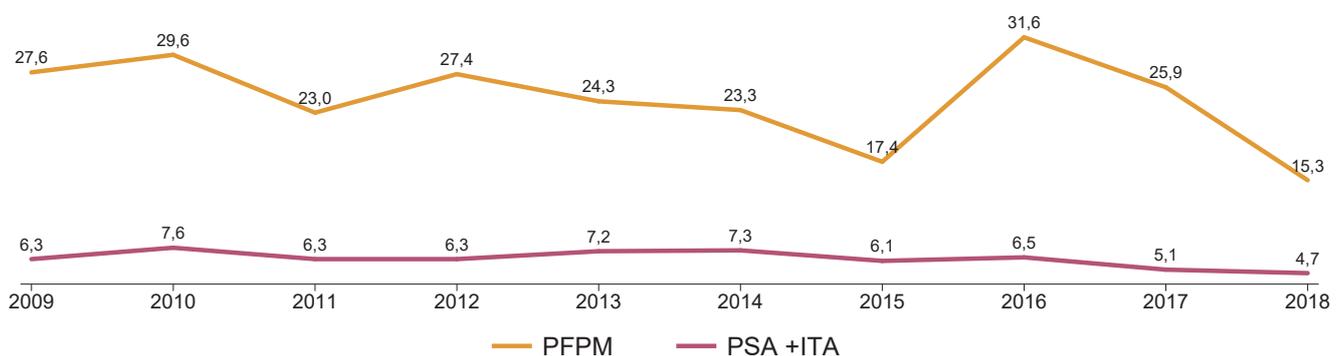
Modalità di trasmissione dei casi adulti di HIV per genere. Toscana, anni 2010-2018- Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



MSM: Men who have Sex with Men (maschi che fanno sesso con maschi); IDU: Injection Drug Users (utilizzatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa); Altro: ha ricevuto fattori della coagulazione/trasfusione, cellule staminali, contatto accidentale con sangue ecc.

Tra i casi notificati nel 2018, 63 (39,9% del totale) riguardano la popolazione straniera: 59 di questi sono stranieri provenienti da paesi a forte pressione migratoria (PFPM). I tassi grezzi dei casi notificati per cittadinanza evidenziano per gli stranieri PFPM valori oltre 3 volte superiori a quelli del gruppo composto da italiani o da stranieri provenienti da paesi a sviluppo avanzato (PSA), sebbene nell'intero periodo di sorveglianza i tassi tra stranieri PFPM si siano dimezzati.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM). Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



Discussione

Negli ultimi 2 anni sembra che le nuove diagnosi di HIV siano in leggero calo, come risultato probabilmente sia di efficienti campagne di prevenzione e di sensibilizzazione sia di nuove terapie come la Profilassi Pre Esposizione (PrEP), la somministrazione preventiva di farmaci in caso di rischio.

Si sottolinea che la maggior parte delle infezioni da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, ad indicare l'abbassamento del livello di guardia e la bassa percezione del rischio nella popolazione, In Italia, così come in Toscana, è però altissima e in costante crescita la percentuale di diagnosi tardive: sono molte, dunque, le persone non consapevoli di aver contratto il virus e che arrivano al test HIV in uno stato di salute già debilitato. In Toscana, il 23% dei pazienti è già in AIDS conclamato al momento della diagnosi di sieropositività (dati non mostrati). La maggior parte delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test nel momento in cui vi è il sospetto di una patologia HIV correlata o una sospetta MTS (Malattia a Trasmissione Sessuale) o un quadro clinico di infezione acuta (50,7%) e solo il 27,2% lo effettua spontaneamente per percezione di rischio, ad indicare la bassa percezione del rischio della popolazione (dati non mostrati).

Non esiste ancora una cura in grado di guarire dall'HIV ma, se l'infezione viene diagnosticata precocemente, le terapie antiretrovirali disponibili offrono un'aspettativa di vita paragonabile a quella della popolazione generale.

La diagnosi precoce offre importanti vantaggi: innanzitutto la possibilità per le persone con HIV di ricevere adeguate cure, assistenza e sostegno; inoltre, la tempestiva consapevolezza di avere l'HIV, offre alle persone la possibilità di prevenire il rischio di trasmettere il virus ad altri. È importante sapere che i benefici delle terapie antiretrovirali sono maggiori per chi inizia precocemente il trattamento; le terapie sono inoltre in grado di diminuire la capacità infettiva dell'HIV rendendo estremamente improbabile la trasmissione del virus ad altre persone.

3.4 AIDS

La malattia in breve

- Si osserva un lieve decremento del numero annuo delle nuove diagnosi di AIDS.
- È aumentata negli anni la sopravvivenza grazie ai farmaci antiretrovirali.
- La modalità di trasmissione del virus HIV ha subito nel corso degli anni un'inversione di tendenza: il maggior numero di infezioni non avviene più, come agli inizi dell'epidemia per la tossicodipendenza ma è attribuibile a trasmissione sessuale.
- La proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento nel tempo ed è più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti eterosessuali.

Descrizione della malattia

La Sindrome da Immunodeficienza Acquisita, altrimenti nota come AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), rappresenta lo stadio clinico terminale dell'infezione da parte del virus HIV ed è stata riportata per la prima volta in letteratura nel 1981.

In Italia, come nel resto dei paesi europei, un soggetto si considera affetto da AIDS se, oltre ad aver contratto l'infezione HIV, presenta almeno una patologia opportunistica. Gli agenti principali sono:

- il *Toxoplasma gondii*, che provoca la toxoplasmosi, malattia che colpisce il cervello, l'occhio e raramente il polmone
- batteri, soprattutto *Mycobacterium tuberculosis*, responsabile della tubercolosi
- virus, tra cui l'Herpes simplex e il Cytomegalovirus
- funghi, come lo *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente classificato come un protozoo e denominato *Pneumocystis carinii*), responsabile di infezioni polmonari opportunistiche, e la *Candida albicans*, che può interessare varie parti del corpo, soprattutto bocca, esofago e polmoni.

Sono indicativi di AIDS anche diversi tipi di tumore, come i linfomi, il sarcoma di Kaposi, un tumore che prende origine dalle cellule che ricoprono l'interno dei vasi sanguigni o linfatici causato dall'herpesvirus tipo 8 (HHV8), e il carcinoma del collo dell'utero.

L'AIDS è una malattia infettiva soggetta, in Italia, a notifica obbligatoria in base al Decreto Ministeriale n. 288 del 28/11/86, che rientra nell'ambito delle patologie infettive di Classe III (DM del 15/12/90), ovvero è sottoposta a notifica speciale mediante la compilazione di un'apposita scheda. In Toscana, a partire dal giugno 2004, la gestione delle schede di notifica e del Registro Regionale AIDS (RRA) è stata affidata all'Osservatorio di Epidemiologia dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana.

Nel 2017 3.130 persone che vivono nell'Unione Europea hanno ricevuto diagnosi di AIDS, pari a un tasso grezzo di 0,7 casi per 100.000. Con 6 casi ogni 100.000 abitanti, la Lettonia è stata il Paese maggiormente colpito⁴. In Italia sono state 1,1 ogni 100.000 abitanti le nuove diagnosi. La tendenza, nel nostro Paese, è quella di un costante calo. Nel giro di dieci anni, infatti, i nuovi casi di Aids sono sostanzialmente dimezzati, passando dai 1.342 del 2008 ai 690 del 2017. L'incidenza per area geografica mostra in Italia la persistenza di un gradiente Nord-Sud nella diffusione della malattia nel nostro paese, come risulta dall'incidenza che è mediamente più bassa nelle regioni meridionali.

Epidemiologia in Toscana

L'andamento dei casi di AIDS in Toscana è analogo a quello nazionale: si evidenzia un incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995 (l'incidenza in quell'anno era 10 per 100.000 ab.),

⁴ HIV infection and AIDS. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2019 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-hiv-infection-aids_1.pdf, accessed 7 July 2019)

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

seguito da una rapida diminuzione dal 1996, anno di introduzione delle nuove terapie antiretrovirali, fino al 2000, e da una successiva costante lieve diminuzione.

Nel 2018 i casi notificati sono stati 65, corrispondenti ad un tasso di 1,7 ogni 100.000 ab. con una riduzione del 20% rispetto al 2017 quando i casi erano 81. I casi dell'ultimo anno potrebbero essere sottostimati a seguito di un ritardo di notifica di alcune schede dai centri clinici ma comunque una leggera riduzione dei casi potrebbe essere reale come conseguenza stessa della riduzione dei casi di HIV.

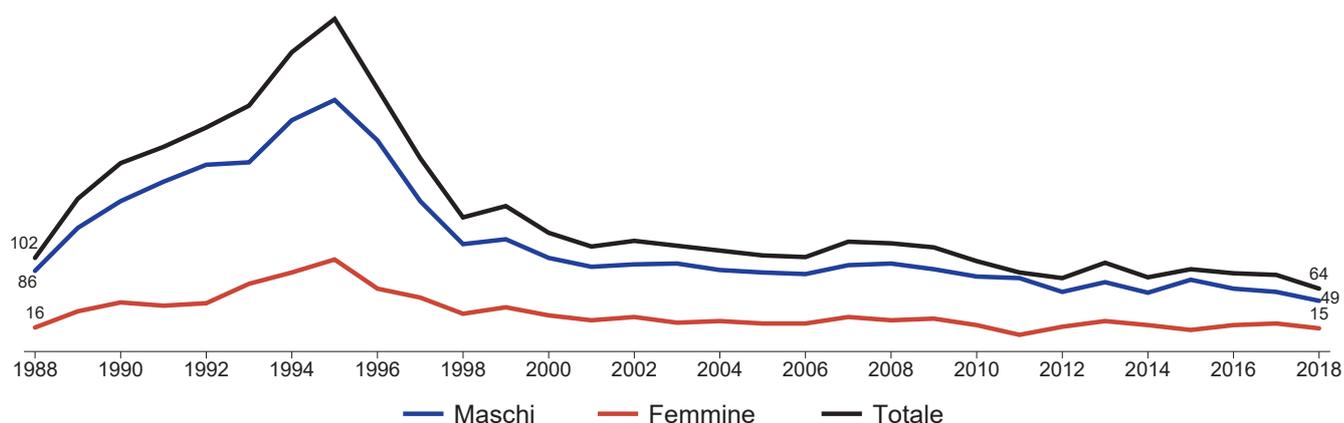
La Toscana, secondo gli ultimi dati pubblicati dal COA⁵, ha un tasso di incidenza maggiore rispetto a quello nazionale e si colloca al terzo posto tra le regioni, preceduta da Liguria e Lazio.

Il 77,6% dei casi notificati riguarda il genere maschile (incidenza maschi: 2,7 per 100.000 ab.; femmine: 0,8 per 100.000 ab.).

Numero di casi e Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 abitanti. Toscana e Italia. Fonte: ARS su RRA e COA

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	65	1,7	-19,8
Toscana 2017	81	2,2	-2,4
Italia 2017	690	1,1	-16,6

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1988-2018. Fonte: ARS su RRA

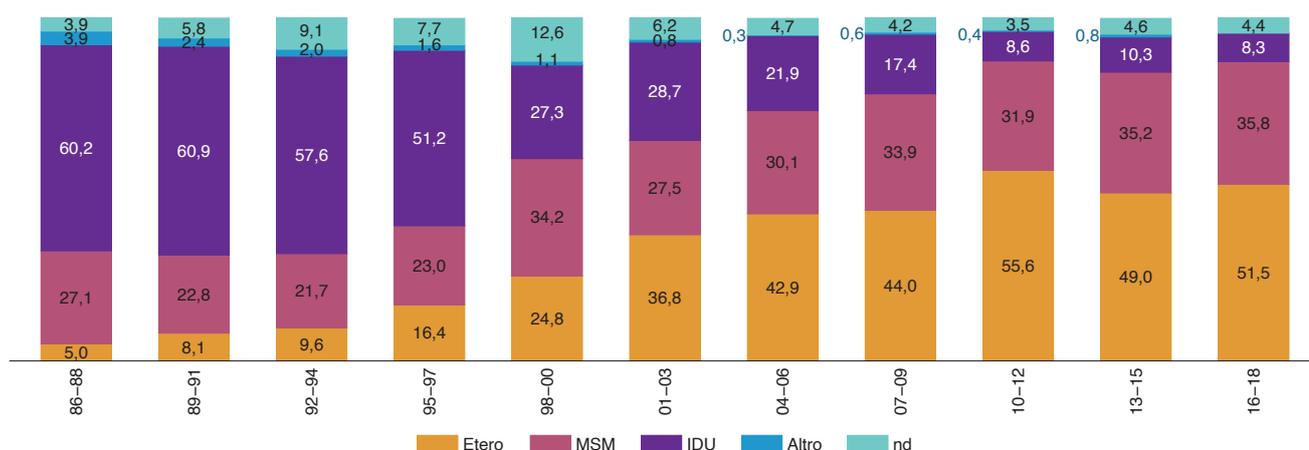


Come anticipato nel paragrafo 3.3 relativo all'HIV, la modalità di trasmissione del virus HIV ha subito nel corso degli anni un'inversione di tendenza: il maggior numero di infezioni non avviene più, come agli inizi dell'epidemia per la tossicodipendenza ma è attribuibile a trasmissione sessuale, soprattutto eterosessuale. La trasmissione sessuale rappresenta, nell'ultimo triennio, l'87,3% dei nuovi casi adulti di AIDS e, in particolare, il 51,5% è relativo a rapporti eterosessuali, a dimostrazione dell'abbassamento del livello di guardia nella popolazione generale: gli eterosessuali non si ritengono soggetti "a rischio" ed invece rappresentano la categoria che più ha bisogno di informazione. Molti dei nuovi sieropositivi, che hanno contratto il virus attraverso rapporti sessuali non protetti, non sanno di esserlo e continuano a diffondere la malattia senza avere coscienza del rischio. Si osserva che la proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento nel tempo ed è più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti eterosessuali.

5 COA (Centro Operativo Aids). Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2016. Volume 30, Numero 9, Supplemento 1 del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma

3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

Modalità di trasmissione dei casi adulti di AIDS notificati in Toscana. Toscana, anni 1986-2018. Fonte: ARS su RRA



MSM: Maschi che fanno sesso con maschi; IDU: (Injecting Drug Users) Uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa; Altro: ha ricevuto fattori della coagulazione/trasfusione, cellule staminali, contatto accidentale con sangue, ecc

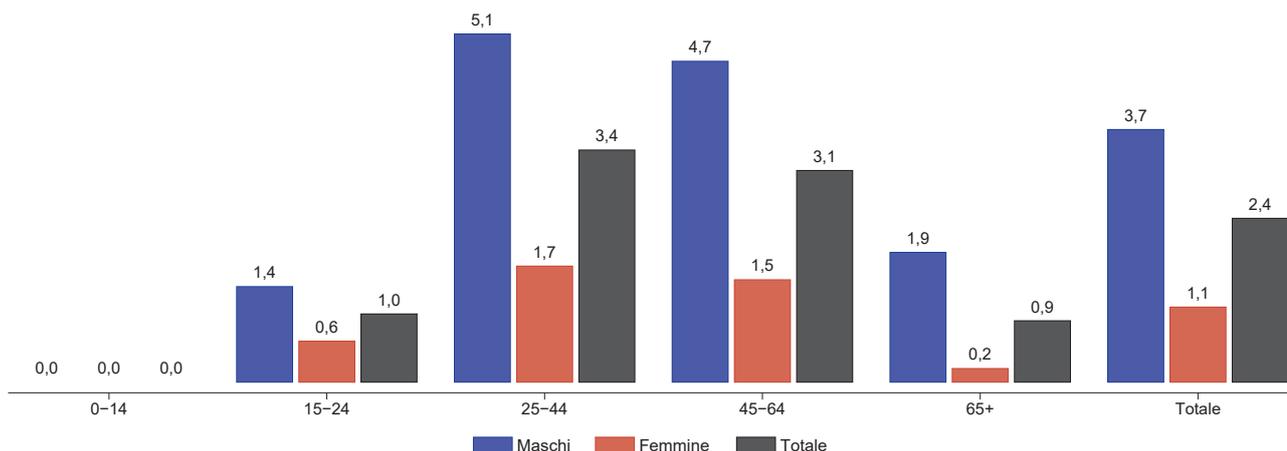
I tassi grezzi di notifica indicano che le incidenze maggiori sono riferite alle età comprese tra 25 e 64 anni.

L'età mediana alla diagnosi presenta, nel corso degli anni, un aumento progressivo sia per i maschi che per le femmine. Ciò si verifica in seguito ai cambiamenti nei comportamenti individuali. Come è stato spiegato precedentemente, la modalità di trasmissione è passata da essere legata alla tossicodipendenza e al mondo giovanile alla trasmissione per via sessuale che riguarda non più solo i giovani ma tutta la popolazione. L'età aumenta anche per effetto della terapia farmacologica che ritarda, anche di molto, la progressione dell'HIV in AIDS. Si è così passati dalle età mediane di 30 anni nel 1988 ai 49 nel 2018.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su RRA

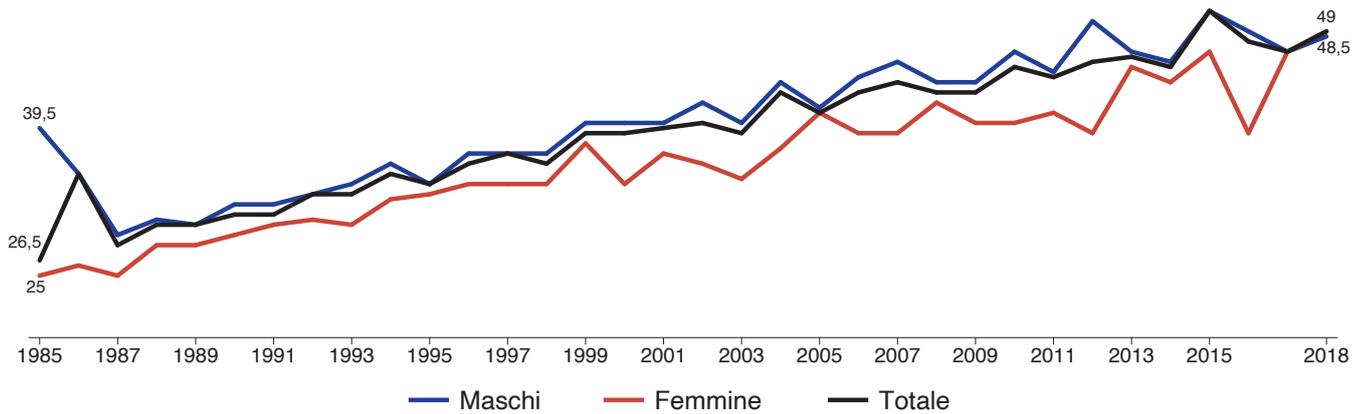
Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0-14	0	0	0	0	0	0
15-24	3	1	4	1,8	0,6	1,2
25-44	19	4	23	4,3	0,9	2,6
45-64	24	9	33	4,4	1,6	3,0
65+	4	1	5	1,0	0,2	0,5

Tassi grezzi medi annuali ogni 100.000 ab. per classe di età e genere. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su RRA



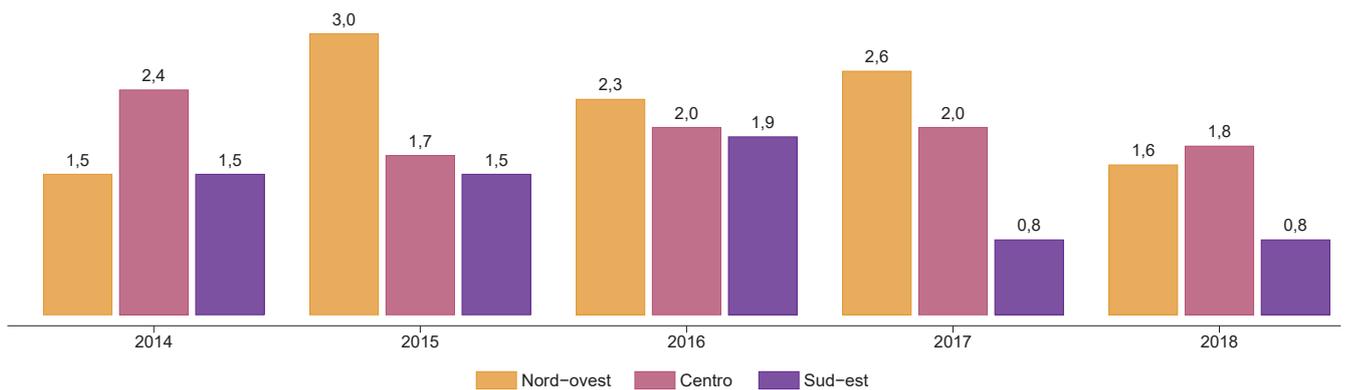
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Età mediana dei casi per anno e genere. Toscana, anni 1985-2018. Fonte: ARS su RRA

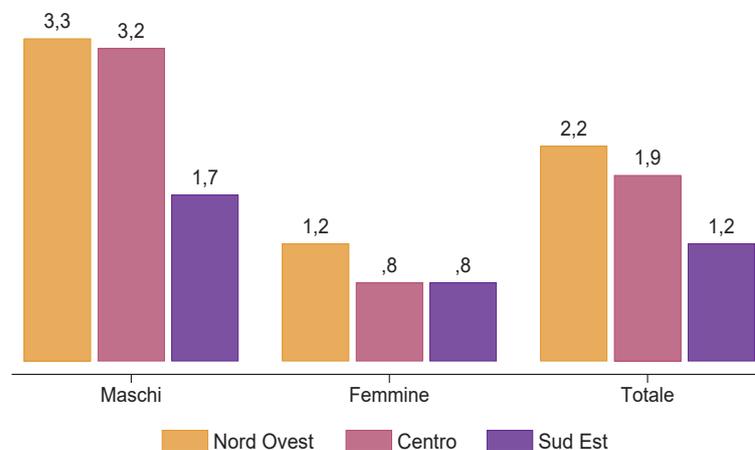


Come per l'HIV, i residenti nell'ASL Toscana Sud Est presentano i tassi di incidenza più bassi rispetto alle altre due ASL della Toscana.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su dati RRA



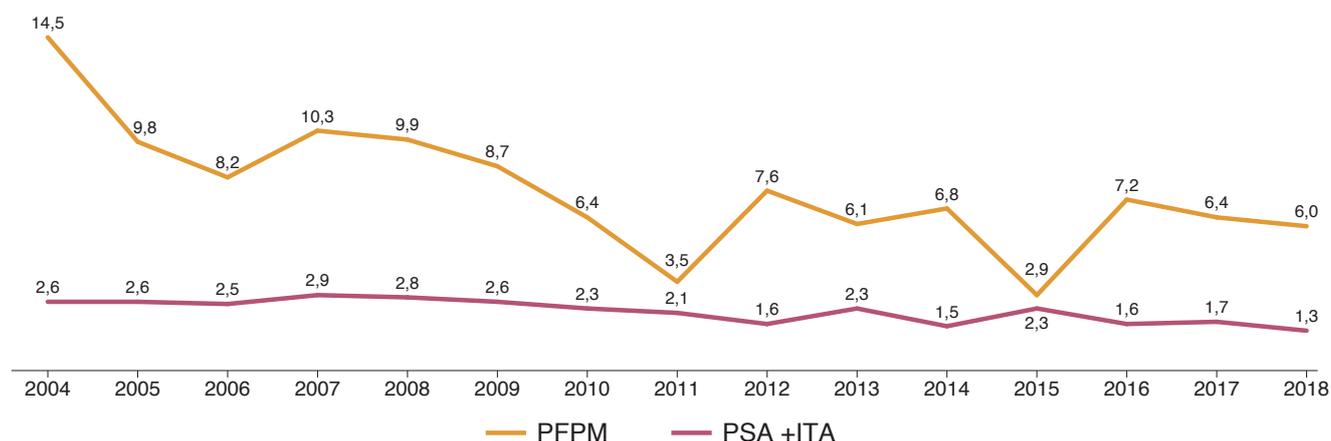
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza, genere e totale. Toscana, anno 2016-2018. Fonte: ARS su dati RRA



3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

La proporzione di stranieri tra i pazienti con AIDS è aumentata nel tempo passando dal 19,8% del 2004 al 36,9% nel 2018, in seguito all'aumentata presenza della popolazione straniera sul nostro territorio, soprattutto di quella proveniente dai paesi ad alta endemia: infatti nell'intero periodo la quasi totalità degli stranieri con AIDS proviene dai paesi a forte pressione migratoria (PFPM). Il tasso di notifica della popolazione straniera risulta superiore rispetto a quello della popolazione italiana (6,0 per 100.000 residenti vs 1,3 per 100.000 nel 2018), tuttavia in dieci anni si è quasi dimezzato.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su dati RRA



Numero di persone decedute per AIDS e tassi grezzi di mortalità per 100.000 ab. per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su dati RRA

Anno	Numero persone decedute			Tassi grezzi di mortalità per 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
1994	255	64	319	14,99	3,50	9,04
1995	229	73	302	13,50	3,99	8,57
1996	210	71	281	12,41	3,88	7,98
1997	128	43	171	7,54	2,35	4,85
1998	66	10	76	3,88	0,55	2,15
1999	50	15	65	2,94	0,82	1,84
2000	46	13	59	2,70	0,71	1,67
2001	53	9	62	3,10	0,49	1,75
2002	49	12	61	2,92	0,66	1,74
2003	42	13	55	2,48	0,71	1,56
2004	44	15	59	2,56	0,81	1,65
2005	44	6	50	2,54	0,32	1,39
2006	24	7	31	1,37	0,37	0,86
2007	22	2	24	1,25	0,11	0,66
2008	12	2	14	0,68	0,11	0,38
2009	18	2	20	1,01	0,10	0,54
2010	13	3	16	0,72	0,16	0,43
2011	13	0	13	0,72	0,00	0,35
2012	8	2	10	0,45	0,10	0,27
2013	5	4	9	0,28	0,21	0,24
2014	4	1	5	0,22	0,05	0,13
2015	10	1	11	0,55	0,05	0,29
2016	13	2	15	0,72	0,10	0,40
2017	8	2	10	0,44	0,10	0,27
2018	4	1	5	0,22	0,05	0,13

Dal 1994 al 2018 risultano decedute per AIDS in Toscana 1.743 persone, di cui quasi il 70% negli anni '90. In Toscana, come del resto in Italia, la sopravvivenza delle persone con AIDS a 2 anni dalla diagnosi è più che raddoppiata in seguito all'introduzione delle terapie antiretrovirali. Nel 2018 i decessi sono stati 5, di cui 4 maschi e 1 femmina⁶.

Discussione

L'andamento dei casi di AIDS in Toscana è analogo a quello nazionale: dopo incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, si evidenzia una rapida diminuzione dal 1996, anno di introduzione delle nuove terapie antiretrovirali, fino al 2000, e una successiva costante lieve diminuzione.

L'età mediana alla diagnosi, nel corso degli anni, è aumentata progressivamente sia per i maschi che per le femmine. Ciò si è verificato in seguito ai cambiamenti nei comportamenti individuali. Infatti la modalità di trasmissione è passata da essere legata alla tossicodipendenza e al mondo giovanile alla trasmissione per via sessuale, che riguarda non più solo i giovani ma tutta la popolazione. L'età aumenta anche per effetto della terapia farmacologica che ritarda, anche di molto, la progressione dell'HIV in AIDS. Come è riportato nel paragrafo 3.3 relativo all'HIV, è alta ed in costante crescita la percentuale di diagnosi tardive: sono molte, dunque, le persone non consapevoli di aver contratto il virus e che arrivano al test HIV in uno stato di salute già debilitato. In Toscana, il 23% dei pazienti è già in AIDS conclamato al momento della diagnosi di sieropositività (dati non mostrati). Molti soggetti quindi, ricevono una diagnosi di AIDS avendo scoperto da poco tempo la propria sieropositività. La proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento nel tempo ed è più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti eterosessuali. Dai dati disponibili si evince pertanto la necessità di interventi di sanità pubblica mirati, in particolare tra le fasce di età più giovani e tra gli stranieri, per aumentare la consapevolezza sul grado di diffusione dell'infezione e sulle modalità di trasmissione e prevenzione.

⁶ Il dato della mortalità può essere leggermente sottostimato in quanto si basa unicamente sulle segnalazioni dei reparti di malattie infettive

4. Malattie trasmesse per via alimentare/idrica

4.1 Campilobatteriosi

La malattia in breve

- La campilobatteriosi è una zoonosi, ovvero una malattia che si trasmette dagli animali all'uomo. Il batterio responsabile è il *Campylobacter*, microrganismo che normalmente alberga in alcuni animali (avicoli, bovini, suini, etc.) senza causare la patologia.
- *Campylobacter* spp. è l'agente responsabile della maggioranza delle gastroenteriti batteriche nei Paesi industrializzati ed ha sostituito da tempo la salmonella in questo primato.
- Essendo un microrganismo che necessita di alte temperature per riprodursi (30-42°C) raramente è responsabile di focolai da consumo di alimenti sviluppati in comunità ma si presenta piuttosto come casi singoli/sporadici. Si sono osservati focolai comunitari da contaminazione della materia prima (acqua, latte crudo e derivati).
- È presente nel tratto gastrointestinale di molte specie di uccelli che costituiscono un serbatoio naturale considerato che la loro temperatura corporea rappresenta un *habitat* favorevole per *Campylobacter* (41-42°C).

Descrizione della malattia

Campylobacter appartiene alla famiglia delle *Campylobacteriaceae*; al genere *Campylobacter* appartengono numerose specie (almeno 20 individuate) di cui 12 sono in grado di provocare patologie umane o animali. La specie di più frequente isolamento è *Campylobacter jejuni* seguito da *Campylobacter coli* e *lari*.

È un batterio Gram-negativo, mobile dotato di uno o due flagelli, asporigeno, microaerofilo con temperatura di crescita ottimale tra 30 e 42°C. Viene inattivato a temperature oltre 55°C.

La sopravvivenza negli alimenti è migliore in frigorifero che a temperatura ambiente. Può sopravvivere fino a un'ora sulle mani e sulle superfici umide. Il congelamento degli alimenti non lo inattiva.

La trasmissione all'uomo è prevalentemente per via alimentare e gli alimenti più frequentemente implicati sono latte crudo e derivati, acqua contaminata, carne di avicoli non sufficientemente cotta (20-40% dei casi di Campilobatteriosi). Anche il contatto con animali serbatoio e i viaggi all'estero sono considerati fattori di rischio.

La cottura dei cibi riduce notevolmente il rischio di esposizione, ma è stata provata che una scorretta manipolazione in ambito domestico di carne avicola contaminata possa portare a fenomeni di cross-contaminazione di prodotti che vengono consumati senza necessità di cottura (*Ready to Eat Foods*).

La malattia inizia con dolori muscolari, cefalea e febbre a cui seguono diarrea acquosa o ematica, dolori addominali e nausea. Colpisce più frequentemente i bambini di età inferiore a 5 anni, giovani adulti tra 15 e 29 anni e soggetti di età > di 65 anni. Complicazioni possibili sono la sindrome di Guillain-Barré che può comparire a distanza di settimane dall'infezione con una frequenza di 1 ogni 1.000 malati. Altre complicanze sono artrite reattiva, malattia infiammatoria intestinale e sindrome del colon irritabile.

In Europa i casi confermati di *campylobacter* mostrano un trend in aumento dal 2007 (da 203.929 nel 2007 a 250.161 nel 2017) e nell'ultimo quadriennio il tasso di notifica si è assestato su una media di 65 casi per 100.000 abitanti. In Italia la notifica di *Campylobacter* non è obbligatoria se non nella voce di Classe II del SIMI "diaree infettive non da salmonella" in cui però non è richiesta l'indicazione dell'agente patogeno. I dati relativi ai casi italiani di Campilobatteriosi che sono inseriti nel Report EFSA-ECDC "*The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food borne outbreaks*" derivano dalla sorveglianza di laboratorio ENTERNET gestita dall'Istituto Superiore di Sanità. I casi segnalati per l'Italia vanno dai 676 del 2007 ai 1.060 del 2017, tuttavia è importante rimarcare che non sono assolutamente rappresentativi della realtà epidemiologia di *Campylobacter* in Italia.

Epidemiologia in Toscana

La sorveglianza delle infezioni da *Campylobacter* in Toscana, non essendo la Campilobatteriosi una malattia a notifica obbligatoria, viene effettuata dal Centro di Riferimento Regionale sulle Tossinfezioni Alimentari - CeRRTA- ed integrata con i dati della schede di dimissione ospedaliera e dal 2016 con i dati della rete SMART dell'Agenzia Regionale di Sanità.

Nel 2018 i casi di campilobatteriosi segnalati al CeRRTA sono stati 55, in aumento rispetto al 2017 quando erano stati 42. Il tasso di notifica toscano riferito al 2017 è perfettamente sovrapponibile a quello italiano ma entrambi sono di gran lunga inferiori ai tassi europei: EU/EEA 64,9 per 100.000 ab.; Italia 1,8 per 100.000 ab.; Toscana 1,1 per 100.000 ab.

Questo fenomeno, come indicato in precedenza, è dovuto alla non obbligatorietà della notifica specifica delle Campilobatteriosi in Italia e di conseguenza in Toscana¹.

Numero di casi di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: CERRTA e ECDC

Area - Anno	Casi	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	55	1,5	35,7
Toscana 2017	42	1,1	13,5
Italia 2017	1.060	1,8	0,3
Europa EEA 2017	250.161	64,9	0,3

Le informazioni sul genere ed età dei casi segnalati al CeRRTA sono disponibili dal 2010 ma non sempre i dati trasmessi sono completi, soprattutto per quanto riguarda queste due entità. Il sesso è infatti disponibile nel 96,5% delle schede (55 casi), l'età nel 91,2% (52 casi) mentre sesso ed età assieme sono disponibili nell'87,7% (50 casi). I casi segnalati non evidenziano un genere prevalente.

Il trend in aumento dei casi che passano da 4 nel 2010 a 55 nel 2018 (vedi appendice statistica Tabella A16) è indicativo di una acquisita sensibilità da parte dei medici sulla necessità della notifica, nonostante la non obbligatorietà di segnalazione di *Campylobacter* tal quale.

Nel 2018 la maggioranza dei casi di Campilobatteriosi si è registrata nei bambini fino a 14 anni e negli anziani oltre 65 anni ma con tassi di notifica, di quest'ultima categoria, anche 8 volte inferiori rispetto alla classe di età 1-4 che sembra essere la più colpita.

Numero di casi di malattia per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: CERRTA

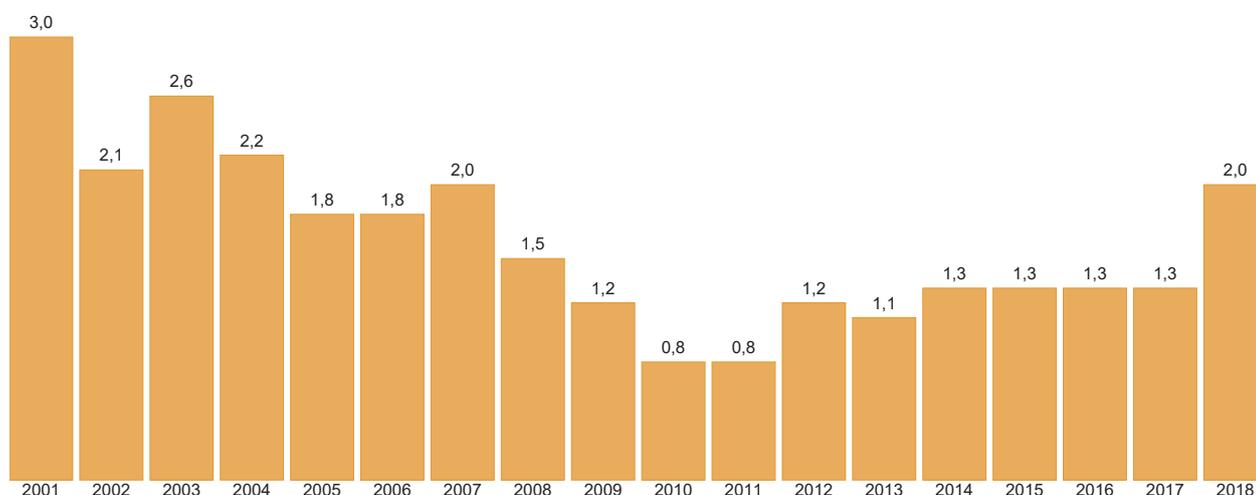
Classe di età	Casi		
	Maschi	Femmine	Totale
0	1	0	1
1-4	5	6	11
5-14	5	6	11
15-24	2	1	3
25-44	3	2	5
45-64	4	3	7
65+	6	6	12

¹ Nella nostra Regione le segnalazioni al Centro di Riferimento arrivano dai Dipartimenti di Prevenzione sotto forma di scheda di inchiesta epidemiologica, che è effettuata a seguito di segnalazione dei medici nell'ambito del sistema di notifica SIMI; le fonti CeRRTA sono anche altre Aziende USL, Laboratori di Microbiologia, segnalazioni da privato cittadino; i casi riportati CeRRTA rispondono tutti alla definizione di caso della "Decisione di esecuzione (UE) 2018/945 della Commissione del 22 giugno 2018 relativa alle malattie trasmissibili e ai problemi sanitari speciali connessi da incorporare nella sorveglianza epidemiologica, nonché alle pertinenti definizioni di caso".

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Il tasso grezzo di ricovero per campilobatteriosi mostra un trend in diminuzione dal 2001 al 2010, per poi crescere negli anni successivi confermando quanto evidenziato dai dati del CeRRTA.

Tassi grezzi di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane ogni 100.000 ab. per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Il confronto tra i dati CeRRTA e i dati degli isolamenti dai laboratori ospedalieri di Microbiologia, conferma come le segnalazioni al Centro di Riferimento subiscano pesantemente gli effetti della sottotifica, in particolare per *Campylobacter* che, come più volte sottolineato, non gode di una voce di segnalazione specifica. Nell'ultimo anno disponibile ad esempio, il 2018, a fronte di 55 casi di malattia segnalati al CeRRTA, gli isolati di laboratorio sono 432 (quasi otto volte superiori). Anche le altre fonti del CeRRTA (altre ASL, Forze dell'Ordine e segnalazioni da privato cittadino) non bastano a colmare il gap della sottotifica.

Per quanto riguarda i ricoveri per *Campylobacter*, la casistica conferma come la gastroenterite da questo agente sia una patologia spesso lieve e autolimitante per cui si presuppone che al ricovero arrivino solo i casi più gravi (bambini, anziani e persone con patologie croniche) che manifestano pesante disidratazione o complicanze associate alla infezione da *campylobacter* (Sindrome di Guillain-Barré, artrite reattiva)

Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: CERRTA e ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO- e laboratori di microbiologia

Anno	CeRRTA	Ricoverati	Laboratori
2001		106	
2002		75	
2003		91	
2004		77	
2005		65	
2006		66	
2007		72	
2008		55	
2009		44	
2010	4	30	
2011	14	30	
2012	20	45	
2013	19	42	
2014	30	50	
2015	34	50	262
2016	37	48	332
2017	42	48	373
2018	55	73	432

Il tasso di mortalità per Campilobatteriosi infine è estremamente basso: dal 1994 al 2015 risultano 2 decessi per questa patologia (dati non mostrati).

Discussione

La Campilobatteriosi è la maggior causa di gastroenteriti batterica nei paesi industrializzati e il trend sembra costantemente in crescita, anche se più lentamente rispetto agli anni precedenti.

Considerato che la malattia si trasmette prevalentemente attraverso il consumo di alimenti e acqua contaminati, e i serbatoi sono quasi sempre animali allevati, il controllo e la prevenzione di tale patologia impongono una stretta sorveglianza sugli alimenti riconosciuti come veicolo di *Campylobacter* (avicoli in particolare polli da carne, bovini, vegetali contaminati da acque non pulite e anche acque condottate).

Per l'implementazione dei protocolli di controllo però è necessario fare un'analisi del rischio accurata, che parte anche dal dato epidemiologico: quante persone contraggono la campilobatteriosi? I sistemi di sorveglianza umana ad oggi attivi in Italia non ci permettono di rispondere a questa domanda in modo esaustivo e quindi non possono fornire dati certi sull'entità del fenomeno a chi è deputato a disporre le misure di prevenzione e controllo.

4.2 Botulismo

La malattia in breve

- Il botulismo è una malattia potenzialmente mortale causata da una tossina ad attività neurotossica prodotta da alcuni microorganismi appartenenti al genere *Clostridium*.
- Questi microrganismi vivono nel suolo, in assenza di ossigeno, e producono spore che possono resistere all'ambiente esterno anche per un lungo periodo finché non incontrano condizioni adatte alla crescita del batterio stesso.
- La tossina botulinica viene distrutta alle alte temperature e, quindi, la sterilizzazione dei cibi in vasetto e in scatola, tramite bollitura per almeno 10 minuti, ne garantisce l'eliminazione.
- L'acidità e il contenuto in sale contribuiscono a controllare lo sviluppo del batterio riducendo quindi la possibilità della produzione delle tossine.

Descrizione della malattia

I clostridi produttori di tossine botuliniche sono microorganismi anaerobi che si trovano comunemente nella polvere, nel suolo, nei sedimenti, nell'acqua, nei vegetali e negli animali sotto forma di spore. Possono quindi venire facilmente a contatto con gli alimenti e contaminarli. Le spore rappresentano delle forme di resistenza del microorganismo e possono sopravvivere nell'alimento anche per lunghi periodi. Di per sé le spore non rappresentano un pericolo ma lo diventano qualora, in condizioni ambientali favorevoli, comincino a germinare e quindi a produrre la tossina. Nell'uomo sono riconosciute quattro forme di botulismo:

1. alimentare: dovuto all'ingestione di alimenti contenenti tossina preformata;
2. da ferita: dovuto alla produzione di neurotossina all'interno di ferite contaminate da clostridi produttori di neurotossine;
3. intestinale: sia infantile che dell'adulto, provocato dalla moltiplicazione nell'apparato gastroenterico dei batteri con conseguente produzione di neurotossine; Il botulismo infantile è una forma rara di botulismo. Finora sono stati descritti almeno 3.350 casi di botulismo infantile a livello mondiale. La malattia interessa i neonati di età compresa tra una settimana e l'anno di vita. Uno degli alimenti più incriminati per il possibile problema del botulismo infantile è il miele, in particolare quello artigianale non pastorizzato ecco perché il consumo di miele deve essere evitato fino al compimento del primo anno di età;
4. iatrogeno: molto raro ed associato alla somministrazione della tossina per uso cosmetico/ terapeutico.

Nell'uomo la forma alimentare è quella più comune: può colpire individui di tutte le età e non è trasmissibile da persona a persona. I sintomi solitamente si manifestano molto rapidamente, da poche ore a pochi giorni dall'ingestione della tossina (6 ore - 15 giorni). Tuttavia, mediamente, il periodo di comparsa dei sintomi è compreso tra le 12 e le 36 ore.

La maggior parte dei pazienti va incontro a guarigione dopo settimane o mesi di terapia di supporto. L'antitossina botulinica è disponibile presso il Ministero della Salute. A seconda della dose di tossina ingerita, le manifestazioni cliniche variano da una sintomatologia sfumata a casi molto severi che possono concludersi anche con un esito fatale (circa il 5%).

È spesso associato al consumo di conserve artigianali o casalinghe. I principali veicoli di tossina sono le verdure conservate in olio e in acqua, le conserve di pesce e la carne conservata.

Sono inoltre da considerarsi sempre potenzialmente contaminate, zuppe e minestrone non refrigerati in modo idoneo, le conserve alimentari "etniche", ed in ogni caso tutti i cibi conservati che non devono essere cotti e che hanno un basso grado di acidità (pH>4,6).

Epidemiologia in Toscana

Il botulismo si conferma una patologia a carattere sporadico, con due casi singoli e un focolaio nel periodo 2012-2016, ed un unico focolaio nel 2018 che ha coinvolto 2 persone. Il tasso di notifica della Toscana è allineato a quello italiano ed europeo. Gli alimenti coinvolti sono stati prevalentemente le conserve di tipo vegetale a produzione casalinga.

Numero di casi di notificati e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: CERRTA e ECDC

Area - Anno	Casi	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	2	0,05
Toscana 2017	2	0,05
Italia 2017	21	0,03
Europa EEA 2017	86	0,02

La prevalenza stimata è inferiore a 1 caso ogni 100.000 ab. mentre l'incidenza annuale nei paesi occidentali è 1 caso ogni 2.000.000 ab.

Nel nostro Paese la prevalenza di intossicazione è più alta che altrove, poiché abbiamo una radicata tradizione di conserve.

I dati del CeRRTA riportano circa 1-2 casi dal 2012 al 2018 ad eccezione del 2016 in cui sono stati segnalati 7 infezioni; non emerge una classe di età maggiormente colpita, nè una maggiore predisposizione ad acquisire la malattia da parte di un sesso piuttosto che l'altro. Il numero dei ricoverati per botulismo per anno mostra delle differenze con valori superiori ai dati CeRRTA (2012-2016) e inferiori. Nel 2017 e 2018 non sono stati registrati ricoveri per intossicazione botulinica ma sicuramente questi casi hanno avuto accesso ai Dipartimenti di Emergenza Urgenza.

Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2012-2018. Fonte: CERRTA e ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-

Anno	CeRRTA	Ricoverati
2012	1	6
2013	0	2
2014	2	2
2015	2	2
2016	7	10
2017	2	0
2018	2	0

In Toscana nel periodo compreso tra il 1994 ed il 2015 è stato registrato un unico decesso per botulino nel 2012.

Discussione

Lo scenario descritto suggerisce che gli sforzi maggiori devono essere rivolti alla sensibilizzazione dell'opinione pubblica nei confronti del rischio di botulismo di origine alimentare, in particolare per quanto riguarda gli alimenti realizzati e conservati in casa. Per questa ragione il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo ha recentemente emanato le "Linee guida per la corretta preparazione delle conserve alimentari in ambito domestico"¹.

¹ http://old.iss.it/binary/cnrb/cont/LineeGuidaConserve_light.pdf

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Le cinque chiavi dell'OMS per la sicurezza alimentare servono come base per programmi educativi per addestrare gli operatori del settore alimentare e educare i consumatori. Sono particolarmente importanti nel prevenire l'intossicazione alimentare.

Le epidemie di botulismo sono rare, ma sono emergenze di salute pubblica che richiedono un rapido riconoscimento per identificare la fonte della malattia, distinguere i tipi di epidemia (tra naturali, accidentali o potenzialmente intenzionali), prevenire ulteriori casi e amministrare efficacemente il trattamento ai pazienti affetti. Migliorare la formazione del personale medico di prima linea è strategico per garantire diagnosi rapide e, di conseguenza, interventi terapeutici la cui efficacia dipende in modo significativo dalla diagnosi precoce e dalla rapida somministrazione dell'antitossina botulinica.

4.3 Gastroenterite da e. coli enteroemorragico stec e complicanze

La malattia in breve

- Malattia a trasmissione fecale orale e/o alimentare, può comportare importanti e a volte letali epidemie legate al consumo di alimenti contaminati.
- Le persone di qualsiasi età possono essere infettate. I bambini molto piccoli e gli anziani hanno maggiori probabilità, di sviluppare malattie gravi come conseguenza dell'infezione, tra cui la sindrome emolitico-uremica (SEU), caratterizzata da insufficienza renale acuta che è una complicazione che si presenta nel 10% dei soggetti infetti di età inferiore ai 10 anni.
- Un buon livello di igiene è in grado di prevenire la diffusione di E. coli da una qualsiasi fonte di contaminazione alle zone di preparazione e consumo di alimenti.
- Preoccupante è la presenza di resistenze nei batteri gram-negativi come *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Queste due specie, responsabili di infezioni urinarie, sepsi e altre infezioni nosocomiali, mostrano un aumento nelle percentuali di resistenza alle cefalosporine di 3^a generazione, fluorochinoloni ed aminoglicosidi, resistenze che sono spesso combinate tra loro generando batteri multi-resistenti, causa di infezioni difficilmente trattabili.

Descrizione della malattia

La specie *Escherichia coli* appartiene alla famiglia delle Enterobacteriaceae e vive normalmente nell'intestino di persone e animali. La maggior parte di E. coli quindi sono innocui e in realtà sono una parte importante di un tratto intestinale umano sano.

Tuttavia, alcuni E. coli sono patogeni, il che significa che possono causare malattie, diarrea o malattie al di fuori del tratto intestinale. I più noti ed anche più virulenti sono gli stipti che producono una tossina chiamata verocitotossina Shiga (VTEC/STEC) di cui se ne identificano 6 sierotipi O157:H7 - O104:H4 - O145 - O26 - O111 - O123.

Il sierotipo più importante dal punto di vista clinico ed alimentare è l'*Escherichia coli* O157:H7 che porta spesso a diarrea emorragica ed è inoltre in grado di indurre la sindrome uremica emolitica (SEU), una sindrome caratterizzata da insufficienza renale acuta, anemia emolitica e trombocitopenia e che risulta più frequente nei bambini e negli anziani. L'*Escherichia coli* O157:H7 è una delle cause emergenti di malattie di origine alimentare.

La trasmissione avviene principalmente attraverso la via oro-fecale e nella maggioranza dei casi la malattia è associata al consumo di cibi crudi o poco cotti contaminati da terra e acqua o da verdure irrigate con acqua infetta. La contaminazione degli alimenti può avvenire inoltre per scarsa igiene e per contaminazione delle derrate alimentari con feci bovine. Nei ruminanti O157:H7 vive come commensale dell'intestino. I contatti diretti in famiglia tra conviventi e nelle comunità infantili rappresentano setting di esposizione altamente significativi. Si può inoltre contrarre l'infezione bevendo latte e succhi di frutta non pastorizzati, bevendo o nuotando in acque contaminate, mangiando semi germogliati o germogli di erba medica, lattuga o salame. Un buon livello di igiene è in grado di prevenire la diffusione di E. coli da una qualsiasi fonte di contaminazione, alle zone di preparazione e consumo di alimenti.

I dati che emergono dal Report congiunto EFSA-ECDC su "Trend e fonti di zoonosi, agenti zoonotici e focolai di origine alimentare nel 2017" mostrano come il numero di infezioni umane da *E. coli* STEC rispetto agli anni precedenti sia diminuito e come negli anni precedenti, il sierogruppo più comunemente riportato è stato l'O157, la cui frequenza va comunque calando, seguito dai sierogruppi O26, O104, O145, O123 e O111. I casi europei da E.coli STEC sono compresi negli anni dal 2012 al 2017 tra i 6000 e i 5000/anno con l'esclusione del 2011, anno in cui sono stati notificati oltre 9.000 casi dei quali 5.558 dalla Germania in cui si è verificato un grosso focolaio da consumo di germogli di fieno greco con 3.852 casi. 855 casi di SEU e 53 decessi. Lo stipte responsabile è stato identificato come sierotipo O:104H:4.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Epidemiologia in Toscana

La frequenza di patologie dovute a E.coli STEC è bassa nella nostra Regione e i valori delle tabelle sotto riportate ne sono l'esempio. I dati italiani trasmessi al sistema TESSY derivano dalla sorveglianza volontaria ENTERNET.

Numero di casi di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: CeRRTA e ECDC

Area - Anno	Casi	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	2	0,05
Toscana 2017	0	0,00
Italia 2017	94	0,15
Europa EEA 2017	6.342	1,72

In Toscana le infezioni da E.coli STEC vengono notificate come "diarree infettive non da salmonella" e quindi la voce specifica non può essere ricavata dai dati SIMI; i dati presentati sono riferibili alle segnalazioni giunte al Centro di Riferimento Regionale per le Tossinfezioni Alimentari CeRRTA (vedi appendice statistica Tabella A18).

Numero di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1997	0	0	0
1998	0	0	0
1999	0	0	0
2000	0	0	0
2001	1	1	2
2002	0	0	0
2003	0	0	0
2004	0	0	0
2005	0	0	0
2006	0	0	0
2007	0	0	0
2008	0	1	1
2009	1	1	2
2010	0	0	0
2011	0	0	0
2012	0	0	0
2013	0	1	1
2014	0	0	0
2015	0	0	0
2016	1	0	1
2017	2	1	3
2018	2	0	2

La Tabella seguente mostra come non esistano importanti discrepanze tra i casi ricoverati e le segnalazioni di questo agente al CeRRTA. L'incidenza di enteriti da E.coli è ampiamente sottostimata perché la sua ricerca nelle feci, anche di pazienti con diarrea ematica, che dovrebbe essere effettuata d'obbligo in questi casi, spesso non viene eseguita e la si fa solo su richiesta esplicita del medico. A seguito di ciò, sia i

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

casi ricoverati che le segnalazioni al CeRRTA sono presumibilmente riferibili a casi di Sindrome Emolitico Uremica come complicanza di infezioni enteriche da *Escherichia coli* VTEC.

Esiste un sistema nazionale di sorveglianza delle Sindromi Emolitico-uremiche su base volontaria e gestito dall'Istituto Superiore di Sanità a cui nel 2018 hanno aderito 17 ospedali italiani tra cui, unico ospedale toscano, l'Ospedale Meyer di Firenze. I dati del Registro Italiano SEU indicano che nel 2017 sono stati segnalati 75 casi di SEU dei quali l'85 % dovuto a *Escherichia coli* STEC.

Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2012-2018. Fonte: CeRRTA e ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO- e laboratori di microbiologia

Anno	CeRRTA	RICOVERATI
2012	1	0
2013	2	1
2014	0	0
2015	0	0
2016	5	1
2017	0	3
2018	2	2

Dal 1994 al 2015 non è stato segnalato alcun decesso per infezioni da *E. coli* STEC in Toscana.

Discussione

L'attenzione dell'Autorità di controllo negli ultimi anni si è incentrata sulla valutazione del rischio rappresentato dai *E. coli* STEC nei prodotti alimentari *Ready-to-Eat*; tra questi, germogli e semi germogliati, i formaggi, soprattutto quelli tradizionali prodotti a latte crudo ed il latte crudo stesso rappresentano una importante realtà di possibile contaminazione da parte di *E. coli* STEC.

L'importante episodio che ha coinvolto alcuni Stati Europei nel 2011, soprattutto la Germania, con un focolaio di *E. coli* O104:H4, il numero complessivo dei casi segnalati/notificati nell'UE e il loro tasso di notifica annuo che si aggira sempre intorno a 1.5 casi per 100.000 ab. ha portato la Commissione Europea ed all'emanazione di Regolamenti Comunitari specifici per le autorizzazioni e i controlli delle ditte produttrici di semi, semi germogliati e germogli.

Le infezioni da *Escherichia coli* oltre ad essere un importante problema di Sanità Pubblica legato a forme sporadiche, ma anche epidemiche, spesso letali con contaminazioni di alimenti *Ready-to-Eat*, trova un altro momento fondamentale di analisi e studio anche nell'ambito del monitoraggio e sorveglianza sulle antibiotico-resistenze.

4.4 Febbre tifoide

La malattia in breve

- La febbre tifoide o tifo addominale è una malattia infettiva sistemica a trasmissione oro-fecale provocata dal batterio *Salmonella Enterica* sierovariante Typhi. Non è una zoonosi in quanto l'uomo è l'unico serbatoio dell'agente patogeno.
- È diffusa in tutto il mondo, ma con incidenze maggiori in Asia, Africa e America latina. Particolarmente a rischio sono considerati i Paesi dell'Africa settentrionale, il Perù, l'Asia meridionale e tutti i paesi tropicali.
- In tutto il mondo, i casi di febbre tifoide si aggirano intorno ai 21 milioni l'anno, con circa 200.000 morti.
- È spesso legata a cattive condizioni igieniche e gestione non corretta della risorsa idrica.
- In Europa occidentale la maggior parte dei casi sono dovuti a contagi avvenuti all'estero mentre nei paesi dell'Europa dell'Est si osservano ancora casi autoctoni.

Descrizione della malattia

L'agente della febbre tifoide è *Salmonella Typhi*, batterio GRAM negativo, appartenente alla famiglia delle Enterobacteriaceae, molto resistente alle varie condizioni ambientali.

La via di trasmissione è fecale - orale. Una volta ingerito il microorganismo, se in carica elevata, supera la barriera della mucosa intestinale e penetra senza danni sino alla lamina propria, viene sequestrato nelle cellule mononucleate delle stazioni linfatiche regionali dove si moltiplica e attraverso il dotto toracico raggiunge fegato, milza e midollo osseo. A questa fase segue una batteriemia costante che comporta infezione di vari organi tra cui la cistifellea e il ritorno all'intestino. Il quadro clinico della malattia è caratterizzato, nelle forme non trattate, da quattro distinte fasi ciascuna della durata di una settimana; nella prima settimana si osserva bradicardia a fronte di febbre molto alta che raggiunge il plateau nella seconda settimana di malattia, periodo in cui si positivizza il test di Widal; durante il terzo settenario possono manifestarsi le complicanze più gravi a causa dell'infezione estesa a molti organi (stato tifoide), pertanto il quadro si complica con setticemia, perforazione dell'ileo distale, encefalite, polmonite, ascessi metastatici ecc. Attualmente il trattamento antibiotico e la terapia di supporto hanno modificato il quadro clinico, la mortalità e la morbilità.

Nella maggior parte dei casi la malattia è associata a viaggi in paesi dove la malattia è endemica. Nel 2016 su 765 casi di febbre tifoide e paratifoide segnalati al sistema Tessa per i quali era disponibile la provenienza, l'82,5% riferiva di aver contratto l'infezione all'estero, soprattutto in India e Pakistan.

La febbre tifoide se non trattata ha un tasso di mortalità del 10%. Il contagio può avvenire per via diretta attraverso le feci o più frequentemente tramite l'ingestione di cibi contaminati o manipolati da persone infette (frutti di mare consumati crudi, frutta, latte non pastorizzato) o tramite la contaminazione, attraverso gli scarichi fognari, dell'acqua usata per bere o lavare il cibo.

Le scarse condizioni igienico-sanitarie e ambientali oltre allo stato di portatore cronico quale esito della malattia (si osserva nel 2-5% dei casi e talvolta può durare anche per anni), rappresentano il principale fattore di morbilità nei paesi in via di sviluppo. La vaccinazione può prevenire la febbre tifoide ed è fortemente consigliata per quei viaggiatori in zone endemo-epidemiche, anche perché, soprattutto nel subcontinente indiano, i sierotipi di *Salmonella Typhi* sono resistenti a molteplici antibiotici. Tale resistenza si sta diffondendo e si sta manifestando anche in altre aree del mondo. Esistono tre tipi di vaccino costituiti da batteri uccisi o attenuati o con "antigene polisaccaridico Vi di *Salmonella Typhi*" che conferiscono una protezione pari all'80-90% ed una durata presumibile di 2-3 anni.

Epidemiologia in Toscana

Il numero dei casi notificati in Toscana dal SIMI rivela una stabilità degli eventi con lievi variazioni nel corso degli anni e la sporadicità dell'evento malattia. Al Centro di Riferimento Regionale per le Tossinfezioni Alimentari -CeRRTA- dal 2003 al 2018 sono stati segnalati 17 casi di febbre tifoide da *Salmonella Typhi*; per 14 di questi è disponibile il dato sul luogo della probabile esposizione: per 9 di questi Bangladesh, India (di cui 1 turista) e Pakistan e poi altri casi da Messico (turista), Perù, Tanzania (turista) e Senegal. Da ricordare il caso di una bambina, probabilmente contagiata durante un raduno di giovani in Friuli in cui si sono avuti alcuni casi di febbre tifoide, anche in cittadini stranieri, probabilmente a causa di una persona proveniente dall'India, già malato, che ha soggiornato alcuni giorni al raduno. Al CeRRTA negli stessi anni sono stati segnalati anche 10 casi di paratifo.

Il numero di casi di malattia in Toscana è stabile nell'ultimo biennio 2017-2018, con un tasso di notifica che si discosta solo lievemente da quello nazionale ed europeo.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	4	0,1
Toscana 2016	4	0,1
Italia 2016	123	0,2
Europa EEA 2016	1.161	0,3

L'analisi dei casi notificati negli ultimi 24 anni in Toscana indica una sporadicità delle infezioni, ed una costante diminuzione dei casi notificati negli ultimi 6 anni (vedi appendice statistica Tabella A19), in linea con il trend registrato in Italia. Non si nota una rilevante diversa distribuzione della malattia tra maschi e femmine.

Considerato l'esiguo numero dei casi di malattia, ha poco senso fornire statistiche e relativi commenti rispetto a età dei casi e territori in cui sono stati notificati mentre è più interessante dare una valutazione sulla stagionalità e sulla cittadinanza dei casi per una malattia che è fortemente endemica nei paesi in via di sviluppo.

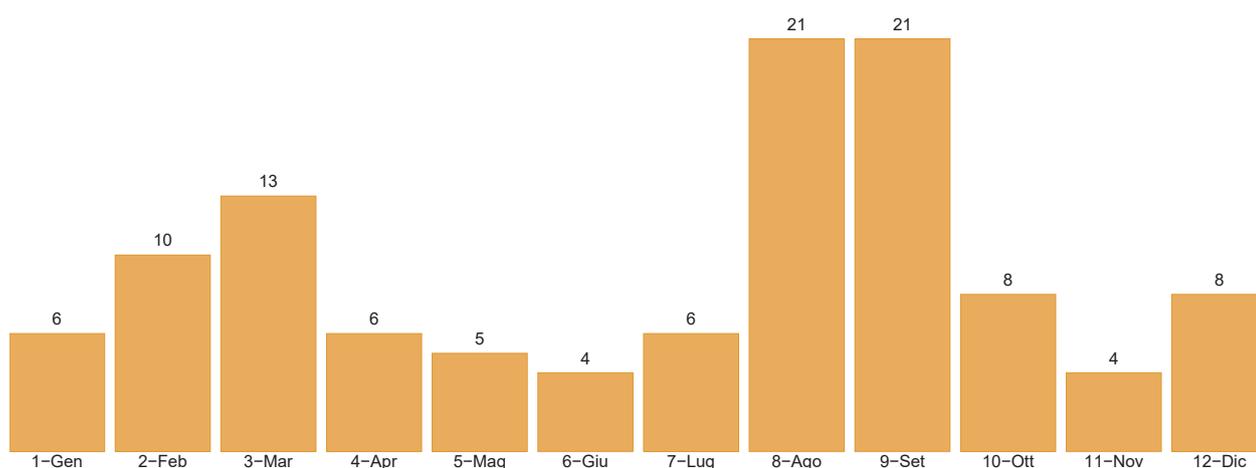
La distribuzione dei casi per mese di insorgenza dei sintomi sembra confermare il modello stagionale osservato nell'UE/EEA, in cui il maggior numero di casi si verifica a settembre e primavera; probabilmente come conseguenza di viaggi in periodi di vacanza o di rientro degli immigrati per una visita alle famiglie, con insorgenza della malattia dopo il ritorno, considerato che il periodo di incubazione può variare da 7 a 21 giorni con una media di 14 giorni ma può arrivare anche a 60 giorni dall'esposizione.

L'analisi del trend dei tassi per cittadinanza dei casi conferma che gli stranieri provenienti da paesi a forte pressione migratoria (PFPM) nel quadriennio 2014-2018 sono soggetti a maggior rischio di malattia a causa dell'impatto che possono avere i flussi migratori da paesi dove il tifo ha un'incidenza endemico-epidemic (Africa sub-sahariana - Asia Meridionale).

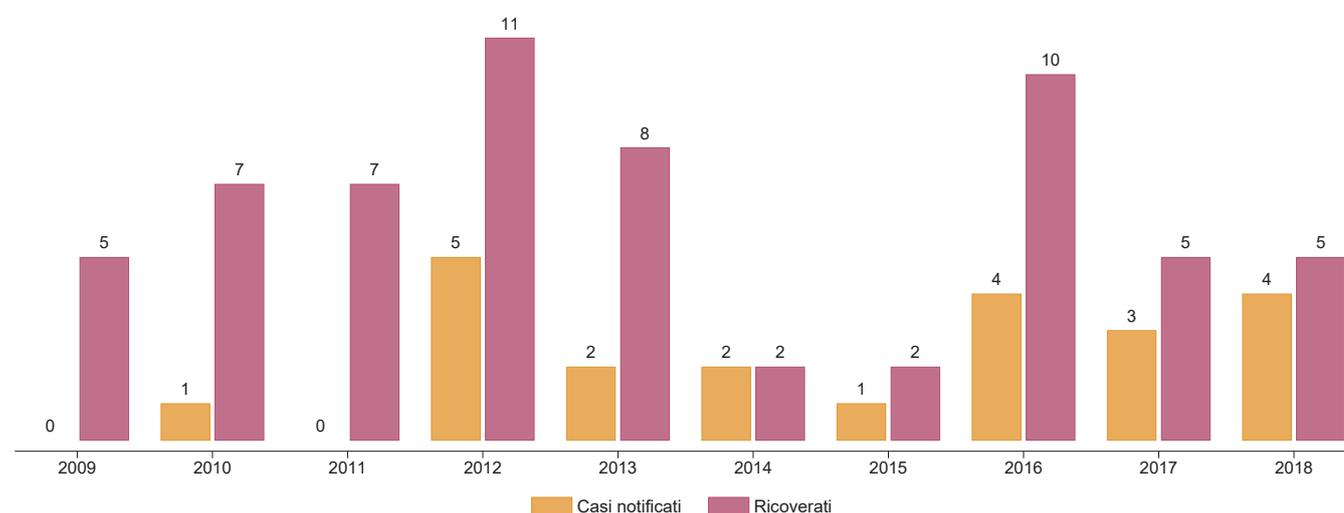
Il confronto tra il numero di ricoverati ed i casi notificati evidenzia ogni anno una generale sottonotifica.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Nel periodo compreso tra il 1994 ed il 2015 sono stati registrati due decessi per febbre tifoide in Toscana, uno nel 1995 e uno nel 1997.

Discussione

Sulla base degli ultimi rilievi epidemiologici nei 22 paesi EU/EEA la febbre tifoide e paratifoide sono malattie rare e la maggior parte dei casi di cui sono disponibili informazioni attendibili è associata a viaggi in paesi dove queste malattie hanno andamenti endemico-epidemico. Il periodo di incubazione della malattia determina l'insorgenza della malattia al rientro dal viaggio. È da rilevare la maggiore incidenza di casi in paesi ad elevato flusso migratorio dai paesi poveri. Questo trend è riscontrabile anche in Italia dove il tasso di incidenza della febbre tifoide è pari allo 0,2 per 100.000 abitanti contro lo 0,33% dei 22 Paesi EU/EEA.

Anche in Toscana la febbre tifoide si presenta prevalentemente con casi sporadici spesso in persone provenienti da paesi a forte pressione migratoria.

4.5 Giardiasi

La malattia in breve

- Giardia è l'agente più frequentemente segnalato tra le cinque malattie parassitarie trasmesse da alimenti e acqua sottoposte a sorveglianza obbligatoria nell'UE.
- La giardiasi non è, contrariamente a quanto si creda, legata esclusivamente a viaggi in paesi con caratteristiche igieniche scarse, ma è fortemente presente anche nei paesi industrializzati, USA compresi.
- La giardiasi è considerata una zoonosi: l'escrezione di *G. lamblia* è frequente nei piccoli ruminanti adulti con prevalenze nell'intero gregge dell'ordine anche del 100%.

Descrizione della malattia

La giardiasi è causata da *Giardia lamblia* (sinonimi *G. duodenalis*, *G. intestinalis*) protozoo unicellulare con stadio cistico infettivo e stadio di trofozoite vegetativo. Ha come habitat l'intestino umano e dei mammiferi. Le cisti, ma non i trofozoiti, possono sopravvivere e rimanere infettive fino a diversi mesi in ambienti freschi e umidi fra cui feci, suolo e acqua.

G. lamblia è stata sub-classificata, usando la tipizzazione molecolare, in otto assemblaggi genetici (designati A – H), ma solo in due di questi (A e B) è stato individuato un potere infettivo per l'uomo. *G. lamblia* infetta anche altri mammiferi e quindi ha un potenziale zoonotico.

La dose infettante è bassa (1-10 cisti). Il periodo di incubazione è di 1-2 settimane dall'esposizione e la malattia si manifesta con diarrea acquosa maleodorante, crampi addominali, distensione addominale, flatulenza, eruttazione, nausea intermittente, dolore epigastrico e a volte, lieve malessere e anoressia. Esiste un numero considerevole di portatori asintomatici, soprattutto bambini. Nei casi più gravi il malassorbimento dei grassi e degli zuccheri può portare a una significativa perdita di peso.

L'infezione umana si verifica più frequentemente per ingestione di acqua contaminata, di vegetali consumati crudi (sottoposti a contaminazione attraverso irrigazione con acqua infetta), per consumo di molluschi crudi coltivati in acque dolci o ambienti marini e costieri contaminati da scarichi di feci e liquami. Anche l'utilizzo di acqua per scopo ricreazionale (piscine, parchi acquatici, etc.) è stato correlato ad episodi di Giardiasi, fenomeno dovuto alla parziale resistenza alla clorazione del protozoo (fino a 45' nella forma cistica). È possibile anche una trasmissione da persona a persona, tramite ad esempio la via sessuale o cattive pratiche igieniche domestiche.

In Europa i dati sulla Giardiasi vengono raccolti nell'ambito del sistema Tessy (European Surveillance System) da 24 stati membri. Italia, Francia, Austria, Danimarca, Grecia, Liechtenstein e Olanda non forniscono dati sulla malattia.

Dal 2007 il trend europeo non mostra grandi cambiamenti ed è stabile sui 18.000-19.000 casi l'anno. Nel 2017 *Giardia* è stata responsabile di 12 dei 13 focolai causati da "altri parassiti" che sono stati notificati da cinque Stati membri ed uno di questi focolai è stato da consumo di acqua contaminata (la voce "altri parassiti" è prevista da *EU Summary Report on Zoonoses, Zoonotic agents and food-borne outbreaks 2017* e comprende *Trichinella*, *Cryptosporidium* e altri parassiti trasmessi da alimenti e acqua).

In Italia non esiste una sorveglianza obbligatoria per i protozoi quali *Giardia* e *Cryptosporidium*: nonostante una parte di questi confluisca nelle notifiche per "diarrea infettiva non da *Salmonella*", non essendo prevista l'indicazione dell'agente, nel nostro Paese le gastroenteriti riconducibili a *Giardia* non possono essere quantificate.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana la sorveglianza sulle patologie dovute a protozoi a trasmissione alimentare come *Giardia* e *Cryptosporidium* è demandata al Centro di Riferimento Regionale sulle Tossinfezioni Alimentari -CeRRTA-.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

La sorveglianza è passiva ed è basata sulle notifiche mediche che vengono trasmesse ai Dipartimenti di Prevenzione e successivamente trasmesse al CeRRTA. I casi toscani sono quasi tutti sporadici: sono stati registrati due focolai, uno dei quali nel 2012 che ha coinvolto tre persone appartenenti ad una comunità residente in una zona rurale della ex ASL 9 di Grosseto; il protozoo è stato rinvenuto nell'acqua della sorgente utilizzata dalla comunità anche per uso potabile.

I tassi di notifica dei casi di malattia in Toscana sono sensibilmente inferiori a quelli europei; questa discrepanza appare tuttavia poco realistica e può essere giustificata sia a causa della non obbligatorietà della notifica nel nostro Paese che dal fatto che raramente viene richiesta la ricerca di *Giardia* nelle feci di pazienti con gastroenterite.

Numero di casi di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: CERRTA e ECDC

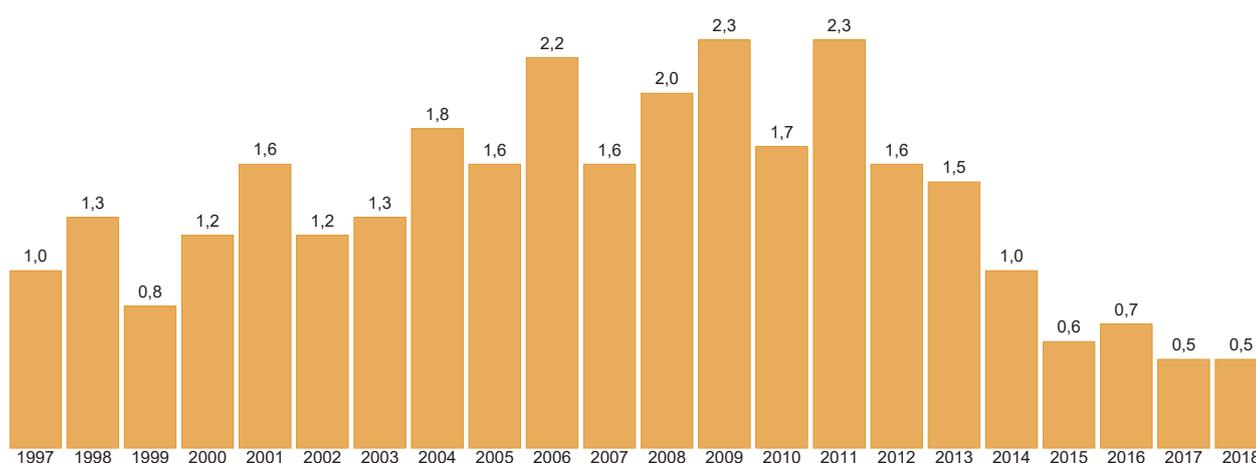
Area - Anno	Casi	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	5	0,13
Toscana 2017	8	0,21
Italia 2017	n.d.	n.d.
Europa EEA 2017	19.437	5,49

Il trend dei casi di malattia dal 2010 al 2018 è stabile con valori ogni anno compresi tra 2 e 11 (v. Appendice statistica, Tabella A20).

Nel 2018 il tasso dei ricoverati per la malattia in Toscana è lo 0,5 per 100.000 ab., valore decisamente più in linea con i tassi di notifica europei, evidenza che rafforza l'ipotesi che nel nostro territorio la presenza di *Giardia* sia superiore a quanto emerge dalla notifica.

L'analisi dei tassi di ricovero mostra un andamento in diminuzione, tuttavia le informazioni disponibili non permettono di comprendere se, e quanto, questo risultato sia imputabile ad una reale diminuzione della presenza del protozoo sul territorio oppure ad una sua mancata ricerca nelle feci dei ricoverati.

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



La Tabella seguente mette ancora di più in evidenza la differenza tra il numero delle segnalazioni al Centro di Riferimento e il numero dei ricoverati, differenza che è tanto più significativa se si ipotizza, come dovuto, che non tutte le persone con giardiasi abbiano necessità di ricovero ospedaliero, essendo questa una patologia che può tranquillamente essere curata dal medico di famiglia con opportuni trattamenti farmacologici.

Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2010-2018. Fonte: CERRTA e ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO

Anno	CeRRTA	Ricoverati
2010	4	63
2011	7	86
2012	11	57
2013	3	55
2014	4	39
2015	2	23
2016	7	28
2017	8	18
2018	5	18

Discussione

La presenza di casi di giardiasi in Italia è ampiamente sottostimata, sia a causa della non obbligatorietà della notifica che per l'esiguo numero di richieste inviate ai laboratori per la ricerca del protozoo nelle feci dei malati. Tale sottostima può rappresentare un problema di salute pubblica a causa del verificarsi di fenomeni di resistenza ai farmaci visto il suo potenziale di provocare epidemie e diffondersi in conseguenza dei cambiamenti climatici. L'aumento della frequenza e intensità delle piogge e/o alluvioni può infatti causare una maggiore concentrazione di organismi patogeni nelle acque (straripamento degli impianti di trattamento, trasporto di deiezioni animali ed umane con le acque di deflusso superficiale, mobilizzazione di sedimenti contaminati). Infine anche l'aumento di temperatura può influenzare la diffusione di organismi patogeni trasmessi dall'acqua, per esempio come conseguenza della riduzione del numero di giorni di basse temperature in grado di determinare l'inattivazione di cisti di protozoi patogeni tra cui *Giardia lamblia*.

4.6 Listeriosi

La malattia in breve

- La listeriosi è una grave infezione prevalentemente causata dal consumo di alimenti contaminati dal batterio *Listeria monocytogenes*. È una zoonosi in quanto il serbatoio è animale ed identificato nei ruminanti.
- Esiste anche una trasmissione interumana da madre infetta al feto che può avere tra i suoi esiti: aborti, natimortalità e parti prematuri.
- Si stima che nel mondo 1.600 persone soffrano di listeriosi ogni anno e circa 260 muoiono.
- La listeriosi è caratterizzata da due forme cliniche prevalenti: A) listeriosi gastroenterite acuta, caratterizzata da febbre, dolori addominali, diarrea che si manifesta nel giro di poche ore (12-48) dall'ingestione (ed è autolimitante nei soggetti sani); B) listeriosi invasiva o sistemica, caratterizzata da tempi di incubazione particolarmente lunghi (fino a 70 gg) e manifestazioni gravi quali encefalite, meningite e sepsi, forme che possono essere fatali.
- Nei Paesi occidentali la malattia sta divenendo un importante problema di Sanità Pubblica, richiedendo un forte impegno degli operatori nella prevenzione e sorveglianza su tutta la filiera alimentare.

Descrizione della malattia

Il genere *Listeria* appartiene all'ordine Bacillales, che include anche i generi *Bacillus* e *Staphylococcus*, e classificata nella famiglia delle Listeriaceae, batteri GRAM positivi composta da dieci specie. Una di queste, la *Listeria monocytogenes*, causa la listeriosi, una malattia che colpisce l'uomo e gli animali. La *Listeria* è ubiquitaria si ritrova nel terreno, nelle piante e nelle acque. Anche gli animali, tra cui bovini, ovini e caprini, possono essere portatori del batterio. Il consumo di cibo o mangime contaminato è la principale via di trasmissione per l'uomo e gli animali. Le infezioni raramente possono verificarsi anche attraverso il contatto con animali o persone infetti. La cottura a temperature superiori a 65 °C uccide la *Listeria* che tuttavia può essere presente in diversi alimenti pronti e non da sottoporre a cotture (*Ready-to-Eat*). A differenza di molti altri batteri di origine alimentare, tollera ampi intervalli di pH, alta concentrazione di sale e basse temperature (tra +2 °C e 42 °C). Resiste al congelamento e persiste nella condensa delle celle frigo. È recente un'epidemia di listeriosi in verdure surgelate (prevalentemente a base di mais) provenienti da uno stabilimento Ungherese che ha colpito 47 persone con 9 decessi in vari Paesi europei. Considerata la resistenza di questo batterio, insieme agli elevati tassi di mortalità nell'uomo, la manipolazione sicura degli alimenti riveste un'importanza fondamentale per tutelare la salute pubblica. Negli animali domestici, come ovini e caprini, la listeriosi può causare sintomi (encefalite, aborto o mastite) o essere asintomatica con animali portatori sani del batterio. *Listeria monocytogenes* può essere presente in molti alimenti, tra questi: pesce affumicato, carne, formaggi (in particolare formaggi a pasta molle) e ortaggi crudi. La notifica di listeriosi è obbligatoria in Italia (DM 15/12/1990) ed è segnalata dal medico entro 48 ore nella classe II del SIMI; dal 2010 inoltre la listeriosi fa parte del sistema Enter-Net Italia, incorporato nella nuova rete di sorveglianza *The European Surveillance System (TESSy)* coordinata dall'ECDC a cui affluiscono i dati SIMI.

Epidemiologia in Toscana

Nel 2018 i casi notificati di listeriosi in Toscana sono stati 13, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,3 per 100.000 ab. L'incidenza della malattia nella nostra Regione è in linea con quella italiana ed europea. È importante rimarcare che la notifica di listeriosi, in Toscana come nel resto d'Italia, è soggetta ad un gap informativo in quanto, non essendo la ricerca di *Listeria* nella feci effettuata in maniera routinaria (ed in alcuni casi non eseguita anche su richiesta specifica) i casi di listeriosi notificati al SIMI sono presumibilmente riferibili alle sole forme invasive di listeriosi (sepsi e meningite).

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

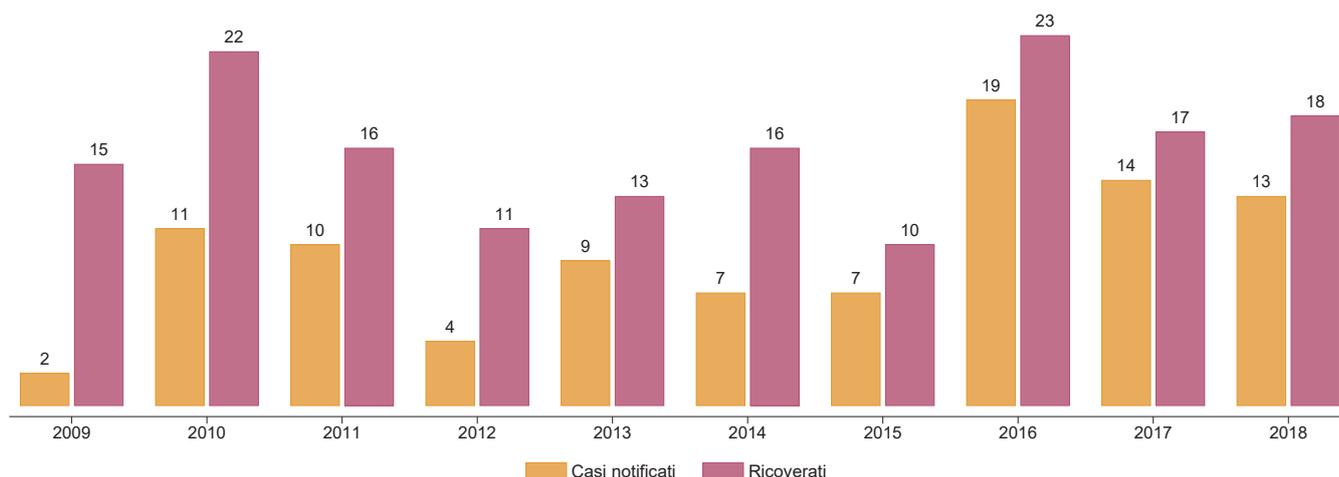
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	13	0,3
Toscana 2017	14	0,4
Italia 2017	164	0,3
Europa EEA 2017	2.502	0,5

L'analisi per genere ed età (dati non mostrati) conferma che le informazioni sui casi notificati di listeriosi si riferiscono esclusivamente alla forma invasiva (che è l'unica forma di listeriosi di cui abbiamo notizia) soprattutto in soggetti fragili come gli anziani oltre i 65 anni, fascia di età in cui i maschi sembrano più suscettibili. La classe di età 0 si riferisce ai neonati che hanno contratto la listeriosi per trasmissione materno-fetale.

Il rischio di contrarre la patologia è maggiore e in aumento tra le minoranze etniche, rispetto ai cittadini italiani, a causa delle differenti abitudini alimentari tra le diverse etnie residenti, a cui si aggiunge la maggior prevalenza di situazioni di deprivazione socio economica e una minore possibilità di accedere ai servizi sanitari tra i nuclei di immigrazione.

Il confronto per anno del numero di casi notificati e ricoverati per listeriosi, rivela l'esistenza di una sottonotifica per questa malattia nella sua forma invasiva (che è pressoché l'unica che richiede il ricovero ospedaliero) anche se le differenze tra casi segnalati e ricoveri non sono così eclatanti come per altre malattie notificabili.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Discussione

Nella UE le infezioni da *L. monocytogenes* sono oggetto di sorveglianza in sanità pubblica nell'ambito del programma *Foodborne and Waterborne Diseases* (FWD) dell'European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC) attraverso il sistema di sorveglianza europeo *TESSy case-based* (sorveglianza dei casi clinici di malattia) e *TESSy isolate-based* (sorveglianza molecolare sugli isolati di *L. monocytogenes*) in conformità alla definizione di caso per la listeriosi che permette di confrontare i dati provenienti dai cluster identificati dai singoli soggetti coinvolti in epidemie, facilitando l'identificazione di possibili fonti di contaminazione.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Per prevenire la listeriosi, è importante seguire buone pratiche di fabbricazione e di igiene ed un efficace controllo della temperatura lungo tutta la catena di produzione, distribuzione e conservazione degli alimenti, anche in ambiente domestico.

A casa, si consiglia ai consumatori di tenere bassa la temperatura del frigorifero, al fine di limitare la potenziale crescita di batteri, come *Listeria*, qualora fossero presenti negli alimenti pronti. Le organizzazioni internazionali, come l'OMS, consigliano di refrigerare gli alimenti a una temperatura inferiore a 5 C.

Le abitudini alimentari della popolazione residente nei paesi industrializzati sono mutate in modo considerevole, con un numero sempre più elevato di pasti procapite consumati fuori casa. Per quanto esistano enti preposti al controllo della sicurezza alimentare in ambito ristorativo, l'attenzione e l'educazione degli esercenti e dei consumatori non devono venire meno: i sistemi di controllo devono andare di pari passo con l'educazione di coloro che lavorano nel campo alimentare sia a livello della produzione sia a livello della distribuzione.

A livello ambientale la listeriosi animale può essere ridotta eliminando i fattori di rischio conosciuti come il sovraffollamento eccessivo negli allevamenti e monitorando la qualità degli insilati.

4.7 Salmonellosi

La malattia in breve

- La salmonellosi è la seconda infezione gastrointestinale più comunemente segnalata e una causa importante di focolai di origine alimentare in Unione Europea.
- I tassi di notifica per la salmonellosi si sono stabilizzati negli ultimi cinque anni dopo un lungo periodo in cui si è osservato un calo significativo dell'incidenza, presumibilmente dovuto alle politiche europee per ridurre la prevalenza di salmonella negli allevamenti di galline ovaiole.
- Nel 2016 si è avuto un grosso focolaio europeo da *Salmonella* Enteritidis dovuto a uova provenienti da vari allevamenti polacchi in cui si è registrata una presenza massiva di salmonella.
- Secondo il CDC di Atlanta il 90% dei casi di salmonella è acquisito attraverso il consumo di alimenti contaminati, in particolare uova e carne.

Descrizione della malattia

Con il termine "salmonellosi" si intendono comunemente le infezioni umane dovute alle cosiddette "salmonelle minori o non tifoidee" (come *S. Typhimurium* e *S. Enteritidis*), responsabili di forme cliniche a prevalente manifestazione gastroenterica spesso autolimitanti. *Salmonella* è un batterio GRAM negativo, aerobio, asporigeno appartenente alla famiglia delle Enterobatteriacee e prevede due specie principali e oltre 2.400 sierotipi differenziati in base al corredo genetico (antigene somatico O, antigeni flagellari H1, H2 e l'antigene di superficie Vi). *Salmonella* possiede una buona resistenza nell'ambiente, sulla pelle e su altri substrati e negli alimenti surgelati; può costituire biofilm molto resistente ai comuni disinfettanti. Alcuni sierotipi possono sopravvivere per mesi e anni in alimenti a basso contenuto di aW (spezie cioccolato, gelatina, burro di arachidi). L'infezione si trasmette all'uomo per via oro-fecale con un periodo di incubazione tra le 6 e 72 ore, più comunemente 12-36 ore. I sintomi sono prevalentemente a carico dell'apparato gastro-intestinale e autolimitanti (dolori addominali, nausea, vomito, diarrea e febbre), ma talvolta, in soggetti fragili, la malattia può assumere connotati più gravi con batteriemia e/o infezioni focali a carico per esempio di ossa e meningi che richiedono il ricovero ospedaliero. Le informazioni relative ai sierotipi derivanti dalla sorveglianza ENTERNET mostrano come nel nostro Paese, a differenza della maggioranza degli stati europei, il sierotipo prevalentemente isolato dalle infezioni umane è *S. Typhimurium* variante monofasica (36,4% di tutti i sierotipi) seguito da *S. Enteritidis* (18,6%), che nel 2016 è aumentata rispetto al 2015 e da *S. Typhimurium* (10,7%).

Le infezioni da *Salmonella* sono considerate zoonosi, possono verificarsi nell'uomo e negli animali domestici, da cortile e selvatici, compresi i rettili domestici (iguane e tartarughe d'acqua). I principali serbatoi dell'infezione sono rappresentati dagli animali, loro derivati e l'ambiente (acque non potabili). Gli alimenti il cui consumo è più frequentemente correlato alla salmonellosi sono uova (consumate crude o poco cotte) e suoi derivati, latte crudo e suoi derivati (compreso il latte in polvere), carne, salse e condimenti per insalate, preparati per dolci, creme gelato artigianale e commerciale, frutta e verdura (angurie, pomodori, germogli di semi, meloni, insalata, sidro e succo d'arancia non pastorizzati), contaminate durante il taglio.

Nel momento in cui viene scritto questo documento è in atto in Europa un focolaio epidemico plurinazionale di *Salmonella* Poona con 32 casi confermati di bambini piccoli in Francia, Belgio e Lussemburgo; in base alle valutazioni effettuate, sembra derivare dal consumo di alimenti per lattanti a base di riso.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana la malattia mostra un andamento delle infezioni prevalentemente decrescente, passando da 1.650 casi nel 1994 a 184 casi (corrispondenti ad un tasso grezzo di 4,9 per 100.000ab.) nel 2018.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

I tassi di notifica registrati nel 2017 in Italia e Toscana sono sovrapponibili mentre quelli europei risultano decisamente maggiori; nello specifico i paesi europei in cui il numero di infezioni è maggiore sono la Germania (14.051 casi), il Regno Unito (10.108 casi) e la Repubblica ceca (11.473 casi) tuttavia mentre nei primi due, rapportando i casi di malattia alla popolazione, i tassi risultano in linea con la media europea, il tasso della Repubblica Ceca è decisamente più elevato (108,5 casi per 100.000 ab.) così come quello registrato dalla Slovacchia (106,5 casi per 100.000 ab.).

Questi tassi rispecchiano solo in parte le differenze epidemiologiche tra i vari paesi ma rappresentano comunque un importante segnale dell'efficacia dei sistemi di sorveglianza.

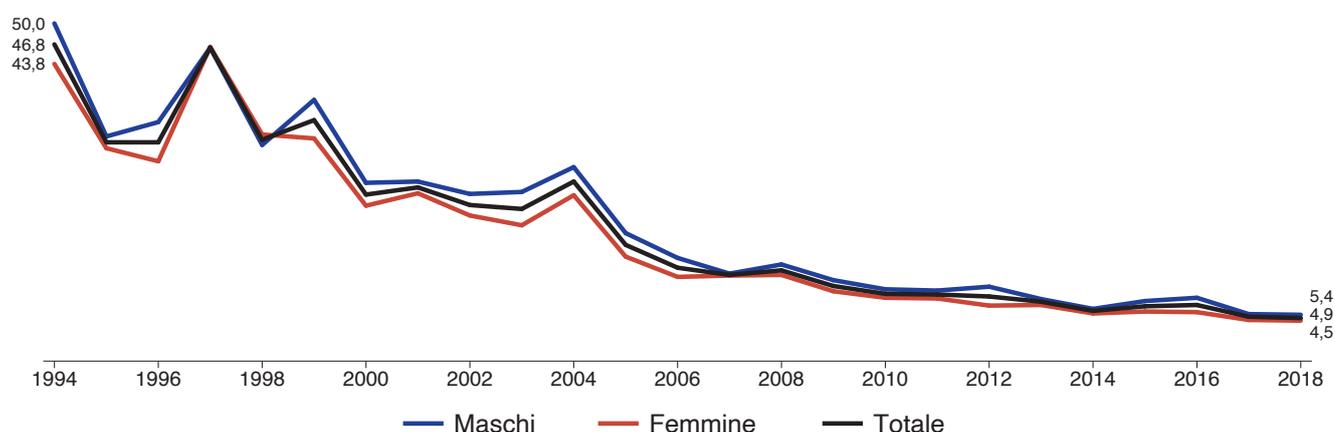
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	184	4,9	-3,2
Toscana 2017	190	5,1	-26,1
Italia 2017	3.347	5,5	-19,0
Europa EEA 2017	92.646	19,6	-2,8

Il numero dei casi notificati come anticipato mostra una riduzione dei casi con un notevole scarto negli ultimi 10 anni ed in particolare dal 1999 al 2018 il numero di casi di salmonellosi in Toscana si è ridotto dell'85,2% (vedi appendice statistica, Tabella A22).

Il trend dei tassi in Toscana mostra un andamento in linea con quello registrato nel resto dell'UE.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



La fascia di età 0-4 anni (tasso di notifica 53,8 casi per 100.000 ab.) e 5-14 anni (tasso di notifica 32,6 casi per 100.000 ab.) sono le più colpite, con un sensibile calo per le fasce successive ed un aumento nella fascia di età degli ultrasessantacinquenni, che comunque non raggiunge i livelli delle età più giovani. Queste evidenze si spiegano con la maggiore suscettibilità dei bambini piccoli all'infezione a causa dell'incompleta maturazione del sistema immunitario; è inoltre verosimile ritenere che il più frequente ricorso alle cure mediche dei bambini piccoli può caratterizzare un maggior numero di diagnosi di salmonellosi. Non sembra evidente una maggior frequenza della malattia in uno dei due sessi.

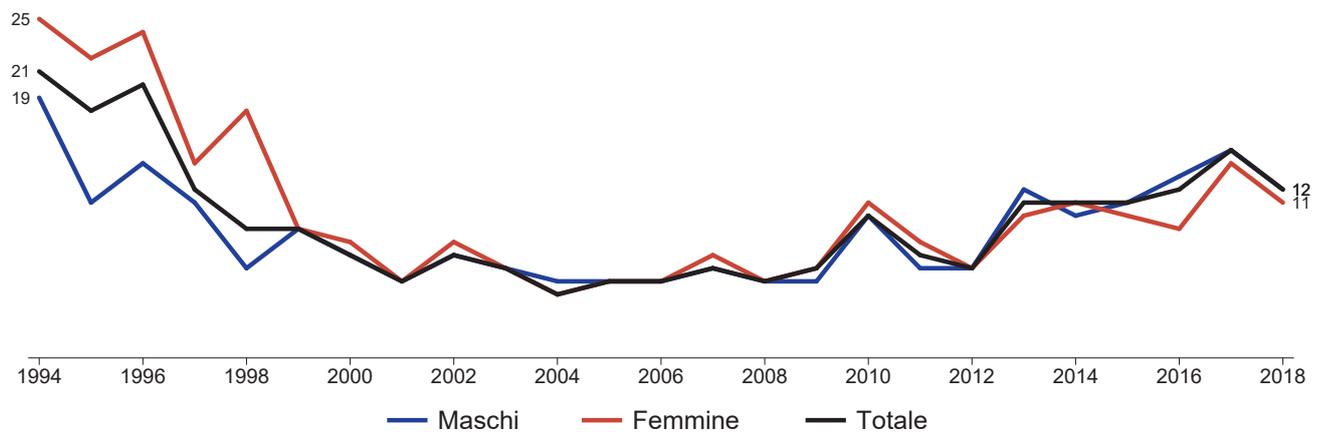
L'età mediana dei pazienti malati è calata sensibilmente nel tempo: dai 24 anni nel 1994 sino ad arrivare ai 12 anni nel 2018 sia per il genere maschile che per quello femminile.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su SIMI

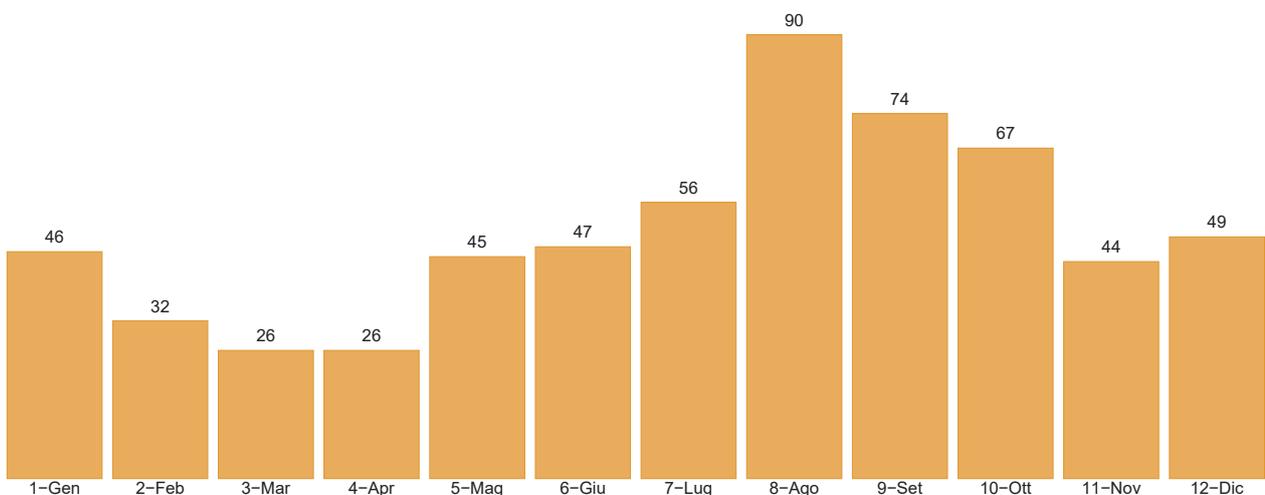
Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	4	10	14	29,8	79,4	53,8
1-4	18	19	37	30,7	34,5	32,6
5-14	29	17	46	17,1	10,7	14
15-24	9	3	12	5,3	1,9	3,7
25-44	4	7	11	0,9	1,6	1,2
45-64	9	10	19	1,7	1,7	1,7
65+	24	21	45	5,9	3,9	4,8

Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



L'infezione da salmonella in Toscana, come in Italia, ha una incidenza stagionale con un picco durante l'estate che si prolunga nei primi mesi autunnali. Giocano un ruolo nell'insorgenza della malattia anche i fattori ambientali tra cui la temperatura e il grado di umidità, oltre al sovraffollamento e all'inquinamento chimico.

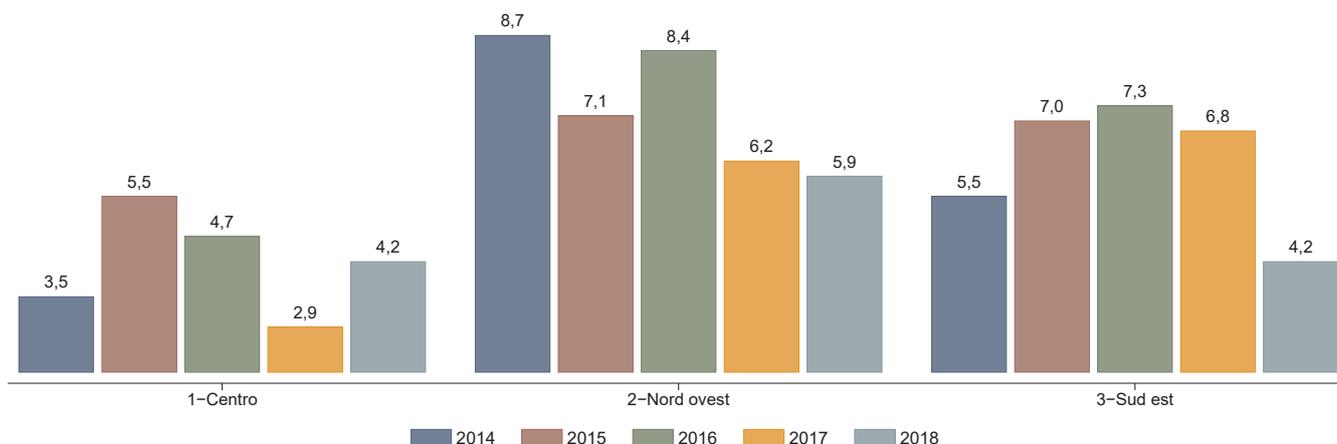
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



L'ASL Toscana Nord-Ovest, in tutti gli anni compresi tra il 2014 ed il 2018 (ad eccezione del 2017), risulta quella con il maggior tasso di notifica di salmonella, nel 2018 il 5,9 per 100.000 ab., evidenza che non necessariamente denota una maggiore circolazione dell'agente in questo territorio ma che potrebbe invece essere il segnale di una maggiore sensibilità a notificare questa malattia da parte dei medici.

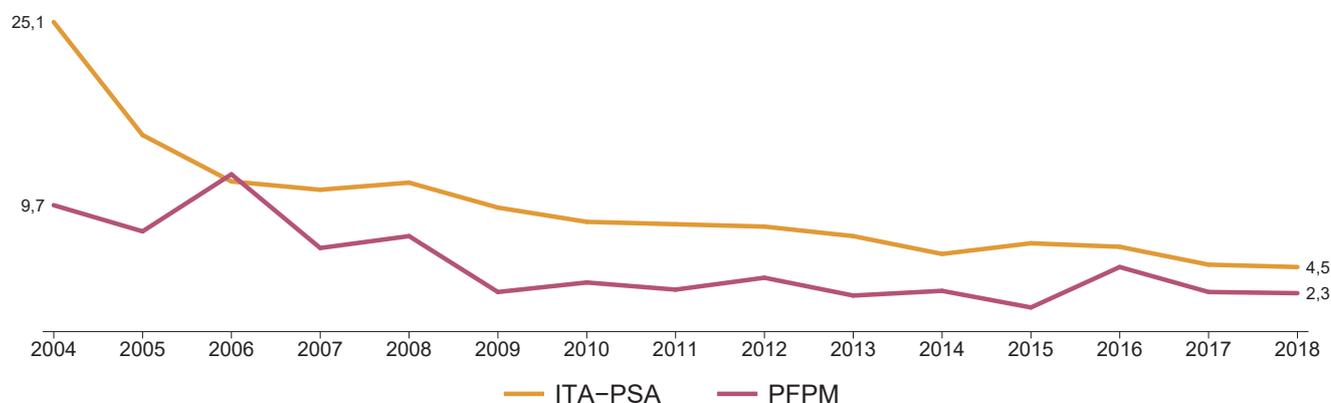
4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018.
Fonte: ARS su SIMI



L'analisi per cittadinanza indica che l'incidenza della malattia è maggiore tra gli italiani (e stranieri provenienti da Paesi a Sviluppo Avanzato) piuttosto che tra gli stranieri (provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria), a dimostrazione di come la salmonellosi non è un'infezione associata, come invece succede per altre malattie infettive, alla pressione migratoria.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



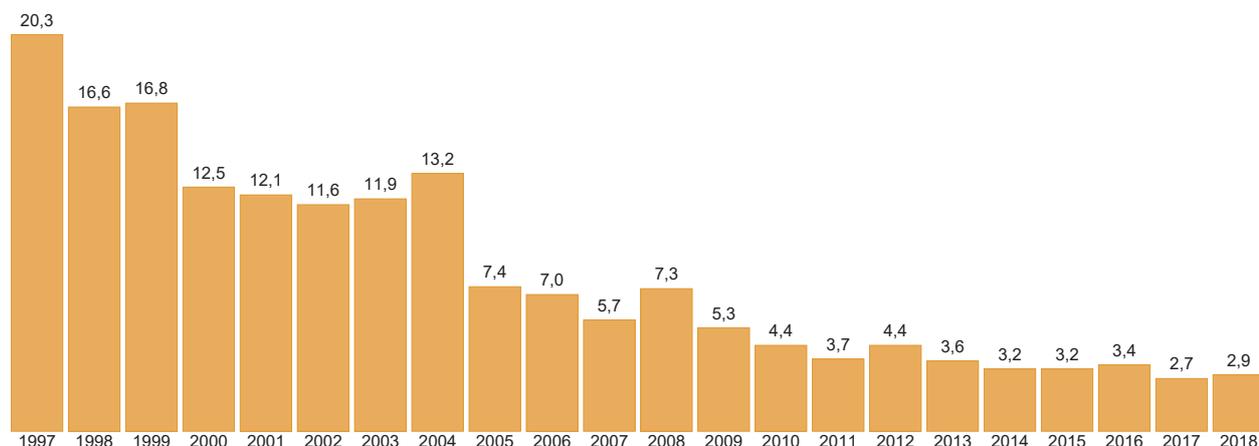
I tassi dei ricoverati per salmonellosi confermano il trend in diminuzione osservato per le notifiche, rivelando inoltre che i ricoverati sono in numero sempre inferiori al 50% rispetto ai casi notificati. È opportuno tenere presente che la malattia nei soggetti sani e immunocompetenti è autolimitante, mentre nella maggior parte dei casi necessitano di ricovero i bambini colpiti nei primi anni di vita (0-4 anni) ed i soggetti con patologie che minano il sistema immunitario.

Il confronto tra i dati trasmessi al sistema di sorveglianza ufficiale SIMI, i dati sui ricoveri ospedalieri e i dati forniti dai laboratori di microbiologia degli ospedali toscani mettono in evidenza l'entità della sottonotifica che nel caso di salmonella sembra essere particolarmente importante.

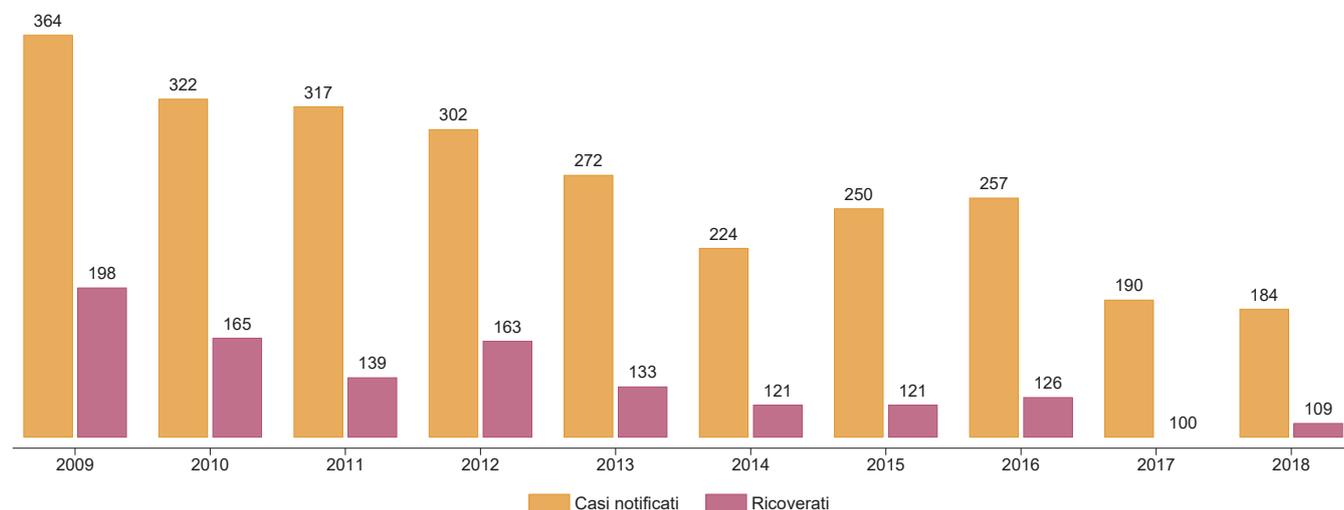
Nel 2018 i casi notificati sono stati inferiori del -52,8% rispetto agli isolati in laboratori; questa differenza non può solo essere imputata ai portatori sani di salmonella, la cui presenza comunque è messa in evidenza solo per fini di Sanità Pubblica. Plausibile invece la differenza tra i casi notificati ed i casi ricoverati che è dovuta alla bassa virulenza di salmonella.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su SIMI, Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO- e Laboratori di microbiologia

Anno	SIMI	Ricoverati	Laboratori
2006	457	255	
2007	420	209	
2008	450	268	
2009	364	198	
2010	322	165	
2011	317	139	
2012	302	163	
2013	272	133	
2014	224	121	
2015	250	121	338*
2016	257	126	337*
2017	190	100	341
2018	184	109	390

*Esclusi gli isolamenti dell'Ospedale di Lucca

Dal 1994 al 2015 sono morte in Toscana circa 30 persone per salmonellosi; da notare la riduzione dei decessi a partire dal 2009, coincidente con quella delle notifiche (2 decessi nel 2009, 1 decesso nel 2013,

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

nessuno negli altri anni). Il viraggio da una semplice enterite ad una forma sistemica più grave è dovuto alla resistenza della Salmonella, al killing fagocitario dell'immunità aspecifica, da fattori intrinseci del microrganismo e dalle capacità difensive dell'ospite; tali capacità sono poco efficienti nel neonato e nei pazienti immunodepressi con malattie gravi intercorrenti che possono contribuire al peggioramento delle condizioni cliniche e della prognosi.

Discussione

La salmonella non tifoidea rimane il secondo agente batterico responsabile di gastroenterite in Europa, seconda solo a Campylobacter. Il numero di persone con salmonellosi non tifoidea, dopo un costante calo, rimane stabile in Europa, in Italia ed anche in Toscana, anzi, in alcuni paesi europei, si osserva un'inversione di tendenza.

Salmonella e il suo genoma sono ampiamente studiati ed è per questo che molti focolai internazionali sono stati messi in evidenza tramite la tipizzazione genomica in laboratorio piuttosto che attraverso le notifiche mediche, il che ribadisce l'importanza dell'epidemiologia molecolare.

Nel mondo si stima che il 50% delle epidemie di salmonellosi sia dovuto a uova contaminate, mentre la carne bovina e suina (consumata cruda o poco cotta) e i derivati del latte possono provocare, rispettivamente, il 15% e il 5% dei casi. In Toscana la maggior parte dei casi di salmonella fino al 2010 sono stati legati al consumo di uova crude (in particolare tiramisù) per poi passare, come alimento più frequentemente correlato, alla salsiccia di suino consumata cruda.

Salmonella è sensibile al calore per cui la cottura è indispensabile per controllare il pericolo salmonella ma nella nostra regione si sono osservati episodi epidemici spesso legati ad una contaminazione ambientale post cottura, soprattutto in ambiente domestico, su alimenti cotti e pronti per il consumo.

4.8 Shigellosi

La malattia in breve

- Secondo le stime dell'OMS nel 2010 nel mondo si sono verificati circa 180 milioni di casi di infezione da Shigella con la massima incidenza nel sud est asiatico. La Shigellosi è la seconda causa di decessi per diarrea nel mondo.
- Nei paesi industrializzati è spesso associata a viaggi in paesi endemici e i casi autoctoni sono rari e spesso dovuti a contaminazione di falde acquifere.
- La shigellosi è una malattia relativamente rara in Unione Europea ma rimane preoccupante in alcuni Paesi e per alcuni gruppi di popolazione (bambini di età inferiore ai cinque anni e adulti maschi di età compresa tra i 24 e i 64 anni).
- I batteri appartenenti al genere Shigella provocano una malattia che può presentarsi con quadri clinici di gravità variabile. Nei casi non trattati la letalità può arrivare al 10-20%.

Descrizione della malattia

Shigella appartiene alla famiglia delle enterobatteriacee, è un batterio GRAM negativo, anaerobio facoltativo, immobile. Le specie si classificano in 4 sierogruppi e 45 sierotipi. Di esse, *S. dysenteriae* è responsabile della forma più grave di dissenteria bacillare perché in grado di produrre la tossina Shiga. Shigella è caratterizzata dalla spiccata invasività nei confronti dell'epitelio dell'intestino tenue e del colon ma è in grado, secondo la specie, di causare una gamma di forme cliniche, dalla lieve diarrea acquosa alla dissenteria grave, caratterizzata da emissione di feci emorragiche e purulente, crampi addominali, tenesmo, febbre. Il periodo di incubazione può essere variabile, in media 1-2 giorni (12 ore - 6giorni). La dose minima infettante è piuttosto bassa 10-100 cellule, l'unico serbatoio primario per le specie Shigella è l'uomo, con la trasmissione che avviene attraverso il contatto da persona a persona o l'ingestione di cibo, prevalentemente vegetali, o acqua contaminata. La prevenzione dell'infezione e il controllo dei focolai si basano su buone pratiche di igiene personale e ambientale per prevenire la trasmissione fecale-orale. La specie Shigella è molto sensibile all'azione dei comuni disinfettanti e dei detergenti, ma nell'ambiente esterno può presentare gradi variabili di resistenza, soprattutto in materiale organico. La shigellosi in Unione Europea segue uno schema stagionale, con picchi a fine estate e inizio autunno. Il più alto tasso di shigellosi è stato osservato nei bambini di età inferiore ai cinque anni. La trasmissione sessuale della shigellosi tra maschi che fanno sesso con maschi (MSM) è aumentata negli ultimi anni tra i casi acquisiti a livello nazionale in diversi paesi europei, in particolare nel Regno Unito il che spiegherebbe la maggiore incidenza in maschi di età compresa tra 24 e 64 anni.

Epidemiologia in Toscana

In Italia, come per altri patogeni gastroenterici, non è prevista una notifica specifica di shigellosi; Shigella viene infatti notificata come "diarrea infettiva non da salmonella". Gli unici dati relativi alla shigellosi sono forniti dal Centro Regionale di Riferimento per le Tossinfezioni Alimentari -CeRRTA-. In Toscana negli ultimi due anni non è stato segnalato al CeRRTA alcun caso di Shigella; sono stati invece segnalati due focolai, uno nel 2004 presumibilmente legato al consumo di vegetali coltivati in orto domestico ed irrigati con acqua non sicura, ed un altro nel 2005 in un campo scout che ha coinvolto 11 bambini (2 casi accertati e 9 probabili) e la cui causa è associata al consumo di acqua da pozzo non controllato. Dal 2007 al 2016 sono stati segnalati al CeRRTA 11 casi sporadici di shigellosi, dei quali quattro hanno certamente soggiornato all'estero in paesi endemici ed uno è un migrante proveniente dalla Libia.

Il tasso di notifica dell'Italia è sensibilmente inferiore a quello europeo: nel 2017 0,03 per 100.000 ab. in Italia contro l'1,66 per 100.000 ab. in Europa; tale discrepanza deve essere imputata anche al fatto che i dati sulla shigellosi trasmessi al *The European Surveillance System (TESSy)* provengono esclusivamente

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

dalla sorveglianza volontaria degli isolati di laboratorio (*Enteric Pathogen Network - ENTERNET*) e non sono sicuramente esaustivi del reale impatto di Shigella nel nostro paese.

Numero di casi di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: CERRTA e ECDC

Area - Anno	Casi	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	0	-
Toscana 2017	0	-
Italia 2017	17	0,03
Europa EEA 2017	6.337	1,66

In base alle schede di dimissione ospedaliera dal 1997 al 2018, risultano ricoverate per shigellosi negli ospedali toscani 134 persone. Il trend dei ricoveri è nettamente in calo dal 1997 con un picco massimo, probabilmente corrispondente al focolaio del 2005.

I dati relativi ai ricoverati sono decisamente maggiori rispetto ai pochi casi segnalati al CeRRTA mentre invece si osserva una parziale omogeneità con i dati provenienti dalla rete SMART sugli isolamenti di laboratorio.

Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2003-2018. Fonte: CERRTA e ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO- e laboratori di microbiologia

Anno	CeRRTA		Ricoverati	Laboratori
	Casi accertati	Casi probabili		
2003			6	
2004	1	2	11	
2005	2	9	16	
2006			4	
2007			8	
2008	1		4	
2009	1		4	
2010	1		4	
2011			2	
2012	1		2	
2013	2		3	
2014	1		3	
2015			0	1
2016	1		3	4
2017			3	3
2018			3	5

Discussione

I dati indicano che la shigellosi in Toscana non costituisce un pericolo per la popolazione se non per chi si reca in paesi ad alta endemia. L'educazione sanitaria di queste persone è fondamentale per evitare la disseminazione nell'ambiente (acqua) e l'infezione da contatto interumano (MSM).

La shigellosi, sebbene relativamente rara in Europa, rimane preoccupante in alcuni paesi (la Bulgaria ha continuato a registrare tassi di infezione elevati tra i bambini piccoli) e gruppi di popolazione (MSM). Negli ultimi anni vari focolai di shigellosi di origine alimentare in Europa sono stati attribuiti a verdure fresche o erbe importate. Casi sporadici in migranti, rifugiati e richiedenti asilo sono stati segnalati negli ultimi anni e la shigellosi può essere ad aumentato rischio in queste popolazioni a causa delle condizioni del centro di accoglienza e di transito.

4.9 Tularemia

La malattia in breve

- La tularemia è una zoonosi non trasmissibile da uomo a uomo. Colpisce circa 200 specie di vertebrati, compresi animali domestici (suini, bovini, ovini, cane, gatto) e uomo. Nei lagomorfi e nei roditori, particolarmente suscettibili, è causa di setticemia e di elevata mortalità.
- *Francisella tularensis* è ampiamente distribuito nell'emisfero settentrionale e non si trova normalmente nei tropici o nell'emisfero meridionale del pianeta.
- La tularemia è presente in Europa e l'ingestione di acqua contaminata è la principale via di trasmissione della malattia. È endemica in alcune regioni dei paesi scandinavi, dove è tipicamente trasmessa da punture di zanzara.

Descrizione della malattia

L'agente della tularemia è *Francisella tularensis* (ordine Thiotrichales; famiglia Francisellaceae) piccolo coccobacillo GRAM negativo, pleomorfo, tra i più piccoli batteri conosciuti (0,2 x 0,7 μm). È molto sensibile ai disinfettanti, ma rimane vitale alle basse temperature e può sopravvivere per mesi nell'acqua, fango o nelle carcasse di animali in decomposizione.

Nell'uomo la malattia si manifesta con quadri clinici, tempi di incubazione e gravità diverse a seconda della via di penetrazione del microrganismo. *F. tularensis* penetra nell'organismo in molti modi: per via aerea (inalazioni di polveri infette), per via alimentare, (consumo di cibo infetto poco cotto o di acqua contaminata) tramite morsi di zecche e di zanzare, attraverso le mucose e la pelle integra (manipolazione di pellame contaminato).

La malattia, a seconda della via di accesso del microrganismo, si manifesta in forme diverse: A) *ghiandolare*, caratterizzata da linfadenopatia, senza ulcerazioni cutanee, quasi sempre causata da acqua contaminata; B) *ulcero-ghiandolare* da contatto diretto con carcasse o animali infetti o da morsi di zecche; C) *orofaringea* generalmente causata dall'ingestione di alimenti infetti o dall'inalazione di particelle contaminate; può presentarsi sotto forma di focolaio per consumo degli stessi alimenti o acqua, con stomatite, faringite o tonsillite essudativa associata a linfadenopatia regionale; D) *polmonare*, dovuta a inalazione diretta oppure a disseminazione ematica dei microrganismi; E) *tifoidea*, può presentarsi, indipendentemente dalla modalità di infezione, come una sindrome simil-tifoidea, con febbre, diarrea, dolori muscolari e addominali, nausea e vomito; F) *setticemica*, forma più grave, indipendente dalla modalità di trasmissione; è frequente nelle infezioni acquisite nei laboratori.

Le persone maggiormente a rischio sono agricoltori, cacciatori, addetti alla lavorazione del pellame e tecnici di laboratorio.

Sin dagli anni trenta, nei maggiori paesi industrializzati, è stato uno dei batteri patogeni maggiormente studiati come possibile agente utilizzabile per la guerra batteriologica ed oggi *F. tularensis* è inclusa, secondo la classificazione del CDC, nella categoria A dei potenziali agenti di bioterrorismo.

In Europa il trend è variabile: si va dai 308 casi del 2013 ai 1.122 del 2015 fino ai 413 del 2017. Queste importanti variazioni sono dipese da grandi focolai che si sono verificati nei paesi dell'Europa del Nord : il più numeroso in Svezia nel 2015 con 722 casi accertati.

In Italia negli anni 2017-2009 i casi annui sono pochi (0-4 ogni anno) escluso il 2008 con 43 casi.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana si sono verificati i più grandi focolai italiani di Tularemia. Nella provincia di Arezzo negli anni 1983-1987 sono stati segnalati centinaia di casi dovuti a consumo d'acqua da acquedotti non protetti e non clorati, inoltre nel 2008 si è verificato un focolaio di grandi dimensioni nel territorio della ex ASL 3 di Pistoia con 42 casi confermati, dovuto al consumo di acqua attinta da una fontanella montana

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

probabilmente contaminata dalla carcassa di un animale malato. Dal 2010 in Toscana non sono stati registrati casi di malattia.

Nel 2017 sono stati notificati 2 casi di tularemia in Italia e 413 casi in Europa, corrispondenti ad un tasso grezzo inferiore allo 0,1 per 100.000 ab.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

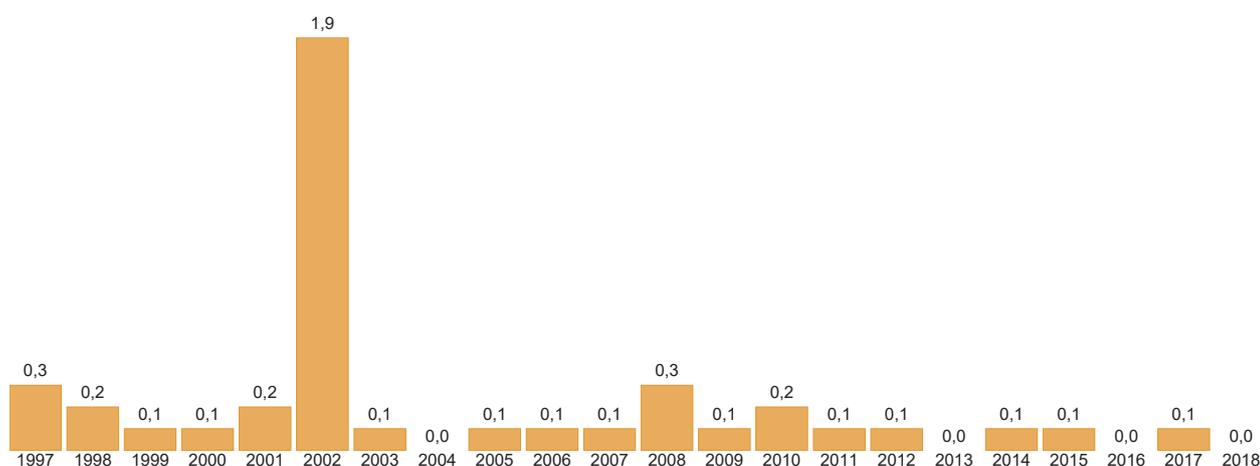
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	0	0
Toscana 2017	0	0
Italia 2017	2	0,05
Europa EEA 2017	413	0,08

Nella nostra regione, come anticipato, sono stati registrati pochi casi di malattia (escluso il 2008 con il focolaio di Pistoia). Dal 2011 al 2018 nessun caso di tularemia è stato segnalato in Toscana mentre il dato parziale al 01.08.2019 registra un caso di infezione (dati non mostrati).

I tassi toscani dal 1994 sono stabili tra 0,1 e 0,2 casi per 100.000 ab., ad eccezione del 2008 anno in cui il tasso di notifica ha raggiunto 1,1 casi ogni 100.000 ab. (1,4 nei maschi, 0,9 nelle femmine). I tassi sono perfettamente sovrapponibili ai dati europei: infatti in EEA dal 2009 al 2017 è stata registrata una media di tassi di notifica di 0,16 casi per 100.000 abitanti.

L'analisi delle dimissioni ospedaliere con diagnosi di tularemia mostra un elevato numero di malati ricoverati negli ospedali toscani nell'anno 2002 (65 ricoverati totali di cui 48 nella ASL Toscana Nord-Ovest) valore sensibilmente diverso rispetto al numero di notifiche in quell'anno (3 casi) e corrispondente ad un tasso di 1,9 per 100.000 ab. I ricoverati in conseguenza del focolaio registrato nel Pistoiese nel 2008 sono stati 10 (24% dei casi accertati), risultato in accordo con la patologia non grave manifestata dai casi, per la quale numerosi pazienti hanno richiesto solo cure ambulatoriali.

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Come per la maggior parte delle malattie infettive, anche per la tularemia si osserva una sottotonifica dei casi sebbene negli ultimi anni non sembra essere troppo marcata (1 caso notificato e 7 ricoverati nel 2010, 0 casi notificati e 1 ricoverato nel 2018).

Non è stato registrato alcun decesso per tularemia in Toscana dal 1994 al 2015.

Discussione

In Toscana la tularemia si presenta spesso con casi sporadici di cui non è nota la via di trasmissione; nella nostra regione si sono verificati due importanti focolai dei quali uno ad esposizione nota, che si è risolto con la chiusura immediata della fonte contaminata, ed uno con casi diffusi in cluster nel territorio dell'aretino nell'arco di 5 anni. La Toscana è terra di cacciatori, fattore che può favorire la malattia da contatto di carcasse dopo l'uccisione ed è caratterizzata da zone collinari e montane in cui la presenza di zecche può essere importante e favorire la trasmissione del patogeno con morso diretto all'uomo. I focolai di tularemia si manifestano con molti casi e spesso a seguito dell'ingestione di verdure contaminate ma più frequentemente acqua.

4.10 Yersiniosi

La malattia in breve

- La yersiniosi è una patologia infettiva che colpisce varie specie animali e l'uomo, soprattutto bambini e ragazzi; l'agente responsabile è soprattutto *Yersinia enterocolitica* e, in misura nettamente inferiore, *Y. pseudotuberculosis*. La malattia raramente si presenta in forma di focolaio epidemico ma piuttosto come casi sporadici.
- La maggiore incidenza si registra nei paesi scandinavi, in Giappone, Sud Africa e Canada.
- Numerose specie animali possono rappresentare serbatoi di *Yersinia enterocolitica*: roditori, conigli, suini, ovini, bovini, cavalli, cani e gatti. In Europa il suino rappresenta il principale reservoir; l'infezione negli animali è quasi sempre asintomatica.
- In Europa la Yersiniosi è la terza zoonosi per numero di casi dopo *Salmonella* e *Campylobacter*. Il trend dal 2007, quando sono stati registrati 8.800 casi, mostra una lenta diminuzione delle notifiche fino al 2012 con un assestamento della casistica negli anni successivi prossimo a 6.000-7.000 infezioni l'anno.

Descrizione della malattia

L'agente responsabile è *Yersinia enterocolitica*, famiglia Enterobacteriaceae la cui caratteristica peculiare è la psicofilia cioè la capacità di moltiplicarsi fino a temperature di 4°C. Sono descritti più di 60 sierotipi, molti dei quali patogeni per l'uomo; in Europa prevalgono i sierotipi O:3 e O:9, negli Stati Uniti O:8, O:3 e O:5,27, in Giappone O: 5,27. Il potere patogeno è legato alla produzione di enterotossine, coagulasi e fibrinolisin.

La maggior parte dei casi si osserva in bambini e adolescenti con sintomi che compaiono dopo 4-7 giorni dall'esposizione e possono durare da una a tre settimane. I sintomi prevalenti sono diarrea acquosa, a volte con sangue, associata a febbre moderata; possono comparire anche dolori addominali alla fossa iliaca destra simili ai sintomi di appendicite per cui sono stati segnalati interventi chirurgici non necessari a seguito di yersiniosi. Nei soggetti adulti si possono osservare complicanze che vanno dall'eritema nodoso, artrite reattiva fino alla setticemia in soggetti immunodepressi.

La via principale di trasmissione è quella alimentare e gli alimenti più frequentemente coinvolti sono: carne cruda o poco cotta (soprattutto di maiale), alimenti vegetali contaminati da feci di animali infetti, latte non pastorizzato e acqua non trattata.

La segnalazione di focolai è rara e gli alimenti ritenuti responsabili del focolaio sono spesso latte e frattaglie di maiale (milza, cuore, polmone, etc soprattutto negli USA) sottoposti a cottura insufficiente, vegetali crudi (carote grattugiate in un grosso focolaio in Finlandia da *Yersinia pseudotuberculosis* che ha coinvolto gli studenti di una scuola). Un altro focolaio da *Yersinia enterocolitica* di grandi dimensioni è stato notificato dalla Danimarca nel 2018, nel corso del quale 80 studenti si sono ammalati a seguito di consumo di cotolette di maiale a cottura insufficiente.

In Italia la notifica di *Yersinia* non è obbligatoria se non nella voce di Classe II del SIMI "diarree infettive non da salmonella", in cui però non è richiesta l'indicazione dell'agente patogeno. I dati relativi ai casi italiani di Yersiniosi, inseriti nel Report EFSA-ECDC "The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food borne outbreaks", derivano dalla sorveglianza di laboratorio ENTERNET gestita dall'Istituto Superiore di Sanità su base volontaria; proprio la caratteristica di adesione volontaria può spiegare l'esiguo numero di casi segnalati a ECDC-EFSA.

Epidemiologia in Toscana

La Yersiniosi come anticipato non è una malattia per la quale è prevista una notifica obbligatoria, pertanto in Toscana la sorveglianza delle infezioni da *Yersinia*, viene effettuata dal Centro di Riferimento Regionale

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

sulle Tossinfezioni Alimentari -CeRRTA- , integrata dai dati della schede di dimissione ospedaliera e, dal 2016, dai dati dei laboratori della rete SMART dell'Agenzia Regionale di Sanità.

Le segnalazioni di Yersiniosi al CeRRTA risultano poco frequenti in Toscana, anche in conseguenza della rarità con la quale viene richiesta la ricerca di Yersinia nelle feci da parte dei medici, sia ospedalieri che di Medicina Generale. Tale pratica operativa può spiegare l'importante differenza rilevata nel 2017 tra i tassi di notifica europei (1,76 casi ogni 100.000 ab.), con quelli italiani (0,01 casi ogni 100.000 ab.) e Toscani (0,11 casi ogni 100.000 ab.). È importante a tal proposito rimarcare che, oltre al fatto che la bassa casistica osservata nel nostro Paese non è rappresentativa della reale incidenza della malattia, l'anomalia per la quale nel 2017 la metà dei casi italiani sembrano essersi verificati in Toscana è da imputare alle diverse fonti di dati: nella nostra regione il dato deriva da segnalazioni specifiche effettuate da parte dei medici mentre in Italia è trasmesso a TeSSY da parte del sistema di sorveglianza volontario ENTERNET Italia, per il quale la sorveglianza di Yersinia non risulta una priorità.

Numero di casi di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: CERRTA e ECDC

Area - Anno	Casi	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	2	0,05
Toscana 2017	4	0,11
Italia 2017	8	0,01
Europa EEA 2017	6.890	1,76

Il primo caso di malattia segnalato in Toscana risale al 2010 (vedi appendice statistica Tabella A24) ma nel 2004 (dati non mostrati) si è verificato l'unico focolaio toscano da Yersinia notificato dalla ex ASL di Arezzo con 9 casi, dei quali solo 1 accertato con coltura positiva per Yersinia enterocolitica. Le persone avevano consumato una cena comune presso la Sagra della Polenta in un paese dell'aretino; l'alimento responsabile non è stato individuato.

La Yersiniosi è una patologia spesso autolimitante, pertanto il ricovero può non essere necessario. Nei 21 anni compresi nel periodo 1997-2018 sono state ricoverate 47 persone per infezione intestinale da Yersinia (dati non mostrati).

Confrontando gli isolamenti dai laboratori ospedalieri con il numero di ricoverati, si ha la conferma della blanda virulenza di Yersinia (16,6% di ricoverati tra i casi confermati in laboratorio); i dati inoltre permettono di rimarcare ulteriormente il livello della sottotifica delle patologie per le quali non esiste una voce specifica poiché segnalate all'interno della voce "diarrea infettiva non da salmonella" (il 15% dei casi diagnosticati in laboratorio vengono segnalati al CeRRTA).

Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2010-2018. Fonte: CERRTA e ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO- e laboratori di microbiologia

Anno	CeRRTA	Ricoverati	Laboratori
2010	1	3	
2011	2	0	
2012	1	0	
2013	0	1	
2014	0	0	
2015	2	0	22
2016	1	4	4
2017	4	3	15
2018	2	3	19

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Discussione

Nella nostra regione la *Yersinia* non rappresenta un importante problema di Sanità Pubblica considerato lo scarso numero di casi notificati. Gli stessi isolamenti di laboratorio (60 casi in 4 anni) benché superiori rispetto ai casi riportati, non sembrano rappresentare un rischio. È comunque doveroso tenere conto della possibilità che i numeri non siano rappresentativi della realtà epidemiologica regionale poiché, come anticipato, la ricerca di questo patogeno spesso non viene richiesta dai clinici. Ecco perché è opportuno continuare a tenere alta la guardia nei confronti di *Yersinia* anche in considerazione del fatto che il consumo di carne di maiale, che è la maggior fonte di contaminazione, è ampiamente praticato nella nostra regione, soprattutto nella forma di salsicce consumate crude, o con cottura blanda, non garantendo così la neutralizzazione delle forme batteriche eventualmente presenti, compresa salmonella.

4.11 Brucellosi

La malattia in breve

- È una patologia infettiva a carattere prevalentemente professionale, caratterizzata da febbre intermittente, raramente letale, ma che può cronicizzare e conseguentemente complicarsi.
- L'immunità che consegue all'infezione umana è di breve durata (circa 2 anni).
- I formaggi ottenuti da latte non pastorizzato e prodotti in un periodo inferiore a 3 mesi possono essere contaminati. La pastorizzazione del latte aiuta a prevenire la brucellosi.
- Il trattamento terapeutico è combinato con 2 antibiotici, inoltre deve essere effettuato il monitoraggio dei pazienti fino ad un anno per tenere sotto controllo eventuali recidive.

Descrizione della malattia

La Brucellosi è causata da batteri del genere *Brucella spp.* Responsabili di brucellosi umana sono *B. abortus* (dai bovini), *B. melitensis* (da ovini e caprini), *B. suis* (dai suini) e *B. canis* (dai cani, rara). La fonte più frequente di infezione è costituita dagli allevamenti di animali e dal consumo di prodotti caseari crudi. Frequente soprattutto nelle zone rurali, la brucellosi è una malattia professionale cui sono maggiormente esposti i macellai, veterinari, cacciatori, contadini, fattori, allevatori e tecnici di laboratori microbiologici. La brucellosi è acquisita da: contatto diretto con secrezioni ed escrezioni di animali infetti (ferite, contaminazione delle mucose), ingestione di carne poco cotta, latte crudo, o prodotti lattiero-caseari contenenti microrganismi vitali, inalazione di aerosol di materiale infetto, più raramente da trasmissione interumana.

Il periodo di incubazione per la brucellosi varia da 5 giorni a diversi mesi ed è in media di 2 settimane. L'esordio della malattia può essere improvviso, con brivido e febbre, cefalea grave, dolori articolari e lombari, malessere e talvolta diarrea, oppure insidioso, con lieve malessere prodromico, dolore muscolare, cefalea e dolore alla regione cervico-dorsale, seguiti da un rialzo serotino della temperatura. Col progredire della malattia, la temperatura sale fino a 40-41° C, quindi torna gradualmente normale o vicina alla norma con sudorazioni profuse al mattino.

Nel quadro tipico, la febbre intermittente persiste per 1-5 settimane, seguita da una remissione di 2-14 giorni con sintomi molto diminuiti o assenti. In alcuni pazienti, la febbre può essere transitoria, in altri, la fase febbrile ricorre 1 o più volte in ondate (ondulazioni) e remissioni nell'arco di mesi o anni e può manifestarsi come febbre di origine sconosciuta.

Dopo la fase febbrile iniziale, possono comparire anoressia, perdita di peso, dolore addominale e articolare, cefalea, lombalgia, debolezza, irritabilità, insonnia, depressione e instabilità emotiva. La stipsi spesso è spiccata. Compare anche splenomegalia, e i linfonodi possono essere lievemente o moderatamente ingrossati. Fino al 50% dei pazienti presenta epatomegalia.

La brucellosi è fatale in meno del 5% dei pazienti, di solito come conseguenza di endocardite o gravi complicanze del sistema nervoso centrale.

Epidemiologia in Toscana

La Toscana, al pari di altre regioni in Italia, ha ottenuto l'eradicazione di *Brucella* negli allevamenti grazie ai piani di sieroprofilassi (Sistema di Sorveglianza che comprende il censimento di allevamenti e capi e le azioni di prelievo sierologico sugli animali da parte dei veterinari). I dati infatti dal 1994 ad oggi riportano solo casi umani sporadici. Nel 2017 i tassi notificati in Toscana sono in linea con quelli italiani ed europei.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

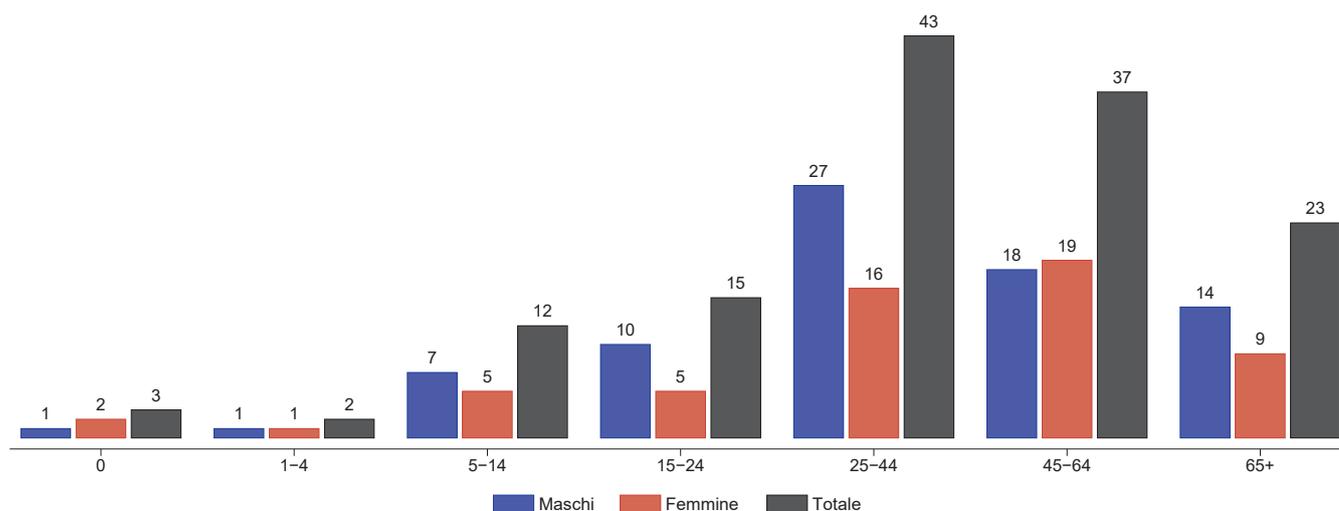
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	2	0,05
Toscana 2017	1	0,02
Italia 2017	99	0,16
Europa EEA 2017	381	0,10

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

L'analisi del trend dei casi di malattia conferma anche per l'anno 2018 quanto precedentemente riportato: solo casi sporadici e comunque inferiori a 5 in Regione Toscana (vedi appendice statistica Tabella A25).

L'analisi per età e genere dei soggetti colpiti evidenzia un numero maggiore di casi nei maschi nelle fasce di età 15-24 e 25-45, forse dovuta ad una maggiore esposizione professionale. Nelle altre fasce di età la malattia sembra colpire in modo equanime i due sessi. Colpiscono i 5 casi di bambini fino ai 4 anni, presumibilmente dovuti al consumo di alimenti contaminati, in particolar modo derivati della lavorazione del latte.

Casi notificati di malattia per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



Il modello stagionale riferito all'ultimo triennio è coerente con gli anni precedenti, con un numero maggiore di casi segnalati tra febbraio e giugno rispetto al resto dell'anno.

La brucellosi seppur con andamento sporadico risulta essere una patologia grave, che richiede il ricovero ospedaliero dei soggetti colpiti.

Nel 1994 è stato rilevato il decesso di un residente in Toscana per brucellosi, mentre dal 1995 al 2015 non sono stati registrati altri decessi per la malattia.

Discussione

La brucellosi rimane una malattia rara ma grave in EU/EEA, con la maggior parte dei casi che richiede un ricovero ospedaliero. Nel 2017 il numero di casi di brucellosi segnalati è diminuito al livello più basso dall'inizio della sorveglianza (AA2006/2007).

Paesi come Grecia, Italia, Portogallo e Spagna non hanno ancora ottenuto lo status di "ufficialmente indenni" da brucellosi bovina (*B. abortus*), ovina e caprina (*B. melitensis*). Nonostante tutti gli sforzi di eliminazione negli animali, la brucellosi rimane una malattia endemica nell'uomo in questi Paesi anche se alcune regioni come la Toscana possono dirsi indenni.

Nel 2017 un aumento di dieci volte superiore alla normale incidenza dei casi è stato osservato a Messina, in Sicilia, ed è stato collegato al consumo locale di formaggio fresco non pastorizzato. Un calo complessivo dei casi è stato notificato in tutte le regioni italiane negli ultimi 20 anni, ma la brucellosi rimane un importante problema di salute, in particolare nella parte meridionale del Paese, dove viene segnalato l'89% dei casi annuali.

L'esposizione alimentare è normalmente limitata alle persone che consumano latte crudo, prodotti caseari o carne cruda ed è spesso il risultato del consumo di prodotti alimentari provenienti da Paesi in cui si trova la brucellosi endemica negli animali.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Negli Stati membri che non sono esenti da brucellosi ovina e caprina o bovina, i programmi di eradicazione sono importanti per la sua riduzione negli animali, attraverso campagne di siero profilassi obbligatorie. Ma oltre agli sforzi per controllare gli animali sono necessari sforzi di prevenzione organizzati e una maggiore consapevolezza della sicurezza dei lavoratori coinvolti in tutta la filiera animale ed alimentare.

4.12 Leptospirosi

La malattia in breve

- La leptospirosi è una malattia infettiva acuta sistemica di tipo vasculitico, causata da spirochete del genere *Leptospira*. Il microrganismo persiste in natura attraverso l'infezione cronica renale di animali domestici e selvatici (zoonosi).
- I ratti rappresentano il principale serbatoio e la malattia decorre, in questi animali, in modo asintomatico; l'emissione del batterio in ambiente avviene con le urine. In altri animali quali suini, bovini, pecore, capre e cavallo provoca disordini riproduttivi e uveite.
- La malattia è diffusa in tutto il mondo, in particolare nei paesi in via di sviluppo e nelle regioni tropicali, con tassi di sieropositività nelle popolazioni fino all'80%, ma si ritiene che, per le caratteristiche cliniche poco specifiche e le difficoltà diagnostiche (specie in assenza di test di laboratorio), la sua incidenza sia largamente sottostimata.
- È una patologia correlata con professioni che comportano un contatto prolungato con le acque superficiali o con animali, rifiuti alimentari o prodotti di origine animale contaminati (allevatori, veterinari, addetti ai macelli, raccoglitori di riso, conciatori di pelli etc.) ma è anche connessa ad esposizione al pericolo durante attività svolte nel tempo libero (cacciatori, persone a contatto con acque contaminate in fossi, laghi, fiumi, ecc.).

Descrizione della malattia

La leptospirosi è una zoonosi causata da batteri spiraliformi di piccolissime dimensioni della famiglia delle Leptospiraceae, genere *Leptospira*. Il genere *Leptospira* comprende numerose specie presenti in habitat e ambienti diversi; i sierotipi patogeni sono oltre 200, raggruppati in circa 25 sierogruppi e tutti appartenenti alla specie *L. interrogans*.

Gli animali serbatoio, dopo essere stati infettati possono ospitare *Leptospira* soprattutto nel rene e nell'apparato genitale e possono eliminarla con le urine per periodi molto lunghi, se non per tutta la vita. La funzione di serbatoio è svolta principalmente da piccoli roditori, ma hanno un ruolo importante anche altri mammiferi selvatici come scoiattoli, cervi, volpi e mammiferi domestici come maiale, cane, gatto, bovini.

Gli esseri umani si infettano attraverso il contatto con urina o altri fluidi corporei di animali infetti o con acqua, suolo o cibo contaminato con l'urina di animali infetti. Anche bere acqua con presenza di *Leptospira* può causare l'infezione. I batteri entrano nel corpo attraverso la pelle o le mucose (occhi, naso o bocca), specialmente se la pelle è rotta da un taglio o da un graffio. La trasmissione da persona a persona è rara.

La malattia nell'uomo ha un'incubazione dai 2 ai 20 giorni, l'esordio è improvviso con cefalea, forti mialgie, brividi, febbre superiore a 39° C, tosse, faringite, dolore toracico ed in alcuni casi emottisi. Dopo 3-4 giorni compare iperemia congiuntivale. Splenomegalia ed epatomegalia sono rare. Questa fase dura 4-9 giorni, con brividi e febbre ricorrente. Tra il 6° e 12° giorno di malattia, dopo un periodo di quiescenza, si ripresentano febbre e gli altri sintomi e può svilupparsi meningite.

Di particolare virulenza *L. interrogans icterohaemorrhagiae*, principale responsabile del morbo di Weil, che è una forma grave con ittero e in genere iperazotemia, anemia, disturbi della coscienza e febbre continua. Questa forma è caratterizzata da manifestazioni emorragiche, dovute al danno capillare che comprendono epistassi, petecchie, porpora ed ecchimosi; può verificarsi trombocitopenia. Le alterazioni renali che seguono comprendono proteinuria, piuria, ematuria e iperazotemia. Nei pazienti anitterici la mortalità è nulla. In presenza di ittero il tasso di mortalità è del 5-10%; ed è più alto nei pazienti di età superiore ai 60 anni.

Epidemiologia in Toscana

La leptospirosi è una malattia infettiva sottoposta a notifica obbligatoria da parte del medico (classe II del SIMI). Il tasso di notifica in Toscana dal 1994 è sempre stato di 0,1 casi per 100.000 ab. quindi basso e sovrapponibile al tasso Europeo e Italiano, a parziale dimostrazione della scarsa circolazione del patogeno che tuttavia, come anticipato, può subire una forte sottodiagnosi.

L'infezione è spesso collegata ad acqua, anche utilizzata per scopi ricreativi. A livello mondiale sono stati registrati focolai anche di grandi dimensioni in persone che sono state a contatto con acque contaminate per motivi sportivi (nel 2018 risultano 15 casi collegati ad attività ricreative, tra cui rafting o kayak, in diversi corpi idrici popolari nel nord di Israele; nel 2000 in Malesia gli atleti provenienti da 26 nazioni si sono infettati nuotando nel Segama River).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	2	0,1
Toscana 2017	1	0,1
Italia 2017	32	0,05
Europa EEA 2017	932	0,20

Dal 1994 in Toscana sono stati segnalati 55 casi di leptospirosi di cui 49 in maschi e 6 in femmine, a parziale conferma del possibile carattere di malattia correlata a professioni prettamente maschili. Il numero massimo di casi in Toscana è stato registrato negli anni 1998 e 2004 con 5 casi in ognuno di questi anni (vedi appendice statistica Tabella A26).

Le classi di età più colpite sono la classe 25-44 anni (12 casi, tutti maschi) e 45-64 anni (23 casi di cui 22 maschi).

Numero di casi notificati di malattia per età, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Maschi	Femmine	Totale
0	0	0	0
1-4	0	0	0
5-14	0	0	0
15-24	6	0	6
25-44	12	0	12
45-64	22	1	23
>64	9	5	14
Totale	49	6	55

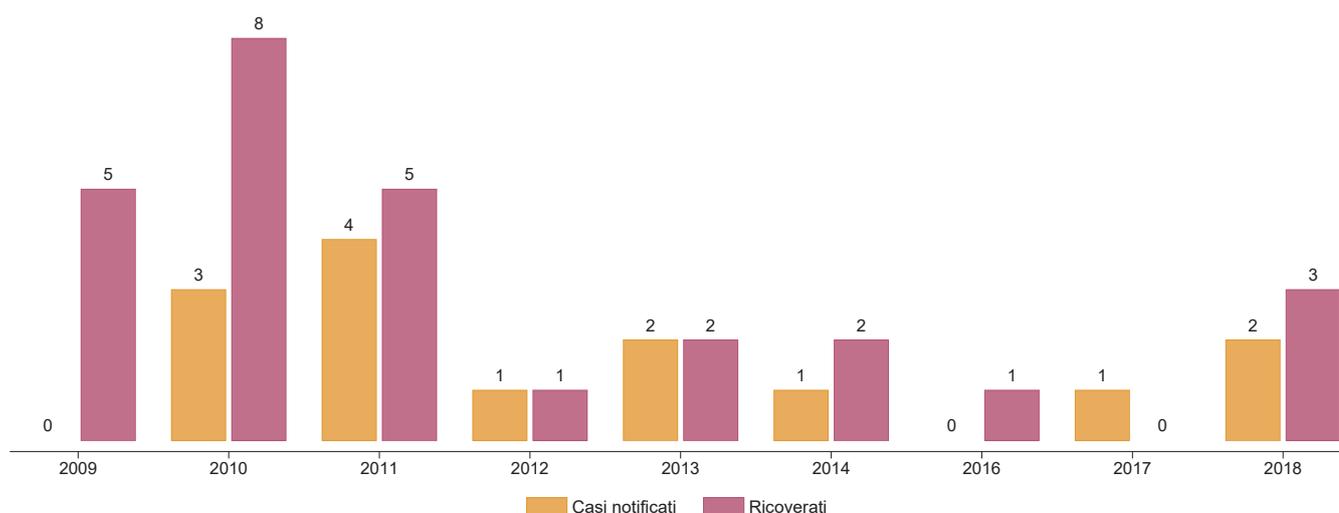
Dal 1994 al 2018 il numero di casi di leptospirosi sono stati simili nelle ASL Toscana Centro (19 casi) e ASL Toscana Nord-Ovest (23 casi) mentre nella ASL Toscana Sud-Est sono stati registrati 8 casi (per 5 casi infine non è nota la zona di residenza).

Nonostante la maggiore diffusione della Leptospirosi nei paesi in via di sviluppo, i casi di immigrati malati in Toscana sono stati solo 3 dal 2004 (non sono note informazioni circa il luogo di contagio e la fonte di infezione).

Dall'analisi delle SDO emerge, anche per la Leptospirosi una sottotifica dei casi, con le maggiori differenze tra casi notificati e casi ricoverati osservate negli anni dal 2009 al 2011.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Dal 1994 al 2018 in Toscana i decessi causati da infezioni gravi da *Leptospira* sono stati 9, tutti riferiti a maschi, di cui 8 di età compresa tra i 45 e i 64 anni. La percentuale di decessi, elevata rispetto al basso numero di casi, sovrapponibile solo alla mortalità per listeriosi invasiva e comunque superiore al numero di decessi attesi per qualsiasi altra malattia trasmessa da alimenti, conferma la gravità della malattia e della virulenza di *Leptospira*.

Discussione

La leptospirosi nonostante una bassa casistica è tuttora presente in Europa, Italia e Toscana e può ancora essere letale per l'uomo, specialmente nella sua forma più aggressiva (Morbo di Weil).

La riduzione del rischio di esposizione e malattia per l'uomo è possibile, attraverso l'applicazione di interventi rivolti all'ambiente peridomestico e agricolo e agli animali ospiti presenti, nonché tramite un'adeguata informazione/formazione dei lavoratori appartenenti alle categorie a rischio, di coloro che si recano in zone endemiche e di coloro infine che praticano attività sportive o ricreative in ambienti a rischio di infezione. Questi interventi formativi si rendono necessari al fine di evitare comportamenti che possano comportare il contatto diretto o indiretto con urine di animale infetti.

La prevenzione della leptospirosi viene dunque effettuata mediante comportamenti corretti quali ad esempio: vaccinare i cani (allo scopo di bloccarne parzialmente la circolazione nell'ambiente), evitare di fare il bagno in acque popolate da ratti e nutrie (nella zona del fiume Brenta la prevalenza di leptospira in questi animali sembra essere superiore a quella osservata nei ratti), osservare corretti comportamenti igienico-sanitari quando si frequenta un allevamento, programmare interventi periodici di derattizzazione, allontanare rifiuti, avanzi di cibo e altro materiale che potrebbe favorire la presenza di muridi.

5. Malattie trasmesse da vettore

5.1 Chikungunya

La malattia in breve

- L'infezione, diffusa in oltre 60 Paesi di Africa, Asia, Americhe ed Europa, è trasmessa dalla puntura di zanzare infette del genere *Aedes*.
- In Italia si sono verificati due focolai epidemici autoctoni: nel 2007 nella provincia di Ravenna, e nel 2017 principalmente nelle Regioni di Lazio e Calabria.
- Nella Regione Toscana sono stati notificati fino ad oggi solamente casi di importazione in viaggiatori internazionali, maggiormente nel periodo 2014-2017 in concomitanza con un violento outbreak avvenuto nelle Americhe.

Descrizione della malattia

Il virus Chikungunya (CHIKV), appartenente alla famiglia delle *Togaviridae*, genere degli *Alphavirus*, è responsabile di una sindrome febbrile acuta, associata a violenti sintomi articolari. Il termine "chikungunya" nella lingua Makonde, parlata nel nord del Mozambico e nel sud-est della Tanzania, significa letteralmente "ciò che contorce".

La sintomatologia si sviluppa dopo un'incubazione media di 3-7 giorni (range 1-12 giorni). Durante la fase acuta, la malattia si manifesta tipicamente con febbre elevata ed importanti artromialgie; possono inoltre associarsi mal di testa, rash cutaneo maculo-papulare con coinvolgimento palmo-plantare, nausea e vomito. La risoluzione del quadro acuto avviene in genere entro 7 giorni, mentre i casi fatali sono rari e riguardano gruppi a rischio per età o comorbidità.

Nella fase subacuta-cronica, le manifestazioni artritiche tornano a comparire entro 2-3 mesi dalla fase acuta, in forma continua o di episodi ricorrenti. Le poliartralgie coinvolgono più spesso le estremità o si manifestano a carico delle articolazioni colpite nella fase acuta; talvolta arrivano a simulare forme destruenti di artrite reumatoide o artrite psoriasica. Oltre la metà dei soggetti infettati presenta sintomi nei 15 mesi successivi e nel 12% dei casi il quadro non si è risolto a 3 anni di distanza.

L'infezione, diffusa in oltre 60 Paesi di Africa, Asia, Americhe ed Europa, è trasmessa dalla puntura di zanzare infette del genere *Aedes*, in particolare da *A. aegypti*, la cui presenza è pressoché limitata alle aree tropicali. Tuttavia l'epidemiologia si è modificata dopo che una mutazione nel genoma di alcuni ceppi di CHIKV ne ha alterato la specificità vettoriale, generando virus con miglior fitness per *A. albopictus*, nota come zanzara tigre, presente anche nelle zone temperate. Come conseguenza, due importanti outbreak epidemici hanno interessato le isole dell'Oceano Indiano e l'India (a partire dal 2005) e il continente americano (a partire dal 2013, incluso isole caraibiche, Sud America, Paesi dell'America Centrale e in misura minore a Messico e Stati Uniti). In anni recenti, anche l'Italia è stata teatro di due focolai epidemici: nell'estate del 2007, nella provincia di Ravenna, si sono verificati per la prima volta in Europa casi di trasmissione autoctona (334 casi probabili, di cui 204 confermati dal laboratorio); nell'estate del 2017 sono stati notificati 489 casi (di cui 289 confermati in laboratorio), concentrati nelle Regioni di Lazio (384) e Calabria (97).

Epidemiologia in Toscana

Nella Regione Toscana, i casi notificati fino ad oggi sono tutti di importazione, dal momento che né l'epidemia verificatasi sul territorio nazionale nel 2007, né quella del 2017, hanno prodotto casi autoctoni a livello regionale. Il numero dei casi riflette pertanto l'andamento epidemiologico globale, con un incremento sostanziale delle infezioni nei periodi 2006-2009 e 2014-2017, in concomitanza delle epidemie dell'area Oceano/Subcontinente Indiano, iniziato nel 2005 e nelle Americhe, a partire dal 2013.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

A livello nazionale, invece, l'epidemia del 2017 in Lazio e Calabria ha prodotto un incremento verticale dei casi di infezione, contribuendo a oltre la metà del totale dei casi annuali dell'intera Europa. Il numero di casi si è drasticamente ridotto nel 2018, sia a livello nazionale (4), che a livello regionale (0), grazie all'assenza di focolai autoctoni in questo anno e al progressivo contenimento dell'epidemia nelle Americhe.

Numero di casi confermati di malattia e tassi grezzi ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arbovirusi ISS, Ministero della Salute ed ECDC

Area - Anno	Casi confermati	Tassi grezzi ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	0	0
Italia 2018	4	0,01
Toscana 2017	0 (2 notificati)	0
Italia 2017	289 (489 notificati)	0,5
Europa EEA 2017	548	0,1

Nel periodo 2006-2018 sono stati notificati 22 casi di infezione da CHIKV in Toscana, di cui 17 nel periodo 2014-2017 (vedi appendice statistica Tabella A27). Non si sono evidenziate differenze nella distribuzione per genere delle infezioni.

La distribuzione complessiva per classe di età calcolata per l'intero periodo di sorveglianza, mostra una concentrazione dei casi nella popolazione giovane-adulta, in linea con quanto atteso per una patologia di importazione, che colpisce viaggiatori internazionali in aree tropicali.

Casi notificati di malattia per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arbovirusi ISS

Classe di età	Maschi	Femmine	Totale
0	0	0	0
1-4	0	0	0
5-14	0	0	0
15-24	3	1	4
25-44	5	7	12
45-64	1	3	4
65+	1	1	2

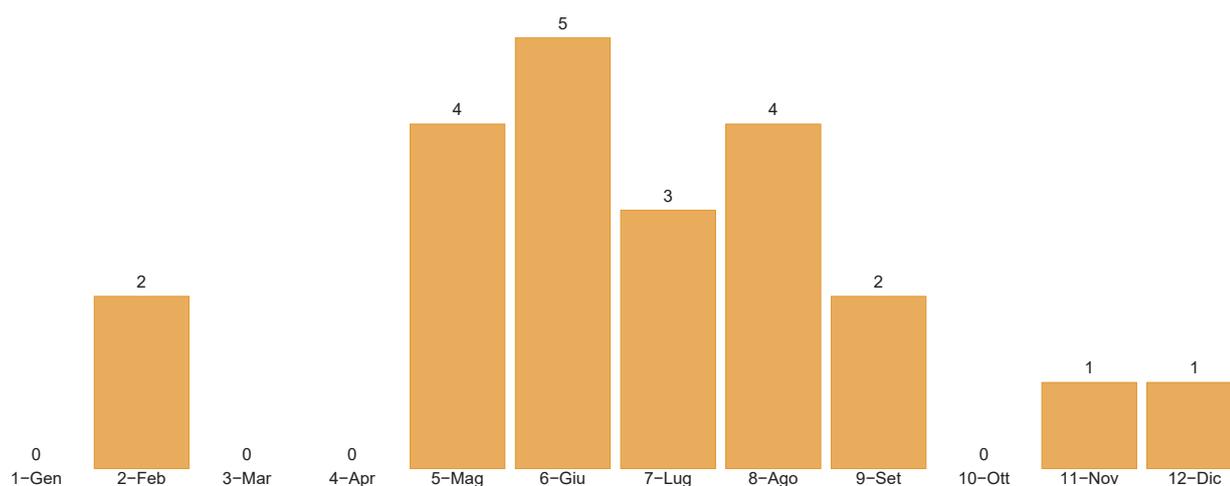
Trattandosi di patologia di importazione, la distribuzione dei casi notificati in Toscana nel corso dell'anno si concentra nei mesi maggiormente dedicati ai viaggi ovvero le ferie estive.

I tassi grezzi di casi notificati mostrano un'incidenza nettamente maggiore nella popolazione straniera, in confronto a quella italiana, sia nel periodo 2006-2009 che in quello 2014-2017.

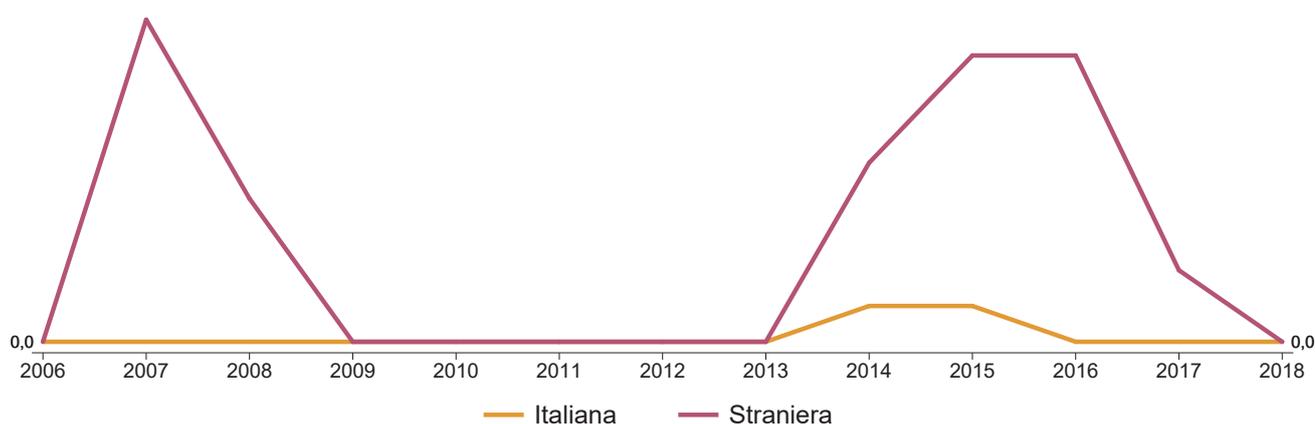
Seppur gravata da complicanze articolari a lungo termine, la fase acuta dell'infezione ha generalmente decorso benigno e va incontro a risoluzione spontanea, consentendo in alcuni casi la gestione ambulatoriale del paziente, con isolamento domiciliare.

5. MALATTIE TRASMESSE DA VETTORE

Casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS



Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana *contro* Straniera). Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS



Discussione

Nonostante i casi notificati in Toscana nel periodo 2006-2018 siano solamente 22, e tutti di importazione, l'esperienza dei focolai epidemici avvenuti sul territorio nazionale nel 2007 e nel 2017, così come in altre aree temperate in cui è diffuso il vettore *A. albopictus*, deve richiamare l'attenzione sul rischio reale di trasmissione autoctona di CHIKV anche nella nostra regione. Pertanto la notifica tempestiva dei casi sospetti o confermati risulta cruciale per mettere in atto le necessarie misure di controllo vettoriale da parte dell'Igiene Pubblica.

5.2 Dengue

La malattia in breve

- La febbre dengue è una arbovirosi endemica in molte aree tropicali e subtropicali, responsabile ogni anno di 230 milioni di casi stimati.
- In Italia, la dengue è una malattia di importazione, anche se casi autoctoni potrebbero potenzialmente verificarsi, data la presenza del vettore *Aedes albopictus* (zanzara tigre).
- Il rischio di sviluppare forme gravi è maggiore in caso di una precedente infezione da un virus Dengue di sierotipo diverso.

Descrizione della malattia

La febbre dengue è una arbovirosi endemica in molte aree tropicali e subtropicali di tutto il mondo, causata da 4 sierotipi di virus Dengue (DENV 1-4) e trasmessa all'uomo attraverso la puntura di zanzare infette del genere *Aedes* spp, tra cui *Aedes aegypti* è il vettore più efficace.

L'infezione da virus Dengue è una malattia sistemica, con manifestazioni che vanno da forme asintomatiche fino a quadri di sindromi emorragiche e shock, con un alto tasso di letalità. L'evoluzione verso forme gravi, che nel complesso costituiscono l'1% di tutti i casi, è favorita dalla presenza di fattori di rischio tra cui il sesso femminile, la giovane età, il sierotipo virale, ma soprattutto una precedente infezione da un virus Dengue di sierotipo diverso.

Attualmente si stima in oltre 230 milioni il numero di casi annui di dengue nel mondo, con circa 2,5 miliardi di persone che vivono in aree a rischio di trasmissione. Nel complesso l'incidenza globale dell'infezione ha mostrato negli ultimi 50 anni un incremento di circa 30 volte, con una costante diffusione verso nuovi Paesi, e dalle aree urbane e peri-urbane (dove la trasmissione era storicamente predominante) verso le aree rurali. In Europa la presenza di *Aedes aegypti* è limitata all'isola portoghese di Madeira, sede in anni recenti di una vasta epidemia di dengue, ad alcune regioni che si affacciano sul Mar Nero ed ai Paesi Bassi. Il rischio di generare casi autoctoni, è legato invece al vettore meno efficace *Aedes albopictus*, conosciuta anche come zanzara tigre, diffusa in 20 Paesi europei. Ad oggi, in Italia, nonostante la massiccia presenza di *A. albopictus*, la dengue rimane esclusivamente una patologia di importazione.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana, la dengue è la seconda diagnosi più frequente dopo la malaria, e viene diagnosticata in pazienti febbrili di ritorno da aree tropicali.

Nel 2018 sono stati notificati in Toscana 12 casi di malattia, di cui 10 confermati in laboratorio (tasso grezzo di notifica 0,27 per 100.000 abitanti), in lieve riduzione rispetto all'anno precedente. I tassi di notifica riferiti al 2017 indicano valori allineati per Europa, Italia e Toscana.

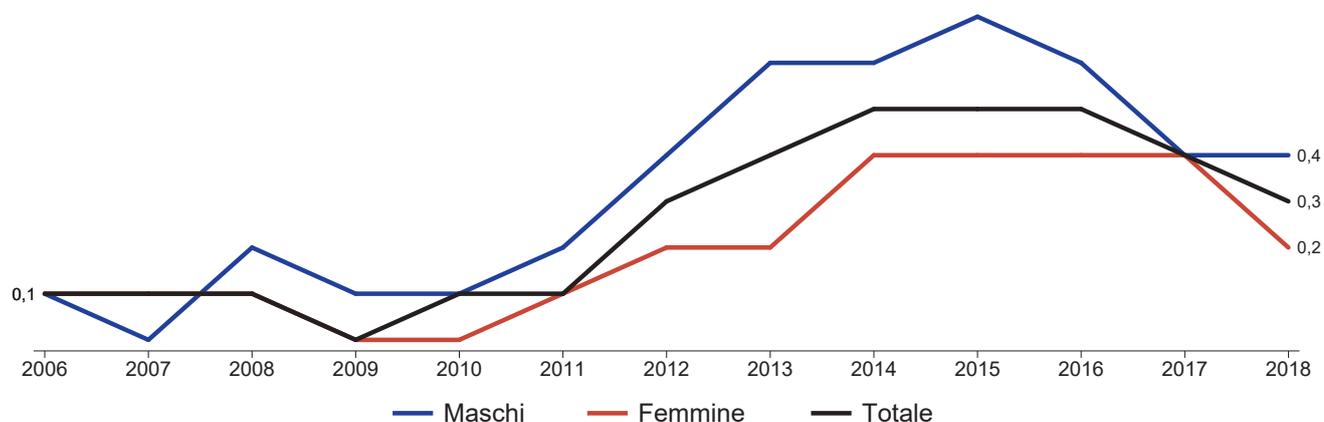
Numero di casi confermati di malattia e tassi grezzi ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arbovirosi ISS, Ministero della Salute ed ECDC

Area - Anno	Casi confermati	Tassi grezzi ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	10 (12 notificati)	0,27
Italia 2018	108	0,18
Toscana 2017	11 (15 notificati)	0,29
Italia 2017	95	0,16
Europa EEA 2017	2.026	0,42

5. MALATTIE TRASMESSE DA VETTORE

Il numero maggiore di infezioni è stato registrato nel 2015 con 20 casi (vedi appendice statistica Tabella A28), corrispondenti ad un tasso grezzo di notifica dello 0,5 per 100.000 abitanti. I casi confermati in laboratorio negli anni 2006-2012 sono stati 61, registrati in nove diverse province¹.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS



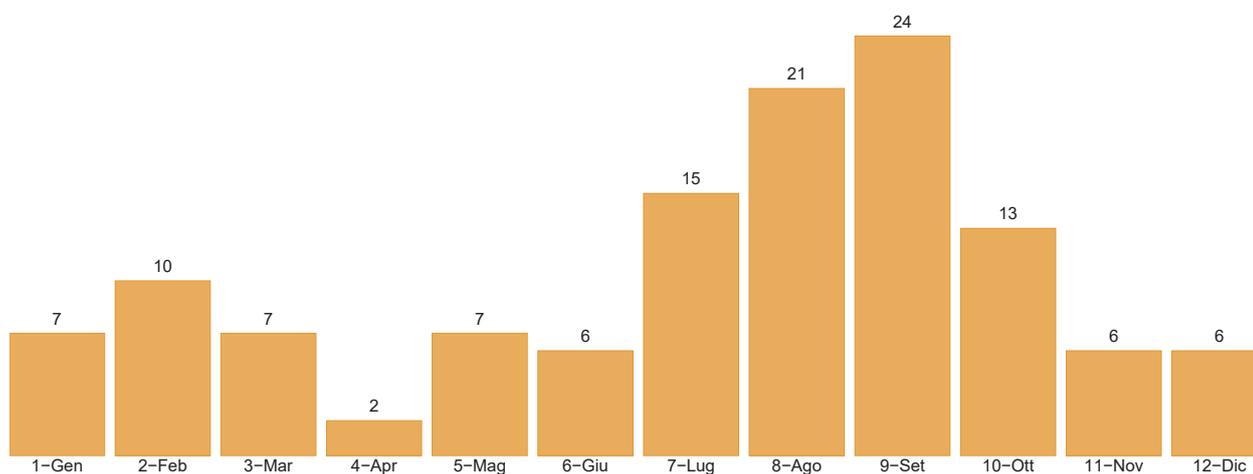
Come atteso per una patologia di importazione, i casi si concentrano nella popolazione giovane-adulta.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS

Classe di età	Maschi	Femmine	Totale
0	2	4	6
1-4	1	0	1
5-14	5	1	6
15-24	8	6	14
25-44	30	20	50
45-64	26	14	40
65+	7	0	7

Nel periodo 2006-2018 il maggior numero di casi è stato registrato nei mesi estivi.

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS

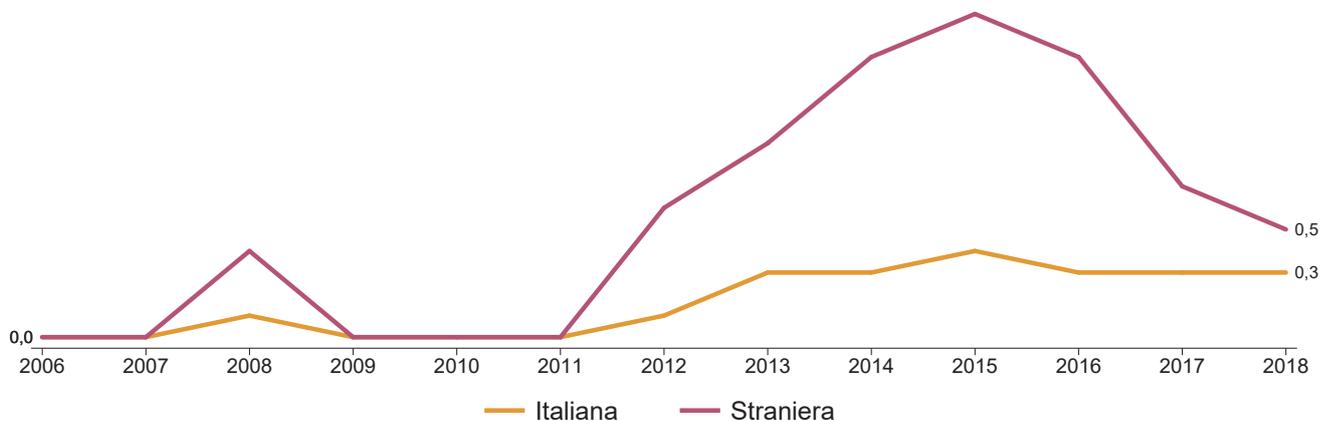


¹ Lagi F, J Travel Med. 2014

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

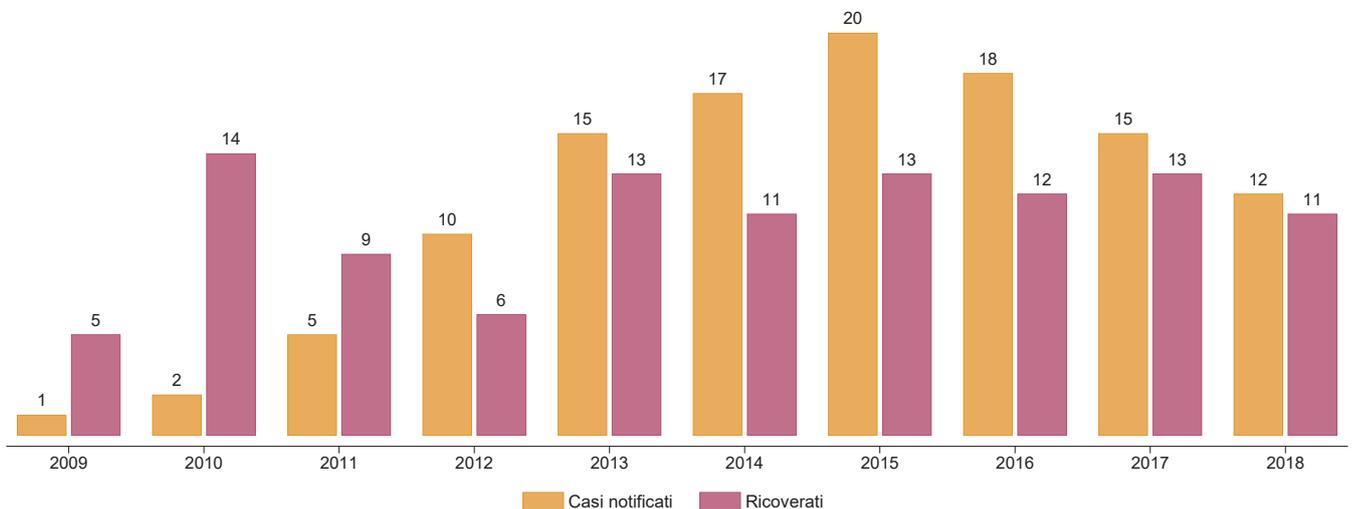
Analizzando l'andamento dei tassi grezzi di notifica distribuiti per cittadinanza, emerge come negli anni successivi al 2011 l'incidenza della malattia nella popolazione straniera sia cresciuta in modo più marcato rispetto a quanto avvenuto nella popolazione italiana.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana contro Straniera). Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arbovirosi ISS



I tassi di ricovero negli anni 2003-2018 variano tra 0,1 e 0,4 per 100 000 abitanti (dati non mostrati). A partire dal 2012, i casi notificati superano in modo lieve ma stabile quelli notificati, a conferma della possibile gestione ambulatoriale di alcuni pazienti con infezioni non gravi, in regime di isolamento domiciliare fiduciario. Negli anni precedenti al 2011 emerge invece un tasso elevato di sottotifica.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arbovirosi ISS e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



In Toscana dal 1994 al 2015 non risultano persone decedute per la malattia.

Discussione

Nonostante la presenza di un vettore competente, seppur con ridotta efficienza, *A. albopictus*, ad oggi non sono stati riportati casi autoctoni di dengue in Italia. Tuttavia, visti i casi verificatisi in anni recenti in altri paesi del Mediterraneo, e i precedenti focolai epidemici di altre arbovirosi tropicali sul territorio nazionale (es. chikungunya), deve essere tenuta in debita considerazione la possibilità che si generino casi autoctoni anche in Italia. La diagnosi precoce e le procedure di sorveglianza in pazienti con dengue di rientro da area tropicale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione sul nostro territorio, attraverso interventi di controllo dei vettori.

5.3 West Nile

La malattia in breve

- West Nile virus (WNV), della famiglia dei *Flaviviridae*, è uno degli arbovirus più diffusi a livello globale.
- È trasmesso da zanzare appartenenti alla specie *Culex*, di cui gli uccelli sono ospiti amplificatori, mentre uomini e cavalli sono ospiti secondari non responsabili di trasmissione.
- L'infezione decorre asintomatica nella maggior parte dei casi; può manifestarsi come sindrome febbrile aspecifica, o in meno dell'1% dei casi può causare malattia neuro-invasiva.
- Nel 2018, in Italia ed in altri paesi dell'Europa centro-meridionale, è stato registrato un aumento della circolazione del WNV.

Descrizione della malattia

Il virus del Nilo occidentale, più noto con la denominazione inglese *West Nile virus (WNV)*, è un virus ad RNA, appartenente alla famiglia dei *Flaviviridae*, isolato per la prima volta dal sangue di un paziente in Uganda nel 1937. Questo virus, inizialmente considerato di minore importanza per la salute pubblica, ha iniziato ad essere maggiormente indagato nel 1999 quando ha fatto per la prima volta la sua comparsa in Nord America, causando 62 casi di encefalite e 7 decessi a New York. WNV è uno degli arbovirus maggiormente diffuso a livello globale, incluso Africa, Medio Oriente, parte dell'Europa e dell'ex Unione Sovietica, Asia Meridionale, Australia e Americhe.

Quasi tutte le infezioni umane da WNV sono dovute a punture di zanzara, in particolare quelle appartenenti alla specie *Culex*. Altre vie di trasmissione meno comuni includono trasfusioni di sangue, trapianto di organi e la trasmissione materno-fetale in gravidanza. Numerosi uccelli passeriformi si comportano da ospiti amplificatori del virus, poiché una volta infettati sviluppano elevate viremie per periodi prolungati, rimanendo in genere asintomatici. Gli esseri umani, i cavalli e molti altri vertebrati servono come ospiti secondari, ma non sono ritenuti importanti per la trasmissione del virus, poiché sviluppano una viremia di basso livello e di breve durata.

L'infezione da WNV decorre asintomatica nella maggior parte delle persone; i sintomi sono presenti solo nel 20-40% circa dei pazienti infetti. Il periodo di incubazione varia tipicamente da 2 a 14 giorni, sebbene siano stati osservati periodi di incubazione più lunghi in soggetti immunosoppressi. L'infezione da WNV si manifesta nella maggior parte dei casi come sindrome febbrile aspecifica, autolimitante in 3-10 giorni, clinicamente indistinguibile da altre sindromi virali. Possono essere presenti cefalea, malessere, artromialgie, anoressia e in alcuni casi rash cutaneo. La malattia neuro-invasiva da WNV si presenta in meno dell'1% delle persone infette, con febbre elevata in combinazione con meningite, encefalite e/o paralisi flaccida. Alcune sequele neurologiche possono essere permanenti. Nei casi più gravi (circa 1 su mille) il virus può causare un'encefalite letale.

Epidemiologia in Toscana

In Italia, dal 2008 al 2018 sono stati notificati 475 casi umani autoctoni di malattia neuro-invasiva da WNV e 7 casi importati. Nel 2018, in Italia ed in altri paesi dell'Europa centro-meridionale, è stato registrato un aumento della circolazione del WNV. In Italia, sono stati segnalati 618 casi umani confermati di infezione da WNV, di questi 238 si sono manifestati nella forma neuro-invasiva con 237 casi autoctoni distribuiti in 6 regioni (Veneto, Emilia-Romagna, Lombardia, Piemonte, Sardegna, Friuli-Venezia Giulia) ed 1 caso importato. Analogamente a quanto registrato nelle persone, nel corso del 2018, la sorveglianza veterinaria ha rilevato un aumento della circolazione del WNV in zanzare, uccelli e cavalli in 9 regioni italiane (Emilia-Romagna, Veneto, Lombardia, Sardegna, Friuli-Venezia Giulia, Piemonte, Lazio, Basilicata e Puglia).

In Toscana, nel 2018 è stato notificato un caso di malattia, non confermato.

Numero di casi confermati di malattia e tassi grezzi ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS, Ministero della Salute ed ECDC

Area - Anno	Casi confermati	Tassi grezzi ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	0 (1 notificato)	0
Italia 2018	618	1,02
Toscana 2017	2	0,05
Italia 2017	54	0,09
Europa EEA 2017	208	0,05

I casi di WNV notificati in Toscana nel periodo 2006-2018 sono stati 6 (vedi appendice statistica Tabella A29), mentre dal 1994 al 2015 non sono stati registrati decessi per la malattia.

Discussione

Nonostante le Regioni italiane del Nord-Est si possano ormai ritenere endemiche per WNV, in Toscana i casi notificati di infezione da WNV rimangono sporadici negli anni. Considerato che l'infezione decorre asintomatica o in forma di febbre aspecifica ed autolimitante in oltre il 99% dei casi, è verosimile che i dati nazionali e regionali siano gravati da un alto tasso di sottodiagnosi. I casi più gravi, tra cui quelli di malattia neuro-invasiva, sono quelli che più facilmente vengono sottoposti ad indagini approfondite che consentono la diagnosi di infezione da WNV. Questo *bias* spiega come nel 2018 il 40% (238/595) dei casi notificati presentasse malattia neuro-invasiva.

5.4 Zika

La malattia in breve

- La malattia da virus Zika è causata da un virus trasmesso principalmente dalle zanzare *Aedes*, attive durante il giorno.
- L'infezione è sintomatica in circa il 20% dei casi manifestandosi con rash cutaneo, febbre, congiuntivite, dolori muscolari e articolari, malessere o mal di testa che tendono a risolversi entro 2-7 giorni.
- Nel caso la malattia sia contratta durante la gravidanza può causare la nascita di neonati con microcefalia e altre malformazioni congenite (sindrome di Zika congenita).
- È stato osservato un aumento del rischio di complicanze neurologiche successive all'infezione come sindrome di Guillain-Barré.

Descrizione della malattia

Il virus Zika deve il suo nome alla foresta in Uganda in cui nel 1947 fu catturato un macaco nel cui sangue venne identificato per la prima volta il virus. Per anni sono stati osservati solo casi sporadici di tale infezione in Africa e Asia, caratterizzati da una lieve sintomatologia autolimitantesi. Il primo ampio focolaio epidemico è stato segnalato dall'Isola di Yap (Stati Federati di Micronesia) nel 2007. A questa è seguita una grande epidemia in Polinesia francese nel 2013 e in altri paesi e territori del Pacifico. Nel marzo 2015 il Brasile ha riportato un'altra grande epidemia e nel luglio 2015 è stata dimostrata l'associazione con la sindrome di Guillain-Barré. Nell'ottobre 2015, in Brasile è stata segnalata un'associazione tra infezione da virus Zika in gravidanza e microcefalia nel nascituro, successivamente confermata anche in altri paesi. Ad oggi sono stati segnalati casi o epidemie in 87 paesi tra America Latina, Africa e Asia con circa 900 mila casi ogni anno solo nella regione delle Americhe, dove è disponibile un puntuale sistema di sorveglianza da alcuni anni. Il virus Zika viene trasmesso principalmente dalla puntura di zanzare del genere *Aedes* (in particolare *Aedes aegypti*), diffuse nelle regioni tropicali e subtropicali e attive nelle ore diurne. La trasmissione può avvenire anche per via sessuale, più frequentemente da partner di sesso maschile, e per via trasfusionale.

Il periodo di incubazione della malattia è stimato tra 3 e 14 giorni. I sintomi, sviluppati soltanto da circa il 20% dei soggetti che contraggono l'infezione, sono generalmente lievi e comprendono febbre, eruzione cutanea, congiuntivite, dolori muscolari e articolari, malessere e mal di testa e di solito durano 2-7 giorni. Tuttavia, se l'infezione viene contratta durante la gravidanza, può causare microcefalia e altre anomalie congenite nel feto e nel neonato in una percentuale di casi attorno al 10%. Diversi studi hanno inoltre dimostrato che l'infezione da virus Zika può causare sindrome di Guillain-Barré o altre problematiche neurologiche se acquisita in età adulta o infantile. L'infezione da virus Zika può essere sospettata in base ai sintomi in persone che vivono o visitano aree con trasmissione del virus Zika. La diagnosi può essere confermata solo da test di laboratorio (sierologia e/o metodiche molecolari) su sangue o altri fluidi corporei, come l'urina o la saliva. Non è al momento disponibile un trattamento specifico. La patologia può essere trasmessa anche in assenza di vettore, per via sessuale, dopo il rientro da un paese endemico. Inoltre la presenza di *Aedes albopictus* sul nostro territorio determina una almeno teorica possibilità di introduzione di casi sporadici autoctoni, sebbene numerosi studi abbiano dimostrato che la competenza di questo vettore per il virus Zika sia molto bassa. Per questa ragione in Italia è attivo un sistema di sorveglianza dedicato a questa ed altre arbovirosi di importazione.

Epidemiologia in Toscana

L'infezione da virus Zika è divenuta soltanto recentemente una rilevante patologia di importazione in seguito all'osservazione di ampi focolai epidemici inizialmente in Polinesia francese (2013-2014) e in Brasile, successivamente nel resto dell'America Latina (2015-2017). In Toscana sono stati diagnosticati

nel 2014 i primi casi di tale infezione in una coppia di coniugi di ritorno dal viaggio di nozze in Polinesia francese.

Nel 2016 è stato notificato il maggior numero di infezioni di malattia in Toscana (11 casi), anno in cui l'epidemia stava raggiungendo il suo acme in molti paesi dell'America Latina e Caraibi, frequenti mete di turismo per i viaggiatori italiani (vedi appendice statistica Tabella A30).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arbovirosi ISS, Ministero della Salute ed ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	1 (confermato)	0
Italia 2018	1 (confermato)	0
Toscana 2016	11	0,3
Italia 2016	101	0,2
Europa EEA 2016	2.119	0,6

La popolazione maggiormente colpita è quella giovane-adulta probabilmente per la maggior propensione ad effettuare viaggi all'estero da parte di questo gruppo di soggetti (dati non mostrati).

La patologia ha una gestione prevalentemente ambulatoriale, pertanto è estremamente raro che si renda necessario un ricovero ospedaliero.

Nel periodo 1994-2015 non sono stati registrati casi fatali di infezione da virus Zika in Toscana.

Discussione

L'infezione da virus Zika è una patologia di importazione per la quale in Italia esiste un sistema di sorveglianza dedicato atto a prevenire possibili sporadici casi di trasmissione autoctona per via vettoriale. I dati disponibili mostrano che negli ultimi anni, parallelamente ad epidemie in paesi tropicali e subtropicali, sono stati segnalati casi di importazione anche in Toscana con un numero maggiore di casi nel 2016 probabilmente in concomitanza con l'acme dell'epidemia nelle Americhe. L'attenzione nei confronti di questa arbovirosi deve rimanere alta per le serie conseguenze che può avere se acquisita in gravidanza o poco prima del concepimento, per la possibile trasmissione sessuale e per l'almeno teorica possibilità di trasmissione vettoriale autoctona.

Si raccomanda quindi di: 1) sconsigliare alle donne in gravidanza di recarsi in paesi a rischio e di avere rapporti sessuali non protetti per tutta la durata della gravidanza con soggetti che abbiano soggiornato in questi paesi; 2) attendere alcuni mesi dopo il ritorno da un paese a rischio prima di avere una gravidanza, in particolare 2 mesi se ha viaggiato solo la donna, 3 mesi se ha viaggiato l'uomo o entrambi i membri della coppia; 3) in caso di soggetti con sintomatologia compatibile con la malattia, ritornati da aree endemiche, di effettuare i test diagnostici specifici ed eseguire l'eventuale notifica che permette l'attivazione delle misure di controllo del vettore qualora indicato; 4) consigliare alle donne in gravidanza che si sono recate in un paese a rischio di rivolgersi a un centro specialistico per una valutazione.

5.5 Leishmaniosi cutanea

La malattia in breve

- La leishmaniosi cutanea è la manifestazione clinica più frequente a livello globale dell'infezione da protozoi del genere *Leishmania* spp.
- La malattia è raramente letale ma può portare a gravi e deturpanti esiti cicatriziali associati a stigma.
- In Italia possono essere osservati casi dovuti a *Leishmania infantum*, unica specie autoctona responsabile anche di leishmaniosi viscerale, oltre a casi di importazione, la maggior parte dei quali in richiedenti asilo, militari impegnati in missioni all'estero e viaggiatori internazionali di ritorno da alcune località esotiche.

Descrizione della malattia

La leishmaniosi cutanea, con 600.000-1.000.000 di casi stimati ogni anno nel mondo, rappresenta la manifestazione clinica più frequente a livello globale dell'infezione da parte dei protozoi del genere *Leishmania* spp. Essa è classificata all'interno della leishmaniosi dei tegumenti che comprende anche la leishmaniosi muco-cutanea. La leishmaniosi cutanea non è associata a significativa mortalità ma può provocare esiti cicatriziali deturpanti, spesso associati a stigma e, in caso di coinvolgimento mucoso, si possono anche avere complicanze con pericolo di vita.

La maggior parte delle specie note del genere leishmania patogene per l'uomo (oltre 20) sono in grado di provocare manifestazioni cutanee. Ogni specie è caratterizzata da una particolare distribuzione geografica, reservoir (mammiferi), e specie di vettore (flebotomi del genere *Phlebotomus* nel Vecchio Mondo e *Lutzomia* nel nuovo Mondo). Il 90% delle forme cutanee viene registrato in 7 paesi ovvero Afghanistan, Algeria, Iran, Iraq, Siria, Sudan, Colombia e Brasile, mentre il 90% delle forme muco-cutanee sono segnalate in 4 paesi, ovvero Bolivia, Brasile, Perù e Etiopia.

Nel Vecchio Mondo le specie più frequentemente riscontrate sono *Leishmania tropica* (responsabile di una forma antroponotica), *Leishmania major* e *Leishmania infantum* (entrambe responsabili di forme zoonotiche). *L. infantum*, a differenza di *L. major* e *L. tropica*, è associata in alcuni casi a invasione delle mucose. Nel Nuovo Mondo le specie responsabili della maggior parte dei casi sono *Leishmania mexicana*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania panamensis* e *Leishmania braziliensis*. *L. mexicana* è presente soprattutto in Messico e Centro America ed è responsabile di forme a esclusivo coinvolgimento cutaneo. Le restanti specie endemiche nel Nuovo Mondo sono distribuite soprattutto nell'America Latina a sud del Messico (Bolivia, Brasile e Perù sono i paesi più colpiti) e sono capaci di complicarsi con localizzazioni mucose fino nel 30% dei casi (soprattutto *L. braziliensis*).

Clinicamente la malattia esordisce con una lesione cutanea papulare che compare nella sede della puntura del flebotomo, tende quindi a ingrandirsi e formare una placca spesso eritematosa, indolente, che può ulcerarsi e produrre scarso essudato sieroso (forma umida) fino eventualmente a coprirsi con una crosta (forma secca). Le sedi tipiche sono quelle più esposte all'azione del vettore (volto e arti). La localizzazione mucosa può portare a lesioni ad andamento infiltrante e distruttive dei tessuti orali, nasali e faringo-laringei. La guarigione, che esita invariabilmente in una cicatrice, può essere spontanea nell'arco di diversi mesi, per cui in alcuni casi per le lesioni semplici può essere sufficiente un approccio di vigile attesa o una terapia locale, mentre per le lesioni cutanee complesse (e mucose) è raccomandata una terapia sistemica. In Italia possono essere osservati casi dovuti a *L. infantum*, unica specie autoctona della penisola, responsabile anche di leishmaniosi viscerale, oltre a casi di importazione, la maggior parte dei quali in richiedenti asilo, militari impegnati in missioni all'estero e viaggiatori internazionali di ritorno da alcune località esotiche.

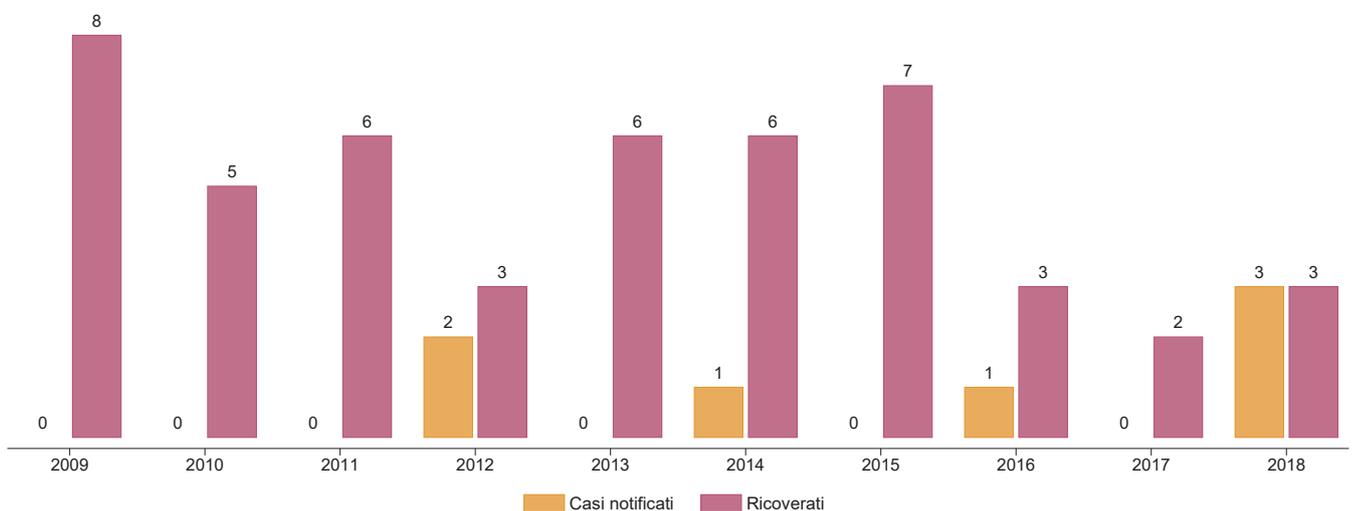
Epidemiologia in Toscana

La Toscana è endemica per la specie *L. infantum* il cui classico reservoir è il cane, ma possono essere osservati anche casi di importazione. I dati disponibili riferiscono un numero piuttosto esiguo di segnalazioni (poche unità all'anno e mai numericamente superiori a 4) (vedi appendice statistica Tabella A31). Nell'ultimo anno disponibile, il 2018, i casi di malattia sono stati 3.

Ogni anno la malattia è responsabile di alcuni ricoveri, necessari per la somministrazione di una terapia sistemica per via endovenosa. Il farmaco infatti usato più frequentemente in Italia per il trattamento della leishmaniosi è l'amfotericina B liposomiale, che viene infuso per via endovenosa generalmente in occasione di un ricovero in regime di day hospital.

Si osserva inoltre una sottotifica delle infezioni in quanto il numero di ospedalizzazioni annuo risulta, ad eccezione del 2018, sempre maggiore rispetto al numero di casi notificati.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Nel periodo 1994-2015 sono stati registrati due decessi per leishmaniosi cutanea, uno nel 2009 ed uno nel 2013.

Discussione

Ogni anno sono riportati casi di leishmaniosi cutanea in Toscana probabilmente da attribuirsi sia a patologia di importazione che casi autoctoni. L'esiguo numero di casi notificati può essere condizionato da un certo grado di sottotifica come emerge dal confronto tra il numero di ospedalizzazioni e notifiche. È necessario sensibilizzare maggiormente gli operatori sanitari ad effettuare le segnalazioni anche in considerazione del fatto che la leishmaniosi cutanea è una malattia a notifica obbligatoria appartenente alla classe II del SIMI.

5.6 Leishmaniosi viscerale

La malattia in breve

- La leishmaniosi viscerale è la manifestazione clinica più grave dell'infezione da protozoi del genere *Leishmania* spp essendo nella maggior parte dei casi letale in assenza di trattamento.
- La malattia è trasmessa da insetti vettori (flebotomi) del genere *Phlebotomus* (nel Vecchio Mondo) e *Lutzomia* (nel nuovo Mondo).
- Si stima che ogni anno vi siano circa 300.000 casi, la maggior parte dei quali nel Subcontinente Indiano, Africa Orientale e Brasile.
- Anche il bacino del Mediterraneo risulta endemico per la forma zoonotica della malattia causata dalla specie *Leishmania infantum*, il cui reservoir è costituito dal cane e altri mammiferi.
- In Italia le aree più colpite sono le isole maggiori, il meridione e le regioni del versante tirrenico, sebbene recentemente la malattia si sia diffusa anche verso nord con focolai epidemici ad esempio in Emilia Romagna.

Descrizione della malattia

La leishmaniosi viscerale rappresenta la più grave tra le manifestazioni cliniche della leishmaniosi umana, essendo fatale in assenza di trattamento in più del 90% dei casi. Le specie responsabili di leishmaniosi viscerale sono due ovvero *Leishmania donovani* (diffusa soprattutto in Africa Orientale e nel subcontinente Indiano) e *Leishmania infantum* (presente nel bacino del Mediterraneo, Brasile e altri paesi dell'America Latina), sebbene esista anche una variante detta "leishmaniosi viscerotropica" dovuta da specie che solitamente causano leishmaniosi dei tegumenti come *Leishmania tropica*. Mentre per *L. donovani* il serbatoio dell'infezione è costituito dallo stesso uomo, per *L. infantum* il serbatoio è costituito soprattutto dal cane, sebbene sia stato ben documentato che anche mammiferi selvatici (ad esempio conigli e lepri) possano svolgere questo ruolo.

La malattia è trasmessa da flebotomi, insetti ematofagi comunemente chiamati pappataci. In particolare nel Vecchio Mondo sono implicati nella trasmissione flebotomi del genere *Phlebotomus*, mentre nel Nuovo Mondo quelli del genere *Lutzomia*.

In Europa la malattia è endemica nel bacino del Mediterraneo dove Marocco, Italia, Spagna e Albania sono i paesi che registrano il maggior numero di casi. In quest'area la malattia colpisce in particolare due categorie di soggetti ovvero bambini e adulti immunocompromessi che presentano un incrementato rischio di progressione a malattia clinica a seguito di infezione (ad esempio soggetti affetti da immunodeficit HIV correlato, trapiantati d'organo, pazienti sottoposti ad altre terapie immunosoppressive, pazienti epatopatici). In Italia l'esordio della malattia è atteso nella maggior parte dei casi in autunno-inverno, poiché il vettore è attivo soprattutto in estate e il periodo di incubazione è generalmente di 2-6 mesi (talvolta più lungo).

Clinicamente la malattia si manifesta con una sindrome febbrile con curva termica anarchica che può essere anche di lunga durata associata a astenia e talvolta calo ponderale. L'esame fisico, o eventualmente gli esami strumentali, possono evidenziare una splenomegalia, talvolta associata a epatomegalia. Il paziente presenta spesso una o più citopenie (tipica è la pancitopenia, non sempre presente) e può essere presente ipergammaglobulinemia a banda larga. Nei soggetti con immunodeficit HIV correlato, la malattia può assumere un andamento cronico-ricidivante, spesso afebrile, caratterizzato da pancitopenia e splenomegalia cronica, con scarsa risposta alla terapia antiparassitaria, talvolta nonostante terapia antiretrovirale efficace. Va ricordato che *L. infantum* può anche provocare malattia con coinvolgimento dei tegumenti (si veda capitolo leishmaniosi cutanea).

Epidemiologia in Toscana

La Toscana risulta endemica per leishmaniosi e in particolare per *L. infantum* ed è quindi possibile osservare nella regione casi autoctoni di leishmaniosi viscerale e/o dei tegumenti oltre che alcuni casi di importazione. Nel 2018 nella nostra regione sono stati notificati 2 casi di leishmaniosi viscerale, corrispondenti a un tasso di notifica dello 0,1 per 100.000 abitanti.

Osservando il numero di casi in Toscana nel periodo 1994-2018 (vedi appendice statistica Tabella A32) si osserva che nella prima parte degli anni 2000 è stato registrato un maggior numero di segnalazioni e tassi più elevati, con una successiva riduzione. Il fenomeno si presta a più di una ipotesi interpretativa. Potrebbe trattarsi di una possibile fluttuazione dell'aderenza all'obbligo di notifica nei differenti periodi, inoltre la riduzione osservata negli anni più recenti potrebbe anche essere legata a una reale riduzione dei casi. Tale fenomeno è stato osservato in diversi paesi del Mediterraneo a seguito delle migliorate opportunità terapeutiche per i soggetti con infezione da HIV. L'introduzione di terapie antiretrovirali efficaci, avvenuto nel corso degli anni 2000, ha sicuramente ridotto il numero di soggetti con grave immunodeficit HIV correlato con alto rischio di progressione di malattia clinica a seguito di infezione. Sporadici casi letali sono registrati anche nella nostra regione.

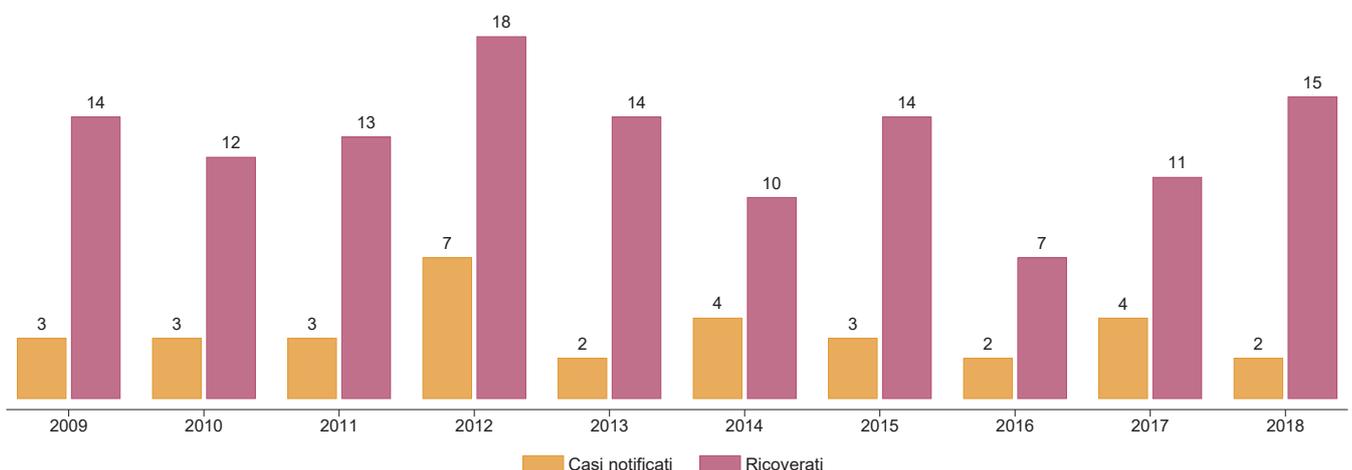
I dati disponibili mostrano che in Toscana i casi di leishmaniosi viscerale sono segnalati sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta.

Numero di casi notificati di malattia per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Maschi	Femmine	Totale
0	2	5	7
1-4	7	6	13
5-14	1	3	4
15-24	7	3	10
25-44	15	5	20
45-64	24	4	28
65+	15	6	21

Il confronto delle notifiche con le ospedalizzazioni indica una verosimile sottotifica (2 casi notificati nel 2018 contro 15 ricoverati nello stesso anno).

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



5. MALATTIE TRASMESSE DA VETTORE

Dal 1994 al 2015 risultano decedute in Toscana per la malattia 4 persone, una per ciascuno dei seguenti anni: 2005, 2006, 2008 e 2015 (dati non mostrati).

Discussione

La leishmaniosi viscerale è endemica in Toscana, sebbene in numero assoluto il numero delle ospedalizzazioni e i casi notificati siano contenuti. La malattia ha un andamento sporadico colpendo soprattutto bambini e soggetti e adulti (probabilmente immunodepressi, sebbene tale dato non possa essere valutato con i dati disponibili). Si tratta comunque di una patologia grave con alcuni decessi segnalati anche in Toscana. Il confronto tra notifiche e ospedalizzazioni mostra che probabilmente vi è un certo grado di sottotifica per cui è importante richiamare l'attenzione degli operatori sanitari ad effettuare le segnalazioni, atto di natura obbligatoria (malattia di classe II del SIMI). Vista la natura opportunistica della patologia, nel prossimo futuro, il probabile aumento dei soggetti sottoposti a terapie immunodepressive per vari motivi, potrebbe portare a un aumento dei casi costituendo una sfida per l'Italia e per la nostra regione.

5.7 Malaria

La malattia in breve

- La malaria, è la più rilevante tra le parassitosi umane, responsabile di circa 219 milioni di casi e 435.000 morti a livello globale nel 2017.
- È diffusa nella quasi totalità delle aree tropicali del pianeta, e in alcune zone temperate; in Italia è una malattia di importazione.
- Donne in gravidanza, neonati, bambini sotto i 5 anni, pazienti immunocompromessi (tra cui i soggetti con HIV/AIDS), popolazioni mobili e viaggiatori non immuni, sono a maggior rischio di sviluppare forme gravi.
- I viaggiatori internazionali diretti verso aree malariche dovrebbero ricevere adeguate indicazioni riguardo alle misure di prevenzione, incluso la possibilità di chemiopprofilassi antimalarica.

Descrizione della malattia

La malaria è causata da sporozoi ematici, appartenenti al genere *Plasmodium*. Quattro specie sono considerate parassiti dell'uomo a tutti gli effetti, in quanto utilizzano esclusivamente l'uomo come ospite intermedio: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Una quinta specie, *P. knowlesi*, sebbene parassita naturale di primati del genere *Macaca*, è responsabile di un considerevole numero di casi in alcune aree forestali del Sud-Est Asiatico. La trasmissione avviene attraverso la puntura di una femmina di zanzara *Anopheles* infetta, al momento del suo pasto ematico, che avviene abitualmente nelle ore comprese tra il tramonto e l'alba.

La malaria può evolvere rapidamente verso quadri gravi, potenzialmente letali, soprattutto nella forma da *P. falciparum*. La clinica è del tutto aspecifica, ed il sintomo cardine rimane la febbre. Pertanto la malaria deve essere sospettata ed esclusa in tutti i soggetti con sindrome febbrile di rientro da area tropicale, per garantire diagnosi precoce e trattamento tempestivo.

Alcune categorie di soggetti hanno un rischio considerevolmente più elevato di contrarre la malaria e di sviluppare una forma grave. Questi includono donne in gravidanza, neonati, bambini sotto i 5 anni e pazienti immunocompromessi, tra cui i soggetti con HIV/AIDS, nonché popolazioni mobili e viaggiatori non immuni.

La malaria è diffusa nella quasi totalità delle aree tropicali del pianeta, e in alcune zone temperate. Secondo le stime pubblicate dall'OMS nel report annuale sulla malaria, nel 2017 si sono verificati 219 milioni di casi a livello globale. Cinque Paesi sono responsabili di circa la metà di tutti i casi riportati: Nigeria (25%), Repubblica Democratica del Congo (11%), Mozambico (5%), India (4%) e Uganda (4%). Inoltre sono state stimate 435.000 morti, di cui circa il 60% in bambini al di sotto dei 5 anni. Oltre il 90% dei casi complessivi e dei decessi avviene nel continente africano.

Epidemiologia in Toscana

La malaria è stata in Italia una malattia endemica in molte aree del nostro Paese, inclusa la Maremma, fino al XIX secolo mentre oggi è una patologia di importazione. Dopo che nel 1970 è stata dichiarata "eliminata", sono stati segnalati nel corso degli anni sul territorio italiano, sporadici casi autoctoni, per lo più "criptici", incluso due casi nella Regione Toscana (1997 a Grosseto e 2018 sulla costa tra Pisa e Grosseto).

In Italia si contano circa 800 casi annui di malaria: nel 2017 sono stati 830 (circa il 10% di tutti i casi europei), corrispondenti a 1,4 casi per 100.000 abitanti. In Toscana sono stati riportati rispettivamente 63 e 38 casi nel 2017 e nel 2018, con tassi di notifica di 1,4 e 1,0 per 100.000 abitanti.

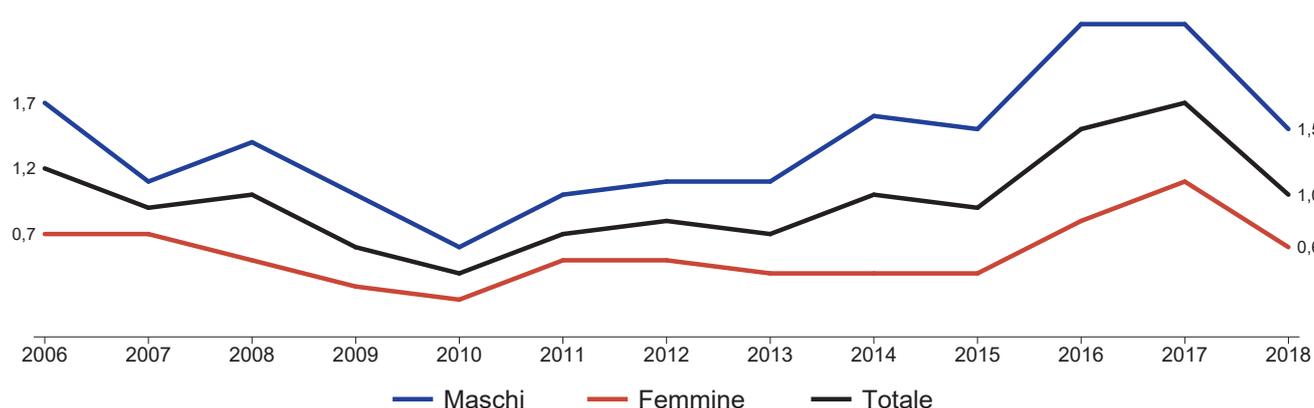
5. MALATTIE TRASMESSE DA VETTORE

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana e Italia. Fonte: ARS su Sorveglianza Malaria ISS e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	38	1,0
Toscana 2017	63	1,7
Italia 2017	830	1,4
Europa EEA 2017	8.393	1,2

Il numero di casi notificati per anno (vedi appendice statistica Tabella A33) varia nel periodo 2006-2018 tra un minimo di 14 (2010) ed un massimo di 63 (2017), mentre i tassi grezzi di notifica tra 0,4 (2010) e 1,7 (2017) per 100.000 abitanti. Entrambi gli indicatori mostrano valori più elevati nel biennio 2016-2017, in concomitanza con il periodo di maggior intensità dei flussi migratori dal Mediterraneo. Il numero di casi risulta costantemente più elevato tra i maschi, con frequenze circa 2-4 volte maggiori rispetto alle femmine.

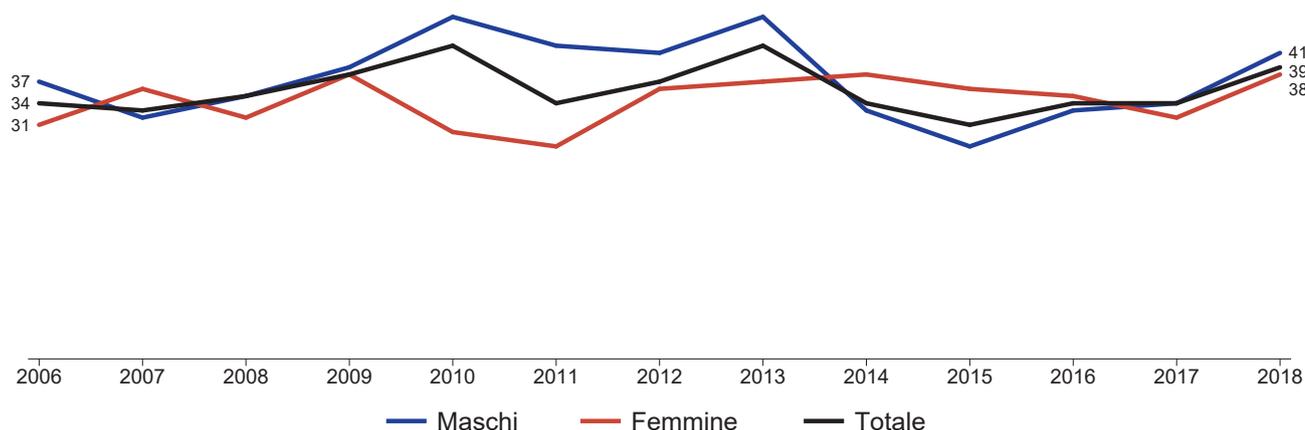
Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno di inizio sintomi, genere e totale. Toscana, anni 2006-2018.
Fonte: ARS su Sorveglianza Malaria ISS



Le classi di età più colpite sono quelle giovani-adulte: nel 2018 il maggior numero di casi (18) è stato registrato nella classe di età 25-44 anni, seguita da quella 45-64 anni (dati non mostrati).

L'età mediana dei casi di malaria notificati negli anni 2006-2018 è sempre compresa tra 31 e 42 anni.

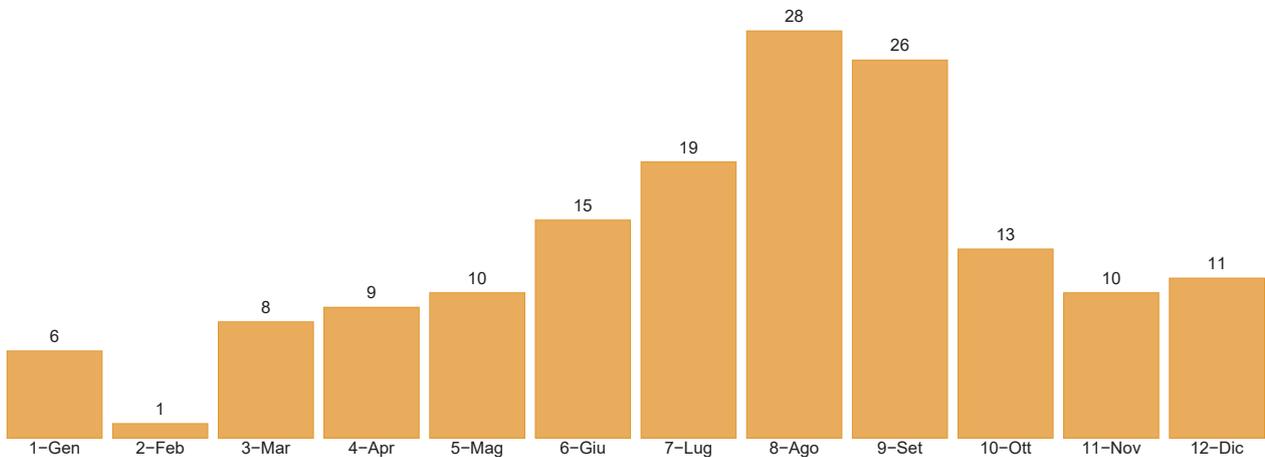
Età mediana di casi notificati di malattia per anno di inizio sintomi, genere e totale. Toscana, anni 2006-2018.
Fonte: ARS su Sorveglianza Malaria ISS



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

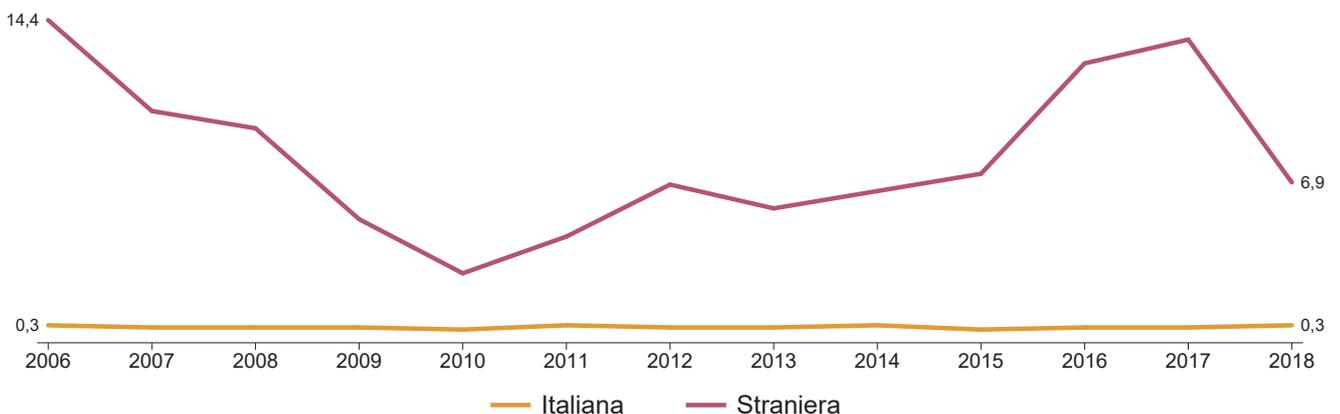
La distribuzione per mese di insorgenza nel periodo 2016-2018 mostra una netta prevalenza del periodo estivo (da giugno a settembre), in cui si concentrano i viaggi per turismo o ritorno a casa e gli arrivi dei flussi migratori del Mediterraneo.

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Malaria ISS



I tassi grezzi di casi notificati per cittadinanza mostrano negli anni 2006-2018 valori stabilmente maggiori nella popolazione straniera, in cui si registrano notevoli variazioni di incidenza, tra 14,4 per 100.000 ab. nel 2006 e 2,7 per 100.000 ab. nel 2010. Al contrario, nella popolazione italiana l'incidenza si mantiene stabile nel periodo di riferimento e compresa tra 0,1 e 0,3 per 100.000 ab.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Straniera). Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Malaria ISS



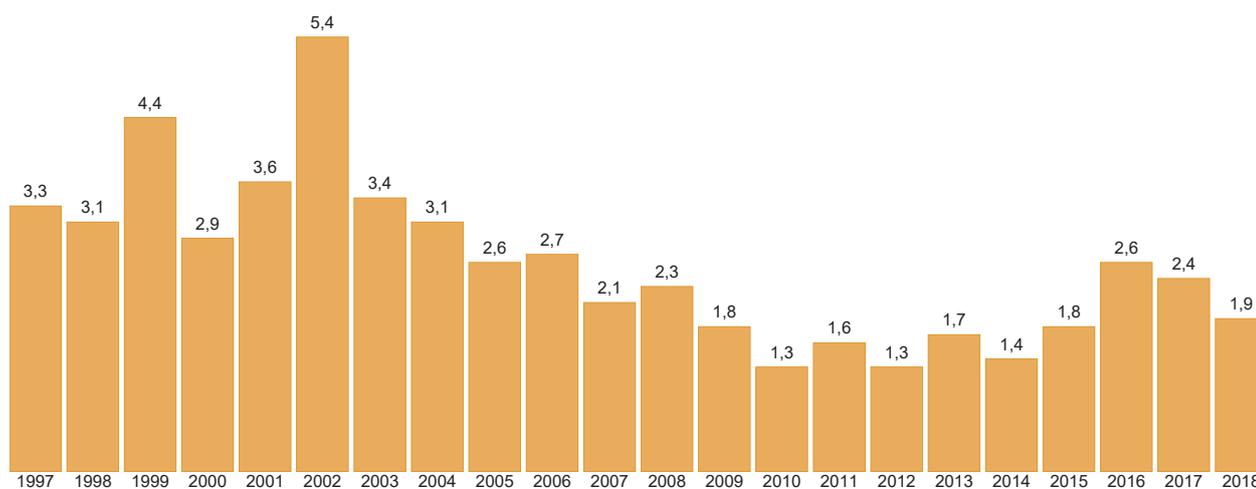
I tassi grezzi di ricovero ospedaliero per malaria mostrano un trend in riduzione tra 2002 ed il 2012 mentre aumentano nuovamente nel 2016-2017, in concomitanza con l'incremento dei casi totali.

Confrontando il numero di casi di malaria notificati ed i ricoveri ospedalieri, emerge una considerevole discrepanza in favore di quest'ultimi in tutti gli anni del periodo 2006-2018, rivelando un importante livello di sottoutilizzo.

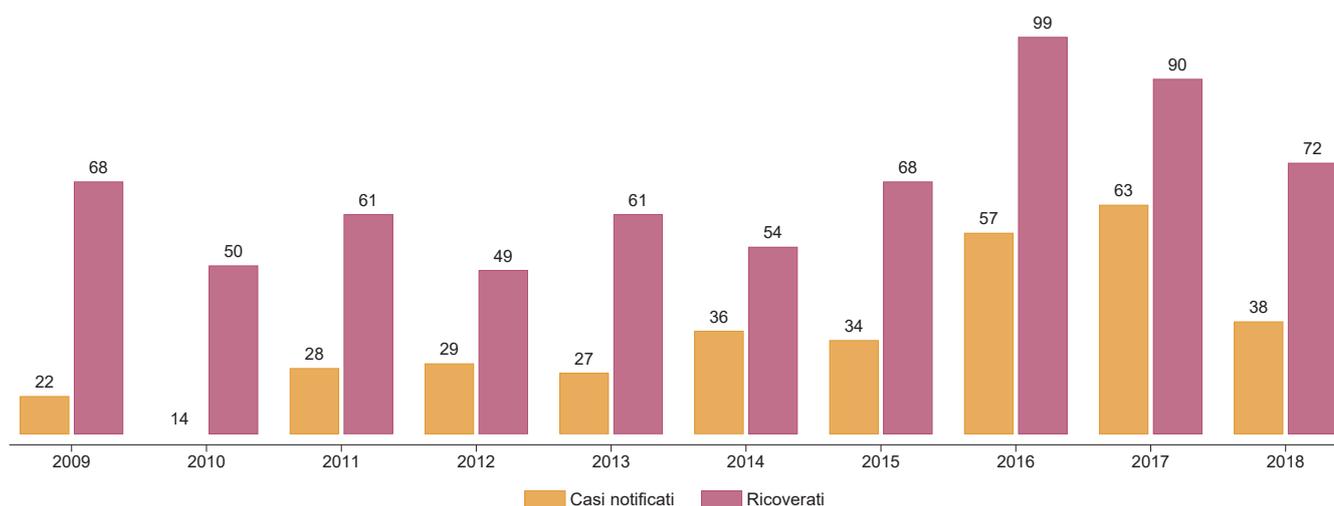
I decessi per malaria nel periodo 1994-2015 sono stati 15, di cui 11 maschi e 4 femmine. Gli ultimi due decessi risalgono al 2008.

5. MALATTIE TRASMESSE DA VETTORE

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Malaria ISS e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Discussione

La malaria è la più rilevante delle parassitosi umane a livello globale. In Italia e nella nostra Regione è oggi una patologia di importazione responsabile di un numero considerevole di casi, incluso forme gravi, potenzialmente fatali. I viaggiatori internazionali diretti verso aree malariche dovrebbero ricevere adeguato counseling su misure di prevenzione da adottare, tra cui misure comportamentali per evitare punture di zanzara, uso di repellenti e soprattutto esecuzione di chemiopprofilassi antimalarica.

5.8 Borreliosi

La malattia in breve

- La borreliosi (o Malattia di Lyme) è una patologia con epidemiologia complessa, il cui trend è in crescita in Europa, anche in conseguenza dei cambiamenti climatici.
- La malattia può avere un andamento grave e invalidante.
- È divenuto ormai indispensabile poter utilizzare test diagnostici molecolari più rapidi ed affidabili per avere dati di reale incidenza nella patologia umana, nei serbatoi e nelle zecche.
- È necessaria una maggiore sorveglianza e prevenzione delle infezioni trasmesse da vettori e risulta inoltre indispensabile eseguire la notifica.

Descrizione della malattia

La Borreliosi o Malattia di Lyme, è una zoonosi dovuta a batteri appartenenti al complesso *Borrelia burgdorferi* (Bb) sensu lato, di cui Bb sensu stricto è presente negli Stati Uniti d'America mentre *afzelii* e *B garinii* sono presenti in Europa, Asia e Africa.

Le borrelie sono trasmesse dalla puntura di zecche del genere *Ixodes* (*I ricinus persulcatus*, *scapularis*, *pacificus*) e *Ambliomma* e *Dermacentor*. I principali serbatoi sono rappresentati da animali selvatici, roditori, caprioli, cervi, volpi, lepri, uccelli.

Il rischio di contagio è determinato dal numero di zecche infette in una determinata area.

La malattia è multisistemica e clinicamente viene distinta in due fasi:

- precoce, la cui manifestazione più frequente è rappresentata dall'eritema migrans, lesione cutanea patognomonica che compare nella sede di puntura e si accompagna a sintomi simil-influenzali. Nel caso in cui l'infezione non venga trattata può progredire nella fase precoce disseminata con interessamento del sistema nervoso centrale (10%), delle articolazioni, del sistema cardiovascolare;
- tardiva, più rara, può verificarsi a distanza di mesi/anni ed è contraddistinta da sintomi quali dolore cronico, artrite cronica, encefalopatia, atassia cerebrale, polineuropatie, disturbi del comportamento, lesioni cutanee, miocardite, cardiomegalia.

La progressione fra queste fasi non sempre avviene. La diagnosi di laboratorio si avvale della sierologia che tuttavia non sempre risulta affidabile.

L'epidemiologia in Europa rivela che, tra le malattie trasmesse da zecche, la borrelia è la più frequente. Data la complessità epidemiologica e la diversità dei sistemi di sorveglianza è difficile disporre di dati affidabili. I casi complessivi indicano un aumento: fino al 2010 sono stati segnalati più di 360.000 casi mentre negli anni successivi le infezioni sono comprese tra 650.000 e 850.000 casi (WHO), di cui la maggior parte si registrano nell'Europa centrale (Repubblica Ceca, Slovenia, Estonia, Lituania).

Recenti dati di letteratura stimano ogni anno un'incidenza generale in Europa di 22 casi per 100.000 abitanti¹. Considerata l'importanza del coinvolgimento del sistema nervoso, nel 2018 la neuroborreliosi è stata inclusa nella sorveglianza epidemiologica europea (22 giugno 2018 - Commissione europea 2018/945), dalla quale è atteso che la stima del numero di casi di malattia sia più vicina alla realtà.

La reale incidenza in Italia è di fatto poco nota. La malattia di Lyme è sottoposta a notifica obbligatoria ma è inserita nella classe V del SIMI. Le regioni del nord sono quelle maggiormente colpite dall'infezione: nel periodo 1992-98, nelle regioni Friuli venezia-giulia, Liguria, Veneto, Trentino alto-adige, Emilia-romagna e Piemonte, i casi riportati sono stati circa 1.000². Più recentemente, dal 2010 al 2014, i casi risultano oltre 300³.

1 Robert A. Sykes, Phoebe Makiello. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. Journal of Public Health, Volume 39, Issue 1, March 2017, Pages 74-81, <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdw017>

2 Circolare ministeriale n. 10 del 13 luglio 2010

3 SIMWEB

Epidemiologia in Toscana

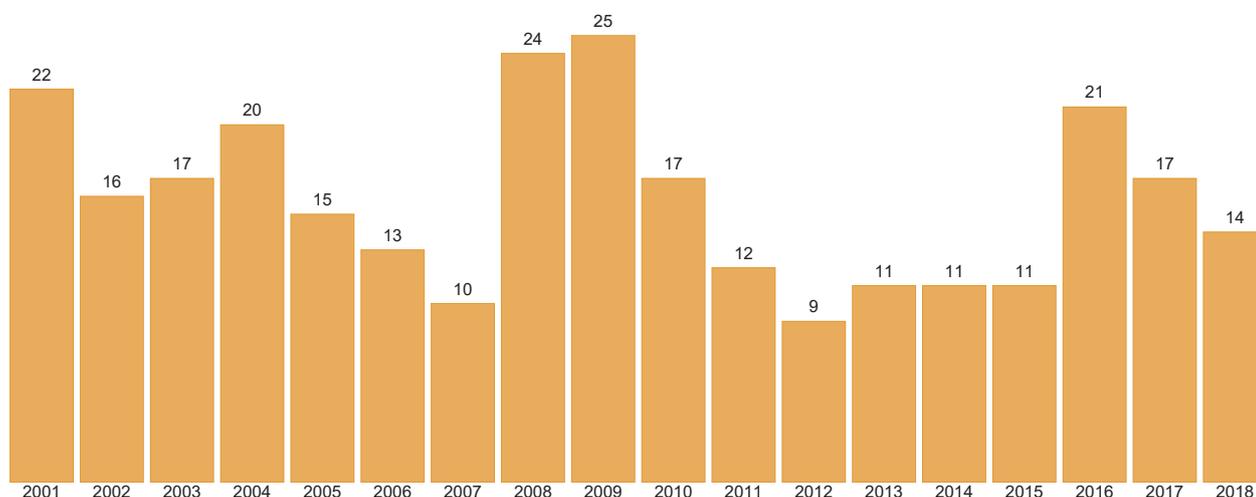
La malattia di Lyme è presente in Toscana ed è stata descritta fin dai primi anni '90. Nel 1994 è stato isolato il primo ceppo di Bb nell'are centro-sud⁴ della regione. I risultati di uno studio di sieroprevalenza condotto in Toscana in un gruppo di soggetti a rischio (gli operatori forestali), confrontati con la popolazione non a rischio, indicano la presenza di anticorpi contro la borrelia più frequenti nel primo gruppo (7,8%) rispetto al secondo (4,9%)⁵. La malattia è stata inserita nella rete toscana delle malattie rare, che si avvale di centri specialistici di dermatologia, reumatologia, neurologia, rete di malattie immunoallergiche e cardiovascolari. Nella nostra regione nel periodo 2004-2018 sono stati segnalati 14 casi totali (di cui 9 dai centri di dermatologia), di cui l'80% dalla ASL Toscana Centro.

I dati presentati in questo report riguardano esclusivamente i ricoveri, quindi si riferiscono alle sole forme cliniche più gravi dell'infezione.

Dal 2001 al 2018 le persone ricoverate in Toscana per borreliosi sono state 285, ugualmente distribuite fra maschi e femmine. Nel 2018 le ospedalizzazioni sono state 14 (di cui 4 relative a maschi e 10 a femmine), corrispondenti ad un tasso di 0,4 per 100.000 ab. Oltre la metà dei ricoverati (54%) è residente nella ASL Toscana Centro, il 20% nell'ASL Toscana Nord-Ovest, infine in ugual misura nei restanti territori dell'ASL Sud-Est e fuori regione.

La numerosità dei ricoveri per borreliosi potrebbe essere influenzata dalla complessità clinica della malattia (soprattutto nella fase tardiva) e/o dai quadri clinici atipici nonché dalle difficoltà diagnostiche. Uno studio recente riferito alla presenza del patogeno nelle zecche riporta dal 8,7 al 23,9% di positività nelle aree Studiate in Toscana (Associazione malattia di Lyme).

Numero di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Fra i ricoverati non sono stati registrati casi di morte direttamente attribuibili a questa malattia. Più in generale la borreliosi è una causa molto rara di morte, anche in Paesi a più alta incidenza come quelli del nord Europa e degli USA. Le conseguenze fatali dell'infezione possono derivare dal coinvolgimento cardiaco e/o neurologico.

4 Stefanelli S, Paladini A, Conforti PL, Leoncini F, Viganò S, De Giovannini R, Cinco M. Isolation of *Borrelia burgdorferi* in Tuscany (Italy). *New Microbiol.* 1994 Oct;17(4):333-6.

5 Tomao, P., Ciceroni, L., D'Ovidio, M.C. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2005) 24: 457. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-1348-0>

Discussione

La borreliosi di Lyme, zoonosi con epidemiologia e aspetti clinici complessi, è presente in Toscana. La sua incidenza è sottostimata da un lato per la sottotifica dei casi diagnosticati, dall'altro lato per gli aspetti clinici eterogenei e non patognomonic (salvo l'eritema migrans). La forma disseminata precoce e la forma tardiva possono dare manifestazioni anche gravi ed invalidanti. La disponibilità di test molecolari affidabili, una maggiore conoscenza della incidenza dei casi nell'uomo e la distribuzione delle zecche infette nel territorio, potrebbero risultare elementi determinanti per definire azioni di prevenzione maggiormente efficaci da indirizzare verso i soggetti a maggior rischio.

5.9 Rickettsiosi

La malattia in breve

- Le rickettsiosi, malattie presenti in Toscana, mostrano un trend in diminuzione.
- Pur trattandosi nella maggior parte dei casi di forme lievi dal punto di vista clinico, sono ancora numerosi i ricoveri in ospedale.
- Il miglioramento delle diagnosi clinica e di laboratorio, oltre ad una maggior attenzione alla notifica, consentirebbero di conoscere la reale incidenza della malattia permettendo la definizione di azioni preventive sulla popolazione più efficaci.

Descrizione della malattia

Le rickettsiosi sono un gruppo di infezioni dovute a patogeni intracellulari obbligati del genere *Rickettsia*. Vengono distinte in tre gruppi principali: *Typhus Group (TG)*, *Spotted Fever Group (SFG)* e un terzo gruppo che comprende *R. belli* e *R. canadensis*.

La febbre bottonosa del Mediterraneo (*Mediterranean spotted fever MSF*, gruppo SFG) è la più diffusa in Italia e nei Paesi del Mediterraneo, l'agente eziologico, *R. conorii* subsp *conorii* è trasmesso dalla zecca *Rhipicephalus sanguineus*. Negli ultimi 20 anni con l'avvento delle tecniche molecolari sono state identificate altre specie di *Rickettsia* responsabili di infezioni: *R. monacensis*, *R. massiliae*, *R. aeschlimanii*, *R. helvetica*, *R. sibirica*, e altre zecche in differenti ospiti vertebrati compreso il cane. I segni e i sintomi della malattia sono aspecifici, di tipo simil-influenzale, non sempre è presente il rash cutaneo e/o l'escara cutanea (tache noire) caratteristica che compare nella sede della puntura. La malattia è di solito lieve e non richiede ospedalizzazione, inoltre è raro un decorso grave o letale (in soggetti con condizioni predisponenti: diabete, cirrosi, età avanzata). La diagnosi sierologica non è del tutto affidabile e non distingue fra le varie specie, come ormai è possibile fare con i test molecolari. La maggior parte dei casi ha un'incidenza stagionale e si verifica tra aprile e ottobre, periodo dell'anno in cui è attivo il ciclo vitale delle zecche.

In Europa i paesi maggiormente colpiti dalla malattia sono l'Italia, la Spagna ed il Portogallo¹. Tra il 2000 e il 2009 sono stati registrati 4.609 casi in Italia, 2.837 casi in Portogallo e 651 casi in Spagna, con tassi di ospedalizzazione variabili da 0,89 per 100.000 ab. a 0,56 per 100.000 ab.

In Italia le rickettsiosi sono malattie a notifica obbligatoria: classe I del SIMI per le TG e classe II del SIMI per SFG. Nel periodo 2001-2015² sono stati notificati nel nostro Paese 5.989 casi con un'incidenza annua di 0,88 per 100.000 ab. (in diminuzione dal 1,39 del 2001 allo 0,34 del 2015). I casi ospedalizzati sono stati 12.032, con un'età media 53 anni e incidenza maggiore nei maschi (IRR=1,64). Il tasso grezzo di ospedalizzazione è 1,36 per 1.000.000 persone per anno ed una letalità dello 0,36%.

Epidemiologia in Toscana

In Toscana nel 2018 i casi notificati di rickettsiosi sono stati 2 mentre le ospedalizzazioni nello stesso anno 4. Il trend della malattia è in diminuzione così come osservato in altre regioni italiane ed in Europa. Risulta evidente e confermato il ruolo della sottotifica: solo il 45,7% dei casi ospedalizzati è stato notificato.

La stagionalità e la distribuzione per età e genere dei casi, non mostrano differenze sostanziali con i dati epidemiologici già noti in letteratura.

È importante ricordare che le diagnosi di laboratorio, basate prevalentemente su test sierologici, non consentono di conoscere dal punto di vista microbiologico il possibile ruolo clinico delle singole specie di *Rickettsia*.

¹ European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of rickettsioses in EU/EFTA countries. Stockholm: ECDC; 2013.

² Gomez-Barroso D, Vescio MF, Bella A, Ciervo A, Busani L, Rizzo C, Rezza G, Pezzotti P. Mediterranean spotted fever rickettsiosis in Italy, 2001-2015: Spatio-temporal distribution based on hospitalization records. Ticks Tick Borne Dis. 2019 Jan;10(1):43-50. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.09.001. Epub 2018 Sep 3.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Dai primi anni 2000 ad oggi si è assistito ad una progressiva riduzione dei casi notificati, dai 15 del 1994 ai 2 del 2018 (vedi appendice statistica Tabella A34), in totale 144 infezioni, con un lieve prevalenza del sesso maschile (55%). Tale trend in diminuzione è in linea con quanto osservato in altri Paesi europei e regioni italiane.

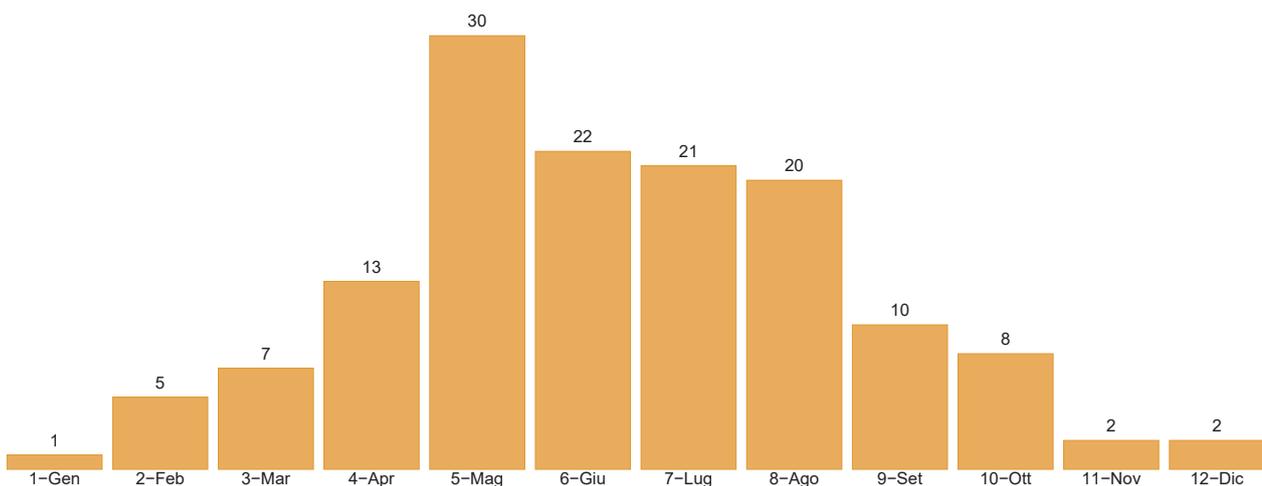
Il maggior numero di casi notificati si osserva nelle età adulta/avanzata, con sostanziali omologie anche di genere. Se questo possa spiegarsi con fattori comportamentali o, dal punto di vista clinico con la eventuale presenza di comorbidità, la esiguità dei casi pediatrici pone dubbi su possibili mancate notifiche e/o maggiore attenzione alla prevenzione nei bambini riguardo alle punture di zecca.

Numero di casi notificati di malattia per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Classe di età	Maschi	Femmine	Totale
0	2	0	2
1-4	2	0	2
5-14	3	2	5
15-24	5	6	11
25-44	29	15	44
45-64	27	29	56
65+	11	13	24

Considerato che l'incidenza stagionale dell'infezione è associata prevalentemente all'attività ed al ciclo vitale dei vettori, insieme alla maggiore esposizione delle persone all'aperto, il maggior numero di infezioni viene registrato nei mesi primaverili ed estivi.

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

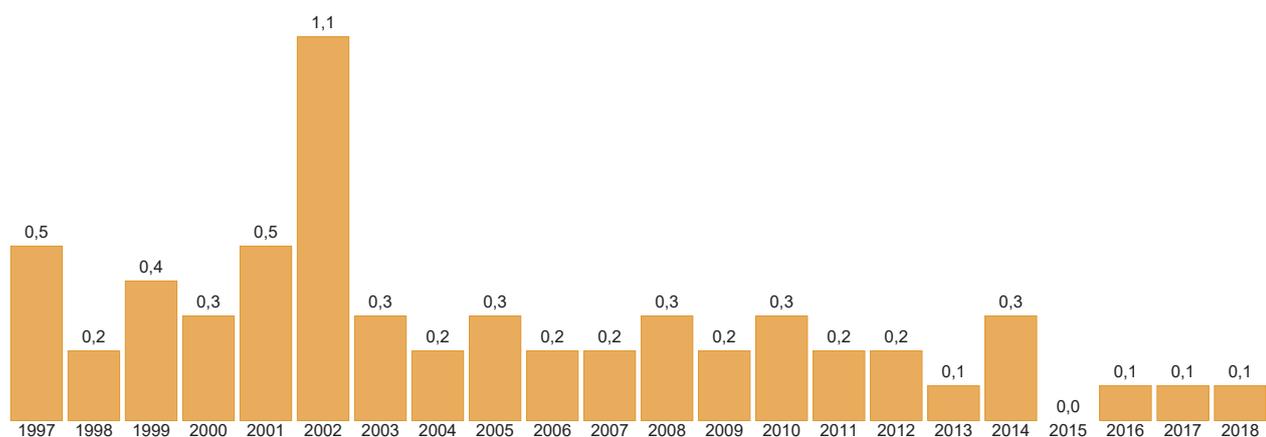


A Partire dal 1997 si osserva una costante diminuzione dei ricoveri con tassi grezzi stabili dal 2003.

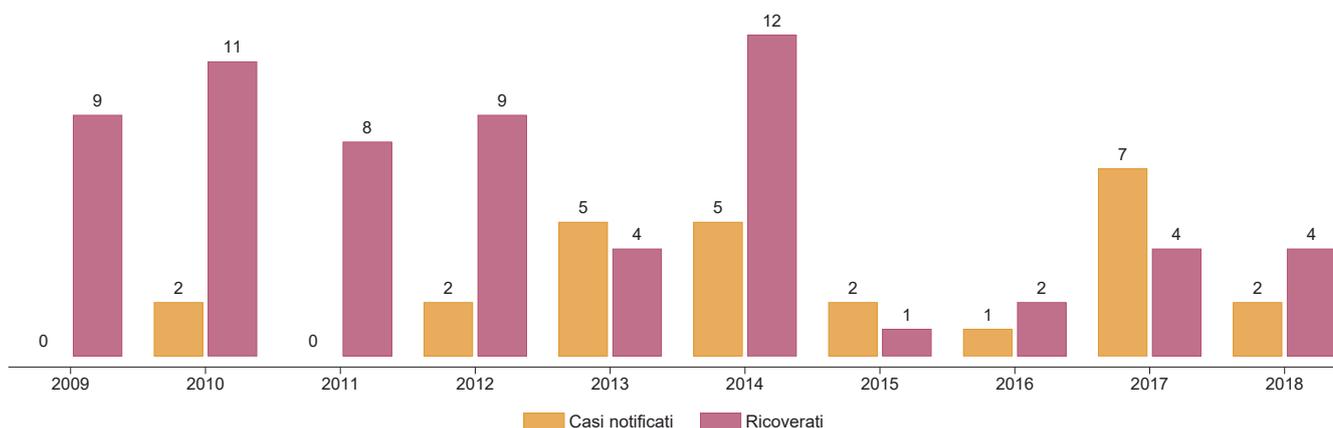
Confrontando i casi notificati con il numero di ricoverati, le notifiche risultano sempre inferiori (ad eccezione del 2017) complessivamente circa il 40%, confermando il persistere di un'importante sottonotifica dei casi di malattia. Considerato che la maggior parte dei casi di rickettsiosi può essere gestita in ambulatorio, sarebbe auspicabile una maggior attenzione alla segnalazione di queste infezioni.

5. MALATTIE TRASMESSE DA VETTORE

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Per quanto riguarda la mortalità, negli anni compresi tra il 1994 ed il 2015 è stato registrato in Toscana un decesso nel 1996, direttamente attribuibile a questa patologia. In letteratura la letalità complessiva si aggira intorno al 3% ma i dati italiani più recenti sembrano essere maggiormente rassicuranti indicando un valore prossimo allo 0,4%. In ogni caso, vista la difficoltà nella diagnosi legata all'utilizzo della sierologia come test principale nei laboratori di routine, il dato rimane di dubbio significato soprattutto in casi di presentazioni atipiche.

Discussione

Le rickettsiosi sono presenti in Toscana con un andamento in diminuzione. Questo trend può tuttavia essere interpretato secondo due approcci tra di loro contraddittori: da un lato è possibile che la migliorata conoscenza dei vari fattori che condizionano l'epidemiologia, determini una maggiore attenzione alle punture di zecca ed alla cura per gli animali domestici (in particolare i cani) con conseguenze sulla loro gestione clinica e sulla prevenzione. Dall'altro lato invece la evidente sottotifica dei casi, assieme alla "debolezza" dei test diagnostici di laboratorio, pone dubbi sulla reale rappresentatività di questi dati: nei prossimi anni l'utilizzo di test molecolari più affidabili potrebbe fornire dati maggiormente affidabili. Infine rimane da esplorare un eventuale ruolo dei cambiamenti climatici sulla diffusione e l'attività dei vettori in rapporto alla patologia umana.

5.10 Virus Toscana

La malattia in breve

- Il virus Toscana (TOSV) è trasmesso dalla puntura di insetti *Phlebotomus perniciosus* (pappataci).
- L'infezione decorre spesso asintomatica, oppure può manifestarsi come sindrome simil-influenzale o infezione acuta del SNC.
- Durante il periodo estivo, TOSV è tra i principali agenti virali di meningite nella nostra Regione.
- La meningite da TOSV presenta in genere decorso benigno, auto-risolvente.

Descrizione della malattia

Il virus Toscana (TOSV) è un arbovirus appartenente alla famiglia *Bunyaviridae*. Prende il nome della nostra Regione poiché è stato isolato per la prima volta nel 1971 nella zona del Monte Argentario. La sua diffusione non è comunque limitata alla Toscana, infatti casi di infezioni sono stati riportati anche in altre Regioni e altri Paesi del Mediterraneo. La trasmissione avviene attraverso la puntura di femmine di insetto ematofago *Phlebotomus perniciosus* (pappataci), attive nella stagione estiva (Giugno-Ottobre), in particolare in aree suburbane o rurali, con adeguato tasso di umidità e altitudine superiore ai 100 metri. L'alta prevalenza di persone sieropositive, al di sopra del 20%, riscontrata durante differenti indagini sieroepidemiologiche nell'area fiorentina e senese, suggerisce che l'infezione da TOSV decorre asintomatica nella maggior parte dei casi. Nei casi sintomatici, TOSV è responsabile di sindromi simil-influenzali, con febbre, malessere generale e artromialgie diffuse o di infezioni acute del sistema nervoso centrale, a decorso generalmente benigno. In quest'ultimo caso, il quadro clinico è spesso indistinguibile da quello di altre meningiti virali a liquor limpido, come quelle da enterovirus, e si caratterizza per febbre, cefalea, fotofobia e vomito, associati a segni di irritazione meningeale. Più raramente possono coesistere manifestazioni encefalitiche, come alterazione dello stato di coscienza o deficit neurologici. La diagnosi viene effettuata attraverso esami sierologici per la determinazione dei titoli anticorpali IgM e IgG anti-TOSV, inoltre è possibile ricercare il genoma virale su campioni di liquor o sangue attraverso indagini di biologia molecolare (PCR).

Non è disponibile una terapia specifica dell'infezione, che evolve comunemente verso la risoluzione spontanea senza esiti. Non sono attualmente disponibili vaccini per prevenire l'infezione.

Epidemiologia in Toscana

Il Sistema nazionale di sorveglianza delle arbovirosi, include la registrazione dei casi infezioni neuro-invasive da virus Toscana, tuttavia la bassa casistica ed il breve periodo temporale in cui sono disponibili i dati (22 casi dal 2016 al 2018) non consente di effettuare analisi di tipo epidemiologico dell'infezione in Toscana.

Alcuni studi di sieroprevalenza realizzati nella popolazione generale ed effettuati nella provincia di Siena hanno comunque confermato la circolazione endemica del virus: dal 22,9% nel 2003-2004 al 26,7% nel 2013-2014¹.

¹ Marchi S, Trombetta CM, Kistner O, Montomoli E. Seroprevalence study of Toscana virus and viruses belonging to the Sandfly fever Naples antigenic complex in central and southern Italy. *J Infect Public Health*. 2017;10(6):866-9.

6. Epatiti virali

6.1 Epatite A

La malattia in breve

- L'epatite A è un'infezione epatica acuta determinata dal virus dell'epatite A, che può causare sindromi cliniche di varia entità. Si trasmette per via oro-fecale mediante l'ingestione di acqua o cibi contaminati, stretto contatto con persone infette, oppure per via sessuale (pratiche oro-genitali). Tale via di trasmissione rende a maggior rischio di epidemia i paesi in via di Sviluppo (scarse misure igienico-sanitarie, acqua non potabile).
- Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'epatite A nel 2016 è stata causa di 7.134 morti (0,5% della mortalità da epatiti virali).
- La vaccinazione contro l'epatite A è sicura ed altamente efficace e pertanto si ritiene indicata per tutti coloro che intendono soggiornare in Paesi ad alta endemia o per coloro che presentano fattori di rischio.

Descrizione della malattia

Il virus dell'epatite A è un virus a RNA appartenente al genere Heparnavirus della famiglia dei Picornaviridae. Globalmente, ogni anno si verificano 1,4 milioni di casi. A differenza del virus dell'epatite B e C non rappresenta una causa di epatite cronica, ma determina una patologia acuta, talvolta anche fatale (epatite acuta fulminante). Nel 2016 sono stati stimati 7.134 decessi a livello mondiale (0,5% della mortalità dovuta da epatiti virali).

Il periodo d'incubazione è generalmente di 14-28 giorni. L'infezione può decorrere in maniera asintomatica, quando presenti, i sintomi e segni possono includere: febbre, malessere, perdita di appetito, diarrea, nausea, disturbi addominali, ittero, urine ipercromiche e feci ipo-acoliche. L'evoluzione è generalmente benigna, anche se con decorso prolungato (dura dalle 2 alle 10 settimane) ed è raramente fatale, in caso di epatite fulminante (insufficienza epatica acuta). La principale via di trasmissione è quella oro-fecale (consumo di molluschi bivalvi contaminati, verdure crude concimate con liquami, l'ingestione di acque o la balneazione in acque contaminate); inoltre per via sessuale (soprattutto con pratiche oro-genitali) e viaggi in paesi ad alta endemia. Il virus dell'epatite A sopravvive a basse temperature (resiste al congelamento), mentre è inattivato dalla bollitura per almeno 5 minuti.

Clinicamente è indistinguibile dalle altre forme di epatite virale acuta (B, C, E) e pertanto è necessaria la diagnosi di laboratorio. La sierologia permette di identificare gli anticorpi HAV IgM su siero, indicatori di infezione acuta; un test addizionale, poco utilizzato ma altamente specifico, si basa sulla ricerca delle particelle virali su sangue e feci mediante RT-PCR. Non esiste trattamento specifico ma la patologia è generalmente autolimitantesi giovando della sola terapia di supporto.

Il vaccino contro l'epatite A, efficace e ben tollerato, è allestito utilizzando ceppi di virus coltivati su cellule diploidi ed inattivati con formaldeide. La vaccinazione viene raccomandata a tutte le categorie a rischio, come soggetti che vivono in luoghi dove vi sono focolai epidemici o che si recano in aree ad alta endemia, familiari di soggetti infetti, soggetti affetti da altre patologie croniche di fegato, personale sanitario, uomini che fanno sesso con gli uomini (MSM). Sostanzialmente la totalità dei pazienti vaccinati sviluppa anticorpi protettivi entro un mese dopo l'iniezione di una singola dose di vaccino, ma per garantire una protezione duratura vengono raccomandate 2 dosi a distanza di qualche mese.

In Italia i dati sui casi di epatite acuta A sintomatica sono monitorati dal Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (Seieva); le epatiti virali sono soggette a notifica obbligatoria (classe II del SIMI). A partire dal mese di agosto 2016, in Europa e nel nostro Paese, si è registrato un incremento dei casi di Epatite A, che da dicembre dello stesso anno ha subito un'impennata fino a raggiungere un picco

epidemico tra i mesi di marzo e maggio del 2017. Le notifiche di epatite A in Italia, nel periodo agosto 2016-luglio 2017, sono state di 2.666 con un incremento di quasi 14 volte rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, con elevata percentuale di casi di sesso maschile (oltre l'85%) ed in particolare di MSM (63,1% degli uomini).

Epidemiologia in Toscana

Anche in Toscana, così come in Italia ed in Europa, nel 2017 è stato registrato un picco epidemico di epatite A correlato alla diffusione dell'infezione mediante pratiche sessuali, con un successivo calo nel 2018 di entità allineata a quella nazionale.

Nel 2018 i casi notificati di epatite A acuta sintomatica sono stati 66 (-80,6% rispetto al 2017 quando i casi erano stati 346), corrispondenti ad un tasso di 1,8 ogni 100.000 abitanti. In Italia, nello stesso anno, sono stati notificati 707 casi di malattia, con un tasso di incidenza pressoché sovrapponibile a quello toscano (1,8 per 100.000 ab. in Toscana contro 1,5 per 100.000 ab. in Italia).

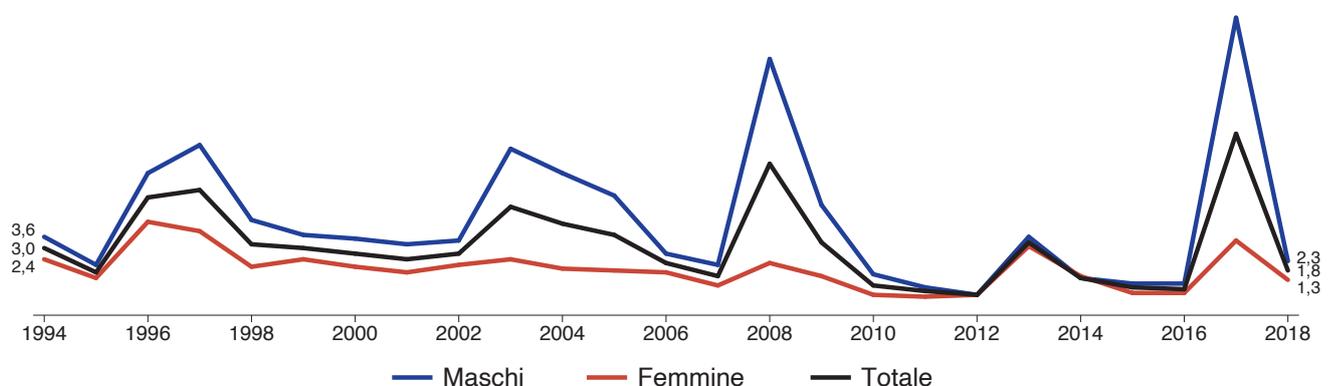
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana e Italia. Fonte: ARS su SIMI e SEIEVA

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	66	1,8	-80,6
Italia 2018	707	1,5	-79,4

L'analisi del trend indica un andamento incostante dei casi di malattia che variano da pochi (19, minimo storico nel 2012) a molti (341, massimo storico nel 2017) (vedi appendice statistica Tabella A36). Il picco massimo è stato infatti registrato nel 2017, anno, come già accennato, caratterizzato da un'ampia epidemia che ha colpito gran parte dell'Europa, compresa l'Italia, come notificato dal Seieva.

Tali focolai epidemici, così come nel 2008, avevano in comune alcuni comportamenti a rischio (nello specifico i rapporti sessuali MSM), mentre i casi segnalati nel 2013 erano attribuibili al consumo di alimenti contaminati (frutti di bosco surgelati contaminati col virus).

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

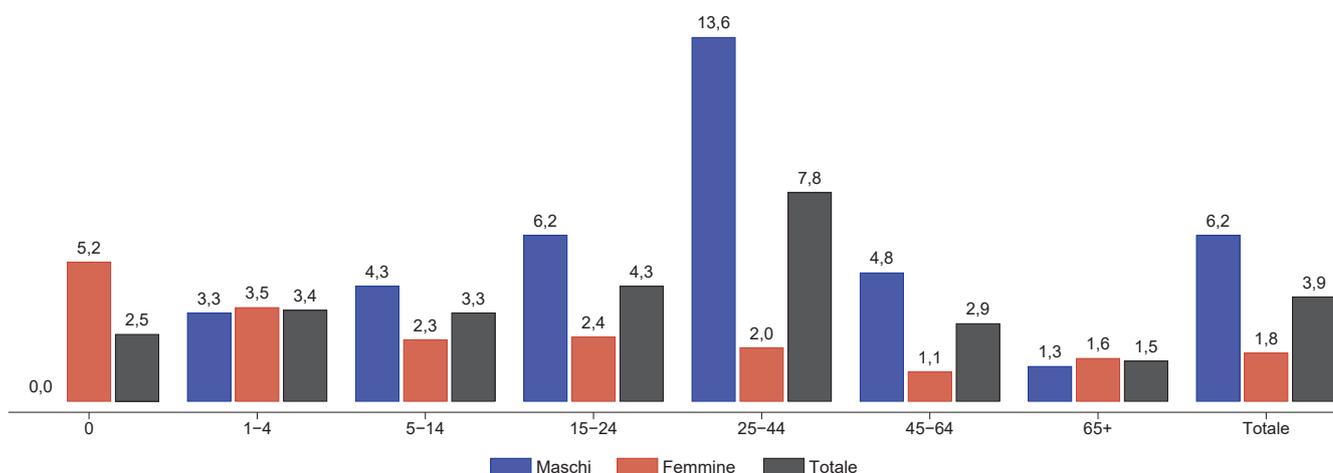


L'epidemiologia della malattia mostra un'elevata incidenza nella fascia di età compresa tra 25 e 44 anni, confermata dai tassi grezzi riferiti al periodo 2016-2018 che risultano il 7,8 per 100.000 ab.

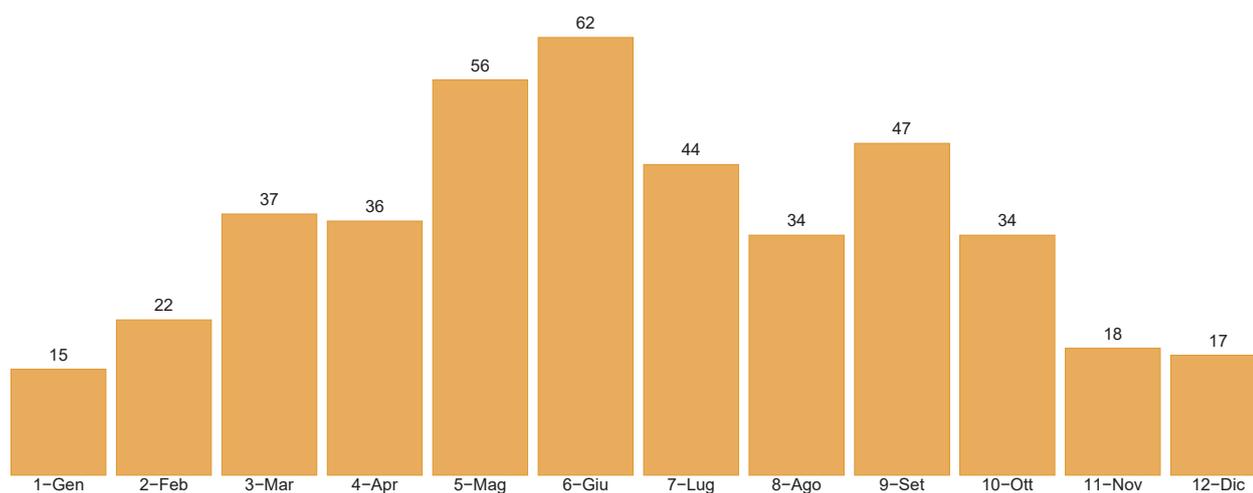
Negli ultimi 3 anni, i casi di malattia raggiungono il loro massimo nei mesi di maggio e giugno (rispettivamente 56 e 62 casi) e più in generale sono i mesi compresi tra marzo ed ottobre, quelli in cui vengono riscontrate le maggiori frequenze di malattia.

6. EPATITI VIRALI

Tassi grezzi medi annuali di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI

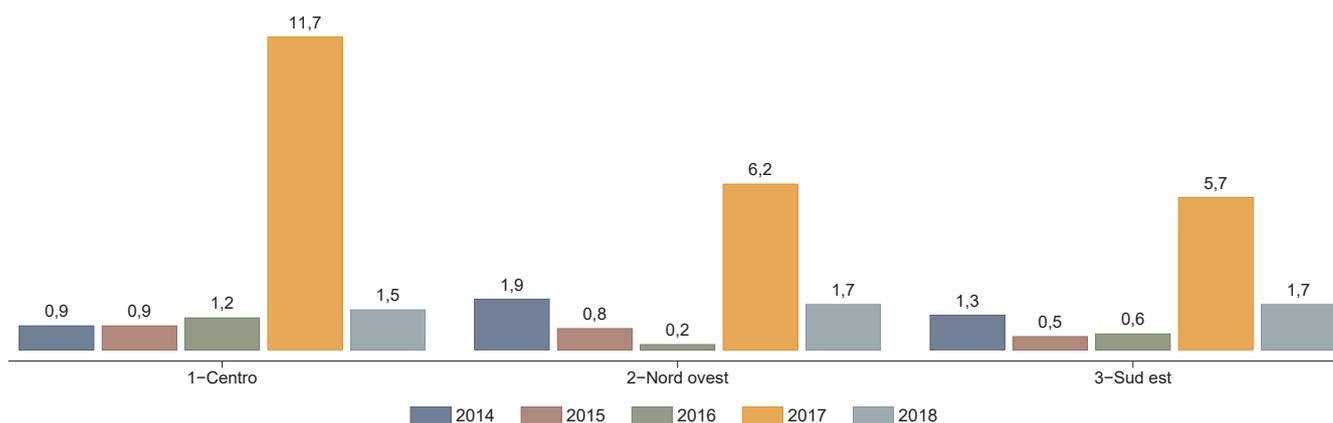


Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su SIMI



I tassi per ASL di residenza mostrano nei tre territori valori omogenei nel 2018 mentre nel 2017 la maggiore incidenza è stata rilevata nella ASL Toscana Centro.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di residenza e anno. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su SIMI

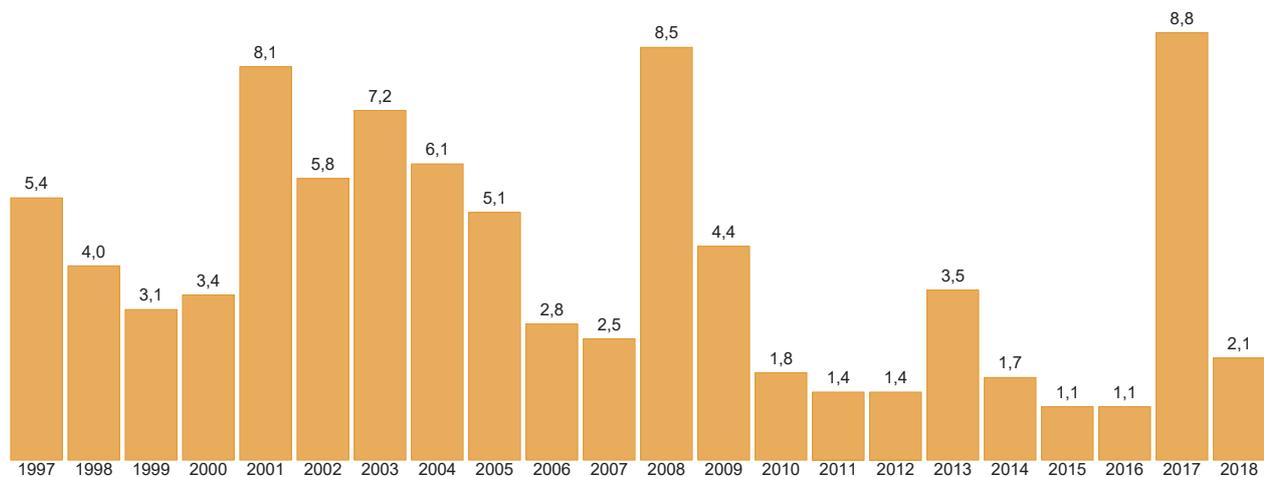


LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Confrontando i tassi di malattia dei casi riferiti a italiani (assieme agli stranieri provenienti da Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA-) con quelli degli stranieri (provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-), si osserva un andamento nel tempo sostanzialmente sovrapponibile. Il trend mostra un picco di casi riferiti agli stranieri PFPM nel 2005 mentre per quanto riguarda gli italiani (e stranieri PSA) i picchi sono due, uno nel 2008 ed il più recente nel 2017, anno in cui si è verificata la nota epidemia fra MSM in Europa ed in Italia.

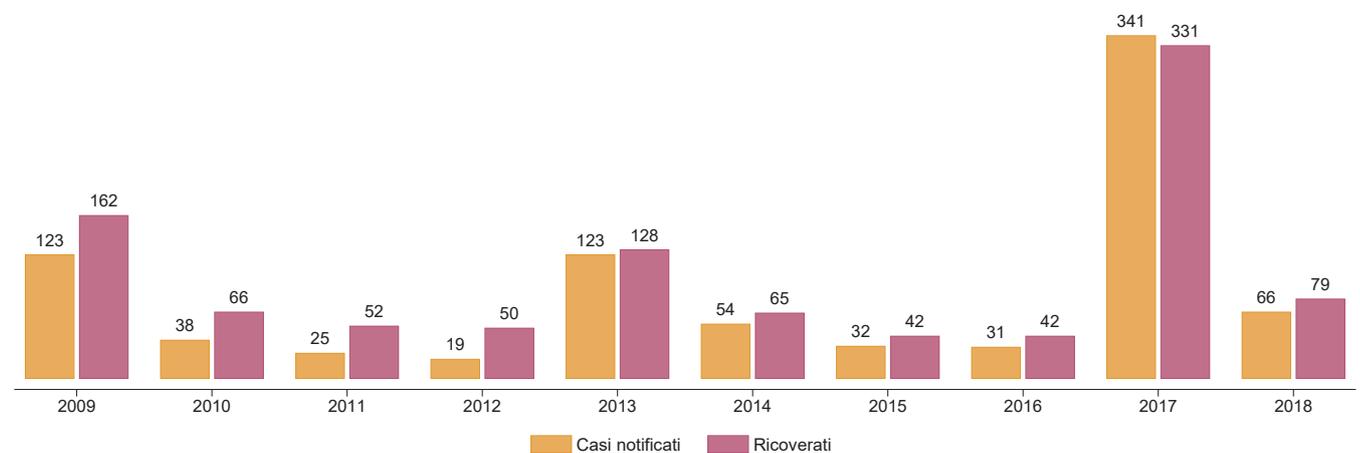
L'analisi dei tassi grezzi dei ricoveri per epatite acuta A mostra due picchi, registrati nel 2008 e nel 2017, corrispondenti ai picchi riportati per i casi notificati.

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Nel 2018 i ricoverati in strutture ospedaliere toscane per epatite A sono stati 79, mentre i casi i casi notificati risultavano 66. Tale numero inferiore rispetto ai ricovi mette in evidenza una certa discrepanza. Si suppone che il dato relativo ai ricoveri fornisca una stima più rispondente alla realtà territoriale per quanto riguarda il tasso di epatiti acute di tipo A.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



I decessi avvenuti per epatite A in Toscana, noti a partire dal 2010 quando è stata introdotta la classificazione ICD X-CM, sono risultati complessivamente 18 nel periodo compreso tra il 2010 ed il 2015, di cui 16 di età superiore a 65 anni, presumibilmente persone con patologie concomitanti.

Discussione

I cambiamenti epidemiologici dell'epatite A negli ultimi anni hanno evidenziato una maggiore frequenza di trasmissione legata a comportamenti a rischio di natura sessuale, finora sottovalutata, rispetto alla trasmissione quasi esclusivamente riconducibile alla contaminazione di acqua e cibi, pertanto, la vaccinazione per l'epatite A, consigliata fino a poco tempo fa a persone a rischio di infezione per comportamenti a rischio sostanzialmente lavorativi o legati a viaggi in Paesi in via di sviluppo, dovrà essere implementata e promossa sempre più nei giovani potenzialmente a rischio per trasmissione sessuale.

6.2 Epatite B

La malattia in breve

- L'epatite B è un'infezione epatica determinata dal virus dell'epatite B (HBV). L'epatite acuta può decorrere in maniera asintomatica. Nell'adulto la malattia cronicizza in circa il 5-10% dei casi. L'infezione può trasmettersi mediante sangue o altri fluidi contaminati, attraverso i rapporti sessuali e per via verticale (parto madre-figlio).
- Nel 2015 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato la presenza di 257 milioni di persone con infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) (definita come la positività per HBsAg), attribuendovi 887.000 morti, la maggior parte dei quali per cirrosi ed epatocarcinoma.
- L'infezione da HBV può essere efficacemente prevenuta attraverso la vaccinazione.

Descrizione della malattia

HBV, appartenente alla famiglia degli *Hepadnaviridae*, è un virus a DNA che presenta 6 genotipi noti (A-F), di cui quello più frequente in Italia è il genotipo D. Tale agente virale è molto resistente, potendo sopravvivere sulle superfici ambientali per almeno 7 giorni. La trasmissione avviene per via parenterale apparente (trasfusioni di sangue o emoderivati, attraverso aghi e siringhe contaminati) ed inapparente (attraverso minime lesioni cutanee con oggetti contaminati da sangue infetto come spazzolini da denti, forbicette, rasoi, pettini), attraverso i rapporti sessuali e mediante trasmissione verticale (madre-figlio). L'infezione provoca un'epatopatia che può decorrere in maniera asintomatica o manifestarsi con un'infezione acuta, caratterizzata da segni e sintomi quali: disturbi addominali, nausea, vomito, ittero o subittero, febbre incostante, urine ipercromiche (tipicamente color marsala) e feci ipo-acoliche. L'infezione è sintomatica nel 30-50% degli adulti e nel 10% dei bambini.

Nell'adulto la malattia cronicizza in circa il 5-10% dei casi. Secondo le recenti linee guida dell'European Association for the Study of the Liver, l'infezione cronica da HBV può essere classificata in cinque fasi: infezione cronica HBeAg positiva (precedentemente definita come fase di immunotolleranza); epatite cronica HBeAg positiva; infezione cronica HBeAg negativa; epatite cronica HBeAg negativa e HBsAg negativa e positività per gli anticorpi anti-HBc (infezione occulta da HBV). I pazienti con infezione cronica da HBV presentano un aumentato rischio di progressione verso la cirrosi e il carcinoma epatocellulare (HCC).

Già dal 1982 è disponibile un vaccino ad elevata sicurezza ed efficacia nella prevenzione dell'infezione da HBV (95%) e pertanto anche nella prevenzione della malattia epatica cronica, della cirrosi e dell'epatocarcinoma.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda la vaccinazione contro HBV a tutti i nuovi nati il prima possibile dopo la nascita. In Italia la vaccinazione è obbligatoria dal 1991 per tutti i nuovi nati dal primo anno di vita con retroattività per i nati nei 12 anni antecedenti. Inoltre, la vaccinazione è offerta gratuitamente a tutti i soggetti a rischio come tossicodipendenti, conviventi di portatori cronici di HBV, personale sanitario, detenuti, politrasfusi, emofilici, dializzati, e ad altre categorie a rischio.

In Italia i dati sui casi di infezione da HBV acuta sintomatica sono monitorati dal Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (Seieva).

Epidemiologia in Toscana

Nel 2018 in Toscana sono stati segnalati 30 nuovi casi di epatite B acuta, con un'incidenza pari a 0,8 per 100.000 abitanti. L'andamento delle incidenze mostra una diminuzione rispetto all'anno precedente, soprattutto se confrontata con l'andamento analizzato in Italia.

I soggetti più colpiti restano quelli di età compresa fra i 45 ed i 64 anni; la Toscana, insieme a Lombardia, Emilia-Romagna, Piemonte, Lazio e Veneto rappresenta una delle regioni con più segnalazioni.

6. EPATITI VIRALI

La maggioranza dei casi segnalati si verifica nel sesso maschile con una età mediana in progressivo incremento.

Nel 2018 i casi notificati di epatite B acuta sintomatica sono stati 30 (in diminuzione rispetto al 2017 quando i casi erano stati 51), corrispondenti ad un tasso di 0,8 ogni 100.000 abitanti. In Italia, nello stesso anno, sono stati notificati 212 casi di malattia, con un tasso di incidenza di poco inferiore a quello toscano (0,4 per 100.000 ab).

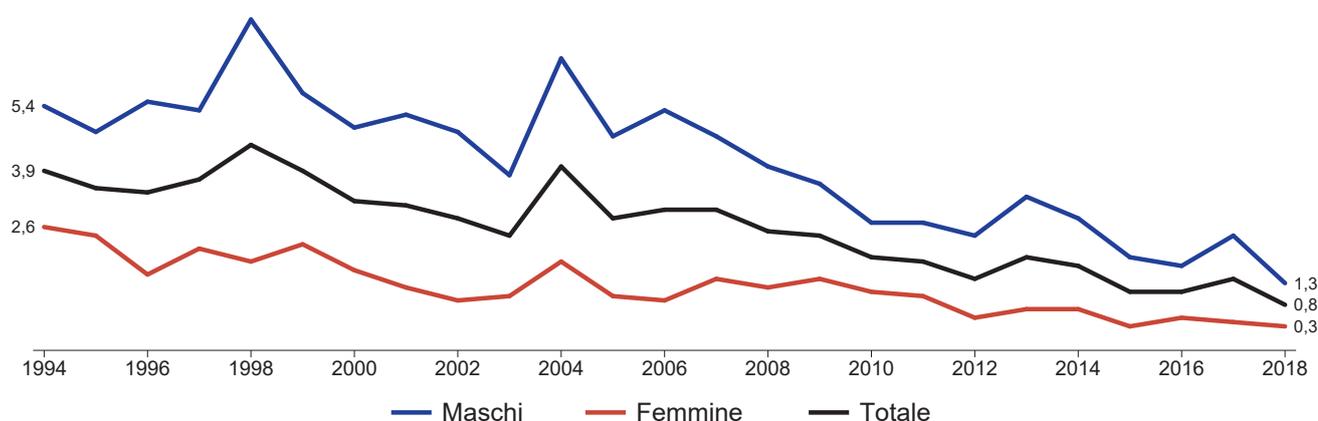
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana e Italia. Fonte: ARS su SIMI e SEIEVA

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	30	0,8
Italia 2018	212	0,4

Fino al 2007 sono stati notificati in Toscana oltre 100 casi l'anno mentre dal 2008 l'andamento mostra una generale riduzione sino a raggiungere valori più bassi nel biennio 2015-16 con 40 casi ed un successivo lieve incremento nel 2017. Nel 2018 i 30 casi notificati rappresentano il minimo storico del periodo di sorveglianza (vedi appendice statistica Tabella A37).

L'analisi del trend dei tassi grezzi notificati dal 1994 al 2018 conferma il graduale e progressivo decremento dei casi, evidenziando incidenze sempre maggiori nel genere maschile.

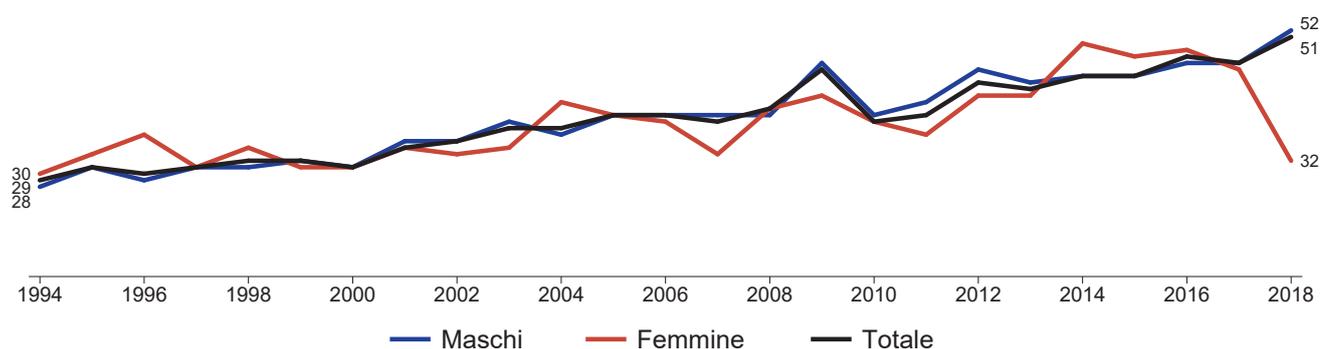
Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



L'analisi per età e genere riferita al triennio 2016-2018 evidenzia una maggiore incidenza dei casi nella fascia di età 45-64 anni (dati non mostrati).

L'età mediana dei casi nel periodo analizzato è in costante aumento, variando da 29 anni nel 1994 a 51 anni nel 2018.

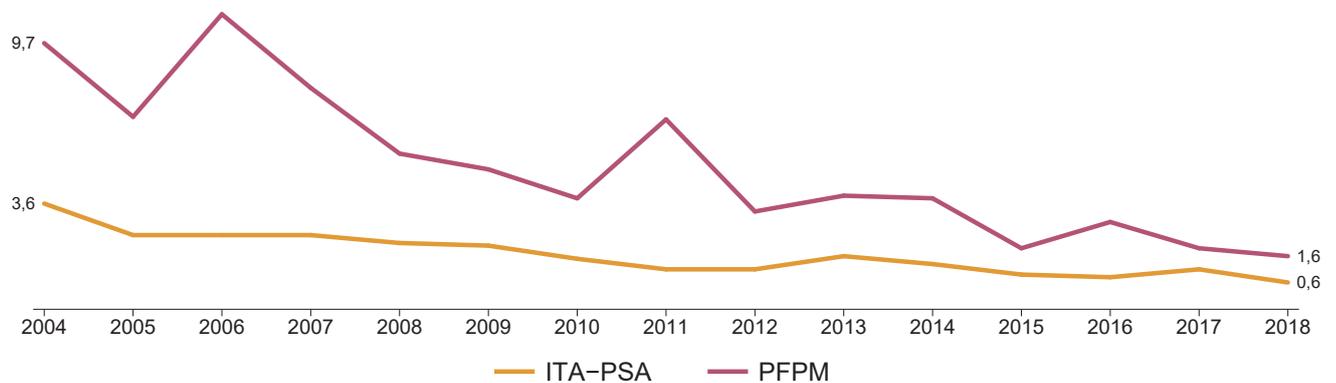
Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

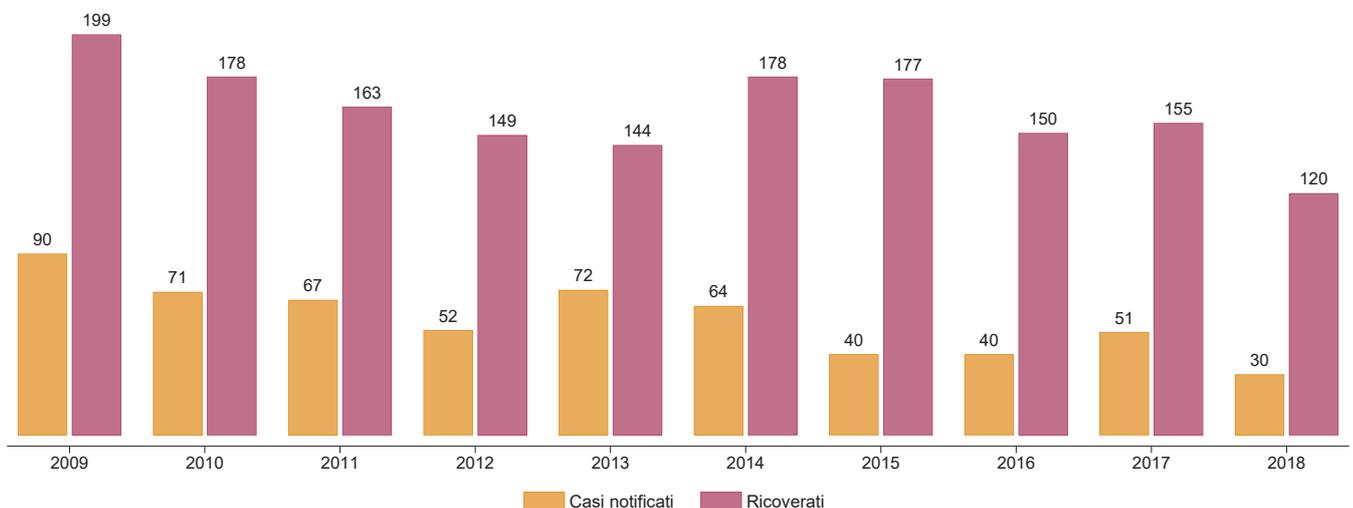
In merito all'andamento dei tassi grezzi di infezione dal 2004 al 2018 si osservano valori sempre maggiori in pazienti provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria anche se in sensibile decremento (dal 9,7 per 100.000 ab nel 2004 a 1,5 per 100.000 ab nel 2018) rispetto a quelli riferiti a italiani e stranieri provenienti da Paesi a Sviluppo Avanzato.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA- contro Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2004-2018. Fonte: ARS su SIMI



Il confronto fra i casi notificati e quelli ricoverati evidenzia una sensibile differenza in tutti gli anni del periodo in studio, tuttavia tale scostamento può essere in parte imputato ai codici ICD IX-CM riferiti a questa malattia, che per definizione includono anche i casi di ricovero cronico.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



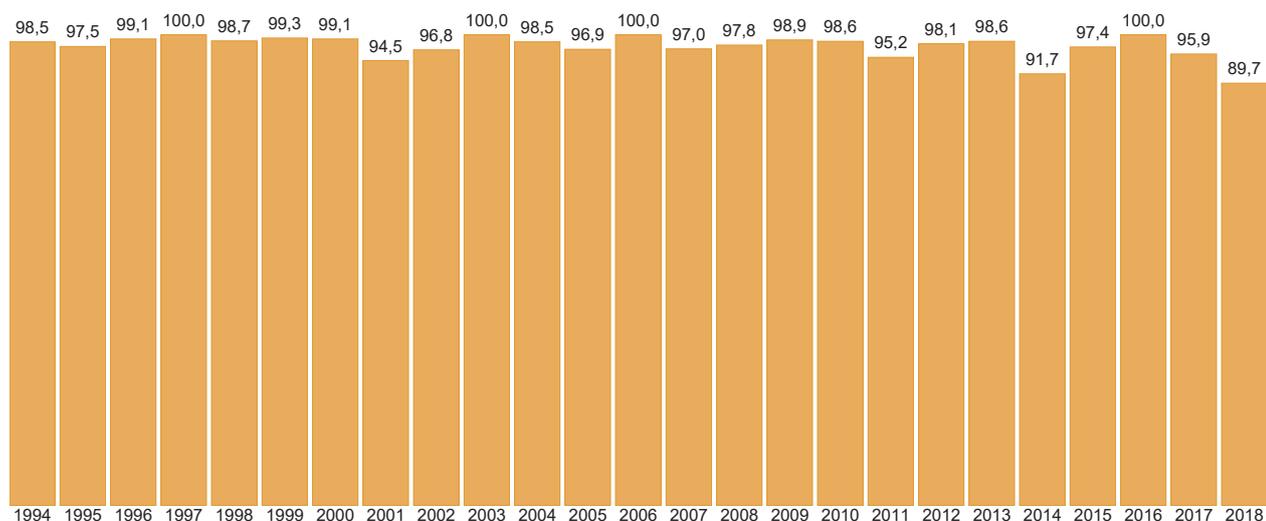
Dal 2010 al 2015 risultano decedute 51 persone per epatite B, di cui 12 nel 2010 e 6 nel 2015 con un trend in progressivo decremento (dati non mostrati).

L'elevata percentuale di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati di malattia, dimostra indirettamente come il vaccino sia una potente arma di prevenzione dell'infezione da HBV.

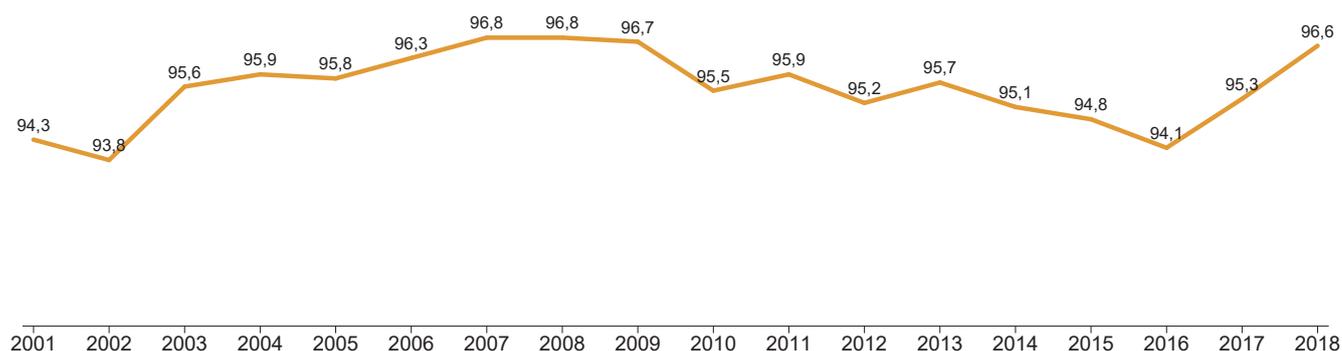
La copertura vaccinale per epatite B, dopo aver raggiunto il suo massimo storico nel triennio 2007-2009 con valori prossimi al 97%, nel biennio 2015-2016 è stata inferiore al 95% mentre nel 2017 è nuovamente aumentata al 95,4% e progressivamente al 96,6% nel 2018, parallelamente all'introduzione dell'obbligatorietà in Italia dei vaccini per l'accesso ai nidi e alle scuole materne.

6. EPATITI VIRALI

Percentuale di casi non vaccinati sul totale dei casi notificati di malattia per anno. Toscana, anni 1994-2018.
Fonte: ARS su SIMI



Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

Il trend dell'infezione da HBV in Toscana è sostanzialmente allineato con quello nazionale, con decremento progressivo dei casi nel corso degli anni, che rimangono tuttavia più elevati nelle fasce d'età non sottoposte a vaccinazione. Nelle età normalmente coperte dalla vaccinazione (obbligatoria in Italia dal 1991 e fino al 2003 prevista anche negli adolescenti nel corso del 12° anno) risulta infatti evidente una maggiore prevalenza dell'infezione nei soggetti stranieri.

La prevalenza maggiore dei casi viene riscontrata nel sesso maschile con tassi grezzi di casi notificati leggermente più elevati per i residenti nell'ASL Toscana Sud-Est.

6.3 Epatite C

La malattia in breve

- Globalmente si stima che 71 milioni di persone siano affette da epatite cronica C, di cui un numero significativo di esse svilupperanno cirrosi e/o epatocarcinoma.
- Nonostante nel 2018 in Toscana siano stati notificati solo 6 casi di epatite C acuta, il numero di pazienti cronici noti al Sistema Sanitario Regionale (SSR) non ancora trattati con Antivirali ad Azione Diretta (DAA), è pari a 14.389 persone.
- Non esiste al momento un vaccino efficace per la prevenzione dell'infezione da epatite C (HCV), ma attualmente, i nuovi agenti DAA consentono tassi di cura significativamente elevati per tutti i genotipi e con scarsi eventi avversi.
- Data la disponibilità di queste terapie innovative, a partire dal 2015 Regione Toscana ha investito in progetti finalizzati al controllo e all'eradicazione dell'infezione da HCV sul territorio regionale.

Descrizione della malattia

Il virus dell'epatite C è un virus a RNA, appartenente al genere *Hepacivirus* della famiglia dei *Flaviviridae*. Sono stati identificati sei diversi genotipi di HCV e differenti sottotipi. Le principali vie di trasmissione dell'HCV sono l'esposizione parenterale (apparente ed inapparente). Le trasfusioni di sangue sono state un importante fattore di rischio per l'infezione da HCV prima dello screening dei donatori per il test del marker surrogato per epatite non-A non-B iniziata a metà degli anni '80, seguita dallo screening per anticorpi anti-HCV nel 1990. Dopo il 1985, l'incidenza dell'infezione da HCV post-trasfusionale è notevolmente diminuita escludendo dalle donazioni di sangue le persone sieropositive e dal 1993 la disponibilità di test più sensibili ha ulteriormente ridotto l'incidenza dell'infezione. Secondo dati recenti, il range di prevalenza di HCV cronica nei pazienti sottoposti ad emodialisi è compreso tra 8,5% e 62,7% nei paesi in via di sviluppo, mentre nei paesi industrializzati varia tra il 3% e il 23%. Recenti dati suggeriscono che la prevalenza di HCV è superiore all'80% nei tossicodipendenti per via endovenosa in 12 paesi tra cui l'Italia.

Nella maggior parte dei casi, l'infezione decorre in maniera asintomatica, infatti circa l'80% delle persone non presenta alcun sintomo. Coloro che presentano una fase acuta sintomatica possono manifestare febbre, astenia, diminuzione dell'appetito, nausea, vomito, dolore addominale, dolori articolari, ittero, presenza di urine scure e feci chiare. Circa il 15-45% delle persone infette elimina spontaneamente il virus entro 6 mesi dall'infezione senza alcun trattamento, mentre il 60-80% delle persone sviluppa un'infezione cronica.

Gli attuali farmaci antivirali ad azione diretta sono in grado di eradicare l'infezione in oltre il 95% delle persone con infezione cronica da HCV, riducendo così il rischio di morte per cancro al fegato e cirrosi, ma l'accesso alla diagnosi e al trattamento non è omogeneo nelle differenti regioni dell'OMS.

In Italia i dati sui casi di infezione da HCV acuta sintomatica sono monitorizzati dal Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (Seieva).

Epidemiologia in Toscana

Nel 2018 i casi notificati di epatite C acuta sintomatica sono stati 6 (valore uguale a quello dell'anno precedente), corrispondenti ad un tasso di 0,2 ogni 100.000 abitanti. In Italia, nello stesso anno, sono stati notificati 48 casi di malattia, con un tasso di incidenza lievemente inferiore a quello toscano (0,2 per 100.000 ab. Toscana e 0,1 per 100.000 ab. Italia). L'analisi del trend indica comunque una diminuzione dei casi nel periodo di sorveglianza: dai 38 casi del 2000 ai 6 casi del 2018 (vedi appendice statistica Tabella A38).

6. EPATITI VIRALI

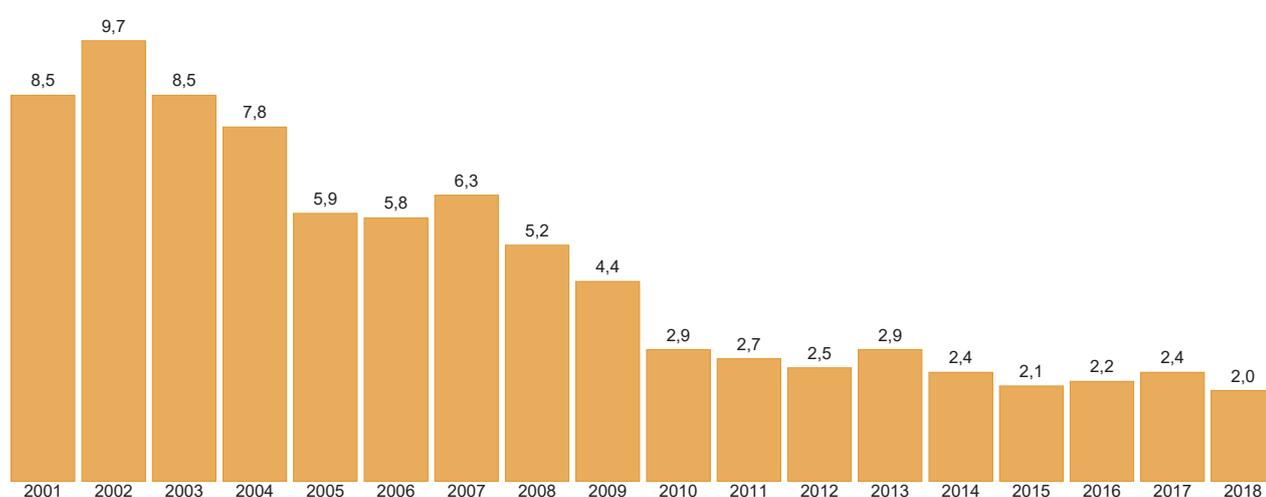
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana e Italia. Fonte: ARS su SIMI e SEIEVA

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	6	0,2
Italia 2018	48	0,1

Nel 2018 i casi di malattia hanno colpito le età comprese tra 15 ed i 44 anni (dati non mostrati).

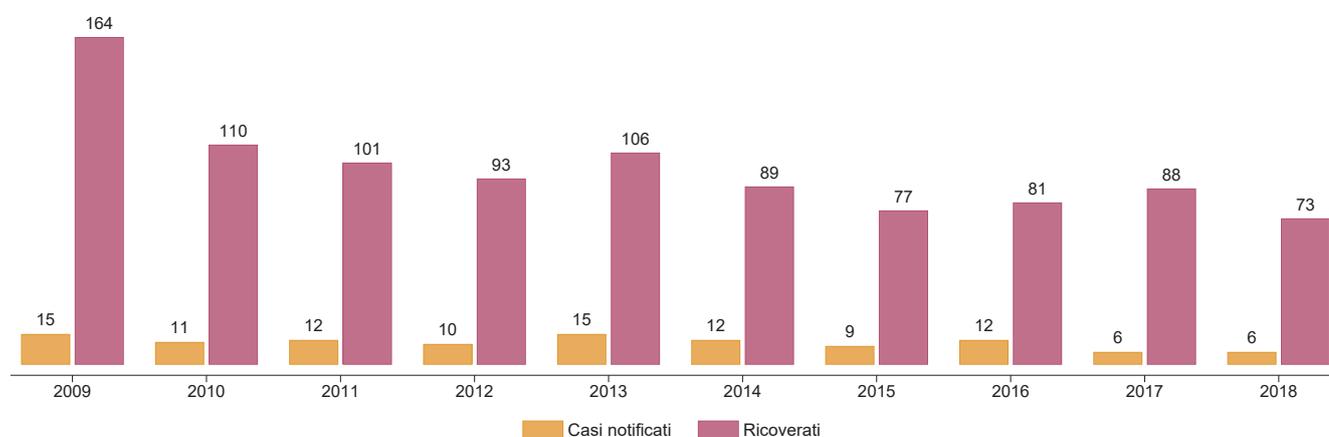
Il trend dei tassi grezzi di persone ricoverate per epatite acuta C mostra una sensibile riduzione nel tempo, confermando l'andamento delle notifiche, e raggiungendo il minimo storico nel 2018.

Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2001-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Nel 2018 i ricoverati in strutture ospedaliere toscane sono stati 73. Questi dati evidenziano una sensibile discrepanza fra casi notificati e casi ricoverati.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



L'analisi dei residenti deceduti per epatite C può essere effettuata solo a partire dal 2010, quando è entrata in vigore la classificazione ICD X-CM poiché in precedenza, quando veniva utilizzato l'ICD IX-CM, non era prevista una codifica in grado di individuare la causa di decesso per questa patologia.

Negli ultimi sei anni i decessi per epatite C, sia acuta che cronica, sono stati 8 (di cui nessun caso nel 2015).

È opportuno rimarcare che l'esigua numerosità delle notifiche non è assolutamente rappresentativa del peso della malattia nella nostra Regione. L'infezione da HCV è risultata, infatti, molto frequente nei cosiddetti *Baby Boomers*, persone nate dopo la Seconda Guerra Mondiale all'incirca tra gli anni 1946 e 1964, anni in cui i fattori di rischio nosocomiali o iatrogeni ed il rischio comportamentale (come la sperimentazione di uso di droghe iniettabili, tatuaggi non sicuri, sesso ad alto rischio) hanno contribuito alla diffusione dell'infezione in quegli anni.

L'elevata percentuale di cronicizzazione (in assenza di una fase acuta sintomatica) ha reso difficile l'individuazione dei soggetti infetti con conseguente incremento della patologia nella popolazione generale.

L'introduzione dei DAA ha fatto nascere l'esigenza di individuare la popolazione infetta "non nota" con lo scopo di ridurre fortemente la diffusione dell'infezione e le complicanze ad essa associate.

A questo scopo la Regione Toscana dal 2015 (DGRT n. 647) ha deciso di sostenere un programma per l'eradicazione dell'infezione da HCV nella popolazione toscana attraverso l'implementazione del trattamento delle persone con infezione cronica, nuovamente sottoscritto nel 2018 (DGRT 397). In base ai dati provenienti dai flussi sanitari correnti, alla fine del 2018 risultavano noti al SSR ma ancora non trattati con DAA, 14.389 pazienti. Allo scopo di facilitare l'accesso ai Centri epatologici prescrittori, è stata avviata una campagna informativa rivolta alla popolazione generale e, contemporaneamente, le Aziende sanitarie della Toscana, in collaborazione con la medicina di generale (MMG), hanno intrapreso un percorso di chiamata attiva rivolto alle persone con esenzione per HCV cronica mai trattati con antivirali di vecchia generazione (N=5.974 persone).

Come ulteriore intervento finalizzato a ridurre la diffusione del virus nella popolazione generale, la Direzione Diritti di cittadinanza e coesione sociale ha promosso un progetto di ricerca volto a stimare la prevalenza di infezione "non nota" nella popolazione generale. Lo studio, attualmente in attesa del parere del Comitato Etico, prevede di sottoporre a screening salivare per la ricerca degli anticorpi anti-HCV e ricerca dell'HCV-RNA nei soggetti anti-HCV positivi, in un campione rappresentativo della popolazione generale residente in Toscana (età ≥ 18 anni). Lo studio sarà svolto in collaborazione con i medici di medicina generale.

Discussione

L'infezione da virus dell'epatite C rappresenta ancora oggi una causa di epatite acuta, sebbene in calo rispetto agli anni precedenti. La diminuzione dell'incidenza di malattia è legata principalmente alle migliorate condizioni igienico-sanitarie associate, all'introduzione dei test di screening per il controllo del sangue e derivati destinati alle donazioni, alla produzione degli emoderivati e all'utilizzo di materiali medici monouso, nonché ad una maggiore conoscenza delle vie di trasmissione dell'epatite C.

La maggior conoscenza della diffusione dell'infezione cronica nella popolazione generale derivante dagli studi intrapresi, renderà possibile focalizzare interventi di screening e trattamento nelle fasce di età a maggior rischio con conseguente riduzione dell'infezione.

6.4 Epatite D

La malattia in breve

- Il virus dell'epatite Delta (HDV) è difettivo e necessita della presenza di HBV per replicare. Esistono pertanto due modalità di infezione da HDV: la co-infezione, condizione in cui la trasmissione di HDV e HBV è contemporanea, e la super-infezione, condizione in cui un soggetto già portatore cronico di HBV si infetta con HDV.
- La più frequente via di trasmissione è rappresentata da quella ematica, sessuale o verticale.
- Circa il 5% dei pazienti affetti da HBV cronica presenta una infezione da HDV (15-20 milioni di persone HDV positive nel mondo).
- La coinfezione HBV/HDV rappresenta la forma più severa di epatopatia cronica in senso evolutivo verso la cirrosi e l'epatocarcinoma.
- Dal 1980 si è assistito ad una riduzione del numero delle infezioni da HDV, correlabile alla vaccinazione di massa per HBV che rappresenta l'unica forma di prevenzione (oltre ai rapporti sessuali protetti ed il controllo di sangue ed emoderivati).

Descrizione della malattia

L'agente infettivo dell'epatite Delta è noto come HDV: viene classificato tra i virus cosiddetti satelliti, o subvirioni, che necessitano della presenza di un altro virus per potersi replicare. La modalità di trasmissione è la stessa dell'epatite B e il periodo di incubazione va da 2 a 8 settimane.

Sono stati identificati 3 genotipi di HDV: il genotipo I è quello maggiormente diffuso, il genotipo II è stato rilevato in Giappone e a Taiwan, mentre il genotipo III è presente solo in Amazzonia.

L'infezione da HDV può manifestarsi durante l'infezione acuta da HBV, causando un'epatite acuta di entità variabile (da media-severa a fulminante), cronicizzando solo raramente (in meno del 5% dei casi nell'adulto).

Invece la sovrainfezione da HDV in portatori cronici di HBV tende ad accelerare l'evoluzione dell'epatopatia cronica verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, globalmente sono circa 15-20 milioni le persone affette da epatite D.

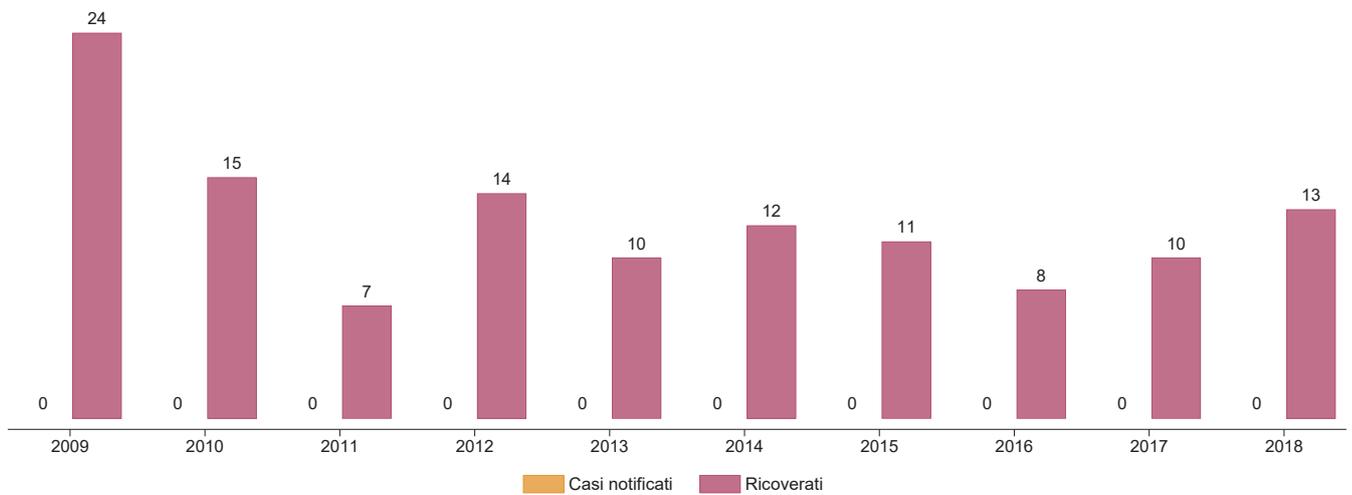
Epidemiologia in Toscana

Nel 2018 non sono stati notificati casi di epatite D in Toscana, così come negli anni precedenti mentre dal 1994, anno di inizio della sorveglianza, i casi sporadici di malattia sono stati notificati nel 2001 (3 casi), nel 2002 (2 casi), mentre un caso per anno è stato notificato nel 2000, nel 2005 e nel 2008 (dati non mostrati).

Negli ultimi 10 anni dunque non risultano notifiche di malattia mentre al contrario sono state ricoverate per HDV, in ognuno di questi anni, un numero di persone variabile tra 7 e 24. Tale discrepanza è verosimilmente dovuta al fatto che la diagnosi di infezione da HDV potrebbe essere stata utilizzata anche in pazienti che non presentavano una infezione acuta ma una infezione già nota.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Dal 1994 al 2015 non sono stati registrati decessi attribuibili ad HDV in Toscana.

Discussione

Le notifiche di infezione da HDV risultano sporadiche e questa evidenza è dovuta principalmente al successo del programma di vaccinazione globale contro l'HBV.

6.5 Epatite E

La malattia in breve

- L'epatite E è un'infezione epatica causata dal virus dell'epatite E (HEV).
- Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ogni anno si stimano 20 milioni di casi nel mondo di cui 3,3 milioni di infezioni sintomatiche, con 44.000 decessi nel 2015 (3,3% della mortalità dovuta ad epatiti virali) ed una maggiore diffusione nel Sud-Est Asiatico.
- La via di trasmissione è quella oro-fecale.
- È stato recentemente sviluppato ed autorizzato un vaccino in Cina, non ancora disponibile in altre zone.

Descrizione della malattia

L'epatite E è causata dal virus dell'epatite E (HEV) di cui sono conosciuti 4 genotipi (1,2,3 e 4). I genotipi 1 e 2 sono generalmente causa di ampie epidemie diffuse attraverso il consumo di acqua contaminata o contatti con persone infette, mentre il 3 ed il 4 sono stati identificati in numerosi animali (inclusi maiali, cinghiali e cervi) con occasionali infezioni umane. Il virus viene eliminato con le feci e può pertanto contaminare acqua e cibo. Oltre alla trasmissione mediante contaminazione di acqua o cibo contaminato dal materiale fecale, può essere trasmessa anche attraverso carne proveniente da animali infetti (es. suini) poco cotta, sangue o emoderivati, trasmissione verticale, pratiche sessuali a rischio.

Il periodo di incubazione è di 2-10 settimane (in media 5-6 settimane) con escrezione del virus con le feci già da qualche giorno prima a 3-4 settimane dopo l'inizio della malattia. Nei soggetti in età pediatrica l'infezione decorre frequentemente in maniera asintomatica, mentre quando si manifesta clinicamente si presenta con i sintomi e segni classici di un'epatite acuta (inappetenza, febbre, nausea e vomito, ittero, urine ipercromiche, feci ipo-acoliche). Solitamente l'infezione acuta è autolimitante con risoluzione spontanea in 2-6 settimane. Occasionalmente può evolvere in epatite fulminante (prevalente nelle donne in gravidanza) ed in rari casi verso la cronicizzazione (come ad esempio nei soggetti immunodepressi).

L'incidenza maggiore dell'infezione viene riscontrata nei paesi con scarse misure igienico-sanitarie. L'epatite E è sorvegliata in Italia attraverso il sistema speciale SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). L'informazione sulla positività per IgM anti-HEV è stata registrata già a partire dal 2007. Degli oltre 16 mila casi di epatite acuta notificati al Seieva a partire da 2007, 332 (corrispondenti al 2%) sono attribuibili all'epatite E.

Epidemiologia in Toscana

Nel 2018 i casi notificati di epatite E sono stati 6, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,2 ogni 100.000 abitanti. In Italia, nello stesso anno, sono stati notificati 49 casi di malattia, con un tasso di incidenza lievemente inferiore a quello toscano (0,2 per 100.000 ab. in Toscana contro 0,1 per 100.000 ab. in Italia).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana e Italia. Fonte: ARS su SIMI e SEIEVA

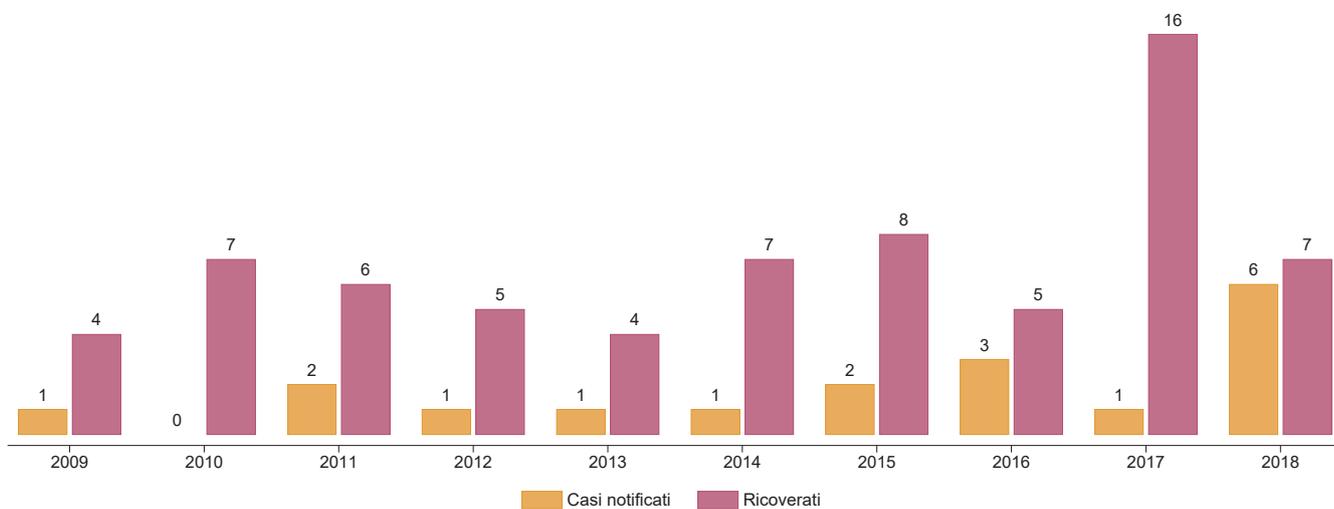
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	6	0,2
Italia 2018	49	0,1

Il numero dei casi dal 2000 al 2018 ha subito una modesta variazione passando da 0 a 3 casi annui, con un minimo storico di 0 casi 2010 ed un massimo storico di 6 casi nel 2018 (dati non mostrati). Si segnala nel periodo in studio un maggior numero di casi di sesso maschile.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Nel 2018 i ricoverati in strutture ospedaliere toscane sono stati 7 contro i 6 casi notificati, rivelando un allineamento che tuttavia non è confermato negli anni precedenti dal 2009 al 2017.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su SIMI e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



Dal 1994 al 2016 non sono stati registrati decessi per epatite E.

Discussione

Nel 2018 il trend dei casi di epatite E è in aumento in Toscana, come in Italia, con probabile ulteriore incremento nei prossimi anni per maggior diffusione delle metodiche diagnostiche e maggior sensibilizzazione e ricerca di HEV.

7. Malattie batteriche invasive

7.1 Malattie batteriche invasive da emofilo

La malattia in breve

- L'*Haemophilus influenzae* (HI), o emofilo, è un germe che può essere responsabile di gravi malattie invasive soprattutto nei bambini di età inferiore ai 5 anni e, seppure con incidenza minore, negli anziani.
- Le malattie invasive dal tipo B (HIB) sono prevenibili mediante vaccinazione: per i bambini piccoli, HIB è contenuto nel vaccino esavalente che è obbligatorio in Italia dal 2017.
- Il vaccino anti HIB è raccomandato alle persone di ogni età affette da specifiche forme di immunodepressione.

Descrizione della malattia

L'emofilo è un batterio molto diffuso, che può colonizzare le prime vie aeree rimanendo nella maggior parte dei casi silente. Il germe si trasmette da persona a persona tramite le goccioline di saliva emesse con starnuti, tosse o semplicemente parlando o per contatto diretto con materiale contaminato da saliva infetta. L'emofilo può essere responsabile di malattie simili all'influenza che si risolvono rapidamente, oppure può causare malattie localizzate all'apparato respiratorio o di orecchio e seni paranasali (bronchiti, otiti, sinusiti). In rari casi può però provocare forme gravi (invasive) come polmoniti, meningiti, epiglottiti (gravi infezioni della laringe), artriti, pericarditi, che possono essere mortali o determinare gravi sequele. Si conoscono due gruppi di batteri HI: i non capsulati, che in genere non provocano malattie invasive, e i capsulati. Gli HI capsulati, che possono essere responsabili di forme invasive, sono classificati in 6 sierotipi (a-f): il sierotipo b, che era responsabile in epoca prevaccinale di gravi forme invasive infantili, è contenuto nel vaccino esavalente e quindi prevenibile mediante vaccinazione.

In Europa, secondo i dati dell'ECDC, nel 2017 sono stati segnalati quasi 4.000 casi di malattia invasiva da HI. In Italia, data la gravità di queste malattie, è attivo un sistema di sorveglianza nazionale che ha registrato, a partire dal 1995, un progressivo calo dei casi di malattia da HIB a seguito dell'introduzione della vaccinazione esavalente.

Gli ultimi dati disponibili del sistema di sorveglianza nazionale mostrano che il numero di casi di malattia invasiva da HI (meningiti e sepsi) rimane limitato, sebbene si confermi un aumento di incidenza negli ultimi anni. L'informazione sulla tipizzazione, disponibile per il 60-75% dei casi notificati nel periodo 2016-18, mostra che i ceppi HIB, prevenibili con vaccinazione, siano relativamente rari.

Epidemiologia in Toscana

Nel 2018 sono stati notificati in Toscana 8 casi di malattia invasiva da *haemophilus influenzae*, rispetto ai 6 dell'anno precedente, ma con un tasso di incidenza stabile di 0,2 casi per 100.000 abitanti (Appendice statistica, tabella A41). La sierotipizzazione è disponibile per un solo caso, imputabile ad un ceppo "non b". Negli ultimi 4 anni (2015-18) non è stato notificato in regione alcun caso di malattia invasiva da HI di tipo b, prevenibile con vaccinazione. L'incidenza di malattia invasiva da HI in Toscana risulta stabile.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	8	0,2
Toscana 2017	6	0,2
Italia 2017	153	0,3
Europa EEA 2017	3.888	0,8

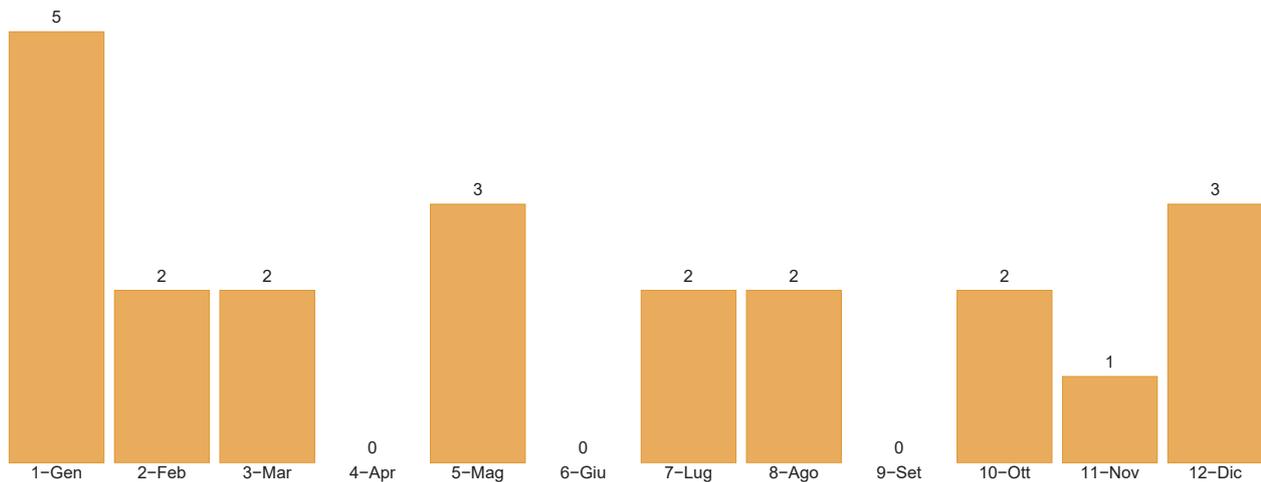
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

L'analisi dei trend rileva una lieve variabilità annuale, con una sostanziale stabilità nell'ultimo quadriennio (6-8 casi annui).

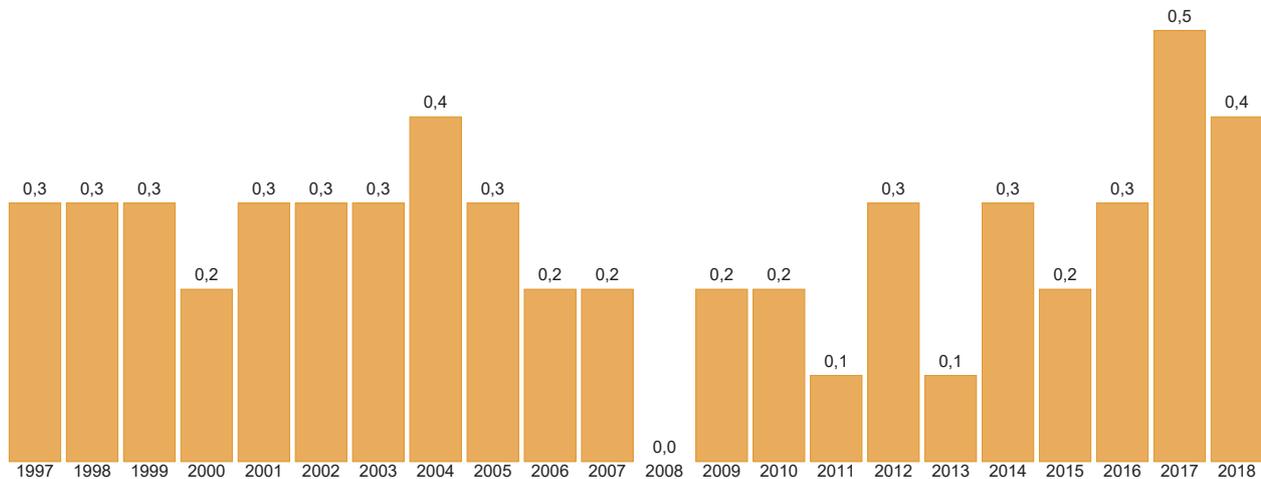
L'età mediana dei casi mostra un incremento nel tempo, che raggiunge i 73 anni nel 2018 (dati non mostrati). I casi di malattia invasiva da HI si verificano prevalentemente nei mesi invernali, ma sono presenti anche nelle altre stagioni.

Nel 2018 i ricoverati per malattia invasiva da HI sono stati 14, con un tasso di 0,4 per 100.000 abitanti.

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive



Tassi grezzi ogni 100.000 ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 1997-2018. Fonte: ARS su Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO

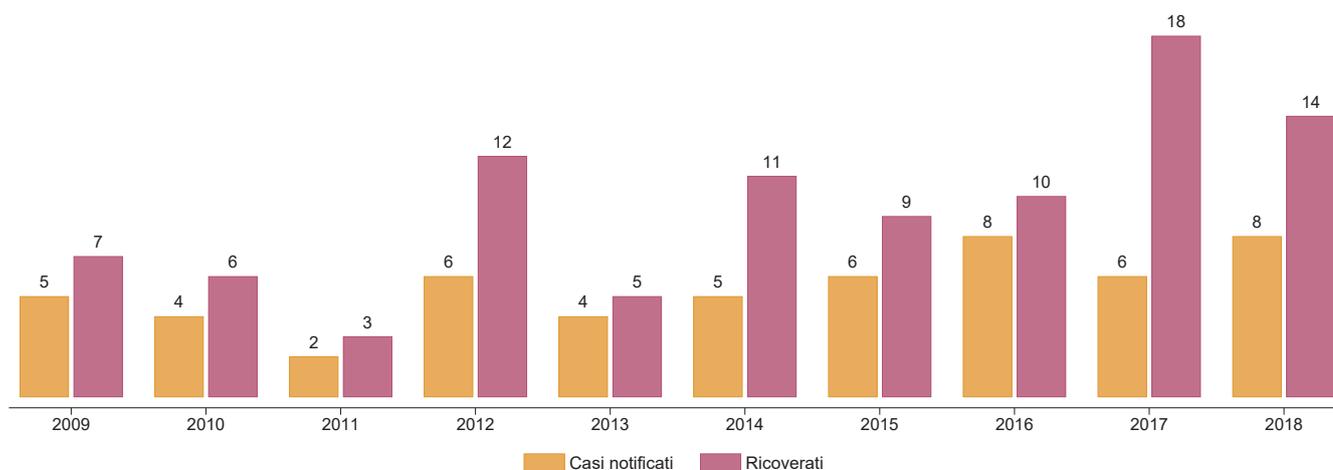


Dal confronto tra i casi ricoverati e quelli notificati emerge una notevole sottotifica dei casi, in aumento nell'ultimo biennio.

Confrontando inoltre il numero di casi notificati con quello degli isolati di laboratorio (Fonte: Rete di Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico Resistenza Toscana - SMART) si osserva una notevole discrepanza (778 isolati nel 2017 e 763 nel 2018), che dovrà essere ulteriormente indagata per verificarne le cause. È presumibile ritenere che gli isolati comprendano anche molti HI non capsulati non patogeni, tuttavia anche questo dato evidenzia il problema della sottotifica.

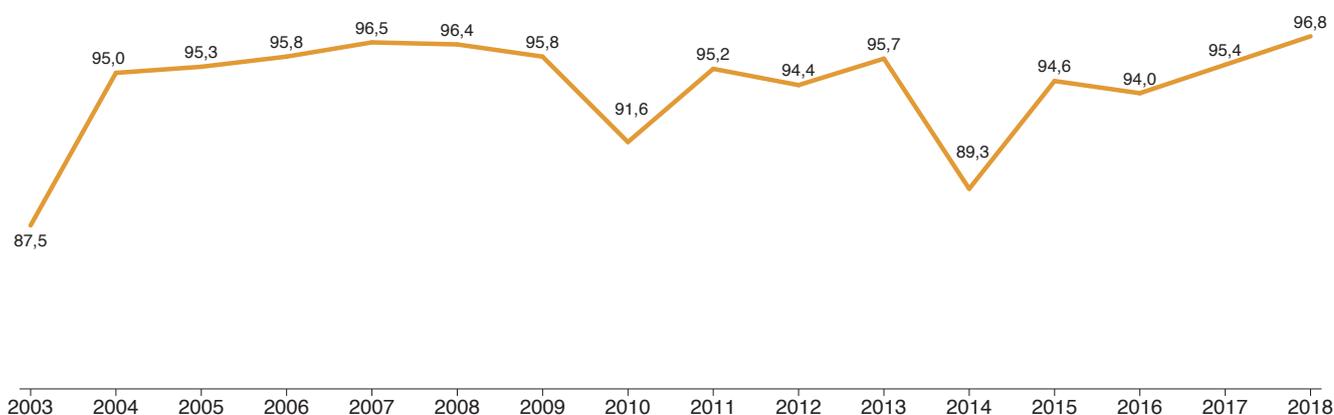
7. MALATTIE BATTERICHE INVASIVE

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive e Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO-



La copertura vaccinale a 24 mesi per HIB nel 2018 (riferita alla coorte di bambini nati nel 2016) ha raggiunto il 96,8% ed è in aumento rispetto agli anni precedenti, probabilmente anche per effetto dell'introduzione della legge dell'obbligo vaccinale.

Copertura vaccinale (haemophilus influenzae tipo B) a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2003-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

L'epidemiologia delle malattie invasive da HI sembra risentire di una importante sottotifica. Nonostante ciò, la malattia si conferma a bassa incidenza, e nel 2018 sui casi notificati non è stato registrato alcun decesso. Emerge inoltre che nella maggioranza dei casi non è disponibile la tipizzazione, che permetterebbe di identificare il sierotipo responsabile e di valutare in particolare l'impatto del sierotipo b (HIB), prevenibile mediante vaccinazione. In ogni caso, dai dati disponibili emerge che i casi di malattia invasiva da HIB sono rari, anche in relazione alle elevate coperture vaccinali nell'infanzia. L'incidenza di HI si conferma maggiore nei bambini piccoli (età inferiore ai 5 anni) rispetto all'età giovanile e adulta: un incremento si rileva nella popolazione più anziana. Non ci sono dati disponibili sulla correlazione tra malattia invasiva da HI e fattori predisponenti né sulla copertura vaccinale per HI nei soggetti a rischio, per i quali la vaccinazione è raccomandata.

7.2 Malattie batteriche invasive da meningococco

La malattia in breve

- Il meningococco è un batterio che può essere responsabile di meningiti o altre gravi malattie invasive che colpiscono soprattutto bambini e giovani adulti, e che si possono anche manifestare in forma epidemica.
- Esistono vari sierotipi di meningococco, con diversa distribuzione geografica. I più importanti sono i tipi A,B,C,W135,X,Y. In Italia circolano prevalentemente il meningococco B e il C.
- Negli anni 2015 e 2016 si è verificato in Toscana un eccesso di casi di malattia invasiva da meningococco C: nei due anni successivi il numero di casi è rientrato nella norma.

Descrizione della malattia

Neisseria meningitidis, o meningococco, è un batterio che vive normalmente nel tratto naso-faringeo degli esseri umani, e che può trasmettersi da persona a persona tramite le goccioline di saliva emesse con starnuti, tosse o semplicemente parlando o per contatto diretto con materiale contaminato da saliva infetta. La trasmissione si verifica soprattutto in caso di contatti ravvicinati in ambienti chiusi e sovraffollati. Nella stragrande maggioranza dei casi la presenza del germe non provoca alcuna conseguenza (soggetti "portatori"), ma in alcuni casi, e per motivi non sempre noti, il meningococco può provocare meningiti oppure altre malattie invasive (sepsi) che possono essere anche mortali o determinare invalidità di vario tipo. Le fasce di età maggiormente interessate dalle malattie batteriche invasive (MBI) da meningococco sono quelle della prima infanzia e dell'adolescenza o dell'età giovanile adulta.

Si conoscono 13 tipi di meningococco, ma solo i tipi A, B, C, W135, X, Y sono responsabili delle forme invasive. I vari tipi di meningococco hanno una diversa distribuzione su base geografica, ma tale distribuzione può variare nel tempo. I tassi più alti di malattia si verificano nella cosiddetta "*meningitidis belt*", o cintura della meningite, corrispondente all'Africa sub-sahariana.

In Europa la malattia si presenta soprattutto con casi sporadici, ma sono segnalati anche piccoli focolai epidemici nell'ambito di comunità (scuole, caserme, etc) o "*outbreak*" a livello di aree territoriali più o meno estese. I tipi prevalentemente circolanti sono il B ed il C ma dal 2013 è stato rilevato un sensibile aumento del W, responsabile di un numero di casi che nel 2017 ha raggiunto quelli causati dal C. Le classi di età maggiormente colpite dalla malattia sono quelle inferiori ai 4 anni mentre la stagionalità della malattia mostra incidenze maggiori nel periodo invernale, che diminuiscono in primavera ed estate, per poi aumentare nuovamente in autunno. Il meningococco ha un'elevata mortalità: relativamente le circa 3.200 infezioni notificate in Europa nel 2017, sono stati registrati 282 decessi (9%).

In Italia, negli anni 2015-16 si è registrato un incremento del numero di infezioni invasive da meningococco, ascrivibile principalmente all'*outbreak* di malattia batterica da meningococco C (MenC) che ha interessato la Toscana: negli anni successivi il trend è in diminuzione con una incidenza che è passata da 0,37 casi per 100.000 ab. nel 2016 a 0,33 casi per 100.000 ab. nel 2017, rimanendo inferiore alla media Europea di 0,6 casi per 100.000 abitanti. In Italia i fattori di rischio per la malattia sono gli stessi indicati per l'Europa, tuttavia nel nostro Paese non è stato osservato il sensibile aumento di casi di infezione dovuti al W.

Attualmente sono disponibili i vaccini contro il meningococco C (anche in associazione con i tipi A,W135 ed Y) e contro il meningococco B, raccomandati per i bambini e per i soggetti con patologie a rischio.

Epidemiologia in Toscana

Nel 2018 sono stati notificati in Toscana 14 casi di MBI da meningococco, con un calo del 17,6% rispetto al 2017. Il tipo prevalente è risultato il B con 8 casi di malattia, 5 sono da imputare al C mentre 1 al W135. Il tasso di incidenza è leggermente superiore a quello nazionale: 0,5 casi per 100.000 ab. in Toscana contro 0,3 per 100.000 ab. in Italia, risultato che può essere in parte imputato ad una maggiore accuratezza diagnostica a seguito delle indicazioni sulla sorveglianza di laboratorio emanate nel 2015.

7. MALATTIE BATTERICHE INVASIVE

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.	Var. % casi rispetto all'anno precedente
Toscana 2018	14	0,4	-17,6
Toscana 2017	17	0,5	-57,5
Italia 2017	197	0,3	-13,6
Europa EEA 2017	3.221	0,6	-1,6

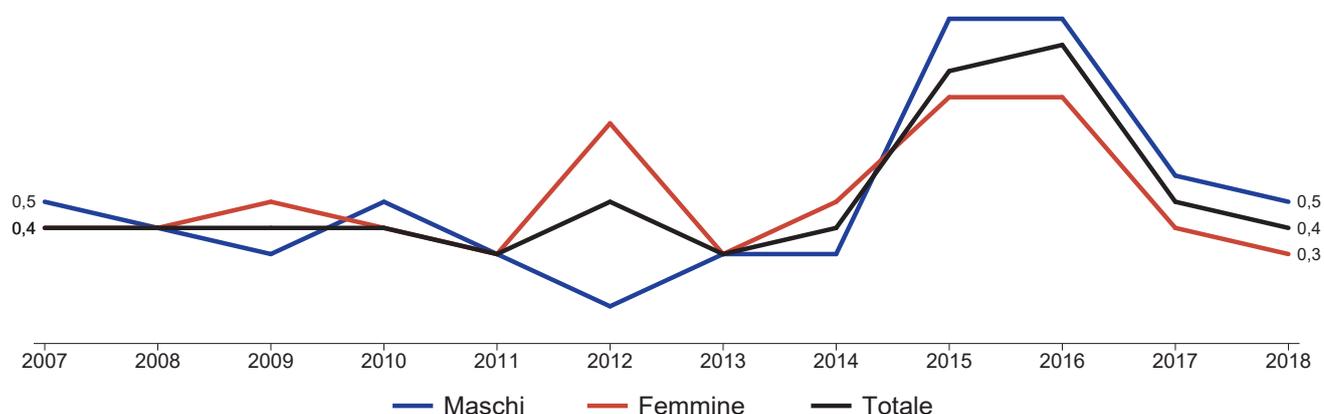
La Toscana è stata interessata nel biennio 2015-2016 da un "outbreak" della malattia, attribuibile ad un ceppo particolarmente aggressivo di meningococco C, il C-ST11, che ha interessato soprattutto le province di Firenze, Prato e Pistoia. I casi notificati sono stati 38 (di cui 31 da MenC) nel 2015 e 40 (di cui 30 da MenC) nel 2016 (Appendice statistica, tabella A42). In tale biennio il meningococco ha provocato 14 decessi, 13 dei quali attribuibili al tipo C ed 1 al tipo B. Come anticipato, nel successivo biennio il numero di casi è sensibilmente diminuito e, nell'ultimo anno, il B è tornato ad essere il tipo prevalente (per approfondire visitare il portale: www.ars.toscana.it/temi/meningite/).

Numero di casi notificati di malattia per anno e siero-gruppo. Toscana, anni 2007-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Anno	A	B	C	W	X	Y	Non tipizzati	Totale
2007	0	11	3	0	0	0	2	16
2008	0	9	5	1	0	0	0	15
2009	0	8	4	0	0	1	2	15
2010	0	13	0	0	0	2	1	16
2011	0	7	1	1	0	2	1	12
2012	0	13	4	0	0	1	0	18
2013	0	9	2	0	0	0	0	11
2014	1	9	2	0	0	3	1	16
2015	0	5	31	1	0	0	1	38
2016	0	7	30	1	1	0	1	40
2017	0	5	9	1	0	2	0	17
2018	0	8	5	1	0	0	0	14

Dall'analisi dei tassi grezzi dal 2007 al 2018 emerge chiaramente l'outbreak del biennio 2015-16 dovuto al C, mentre il tasso del 2018 è sovrapponibile a quello del 2007.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2007-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive



I soggetti a maggior rischio di malattia invasiva da meningococco sono i bambini più piccoli e gli adolescenti, tuttavia l'outbreak del 2015-16 aveva interessato in maniera significativa anche soggetti di età più avanzata. I dati del 2018 riconfermano una maggiore incidenza nel primo anno di vita e nelle fasce 5-14 e 15-24 anni.

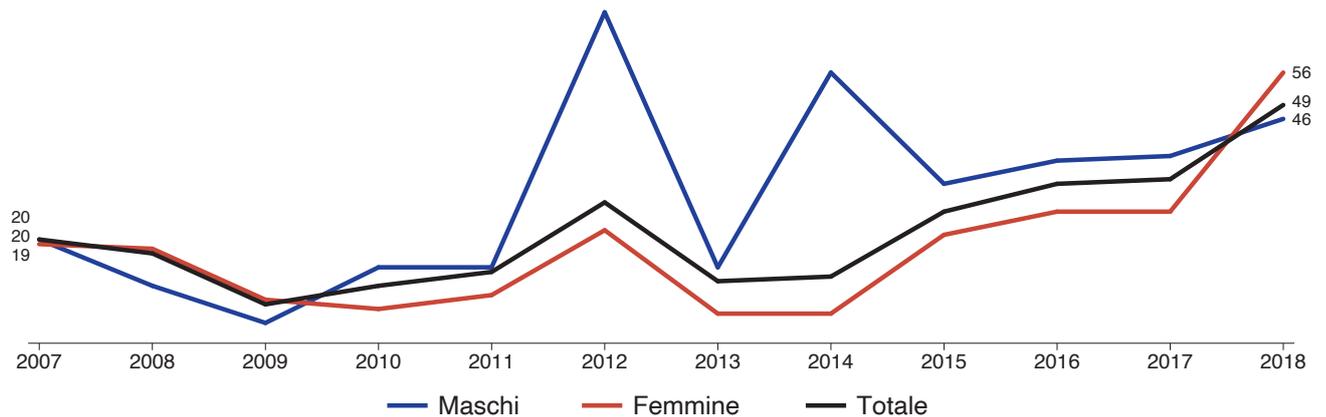
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	2	0	2	14,9	0	7,7
1-4	0	0	0	0	0	0
5-14	1	1	2	0,6	0,6	0,6
15-24	1	1	2	0,6	0,6	0,6
25-44	0	0	0	0	0	0
45-64	3	1	4	0,6	0,2	0,4
65+	2	2	4	0,5	0,4	0,4

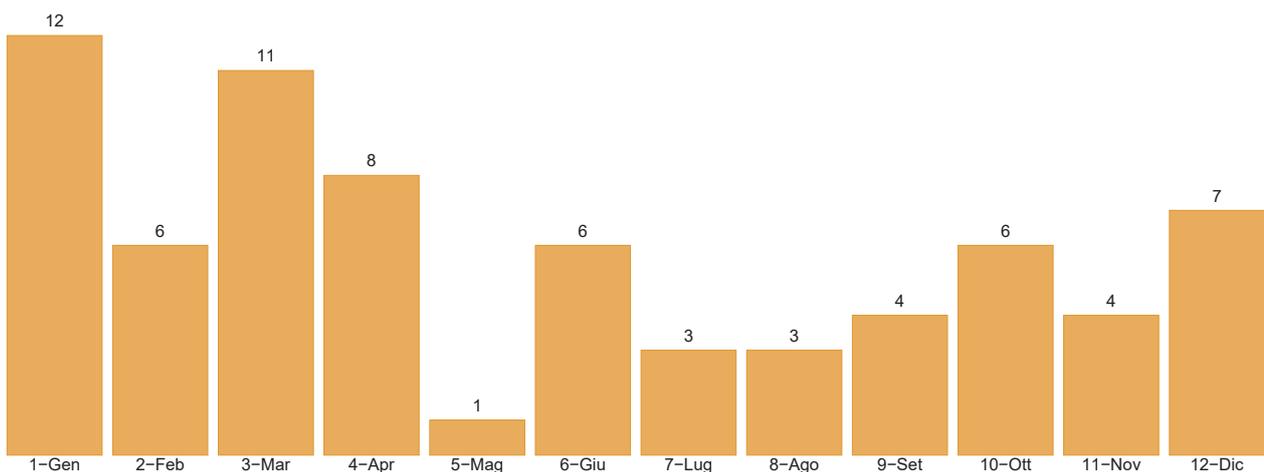
L'età mediana dei casi aumenta in maniera rilevante nel periodo considerato, variando da 20 del 2007 a 49 del 2018, a testimonianza del verificarsi di casi anche in età più avanzate. Il fenomeno è influenzato dalle politiche vaccinali in atto, che prevedono dal 2005 l'offerta vaccinale per meningococco C, dal 2014 l'offerta ai nuovi nati del vaccino per meningococco B, e dal 2015 il richiamo nell'adolescenza per meningococco ACWY.

Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive



Il maggior numero di casi si registra durante l'inverno, ma non sono esclusi gli altri periodi compresa la stagione estiva.

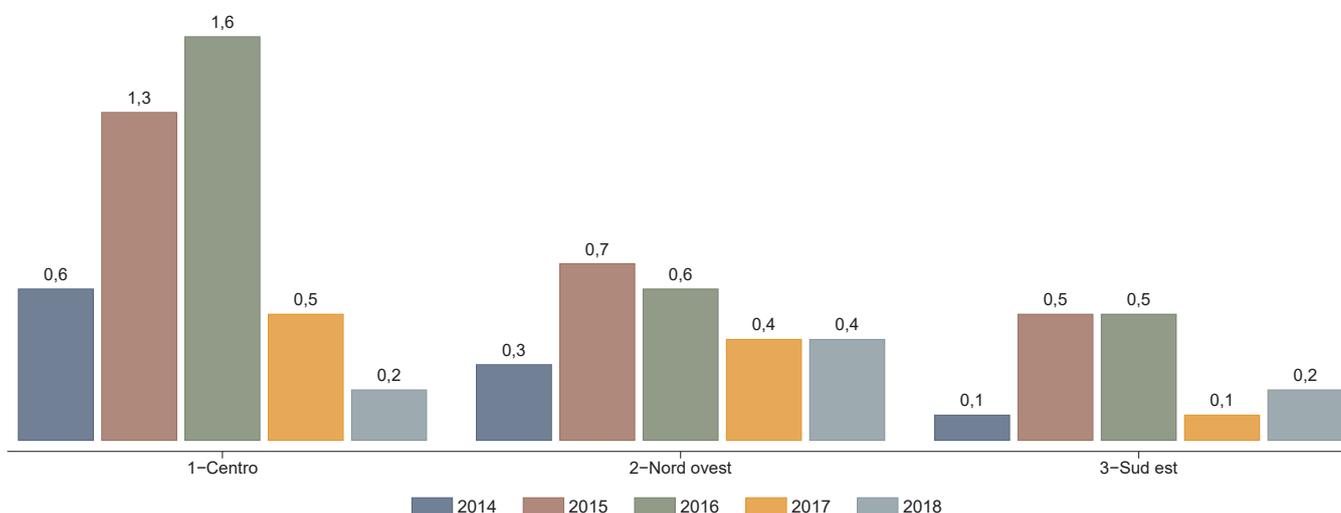
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive



7. MALATTIE BATTERICHE INVASIVE

I tassi riferiti alle tre ASL della Toscana evidenziano un maggiore incidenza, nel periodo considerato, nella ASL Toscana centro, seguita dalla ASL nord-ovest e infine dalla ASL sud-est. Nell'anno 2018, la maggiore incidenza è stata invece registrata nella ASL nord-ovest.

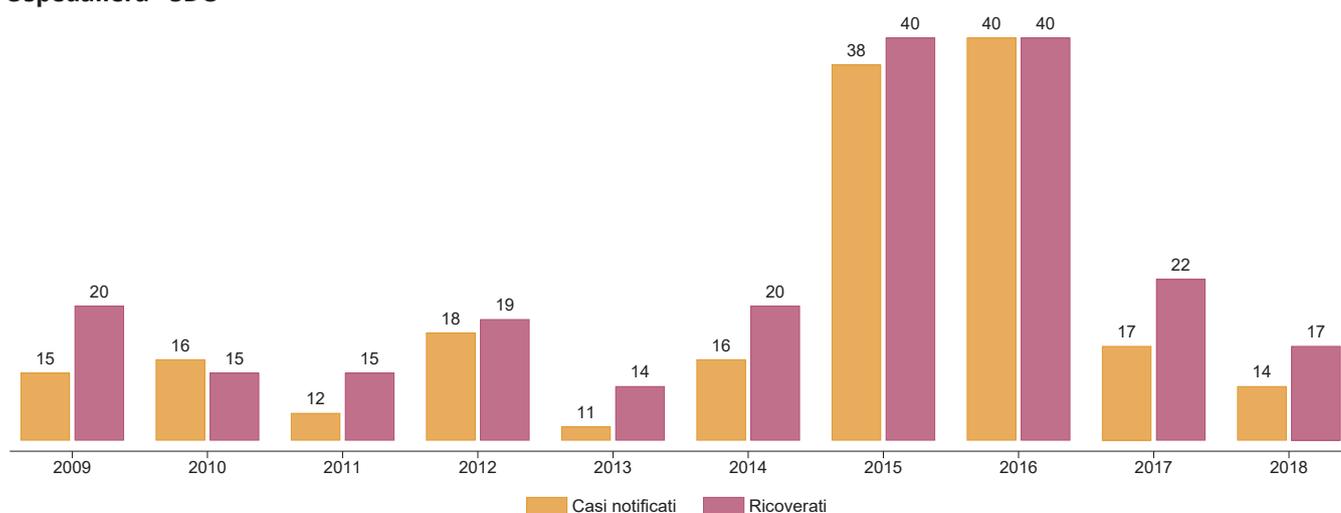
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di inizio sintomi e anno. Toscana, anni 2014-2018.
Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive



La MBI da meningococco è un'infezione grave che richiede sempre il ricovero in ospedale. Il confronto tra notifiche e ricoveri rivela una generale attenzione alla notifica, tuttavia alcuni casi sembrano ancora sfuggire. Considerata l'importanza della profilassi dei contatti, è necessario approfondire questo aspetto affinché si possa raggiungere una completa corrispondenza tra ricoveri e notifiche.

Anche il confronto tra notifiche e isolati di laboratorio (Fonte: Rete di Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico Resistenza Toscana - SMART) mostra una buona sovrapposizione, a dimostrazione dell'attenzione alla notifica dei casi rilevati mediante isolamento di laboratorio.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive e Schede di Dimissione Ospedaliera - SDO

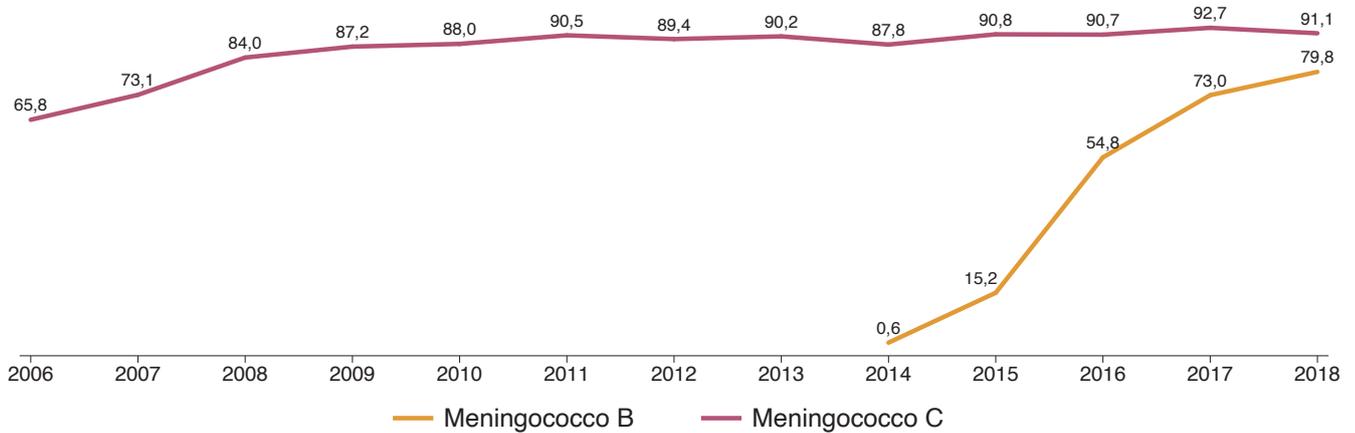


La copertura vaccinale a 24 mesi per meningococco C nell'anno 2018 (riferita alla coorte di nati nel 2016) è stata il 91,1%, molto inferiore a quella raggiunta per i vaccini esavalente (95,8%) e MPR (95,3%). Tale dato può essere connesso alla non obbligatorietà dei vaccini anti-meningococco, come pure da una minore attenzione in quanto l'outbreak degli anni 2015-2016 ha riguardato soprattutto soggetti di età non pediatrica. Di fatto, però, anche nel periodo di outbreak le coperture vaccinali per meningococco C

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

non hanno mai superato il 92,7% (dato relativo al 2017 riferito alla coorte di nati nel 2015). In aumento la copertura vaccinale per meningococco B, introdotta nel 2014, che ha raggiunto nel 2018 il 79,8% nonostante un calendario vaccinale più complesso che in questa fascia di età prevede la somministrazione di tre o quattro dosi.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno e sierogruppo (B e C). Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

La Toscana è stata interessata nel 2015 e 2016 da un importante *oubreak* di MBI da meningococco C, che ha comportato l'adozione di importanti misure di prevenzione quali la vaccinazione straordinaria nella fascia adolescenziale e la gratuità della vaccinazione alla popolazione adulta. Ulteriori informazioni sull'evento sono disponibili sul sito di ARS al seguente link: <https://www.ars.toscana.it/temi/meningite/#home>. Negli anni 2017 e 2018 il numero di casi si è ridotto in maniera rilevante, e nell'ultimo anno si è avuta una predominanza del ceppo B, come avviene nel resto d'Italia e come era anche in Toscana negli anni precedenti l'*oubreak*.

7.3 Malattie batteriche invasive da pneumococco

La malattia in breve

- Lo pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*) può essere responsabile di varie malattie, tra cui polmoniti e gravi infezioni invasive (meningiti, sepsi).
- Le infezioni invasive colpiscono più frequentemente bambini piccoli (età < 5 anni) e anziani, oppure soggetti con condizioni di rischio quali immunodepressi, asplenici (mancanza di milza), etc.
- Esistono vaccini contro vari ceppi di pneumococco: in particolare un vaccino 13-valente coniugato, raccomandato nei bambini, negli anziani e nei soggetti a rischio, ed un vaccino 23-valente polisaccaridico che completa la protezione nei soggetti a rischio.
- L'incidenza di MBI da pneumococco, che pure risente del fenomeno della sottotifica, mostra un basso numero di casi nell'infanzia, per effetto della vaccinazione introdotta da oltre vent'anni, mentre la maggior parte dei casi si registra in soggetti di età superiore a 65 anni.

Descrizione della malattia

Lo pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*) è un batterio molto diffuso che comunemente si ritrova nel naso e nella gola delle persone senza provocare alcun disturbo.

Sono noti più di 90 tipi diversi (sierotipi) di Pneumococco, che si differenziano per il tipo di capsula di cui sono costituiti. Il germe si trasmette da persona a persona tramite le goccioline di saliva emesse con starnuti, tosse o semplicemente parlando o per contatto diretto con materiale contaminato da saliva infetta.

Lo pneumococco è la causa più comune dell'otite media acuta del bambino. È inoltre responsabile di gravi infezioni invasive quali batteriemia, polmonite e meningite, caratterizzate da un'elevata letalità (numero di decessi ogni 100 malati). Sono malattie più frequenti nei bambini di età inferiore ai 5 anni (anche se il rischio di contrarre forme gravi è maggiore al di sotto dei 2 anni) e nelle persone di età superiore ai 64 anni. Sono considerate a rischio anche persone che soffrono di patologie che deprimono il sistema immunitario, persone con malattie croniche, persone a cui è stata asportata la milza, soggetti portatori di protesi auricolari.

Epidemiologia in Toscana

L'incidenza di casi di MBI da pneumococco in Toscana risulta inferiore a quella nazionale ed europea. Da valutare quanto può incidere il fenomeno della sottotifica.

La tipizzazione di laboratorio dei casi di malattia, che consentirebbe di comprendere la corrispondenza o meno con i sierotipi contenuti nei vaccini disponibili, è raramente eseguita: negli ultimi 5 anni (2014-18), su 231 casi la tipizzazione è stata eseguita solo nel 40%; nel 2018, sui 38 casi notificati, solo 7 sono stati tipizzati (sierotipi 19F,23B,24,27,7B, e due da 8).

Nel 2018 sono stati notificati in Toscana 38 casi di malattia batterica invasiva da pneumococco (-28,3% rispetto al 2017 quando i casi erano stati 53), corrispondenti ad un tasso di incidenza di 1 per 100.000 abitanti.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive e ECDC

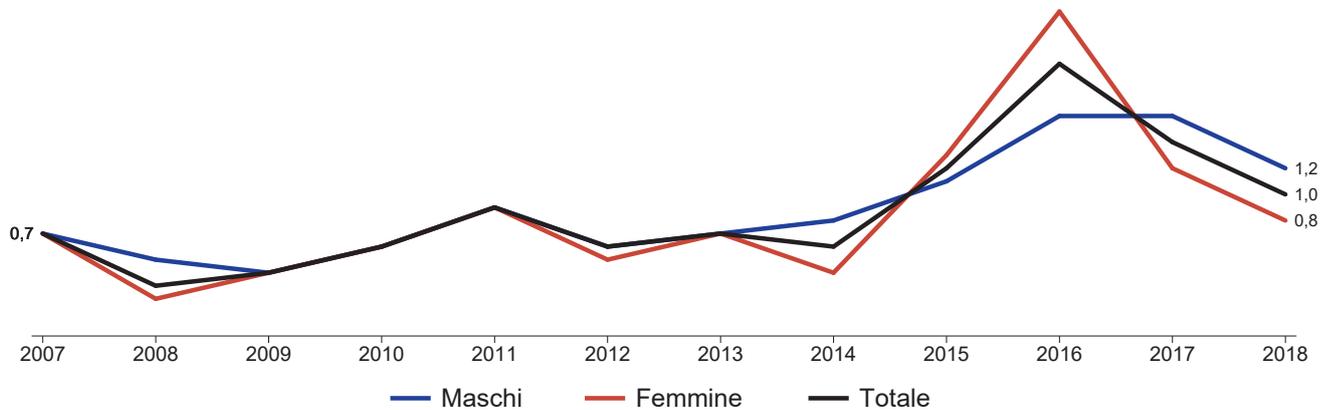
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2018	38	1,0
Toscana 2017	53	1,4
Italia 2017	1.705	2,8
Europa EEA 2017	23.886	6,2

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Nel periodo considerato (2007-18), il maggior numero dei casi (74) si è registrato nel 2016, seguito da un calo consistente negli anni successivi (Appendice statistica, tabella A43).

L'incidenza della malattia nel 2018 è stata di 1 caso per 100.000 ab., valore dimezzato rispetto al picco di 2 casi per 100.000 ab. registrato nel 2016.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2007-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive



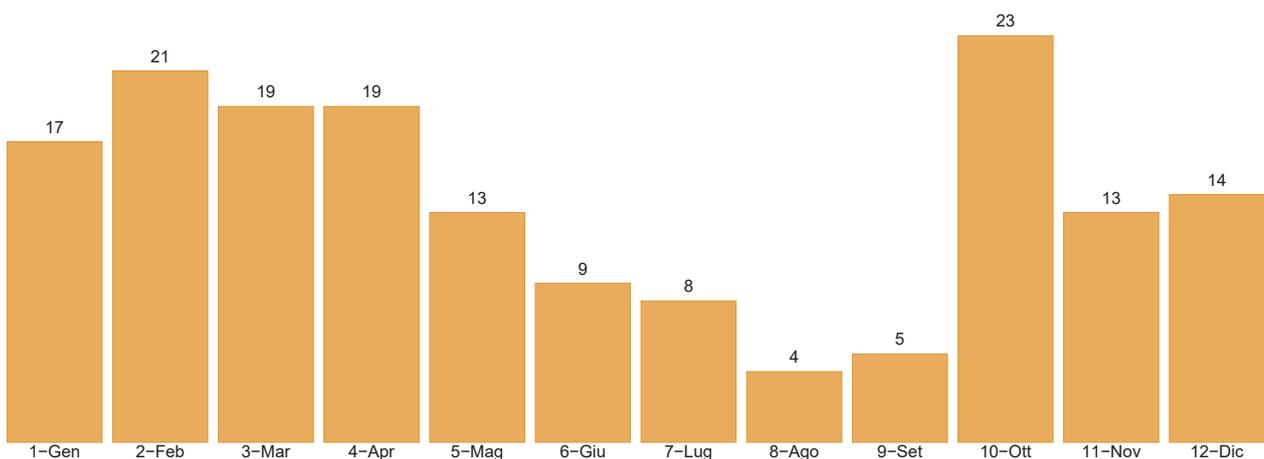
La malattia invasiva interessa prevalentemente i bambini piccoli e gli anziani, ma la vaccinazione routinaria dell'infanzia ha di fatto ridotto sensibilmente il numero di casi in età pediatrica. Nel 2018, a fronte di 2 casi nell'infanzia, di cui uno in età inferiore all'anno di vita, sono stati registrati 20 casi in età superiore a 65 anni, con un tasso di 2,1 per 100.000 abitanti.

Numero di casi notificati di malattia per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Classe di età	Maschi	Femmine	Totale
0	0	1	1
1-4	0	0	0
5-14	0	1	1
15-24	0	0	0
25-44	6	2	8
45-64	3	5	8
65+	13	7	20

Le MBI da pneumococco si manifestano con maggiore frequenza nei mesi invernali, tuttavia si registra un numero di casi tutt'altro che trascurabile anche nelle altre stagioni.

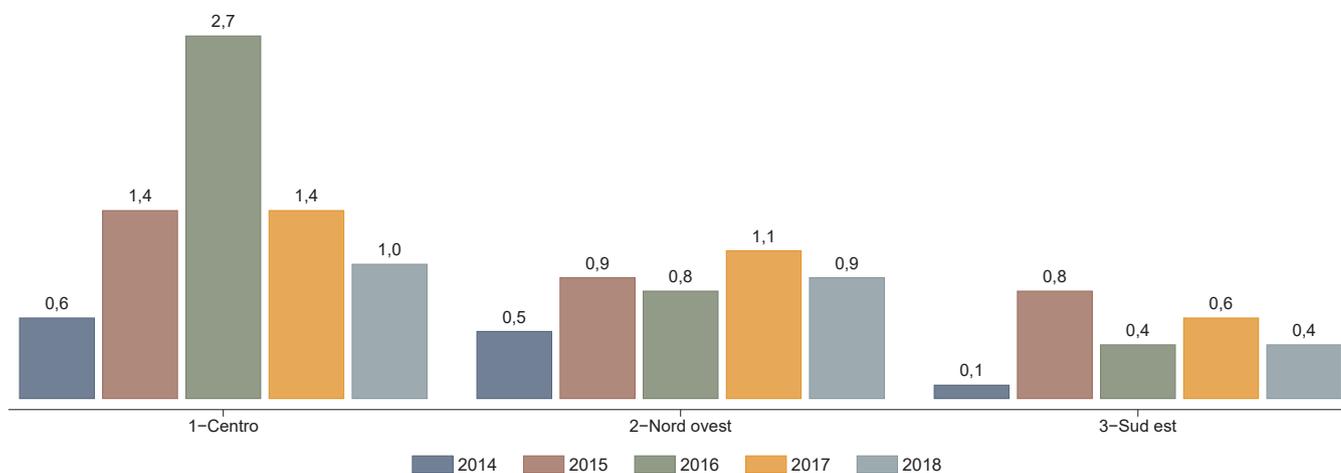
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive



7. MALATTIE BATTERICHE INVASIVE

I tassi riferiti alle tre ASL della Toscana rivelano una maggiore incidenza nella ASL centro, seguita dalla ASL Nord-Ovest e dalla ASL Sud-Est.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100.000 ab. per ASL di inizio sintomi e anno. Toscana, anni 2014-2018.
Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive



Nel 2018 i ricoverati per MBI da pneumococco in strutture sanitarie della Toscana sono stati 91, in calo rispetto all'anno precedente quando erano stati 118. Si rileva una scarsa corrispondenza con le notifiche, che dovrebbe essere meglio indagata per valutare l'entità della sottotifica.

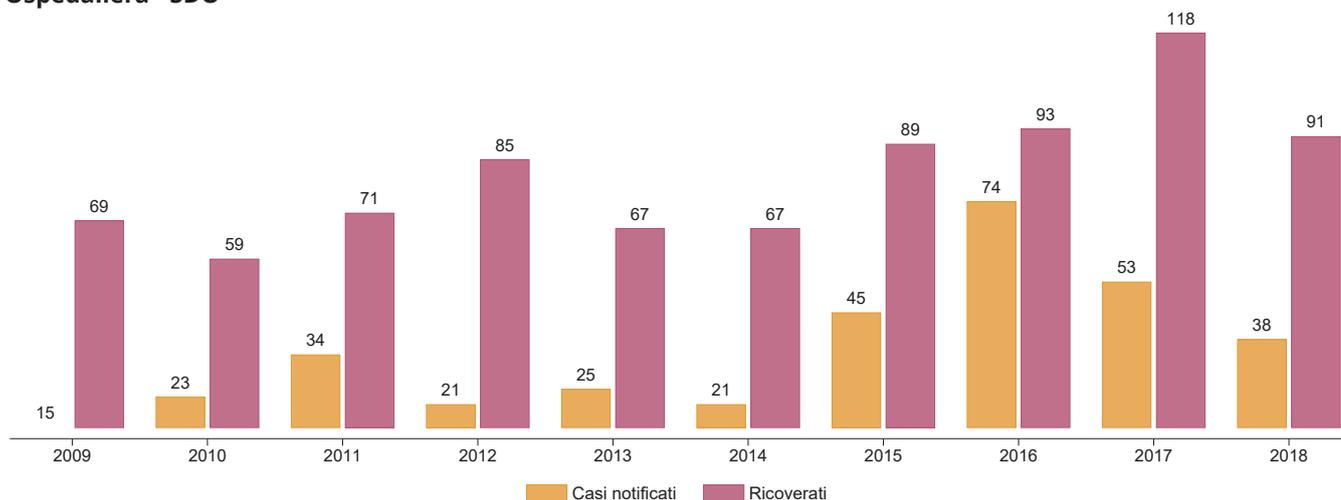
Confrontando inoltre il numero di casi notificati con quello degli isolati di laboratorio (Fonte: Rete di Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico Resistenza Toscana - SMART) si osserva una notevole discrepanza (619 isolati nel 2017 e 557 nel 2018), che dovrà essere ulteriormente indagata per verificarne le cause in relazione anche al problema della sottotifica.

Dal 1994 al 2015 risultano decedute in Toscana 81 persone per malattia batterica invasiva da pneumococco, in media 3,7 casi l'anno.

La copertura vaccinale a 24 mesi per pneumococco nell'anno 2018 (riferita alla coorte di nati nel 2016) è stata del 92,5%, inferiore a quella ottenuta per i vaccini esavalente (95,8%) e MPR (95,3%). Tale risultato può essere associato alla non obbligatorietà del vaccino.

La vaccinazione è anche raccomandata ed offerta gratuitamente alla coorte che ogni anno compie 65 anni, a partire dai nati nel 1950, ma i livelli di copertura sono ancora molto bassi.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive e Schede di Dimissione Ospedaliera - SDO

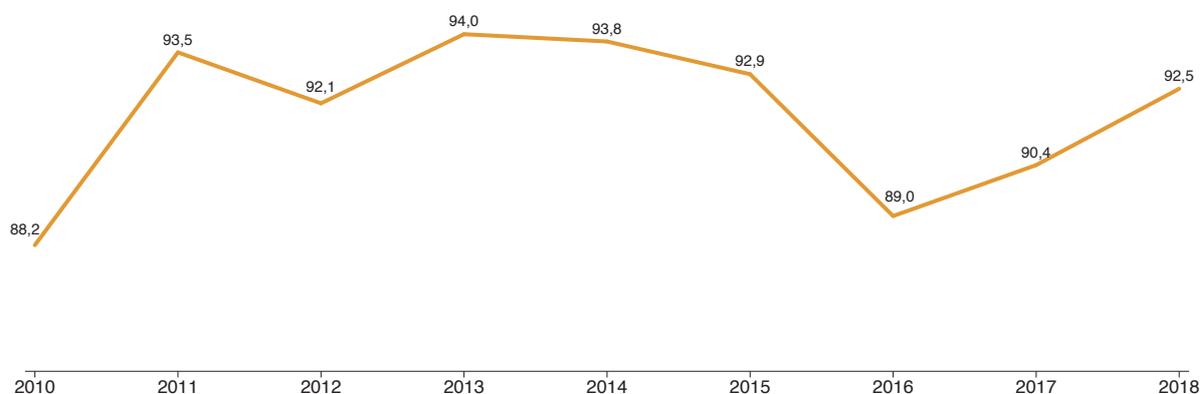


LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di persone decedute a causa della malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2015. Fonte: ARS su Registro di mortalità Regionale -RMR-

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	1	0	1
1995	0	0	0
1996	1	2	3
1997	2	0	2
1998	1	3	4
1999	2	0	2
2000	0	5	5
2001	4	4	8
2002	2	0	2
2003	2	7	9
2004	3	0	3
2005	1	1	2
2006	1	2	3
2007	3	3	6
2008	3	0	3
2009	1	3	4
2010	4	3	7
2011	0	1	1
2012	1	4	5
2013	0	2	2
2014	3	2	5
2015	2	2	4

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2010-2018. Fonte: ARS su RT



Discussione

L'epidemiologia delle malattie invasive da pneumococco sembra risentire di una importante sottonotifica. Il maggior numero di casi si verifica nei soggetti anziani, mentre i bambini appaiono protetti dalla vaccinazione. Oltre ad una maggiore attenzione alla notifica dei casi, deve essere implementata la tipizzazione dei ceppi responsabili di MBI in modo da poter valutare la corrispondenza o meno con quelli contenuti nei vaccini disponibili. Non ci sono dati disponibili sulla correlazione tra malattia invasiva da HI e fattori predisponenti né sulla copertura vaccinale per HI nei soggetti a rischio, per i quali la vaccinazione è raccomandata.

8. Antibiotico-resistenza

Il fenomeno in breve

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza descrive la capacità acquisita da un microorganismo di resistere all'effetto di un antibiotico che in precedenza era risultato efficace per combattere un'infezione causata dalla stessa specie batterica.

L'antibiotico-resistenza riveste crescente interesse per i sistemi sanitari di tutto il mondo, per diversi motivi:

- le infezioni da batteri resistenti sono più difficili da trattare perché la batteria di farmaci a disposizione è ristretta;
- il fenomeno è spesso associato a infezioni invasive, che mettono in pericolo la vita del paziente;
- l'antibiotico-resistenza è in espansione e pone di continuo nuove sfide, determinate dall'insorgenza di nuovi meccanismi di resistenza.

L'antibiotico-resistenza è un problema globale, ma con differenze epidemiologiche significative nei vari Paesi, differenze basate sulle diverse politiche di uso degli antibiotici e dall'estensione e intensità delle pratiche di *Infection Control*. Inoltre, tenuto conto che la resistenza antimicrobica può estendersi da Paese a Paese con lo spostamento di persone e animali o con gli scambi di alimenti o altri possibili veicoli, è necessario che gli sforzi a livello europeo e mondiale siano coordinati.

Tra i Paesi europei, l'Italia è uno di quelli maggiormente interessati dal fenomeno dell'antibiotico-resistenza. Con lo scopo di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'antibiotico resistenza, integrando tutti i settori interessati secondo l'approccio *One health*, il Ministero della Salute ha sviluppato un Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza 2017-2020 (PNCAR).

Le principali azioni da realizzare secondo il PNCAR 2017-2020 sono:

- sorveglianza, prevenzione e controllo delle infezioni da microrganismi resistenti, comprese quelle correlate all'assistenza sanitaria;
- uso appropriato e sorveglianza del consumo di antibiotici, con riduzione dell'impiego superiore al 10% in ambito territoriale e oltre il 5% in ambito ospedaliero entro il 2020; un taglio oltre il 30% nel settore veterinario (rispetto ai livelli 2016);
- potenziamento dei servizi diagnostici di microbiologia, con il 100% delle regioni attrezzate alla sorveglianza e un numero di laboratori adeguato alla popolazione;
- formazione degli operatori sanitari, educazione della popolazione e ricerca mirata.

Epidemiologia dell'antibiotico resistenza in Toscana

In Toscana il sistema di monitoraggio dell'antimicrobico-resistenza si basa sulla rete collaborativa SMART (Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana), alla quale partecipano ARS e tutti i Laboratori pubblici di Microbiologia Clinica della Regione, che pubblica annualmente un rapporto dedicato all'epidemiologia del fenomeno e all'uso degli antibiotici, oltre a collaborare all'attuazione del PNCAR a livello regionale.

Antibiotico resistenza in pazienti con batteriemia

Tra gli isolati batterici oggetto di studio si osserva una epidemiologia sostanzialmente stabile fino al 2018, con un'incidenza di batteri Gram positivi pari a 69,6 per 100.000 ab. e di Gram negativi in leggero aumento, da 96,3 nel 2017 a 116,8 nel 2018 per 100.000 abitanti.

Numero di batteriemie e candidemie e tasso di incidenza per 100.000 abitanti. Toscana, anno 2018

Specie	N	%	Tasso per 100.000 abitanti
Gram +			
S. aureus	1.315	17	35,2
E. faecalis	740	10	19,8
E. faecium	370	5	9,9
S. pneumoniae	177	2	4,7
Gram -			
E. coli	2.570	34	68,8
K. pneumoniae	1.050	14	28,1
P. aeruginosa	516	7	13,8
Acinetobacter spp.	232	3	6,2
Candida spp.	654	10	17,5

Il microorganismo più frequentemente isolato nelle emocolture è *Escherichia coli*¹, seguito da *Staphylococcus aureus*² e da *Klebsiella pneumoniae*³.

In particolare, tra Gram-positivi si nota una sostanziale stabilità della frequenza di MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino resistente) ed una tendenziale diminuzione, in controtendenza col dato italiano, della resistenza alla vancomicina in *Enterococcus faecium*⁴.

Tra i patogeni Gram-negativi, per *Escherichia coli* si osserva una diminuzione non significativa delle resistenze per fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione a fronte di un aumento della resistenza a carbapenemi, che passa da 0,3 a 1,4% tra il 2017 e il 2018.

Le resistenze in *Klebsiella pneumoniae* nel 2018 mostrano una diminuzione significativa per carbapenemi ma non per fluorochinoloni, leggermente maggiori rispetto al dato italiano e molto superiori al dato europeo. Da novembre 2018 si è osservata una diffusione significativa nell'area nord-occidentale della Toscana di *Klebsiella pneumoniae* produttore di metallo beta-lattamasi *New Delhi (NDM)*.

Anche per *Pseudomonas aeruginosa* si presenta una riduzione delle resistenze a carbapenemi e aminoglicosidi, questi ultimi in modo significativo.

Restano elevate le resistenze a carbapenemi e fluorochinoloni in *Acinetobacter spp.*

Profili di resistenza in batteriemie in Toscana, anni 2017-2018 e Italia 2017 e Europa 2016 (dato ECDC)

Batteriemie	Toscana 2018	Toscana 2017	Italia 2017	Europa 2016
3rd generation ceph-R Klebsiella	61,5	61,9	54,6	25,7
Carbapenem-R Klebsiella	29,1	35,5	29,7	6,1
3rd generation ceph-R E.coli	37,0	39,0	29,5	12,4
FQ R E.coli	48,0	51,0	44,9	21,0
Carbapenem-R Pseudomonas	9	14,7	19,9	15,0
Carbapenem-R Acinetobacter	76,9	78,0	78,7	35,1
MRSA	30,8	30,8	33,9	13,7
Vanco-R Enterococcus faecium	23,1	24,5	14,6	11,8

L'outbreak di Enterobatteri NDM (New Delhi) in Toscana

Fino alla fine del 2018 la presenza di batteri NDM in Italia era stata riportata solo sporadicamente. Dal novembre di quell'anno si è osservata una diffusione rilevante nell'area nord-occidentale della Toscana, che è stata oggetto di un comunicato dell'ECDC. I batteri produttori di NDM sono stati identificati nel sangue di pazienti ricoverati con patologie gravi e confermati da test molecolari.

NDM è l'acronimo di *New Delhi Metallo beta-lactamase*, un enzima prodotto da batteri presenti nell'intestino, in grado di distruggere molti tipi di antibiotici. I farmaci che vengono resi inefficaci comprendono i carbapenemi. Il nome deriva dalla prima identificazione, nel 2008, di questa proteina in un cittadino svedese che era stato precedentemente ricoverato in India, a New Delhi. In seguito, isolamenti sporadici sono stati riscontrati in tutto il mondo, con la più alta prevalenza nel subcontinente indiano, nel Medio Oriente e nei Balcani. Il primo focolaio in Europa si registra in Italia nel 2011 in sei pazienti ricoverati presso quattro ospedali di Bologna. Il caso indice fu un paziente italiano trattato in precedenza in India, a Nuova Delhi, per un'infezione da NDM, che di ritorno a Bologna si ricoverò per la stessa infezione.

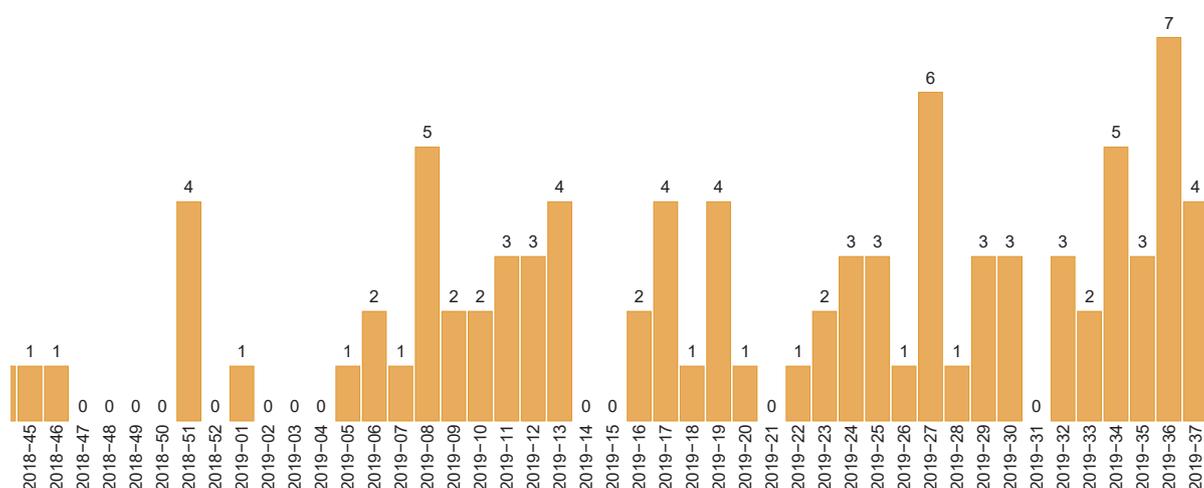
NDM rappresenta un nuovo meccanismo di antibiotico-resistenza, sviluppato da batteri normalmente presenti nella flora intestinale umana che possono diventare virulenti in seguito all'esposizione prolungata a determinati antibiotici. La capacità di resistere agli antibiotici rende pertanto pericolosi questi batteri, soprattutto in pazienti fragili, già colpiti da gravi patologie o immunodepressi.

L'ARS partecipa all'unità di crisi costituita a maggio 2019 dall'Assessorato alla Salute, ed in particolare è impegnata nel monitoraggio continuo del fenomeno, in stretta collaborazione con l'Assessorato e le Aziende sanitarie della Toscana.

Tra novembre 2018 e il 15 settembre 2019 i batteri NDM sono stati isolati da emocolture in 90 pazienti. I casi sono risultati letali nel 40% dei pazienti con sepsi, percentuale paragonabile alla letalità per questa condizione causata da altri batteri resistenti agli antibiotici carbapenemici.

Di particolare importanza per la prevenzione e controllo delle infezioni è la sorveglianza attiva delle colonizzazioni nei pazienti ricoverati. La ricerca attiva dei batteri NDM riguarda i pazienti di reparti specifici (terapie intensive e sub-intensive, oncologia, oncoematologia, trapianti, cardiocirurgia, malattie infettive, area medica, riabilitazione) oppure pazienti con caratteristiche di rischio, ricoverati in altri reparti. La sorveglianza attiva fino al 31 agosto ha consentito di identificare 708 ricoverati portatori del ceppo batterico: su questi ricoverati sono applicate misure igieniche di contenimento.

Casi con emocolture NDM in Toscana per settimana, novembre 2018 - 15 settembre 2019



Approfondimenti su tematiche di particolare interesse

I - Impatto sulle coperture vaccinali della legge 119/2017, che prevede 10 vaccinazioni obbligatorie per i minori di età 0-16 anni

Le coperture vaccinali

Le coperture vaccinali (CV) sono utilizzate per valutare l'implementazione degli interventi di vaccinazione sul territorio, l'efficienza dei servizi vaccinali e sono pertanto considerate l'indicatore per eccellenza delle strategie vaccinali.

In Italia, come in Europa, le coperture vengono monitorate annualmente, in maniera routinaria. I dati relativi a specifiche coorti di nascita, vengono raccolti dalle Regioni e Province Autonome al 31 dicembre dell'anno precedente, e trasmessi al Ministero della Salute. Nello specifico, le coorti di nascita di interesse sono: per i cicli di base e i recuperi le coorti a 24, 36 e 48 mesi; per i richiami in età pre-scolare e i recuperi le coorti a 6 e 8 anni; per i richiami nell'adolescenza le coorti a 16 e 18 anni.

Con il DL119 del 2017, dieci vaccinazioni sono diventate obbligatorie per bambini e adolescenti fino a 16 anni di età. Si tratta delle vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite, Haemophilus influenzae type b (Hib), somministrate attraverso un vaccino esavalente, e morbillo, parotite, rosolia e varicella somministrate come vaccino trivalente (MPR) più varicella oppure con un vaccino quadrivalente (MPRV). Sebbene le CV siano valutate per ciascun singolo componente vaccinale, vengono comunemente utilizzati come indicatori la CV per la poliomielite come proxy per le vaccinazioni contenute nell'esavalente e la CV per il morbillo come proxy per le vaccinazioni contenute nel MPR.

Nonostante la vaccinazione sia considerata uno strumento efficace e sicuro per la prevenzione delle malattie infettive, le CV in Italia hanno mostrato un trend in diminuzione nel periodo 2013-2016, raggiungendo livelli ben al di sotto della soglia del 95%, raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e riportata come riferimento nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) e dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) nazionali. Il valore soglia del 95% è considerato uno standard di efficienza del programma di vaccinazione ed il suo raggiungimento è decisivo per limitare la circolazione di alcuni patogeni nella comunità al fine di ottenere la cosiddetta immunità di gregge (o di popolazione o *herd immunity*). L'immunità di gregge prevede che, se almeno il 95% della popolazione è vaccinata contro un certo patogeno, anche coloro che, per motivi di salute, non è stato possibile sottoporre alla vaccinazione, risultino protetti dall'infezione e dalla conseguente patologia.

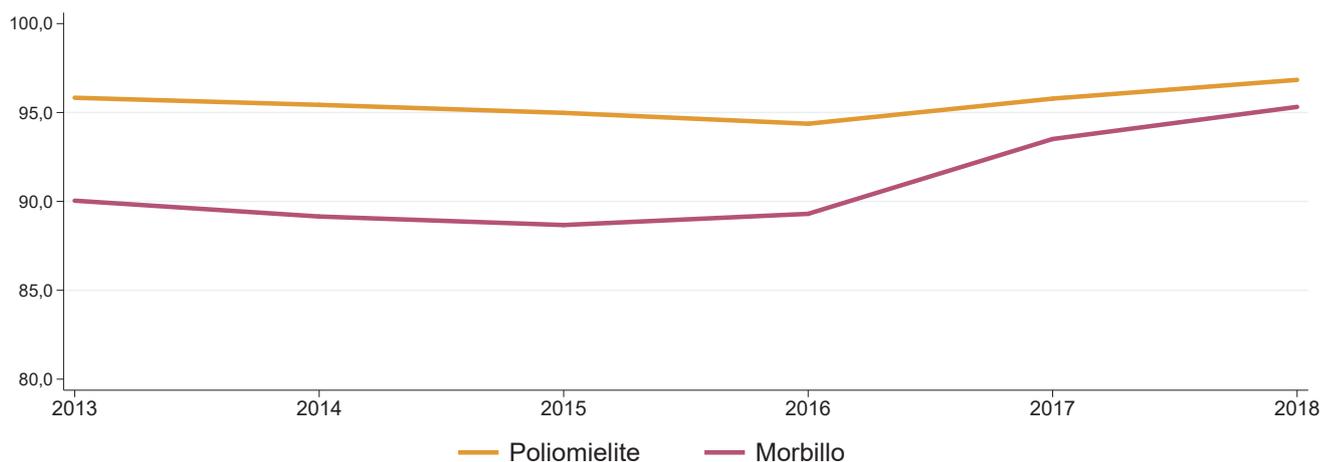
Le coperture vaccinali in Toscana

In Toscana le CV per poliomielite e morbillo hanno seguito l'andamento nazionale con un trend in decrescita nel periodo 2013-2016, raggiungendo il 94,4% per la polio e l'89,4% per il morbillo a 24-mesi nel 2016 (coorte 2014). All'introduzione della cosiddetta legge dell'obbligo, 119/2017, si è accompagnato un incremento delle CV già nel 2017, con 95,7% (+1,3%) per la poliomielite e 93,5% (+4,1%) per il morbillo a 24-mesi. Il trend in aumento si è mantenuto anche nel 2018, quando le coperture a 24-mesi si sono attestate a 96,8% (+1,2%) per la poliomielite e 95,3% (+1,8%) per il morbillo.

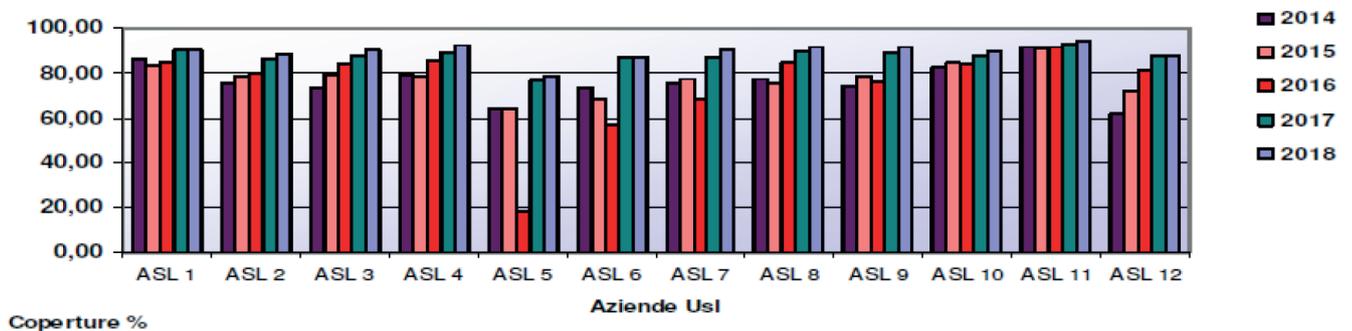
Il trend positivo riguarda tutte le vaccinazioni. La soglia del 95% fissata dai LEA e dal PNPV è ampiamente raggiunta per l'esavalente, e per la prima volta anche per la vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia. Anche il tasso di copertura per Varicella risulta migliorato, nel 2018 si registra una copertura pari al 89,1% (+2%), in aumento rispetto all'anno precedente (2017, 87,1%). L'aumento delle CV per varicella si è registrato in tutte le ASL della regione, con incrementi maggiori laddove i livelli di copertura avevano registrato valori più bassi negli anni precedenti.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Coperture vaccinali a 24 mesi per poliomielite e morbillo. Toscana, anni 2013-2018. Fonte: Regione Toscana

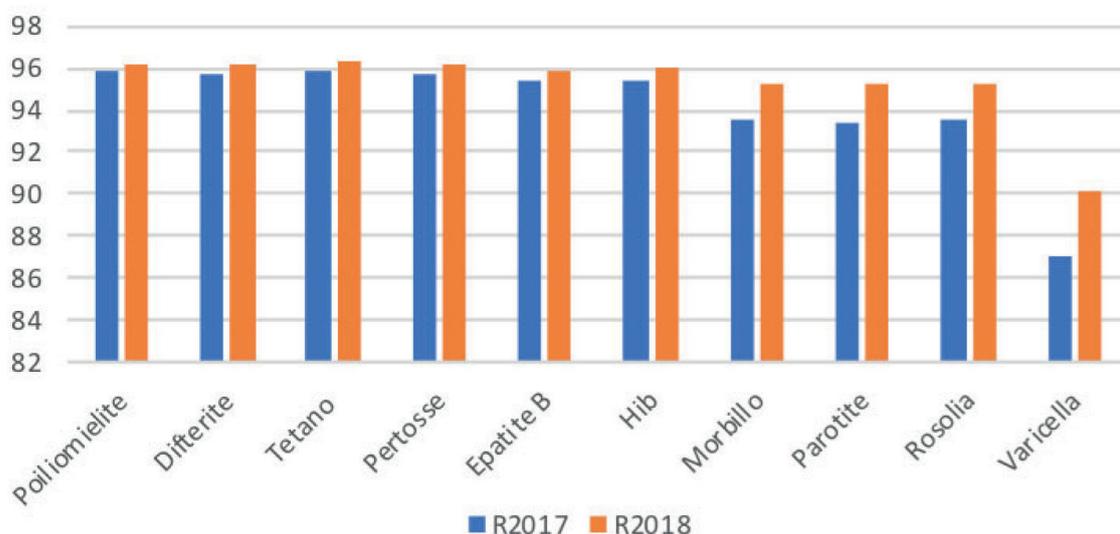


Coperture vaccinali a 24-mesi per varicella, per ex ASL di residenza. Toscana, anni 2013-2018. Fonte: Regione Toscana



Le CV a 36-mesi relative alla coorte dei nati nel 2015, mostrano un trend positivo, indice di un incremento nel livello di immunizzazione raggiunto grazie al recupero di coloro che risultavano inadempienti alla rilevazione vaccinale dell'anno precedente. Dai dati a disposizione si evidenzia un recupero della copertura per la poliomielite che cresce dal 95,8% (2017, 24-mesi) al 96,2% (+0,4%) (2018, 36-mesi). La copertura per morbillo nella stessa coorte cresce del 1,8%, passando dal 93,5% (2017, 24-mesi) al 95,3% (2018, 36-mesi), e una forte ripresa della copertura per varicella che cresce del 3,1% passando dal 87,1% al 90,2%.

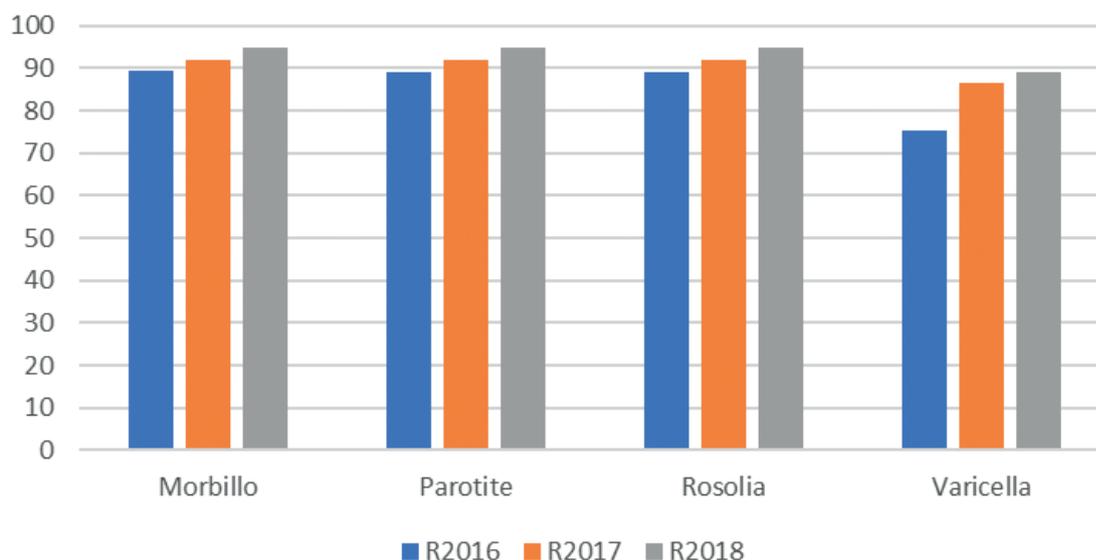
Coperture vaccinali a 24 mesi (rilevazione 2017) e 36 mesi (rilevazione 2018), riferite alla coorte di nati nel 2015. Toscana, anni 2017-2018. Fonte: Regione Toscana



APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

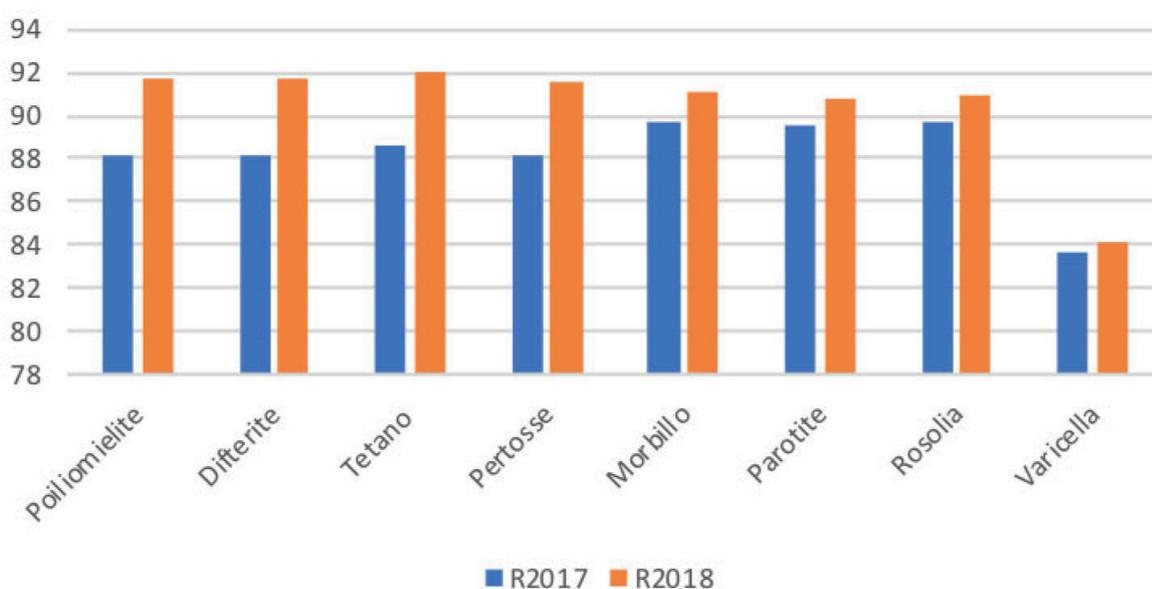
La CV a 48-mesi, introdotta in seguito alla legge 119/2017 per monitorare l'effetto delle attività di recupero degli inadempienti, mostra un incremento progressivo delle coperture sia per poliomielite, che per morbillo nella coorte 2014. In particolare il morbillo, per cui gli aumenti sono più pronunciati, si passa dal 89,4% (2016, 24-mesi) al 91,9% (2017, 36-mesi) al 95% nel 2018 (48-mesi), con un incremento complessivo del 5,7%.

Coperture vaccinali a 24 mesi (rilevazione 2016), 36 mesi (rilevazione 2017) e 48 mesi (rilevazione 2018), riferite alla coorte di nati nel 2014. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: Regione Toscana



Il dato sulle coperture a 8 anni, anche questo indicatore introdotto con la legge 119/2017, riporta per la coorte 2010 un recupero significativo rispetto a quanto rilevato per la stessa coorte nel 2017. Si registrano infatti aumenti del 1,3% per il morbillo e del 3,6% per la poliomielite, raggiungendo rispettivamente coperture del 91,1% e 91,7%.

Coperture vaccinali a 8 anni riferite alla coorte di nati nel 2010. Toscana, anni 2017 e 2018. Fonte: Regione Toscana

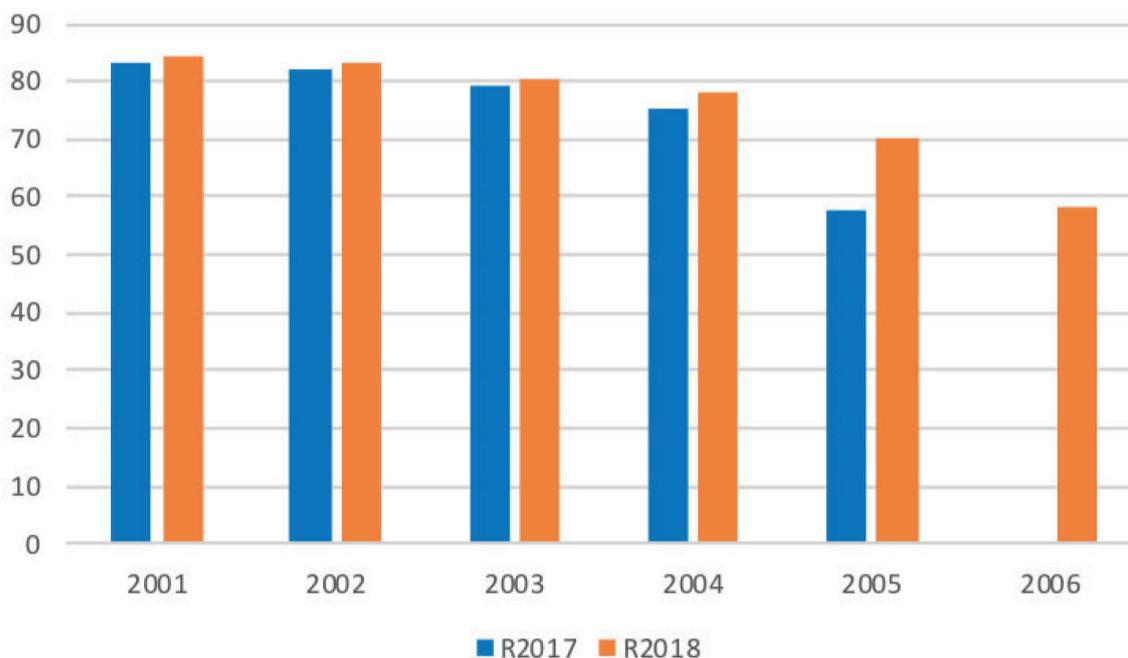


Per quanto riguarda le vaccinazioni non incluse nella Legge 119/2017, una valutazione della copertura per il vaccino contro il papillomavirus umano (HPV) mostra come nel 2018 si sia comunque assistito ad un recupero delle coperture delle coorti di nascita sottoposte a richiamo (2001-2005) e la copertura per

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

la coorte di nascita 2006 (chiamata alla vaccinazione per la prima volta) ha mostrato valori in linea con quelli dell'anno precedente (58,4% contro 57,9%).

Coperture vaccinali per HPV, per coorte di nascita, Toscana, anni 2017 e 2018. Fonte: Regione Toscana



Discussione

L'introduzione della legge sull'obbligo vaccinale (119/2017), si è accompagnata ad un aumento delle CV per tutti i vaccini inclusi nel provvedimento. Il trend in aumento osservato già durante il 2017, si è mantenuto anche nel corso del 2018, ed ha permesso di raggiungere, almeno per alcune coorti di nascita, valori di coperture superiori al target individuato sia dall'OMS che dal presente PNPV. Per la prima volta, la copertura contro morbillo, parotite e rosolia ha superato la soglia critica del 95%.

Le attività di recupero degli inadempienti, avviate in risposta alla legge 119/2017, e regolate dalla delibera regionale 1056 del 24.09.2018, hanno permesso di raggiungere un numero sempre maggiore di individui non vaccinati, portando ad un incremento anche sostanziale delle coperture in coorti di nascita precedenti. Il dato ottenuto dal monitoraggio delle CV nella stessa coorte di nascita in anni successivi mette chiaramente in luce questi esiti positivi, che riguardano in modo particolare proprio la vaccinazione contro il morbillo.

Tali traguardi sono stati raggiunti anche grazie ad un adeguato efficientamento dei servizi vaccinali e alla collaborazione con i pediatri di libera scelta avviata con la delibera regionale 1190 del 30.10.2017. Dal 2018 infatti l'accordo regionale in base al quale i pediatri collaborano con il servizio sanitario regionale per le vaccinazioni è entrato a pieno regime, portando all'esecuzione di circa due terzi delle vaccinazioni pediatriche eseguite in regione.

Un timore che ha accompagnato l'implementazione della legge sull'obbligo vaccinale era rappresentato dalla possibile minore attenzione che i servizi vaccinali avrebbero avuto nei confronti delle altre vaccinazioni non incluse nella Legge 119/2017, con particolare riguardo verso i programmi nell'adolescente. Questo timore è smentito dalla analisi dei dati di copertura per il papillomavirus nelle ragazze adolescenti che continua a presentare un progressivo, anche se lento, aumento. Servizi di immunizzazione pubblici più efficienti, un'offerta attiva più capillare e adeguate campagne di informazione sono tutti elementi che hanno coadiuvato l'implementazione del PNPV nella regione Toscana.

II - Varicella ed Herpes zoster: tempo di pensare ad un approccio di prevenzione globale

Risulta attualmente necessario fare una riflessione per definire un approccio globale alla prevenzione delle complicanze del virus della varicella (VZV), che è in grado di manifestarsi in due forme diverse corrispondenti a due malattie distinte: varicella, come prima infezione ed Herpes zoster (HZ), come manifestazione secondaria del virus latente. Pur essendo oggi disponibili vaccini specifici per ciascuna delle due manifestazioni della malattia, c'è un forte ritardo nell'adozione di strategie di vaccinazione universale e le coperture vaccinali risultano ancora non soddisfacenti nei Paesi che hanno inserito la varicella e l'HZ nei loro calendari vaccinali. Probabilmente una delle motivazioni è da ricercare nel fatto che la varicella non è comunemente percepita come un importante problema di salute pubblica, ma le conseguenze socioeconomiche, in termini di carico di malattia e costi di ospedalizzazione nei Paesi industrializzati, non devono essere sottovalutate¹.

Varicella

In assenza di un programma di vaccinazione, il numero annuale dei casi di varicella in un Paese viene stimato prossimo alla coorte di nascita del Paese stesso².

Negli Stati Uniti d'America, dal 1990 al 1994, prima della disponibilità dei vaccini contro la varicella, circa 4 milioni di casi di varicella si verificavano ogni anno e da questi casi sono risultati anche circa 10.000 ricoveri³.

In Europa i casi di varicella si verificano principalmente in soggetti di giovane età: il 52-78% dei casi in bambini di età pari o inferiore a sei anni e l'89-95,9% dei casi prima dell'adolescenza (vale a dire in soggetti di età inferiore ai 12 anni)⁴.

In particolare in Europa nel 2010 sono stati segnalati 592.681 casi di varicella notificati da 18 Paesi, con tassi di incidenza fino a 481 casi ogni 100.000 abitanti in Polonia (183.446 casi), mentre in Italia i casi notificati sono stati 39.649 in quell'anno, corrispondenti ad un'incidenza pari a 66 casi ogni 100.000 abitanti⁵.

Tuttavia il reale carico della malattia, e l'impatto clinico, non sono noti in molti Paesi dell'Unione Europea (UE) in quanto la varicella risulta una malattia con un elevato grado di sottotifica^{6,7}.

Di solito la varicella è una malattia auto-limitante, ovvero ha un decorso benigno che tende a risolversi in modo spontaneo, tuttavia in circa il 2-6% dei casi⁸ può portare a potenziali gravi complicanze. Le complicanze della varicella variano da un'infezione congenita, ad un'infezione a livello polmonare (1/400 casi), da una varicella emorragica, a complicanze neurologiche come l'atassia cerebellare acuta (1/4.000 casi), che può insorgere anche settimane dopo l'infezione virale, oppure l'encefalite (1/100.000 casi). Le complicanze batteriche sono riconducibili ad una superinfezione batterica delle lesioni, alla polmonite, alla batteriemia e alla sepsi (1/3.000 casi). Le complicanze più comuni si presentano in soggetti di età più avanzata, nelle donne in gravidanza (sindrome con varicella congenita e varicella neonatale), nei pazienti immunocompromessi. È opportuno sottolineare che la maggior parte delle complicanze e dei ricoveri si verificano in bambini sani, con tassi di letalità di 1 decesso/100.000 nei soggetti di età compresa tra 1 e 14 anni e di 25 decessi/100.000 negli adulti^{9,10,11}.

La varicella è quindi responsabile di un numero importante di ricoveri, variabile tra i diversi Paesi. Nel primo decennio del 2000 i tassi di ricovero a livello europeo variavano da 12,9 a 28 per 100.000 soggetti di età inferiore a 16 anni, con una durata media della degenza compresa tra 3 e 8 giorni¹².

In Italia, la Vaccinazione Universale anti-Varicella (VUV) è stata introdotta a livello nazionale con il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019, ovvero soltanto dopo che sono risultati disponibili i dati di efficacia sul campo provenienti dalle regioni che l'avevano già adottata. A partire dal 2003 infatti, otto regioni italiane (Basilicata, Calabria, Friuli Venezia Giulia, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana e Veneto) hanno progressivamente introdotto la vaccinazione antivariella nel loro calendario vaccinale, con programmi

diversi (a una dose o a due dosi) e in tempi diversi, nei bambini di età compresa tra 13 e 15 mesi e 5-6 anni. Nel giugno 2013 è stato istituito un Gruppo Interregionale sulla Vaccinazione anti-Varicella (GIVV) al fine di valutare l'efficacia della vaccinazione contro la varicella con strumenti condivisi. Secondo i risultati del gruppo GIVV, l'impatto della VUV sui tassi di incidenza si è mostrato più elevato nelle regioni che hanno iniziato il programma per prime (Sicilia, Veneto, Puglia e Toscana). In quelle regioni è stata osservata una tendenza quasi lineare alla diminuzione dell'incidenza della varicella, a partire dall'anno di introduzione della VUV. I tassi di incidenza specifici per età, avevano valori più elevati in soggetti di età inferiore ai 15 anni. Anche le ospedalizzazioni per varicella dal 2004 al 2012 hanno registrato una riduzione del 75%. Nel 2012 i costi annuali di ospedalizzazione delle regioni del gruppo GIVV sono stati inferiori a 1 milione di euro, in pratica dal 2004 al 2012 si è osservata una riduzione del 60%. Percentuali più elevate di riduzione dei costi di ospedalizzazione per varicella sono state osservate in Puglia (-86%), Sicilia (-83%), Toscana (-77%), Veneto (-75%) e Basilicata (-71%), mentre in Friuli Venezia Giulia la riduzione è stata modesta (-10%), perché è stata l'ultima regione ad avviare il programma di VUV nel periodo considerato. Le prove concrete a sostegno della VUV, che sono derivate dalle esperienze delle otto regioni italiane hanno dimostrato l'impatto positivo dei programmi regionali e la capacità di raggiungere coperture vaccinali adeguate, anche se non ottimali^{13, 14}.

Il fatto che in Italia sia stato possibile raggiungere nelle regioni pilota un importante impatto in termini di riduzione delle notifiche e delle ospedalizzazioni, anche con coperture vaccinali inferiori agli obiettivi del 95%, è stato possibile in base a quanto evidenziato dallo studio di Nardone et al.¹⁵ secondo il quale, per il profilo di sieroprevalenza riscontrato nella popolazione italiana, è stato calcolato che per raggiungere la soglia per l'immunità di gruppo era sufficiente per l'Italia il raggiungimento di una copertura vaccinale intorno al 70% (65%–74)%.

In assenza di vaccinazione, oltre il 90% della popolazione risulta sieropositiva in adolescenza nelle aree temperate, ma con differenze piuttosto importanti tra i Paesi che riflettono diversi valori della forza di infezione del virus¹⁶.

In Italia, prima dell'introduzione della VUV, il livello di anticorpi nella popolazione aumentava all'aumentare dell'età, passando dal 20–40% nei bambini fino a 4 anni, a valori superiori all'80% entro i 18 anni^{17, 18, 19, 20, 21}. Degli 11 Paesi europei partecipanti alle indagini di sieroprevalenza tra il 1996 e il 2003, l'Italia è stata l'unica nazione in cui meno della metà (38%) dei bambini di 5 anni era sieropositiva per VZV. L'Italia ha anche presentato il più basso tasso di sieroprevalenza fino agli adolescenti di 15 anni (78%) e la più grande percentuale di sieronegativi tra 20 e 29 anni (11,2%), donne in età fertile tra 15 e 39 anni (12,6%) e donne adolescenti (18%)²². Queste evidenze hanno portato alla valutazione della introduzione della vaccinazione antivariella, prima come raccomandazione per gruppi a rischio e successivamente come programma di vaccinazione universale. Grazie all'effetto trascinalimento delle coperture vaccinali per il morbillo che in Italia erano superiori all'85% e alla disponibilità di vaccini combinati per varicella (MPRV) era possibile il raggiungimento in breve tempo di coperture vaccinali appropriate anche per la varicella.

È possibile che Paesi con bassa trasmissione dell'infezione, come l'Italia, abbiano maggiori probabilità di avere un'aumentata incidenza di gravi complicanze legate alla varicella negli adulti. Pertanto, si deve prevedere oltre all'introduzione di una VUV anche una campagna di recupero per adolescenti²³.

La varicella è soggetta in Italia a notifica obbligatoria. A causa di un certo grado di sottonotifica in questo sistema²⁴, è stato anche istituito un sistema di sorveglianza basato su medici sentinella (Sistema pediatrico di sorveglianza dei Pediatri Sentinella [SPES]), che comprende un campione di pediatri sul territorio nazionale. I dati SPES indicano una certa variabilità nel grado di sottonotifica tra le diverse regioni²⁵. In Italia, prima del 2003, anno di introduzione della vaccinazione antivariella in Sicilia, l'incidenza annuale della varicella era generalmente maggiore nei bambini di età inferiore ai 5 anni: 8.020 per 100.000. Tassi di incidenza simili alla media nazionale venivano segnalati in Veneto, mentre erano più elevati in Sicilia e più bassi in Toscana^{26, 27, 28, 29}.

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

Il tasso di ospedalizzazione a livello nazionale in epoca pre-vaccinale in Italia era di 37,5 per 100.000 soggetti di età inferiore ai 2 anni. Dati aggregati provenienti dalle prime otto regioni che hanno implementato programmi regionali di vaccinazione contro la varicella a partire dall'anno 2003 hanno mostrato complessivamente valori di tassi di ospedalizzazione per varicella intorno a 3,3 per 100.000 persone-anno³⁰. Anche i tassi di ospedalizzazione, in epoca pre-vaccinale hanno mostrato un'ampia variabilità nelle regioni italiane. In Sicilia, prima dell'inizio del programma di immunizzazione regionale, l'età media dei soggetti ospedalizzati era di 5 anni³¹. Nella stagione 2008/2009, quando alcune regioni d'Italia avevano già introdotto il programma di UVV, un ampio studio epidemiologico nazionale ha mostrato che tra i 3.000 bambini di età inferiore ai 14 anni con varicella, 128 (4,8%) presentavano complicanze. Prima dell'introduzione della VUV a livello nazionale in Italia, un'alta percentuale (fino al 38%) di complicanze correlate alla varicella era segnalata come complicanza neurologica³². Nella popolazione pediatrica toscana, le complicanze più frequenti dei casi ospedalizzati erano di natura respiratoria³³. Infine, secondo i dati ISTAT, tra il 1991 e il 2002 si sono verificati in Italia in media 5,5 decessi per varicella³⁴ ogni anno.

Una valutazione dell'impatto sui ricoveri a 4 anni dalla introduzione della VUV in Toscana (avvenuta nel 2008), ha ulteriormente supportato l'adozione del programma su scala nazionale. I dati di ospedalizzazione sono stati analizzati in due periodi: periodo pre-vaccinazione (2004-2007) e periodo di vaccinazione (2009-2012). Grazie ai livelli di copertura vaccinale superiori al 74% fin dall'inizio dell'introduzione della VUV a livello regionale in Toscana è stato registrato un importante declino delle notifiche, da 33.114 (2004-2007) a 13.184 casi (2009-2012), e dei ricoveri, da 584 (periodo pre-vaccinazione) a 325 (periodo di vaccinazione). Il tasso di ospedalizzazione era 4,1/100.000 prima dell'introduzione della vaccinazione, ed è sceso a 2,2/100 nel periodo di vaccinazione, con un rapporto di rischio di ospedalizzazione pari a: 0,54. La riduzione è stata più significativa nei soggetti di età inferiore ai 5 anni, target del programma di vaccinazione, tuttavia un impatto positivo della vaccinazione sul tasso di ricovero è stato evidente anche nelle altre fasce di età, suggerendo un effetto indiretto del programma di vaccinazione³⁵.

Ulteriori valutazioni che hanno dimostrato l'efficacia sul campo della vaccinazione antivariella sono state effettuate sia in Toscana che in Puglia^{36,37}.

In particolare, con l'applicazione del metodo di screening che ha messo in relazione il dato di copertura vaccinale per almeno una dose di vaccino in Toscana con la proporzione di casi di varicella notificati in soggetti vaccinati (Varicella Breakthrough - VB) è stato possibile calcolare l'efficacia sul campo (*effectiveness*) del programma di vaccinazione nelle coorti di nascita target del programma di vaccinazione (nati nel 2008-2011), che è risultata pari al 90,8%. La bassissima percentuale di casi VB sul totale dei vaccinati (0,3%) conferma l'elevata efficacia sul campo del programma di vaccinazione e non depone per una modifica della attuale schedula vaccinale, ovvero per una riduzione dell'intervallo tra la prima e la seconda dose che a fronte di una sostanziale riorganizzazione dei servizi territoriali di vaccinazione potrebbe permettere di evitare soltanto la metà dei casi di VB. L'intervallo mediano tra la vaccinazione e la comparsa dei sintomi è stato di 25 mesi³⁸.

Uno studio del 2004 di Coudeville et al³⁹, che considera una coorte di bambini seguiti nel tempo, stima una spesa in Italia per eventi correlati alla varicella di oltre €875 milioni di costi diretti. Secondo lo studio di Coudeville, considerando la sola vaccinazione durante il secondo anno di vita, il SSN potrebbe ridurre la propria spesa per ospedalizzazioni, morti e trattamenti di 23,3 milioni di euro l'anno, ipotizzando un tasso di copertura del 90%. Con la stessa copertura vaccinale si potrebbe evitare l'82% dei casi di varicella, il 68% delle ospedalizzazioni e una riduzione del 57% della mortalità. Se anche per la seconda dose si raggiungessero CV del 90% l'impatto sarebbe estremamente favorevole, perché si avrebbe una riduzione dell'88% dei casi di varicella e del 76% delle ospedalizzazioni.

Una ulteriore valutazione economica della vaccinazione anti- varicella universale in Italia è stata eseguita per valutare i potenziali effetti clinici ed economici di tre diverse strategie rispetto alla mancata vaccinazione. Mediante il modello EVITA, sono state simulate tre strategie: la vaccinazione con due dosi

solo nei bambini piccoli (1-1,5 anni), oppure solo negli adolescenti (13 anni) oppure nei bambini piccoli con programmi di recupero degli adolescenti. Le strategie universali di vaccinazione contro la varicella, che includevano i bambini piccoli (con o senza un programma di recupero per adolescenti) si sono rivelate altamente efficaci nel ridurre il carico di malattia dovuto alla varicella. Inoltre, è stato dimostrato che potevano portare a significativi risparmi netti dal punto di vista della società. Nel complesso, l'analisi confermava il favorevole impatto clinico ed economico della vaccinazione antivariella di routine con due dosi di vaccino, prevedendo una riduzione dei casi notificati e delle ospedalizzazione per varicella superiore all'80%⁴⁰.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19, attualmente in vigore, prevede la vaccinazione contro la varicella in due dosi, la prima dose nel secondo anno di vita, al 13° - 15° mese e la seconda dose a 5-6 anni, con vaccino monovalente o con vaccino combinato quadrivalente MPRV (contro morbillo-parotite-rosolia-varicella)⁴¹. Inoltre, per la varicella risulta cruciale utilizzare l'adolescenza come età filtro per offrire la vaccinazione antivariella con 2 dosi (a distanza di almeno 28 giorni) nei soggetti anamnesticamente negativi per la malattia che non siano già stati immunizzati attivamente in precedenza. Anche per gli adulti e in particolare per le donne in età fertile è fortemente raccomandata la verifica dello stato immunitario verso la varicella, dato l'elevato rischio per il nascituro di infezioni contratte durante la gravidanza, specie nelle prime settimane di gestazione. Si prevede quindi l'offerta della vaccinazione almeno un mese prima di intraprendere una gravidanza oppure nell'immediato *post-partum*. Inoltre, per la varicella contratta nell'immediato periodo pre-parto, il rischio di complicanze, oltre che per il nascituro, è anche molto elevato per la madre.

La vaccinazione antivariella è raccomandata anche in tutti i soggetti che rientrano tra le categorie di rischio: leucemia linfatica acuta in remissione (a distanza di almeno tre mesi dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia e con parametri immunologici compatibili); insufficienza renale/surrenalica cronica; soggetti in attesa di trapianto d'organo; infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di CD4 \geq 200/mL; diabete; malattie polmonari croniche; asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia; deficienza terminale del complemento; epatopatie croniche; soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati; soggetti affetti da patologie del motoneurone; soggetti destinati a terapia immunosoppressiva; soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate⁴².

Il Piano nazionale 2017-2019 ha fissato tra i suoi obiettivi il raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali superiori al 95% per prima dose di vaccinazione antivariella a 24 mesi e per seconda dose a 5-6 anni entro il 2019⁴³. I dati di copertura vaccinale del 2018, tuttavia dimostrano quanto siamo ancora lontani degli obiettivi nazionali registrando una media di CV a 24 mesi del 74,3% e a 36 mesi del 50,2%. Le regioni con coperture più elevate risultano quelle che hanno iniziato prima il programma di vaccinazione universale⁴⁴.

I vaccini sono generalmente raccomandati sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che dall'*European Centre for Disease prevention and Control* (ECDC) nei soggetti a rischio; tuttavia, non è possibile prevedere chi sarà interessato da alcune patologie nel corso della propria vita, inoltre la maggior parte delle complicanze della varicella si verifica in bambini sani.

Esiste pertanto un valore nel vaccinare l'intera popolazione.

Herpes zoster (meglio conosciuta come fuoco di sant'Antonio)

L'Herpes Zoster (HZ) non è tra le malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria: pertanto, in Italia, non sono disponibili dati di incidenza specifici raccolti sistematicamente a livello nazionale, ma solo dati ricavati da specifici studi. In base all'ultimo studio multicentrico condotto in Liguria, Puglia, Toscana e Veneto nel 2013-2015 è stata stimata un'incidenza complessiva di HZ pari a 6,42 casi ogni 1.000 anni. L'incidenza aumenta marcatamente con l'età (3,95 casi ogni 1.000 anni-persona in soggetti

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

di 50-54 anni, fino al valore massimo di 9,06 casi ogni 1.000 anni-persona in soggetti di 70-74 anni) ed è più alta nel genere femminile rispetto a quello maschile (7,23 casi contro i 6,37 casi ogni 1.000 anni-persona, rispettivamente, ma con una differenza non statisticamente significativa). In totale, 22,7%, 12,7%, and 2,4% dei casi di HZ sviluppa la nevralgia post-erpetica (PHN) a 1 mese, a 3 mesi e a un anno, rispettivamente, dalla comparsa della fase acuta. La proporzione di PHN aumenta significativamente con l'età, raggiungendo il valore massimo nei soggetti più anziani (≥ 85 anni)⁴⁵.

I dati italiani sono in linea con quelli riportati a livello europeo da una revisione sistematica degli studi pubblicati fino al 2010: è stata stimata un'incidenza pari a 7-8 casi ogni 1.000 in soggetti di età superiore ai 50 anni, fino al valore massimo di 10 casi ogni 1.000 soggetti di età superiore a 80 anni⁴⁶.

Nel periodo 2002-2012, in Toscana è stata registrata una media annuale di 368 ospedalizzazioni e 39 ricoveri in *day-hospital* (DH) per HZ. Il tasso di ospedalizzazione per HZ è diminuito da 17 ricoveri ogni 100.000 persone nel 2002 a 8,2 ricoveri ogni 100.000 persone nel 2012. La maggior parte delle ospedalizzazioni (68%) ha coinvolto soggetti di età superiore ai 65 anni, con una durata media del ricovero di circa 10 giorni. Poco più della metà delle ospedalizzazioni totali (51,2%) era imputabile a casi complicati: le più frequenti complicanze sono state quelle neurologiche (24,2%), seguite da quelle oftalmiche (16,5%). I casi ospedalizzati con complicanze neurologiche sono stati anche quelli con una più lunga durata di degenza (e con il più alto costo medio per caso). Negli 11 anni analizzati il costo medio annuale globale e per caso ospedalizzato è stato pari a 1.261.544 e 3.101 Euro, rispettivamente. Il costo medio per ospedalizzazione per HZ cresce con l'età. Inoltre, il costo medio dei ricoveri in DH per soggetti >75 anni è passato da 1.572 Euro nel 2002 a 4.836 Euro nel 2012 (+208%), mentre per i ricoveri ordinari da 2.653 Euro nel 2002 e di 3.442 Euro nel 2012 (+29,7%). Tale incremento è stato osservato anche nella fascia di età 65-74 anni, sia per i ricoveri in DH (da 1.675 Euro nel 2002 a 4.884 Euro nel 2012: +191%), sia per i ricoveri ordinari (da 2.667 Euro nel 2002 a 3.512 Euro nel 2012: +31,7%)⁴⁷.

I dati toscani sono in linea con quelli ottenuti da una analisi retrospettiva delle ospedalizzazioni per HZ per il periodo 2001-2013 effettuata a livello nazionale. In tale periodo sono state registrate 93.808 ospedalizzazioni correlate all'HZ: di queste il 55% ha coinvolto il genere femminile. Durante l'intero periodo di studio il tasso di ospedalizzazione è stato di 12,1 ogni 100.000 abitanti all'anno. L'andamento temporale ha mostrato una graduale e significativa riduzione delle ospedalizzazioni da 16,5 nel 2001 a 8,9 casi ogni 100.000 abitanti nel 2013. Il numero di ospedalizzazioni aumenta con l'età coinvolgendo, rispettivamente, il 16,1%, 27,6%, e 56,3% dei soggetti di età <49 , 50-69 e >70 anni. La maggior parte delle ospedalizzazioni sono ricoveri ordinari (88,6%) mentre l'11,4% ricoveri in DH, pari a 6.391 e 825 ricoveri annuali medi ordinari e in DH, rispettivamente. In generale, nel periodo considerato la durata media di ricovero è stata di 21,3 giorni. L'1,4% dei soggetti ospedalizzati è morto (a causa di altre co-morbosità). L'HZ con complicanze è stato registrato nel 53,2% dei soggetti ricoverati: le principali complicazioni segnalate sono state quelle neurologiche (23,3%) e oftalmiche (13,4%). Il 32,5% delle ospedalizzazioni hanno coinvolto soggetti con almeno una co-morbosità (tumori, diabete, COPD, insufficienza renale, e malattie autoimmuni in 11,4%, 10,8%, 7,9%, 5,3%, e 1,5% dei casi, rispettivamente. A livello nazionale nel periodo 2001-2013 ci sono state 6.580 ospedalizzazioni per PHN (7,0% di tutti i ricoveri): 78,3% come ricoveri ordinari e 21,7% come DH. La proporzione di ricoveri per PHN aumenta con l'età, raggiungendo il 9% nei soggetti di età superiori ai 70 anni in entrambi i generi. Il numero medio di ospedalizzazioni all'anno è stato di 396 ricoveri e 110 DH⁴⁸.

Oltre all'aumento dell'età (con la fisiologica immunosenescenza), alcune condizioni cliniche (come anche l'asma, le patologie polmonari ostruttive croniche, il diabete mellito, etc.), determinando la diminuzione dell'immunità cellulo-mediata, aumentano il rischio di sviluppare l'HZ⁴⁹. Inoltre, numerosi studi, condotti in nazioni diverse, riportano un aumentato rischio di sviluppare HZ anche in condizioni di patologie cardio-circolatorie^{50,51,52,53,54}.

Per prevenire l'HZ e le sue complicanze sono stati sviluppati ed autorizzati due vaccini. Il vaccino oggi disponibile in Italia è un vaccino vivo attenuato per la prevenzione, ma non per il trattamento, dell'HZ e della PHN. Questo vaccino ha indicazioni di utilizzo per i soggetti di età maggiore o uguale a 50 anni, con una schedula vaccinale che prevede la somministrazione di un'unica dose. Questo vaccino previene la manifestazione clinica in un soggetto già infetto dal VZV ma non è indicato per la prevenzione dell'infezione primaria da varicella. Non ci sono indicazioni per la vaccinazione contro l'HZ per coloro che hanno ricevuto il vaccino contro la varicella; inoltre, il vaccino può essere somministrato anche in caso di anamnesi negativa per varicella. Questo vaccino può essere somministrato anche in pazienti che abbiano avuto HZ con un intervallo di tempo tra malattia e vaccinazione di almeno 6-12 mesi. I dati di utilizzo in *real-life* in USA e UK evidenziano un alto livello di *effectiveness*, maggiore rispetto all'efficacia stimata nei *trial* clinici.

Il vaccino anti-HZ ricombinante adiuvato (RZV) contiene la glicoproteina ricombinante E di VZV e un sistema adiuvante basato su liposomi. Dovrebbe essere somministrato con una schedula vaccinale a due dosi ai soggetti di età maggiore o uguale a 50 anni. Tuttavia, anche se autorizzato in Italia, questo vaccino non è al momento disponibile nel nostro Paese per una carenza di produzione di dosi sufficienti.

In base al Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 la vaccinazione contro l'HZ è raccomandata per i soggetti di 65 anni di età e per i soggetti a partire dai 50 anni se in una delle 4 categorie a rischio: soggetti con diabete mellito, patologie cardiovascolari, BPCO e soggetti destinati a terapia immunosoppressiva.

In conclusione, in Europa il 95% della popolazione adulta risulta avere anticorpi anti-VZV (99% delle donne e uomini 65enni italiani sono sieropositivi per VZV): infatti, in assenza di vaccinazione, praticamente quasi tutti contraggono la varicella entro i 40 anni di età⁵⁵. Pertanto, tutti coloro che sono venuti in contatto con VZV possono potenzialmente sviluppare l'HZ. Questa possibilità dovrà essere attentamente presa in considerazione e valutata visto l'incremento dell'invecchiamento della popolazione, l'aumento dell'aspettativa di vita e l'aumento dei soggetti cronici e gruppi fragili di popolazione, ovvero tutti fattori di rischio per lo sviluppo dell'HZ. Pertanto, in futuro è da aspettarsi un aumento del *disease burden* dell'HZ e la necessità di incrementare le attività di prevenzione e trattamento.

Conclusioni

La varicella è una malattia molto frequente. Sebbene sia generalmente una malattia benigna, il carico di malattia risulta considerevole e non mancano casi con gravi complicanze, soprattutto nelle donne in gravidanza. Spesso gli operatori sanitari, i politici e la popolazione non conoscono il reale carico di malattia e non percepiscono il rischio delle complicanze della varicella. Anche l'Herpes Zoster presenta un elevato carico di malattia nella popolazione anziana. I vaccini disponibili sono efficaci e sicuri: gli studi di costo-efficacia mostrano quasi invariabilmente che la vaccinazione universale è molto conveniente e può generare addirittura un risparmio. L'aumento ipotizzato dei casi di Herpes zoster come conseguenza della vaccinazione universale contro la varicella non è mai stato dimostrato nella realtà. Il raggiungimento di elevati livelli di copertura vaccinale risulta tuttavia il fattore più importante nell'impatto sulla riduzione della varicella, sia rispetto all'efficacia stessa del vaccino sia rispetto all'intervallo tra le due dosi di vaccino. Le evidenze che i vaccini contro la varicella sono altamente immunogeni, efficaci e sicuri nella prevenzione della varicella e delle sue complicanze sono in aumento. Gli studi provenienti da Paesi che hanno adottato la vaccinazione universale contro la varicella dimostrano una riduzione significativa del carico di malattia e delle sue complicanze, senza finora evidenti aumenti dell'HZ nelle popolazioni vaccinate⁵⁶. Tuttavia il monitoraggio dell'impatto dei programmi di vaccinazione contro la varicella sull'epidemiologia dell'HZ rimane una priorità importante, pertanto devono essere implementati buoni sistemi di sorveglianza che forniscano indicazioni sulle tendenze storiche dell'incidenza di HZ e della nevralgia post-erpetica. Inoltre, è auspicabile aumentare la comprensione dei meccanismi immunologici alla base dello sviluppo di HZ.

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

È tempo di spingere le autorità sanitarie di ogni Paese a prendere in seria considerazione l'introduzione della vaccinazione universale antivaricella nei bambini per proteggerli dalle complicità della malattia, assieme al recupero degli adolescenti suscettibili, con lo scopo di evitare l'effetto perverso dello spostamento in avanti dell'età di prima infezione per varicella, che porta con se conseguenze importanti in termini di complicità della malattia.

Per quanto riguarda infine il vaccino contro l'Herpes zoster negli adulti, è opportuno estendere le raccomandazioni e aumentare la copertura immunitaria, per permettere di trascorrere l'età adulta e anziana in buona salute, senza dover affrontare gli effetti dell'HZ e della frequente complicità della nevralgia post-erpetica.

Bibliografia

- 1 WHO. Varicella vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 1998; 73:241-8
- 2 European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC; 2015
- 3 Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology - a changing scene? J Infect Dis 1996; 174(Suppl 3):S314-9
- 4 Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. BMC Med. 2009;7:26
- 5 ECDC. Varicella Surveillance Report 2010. EUVAC.NET 2011. Disponibile all'indirizzo: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/varicella_report_2010_euvacnet.pdf
- 6 European Center for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC; 2015.
- 7 EUVAC.NET. Surveillance of Varicella and Herpes Zoster in Europe, 2010. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/varicella_zoster_report_2009_euvacnet.pdf
- 8 Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, Rentier B, Rümke H, Sadzot-Delvaux C, Senterre J, Weil-Olivier C, Wutzler P. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. BMC Med. 2009 May 28;7:26. doi: 10.1186/1741-7015-7-26
- 9 Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, Rentier B, Rümke H, Sadzot-Delvaux C, Senterre J, Weil-Olivier C, Wutzler P. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. BMC Med. 2009 May 28;7:26. doi: 10.1186/1741-7015-7-26
- 10 Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. J Infect Dis. 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S91-8
- 11 European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC; 2015
- 12 Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, Rentier B, Rümke H, Sadzot-Delvaux C, Senterre J, Weil-Olivier C, Wutzler P. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. BMC Med. 2009 May 28;7:26. doi: 10.1186/1741-7015-7-26
- 13 Bechini A, Boccalini S, Baldo V, Cocchio S, Castiglia P, Gallo T, Giuffrida S, Locuratolo F, Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Amodio E, Vitale F, Bonanni P. Impact of universal vaccination against varicella in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(1):63-71
- 14 Bechini A, Chellini M, Pellegrino E, Tiscione E, Lorini C, Bonaccorsi G, Bonanni P, Boccalini S. Impact of vaccination programs against measles, varicella and meningococcus C in Italy and in Tuscany and public health policies in the last decades. J Prev Med Hyg. 2018 Jun 1;59(2):E120-E127
- 15 Nardone A, de Ory F, Carton M, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. Vaccine. 2007;25(45):7866-7872
- 16 Nardone A, de Ory F, Carton M, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. Vaccine. 2007;25(45):7866-7872
- 17 Bollaerts K, Riera-Montes M, Heining U, et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. Epidemiol Infect. 2017;145(13):2666-2677
- 18 Nardone A, de Ory F, Carton M, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. Vaccine. 2007;25(45):7866-7872
- 19 Gabutti G, Penna C, Rossi M, et al. The seroepidemiology of varicella in Italy. Epidemiol Infect. 2001;126(3):433-440
- 20 De Donno A, Kuhdari P, Guido M, et al. Has VZV epidemiology changed in Italy? Results of a seroprevalence study. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(2):385-390
- 21 Gabutti G, Rota MC, Guido M, et al. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. BMC Public Health. 2008;8:372

- 22 Nardone A, de Ory F, Carton M, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*. 2007;25(45):7866-7872
- 23 Thiry N, Beutels P, Tancredi F, Romano L, Zanetti A, Bonanni P, et al. An economic evaluation of varicella vaccination in Italian adolescents. *Vaccine*, 22 (2004), pp. 3546-3562
- 24 Ciofi degli Atti ML, Rota MC, Mandolini D, et al. Assessment of varicella underreporting in Italy. *Epidemiol Infect*. 2002;128(3):479-484
- 25 Pozza F, Piovesan C, Russo F, et al. Impact of universal vaccination on the epidemiology of varicella in Veneto, Italy. *Vaccine*. 2011;29(51):9480-9487
- 26 Gabutti G, Rota MC, Guido M, et al. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. *BMC Public Health*. 2008;8:372
- 27 Baldo V, Baldovin T, Russo F, et al. Varicella: epidemiological aspects and vaccination coverage in the Veneto Region. *BMC Infect Dis*. 2009;9:150
- 28 Giammanco G, Ciriminna S, Barberi I, et al. Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Euro Surveill*. 2009;14(35)
- 29 Bonsignori F, Chiappini E, Frenos S, et al. Hospitalization rates for complicated and uncomplicated chickenpox in a poorly vaccinated pediatric population. *Infection*. 2007;35(6):444-450
- 30 Bechini A, Boccalini S, Baldo V, et al. Impact of universal vaccination against varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):63-71
- 31 Amodio E, Tramuto F, Cracchiolo M, et al. The impact of ten years of infant universal Varicella vaccination in Sicily, Italy (2003-2012). *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):236-239
- 32 Marchetto S, de Benedictis FM, de Martino M, et al. Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicentre study in the pre-vaccine era. *Acta Paediatr*. 2007;96(10):1490-1493
- 33 Bonsignori F, Chiappini E, Frenos S, et al. Hospitalization rates for complicated and uncomplicated chickenpox in a poorly vaccinated pediatric population. *Infection*. 2007;35(6):444-450
- 34 Gabutti G, Rota MC, Guido M, et al. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. *BMC Public Health*. 2008;8:372
- 35 Boccalini S, Bonanni P, Bechini A. Preparing to introduce the varicella vaccine into the Italian immunisation programme: varicella-related hospitalisations in Tuscany, 2004-2012. *Euro Surveill*. 2016 Jun 16;21(24)
- 36 Pieri L, Porchia BR, Pieralli F, Varone O, Niccolai G, Roselli A, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A; Working Group of Tuscan LHU's; Working Group of Tuscan LHU's. Assessment of the effectiveness of the universal varicella vaccination program in Toscana (Italy), in the period 2010-2013. *Epidemiol Prev*. 2015 Jul-Aug;39(4 Suppl 1):119-23
- 37 Tafuri S, Fortunato F, Cappelli MG, Cozza V, Bechini A, Bonanni P, Martinelli D, Prato R. Effectiveness of vaccination against varicella in children under 5 years in Puglia, Italy 2006-2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):214-9
- 38 Pieri L, Porchia BR, Pieralli F, Varone O, Niccolai G, Roselli A, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A; Working Group of Tuscan LHU's; Working Group of Tuscan LHU's. Assessment of the effectiveness of the universal varicella vaccination program in Toscana (Italy), in the period 2010-2013. *Epidemiol Prev*. 2015 Jul-Aug;39(4 Suppl 1):119-23
- 39 Laurent Coudeville, Alain Brunot, Carlo Giaquinto, Carlo Lucioni, Benoit Dervaux. Varicella Vaccination in Italy. An Economic Evaluation of Different Scenarios. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (13): 839-855
- 40 Bonanni P, Boccalini S, Bechini A, Banz K. Economic evaluation of varicella vaccination in Italian children and adolescents according to different intervention strategies: the burden of uncomplicated hospitalised cases. *Vaccine*. 2008 Oct 16;26(44):5619-26
- 41 Conferenza Stato Regioni. Piano nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. INTESA 19 gennaio 2017 Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante «Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019». (Rep. atti n. 10/CSR). (17A01195) (GU Serie Generale n.41 del 18-02-2017). Disponibile online: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/02/18/17A01195/sg>
- 42 Conferenza Stato Regioni. Piano nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. INTESA 19 gennaio 2017 Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante «Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019». (Rep. atti n. 10/CSR). (17A01195) (GU Serie Generale n.41 del 18-02-2017). Disponibile online: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/02/18/17A01195/sg> [Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, Bartalesi F, Santini MG, Baretti S, Bonito C, Zini P, Mechi MT, Niccolini F, Magistri L, Pulci MB, Boccalini S, Bechini A. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Feb;13(2):359-368
- 43 Conferenza Stato Regioni. Piano nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. INTESA 19 gennaio 2017 Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante «Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019». (Rep. atti n. 10/CSR). (17A01195) (GU Serie Generale n.41 del 18-02-2017). Disponibile online: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/02/18/17A01195/sg>
- 44 Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2018 (coorte 2016). Coperture vaccinali a 24 mesi (per 100 abitanti), calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA. (per singolo antigene). Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_7_file.pdf
- 45 Alicino C, Trucchi C, Paganino C, Barberis I, Boccalini S, Martinelli D, Pellizzari B, Bechini A, Orsi A, Bonanni P, Prato R, Iannazzo S, Icardi G. Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Feb;13(2):399-404. doi: 10.1080/21645515.2017.1264834. Epub 2016 Dec 7. PubMed PMID: 27925843; PubMed Central PMCID: PMC5328218

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

- 46 Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013 Apr 10;13:170. doi: 10.1186/1471-2334-13-170. Review. PubMed PMID: 23574765; PubMed Central PMCID: PMC3637114
- 47 Levi M, Bellini I, Capecchi L, Pieri L, Bechini A, Boccacini S, Callaioli S, Gasparini R, Panatto D, Tiscione E, Bonanni P. The burden of disease of Herpes Zoster in Tuscany. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):185-91. doi: 10.4161/hv.35859. Epub 2014 Nov 1. PubMed PMID: 25483534; PubMed Central PMCID: PMC4514367
- 48 Valente N, Cocchio S, Stefanati A, Baldovin T, Martinelli D, Prato R, Baldo V, Gabutti G. Temporal trends in herpes zoster-related hospitalizations in Italy, 2001-2013: differences between regions that have or have not implemented varicella vaccination. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Aug;29(4):771-779. doi: 10.1007/s40520-017-0782-z. Epub 2017 Jun 12. PubMed PMID: 28608255
- 49 Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017 Dec;92(12):1806-1821. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.009. Review. PubMed PMID: 29202939
- 50 Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(11):1497-503. doi: 10.1093/cid/ciu098. Epub 2014 Apr 2. PubMed PMID: 24700656; PubMed Central PMCID: PMC4017889
- 51 Sreenivasan N, Basit S, Wohlfahrt J, Pasternak B, Munch TN, Nielsen LP, Melbye M. The short- and long-term risk of stroke after herpes zoster - a nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2013 Jul 17;8(7):e69156. doi: 10.1371/journal.pone.0069156. Print 2013. PubMed PMID: 23874897; PubMed Central PMCID: PMC3714240
- 52 Breuer J, Pacou M, Gautier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):e27-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000000584. PubMed PMID: 25002574
- 53 Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3443-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.562017. Epub 2009 Oct 8. PubMed PMID: 19815828
- 54 Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2010 Mar 9;74(10):792-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31e5c. Epub 2010 Mar 3. PubMed PMID: 20200348
- 55 Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, Rota MC, de Melker H, Mossong J, Slacikova M, Tischer A, Andrews N, Berbers G, Gabutti G, Gay N, Jones L, Jokinen S, Kafatos G, de Aragón MV, Schneider F, Smetana Z, Vargova B, Vranckx R, Miller E. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*. 2007 Nov 7;25(45):7866-72. Epub 2007 Aug 8. PubMed PMID: 17919788
- 56 European Centre for Disease Prevention and Control. *Varicella vaccination in the European Union*. Stockholm: ECDC; 2015

III- Infezione da clostridioides (precedentemente clostridium difficile)

Clostridioides (precedentemente *Clostridium*) *difficile* (CD) è l'agente responsabile della colite associata ad antibiotici e risulta la principale causa di diarrea infettiva in ambito ospedaliero. *C. difficile* è un bacillo, Gram-positivo, anaerobio obbligato, sporigeno, presente nella normale flora intestinale umana nel 1-3% degli adulti e nel 15-20% dei neonati sani. La trasmissione avviene per via feco-orale per ingestione di spore. I pazienti portatori di CD sono considerati i principali *reservoir* per la contaminazione ambientale in presenza o in assenza di sintomi. Il suo principale meccanismo patogenetico è dato dalla produzione di due tossine (tossina A e tossina B) con attività citotossica e pro-infiammatorie rilasciate al momento della germinazione della spora e che si legano alle cellule intestinali provocando danno tissutale e conseguente perdita della funzione di barriera. Il rilascio indotto di IL-8 stimola un richiamo verso il sito di infezione di neutrofili che, accumulandosi, portano alla formazione delle pseudomembrane (ammassi di fibrina, cellule intestinali desquamate e globuli bianchi). Una minoranza (circa il 10-15%) dei ceppi di CD non produce tossine in vivo o in vitro (ceppi non-tossinogenici) e vengono considerati come semplici colonizzanti non-patogeni del tratto gastro-intestinale¹.

Terapie antibiotiche prolungate e non efficaci contro il CD, indipendentemente dalla loro via di somministrazione, sono il fattore di rischio più importante per lo sviluppo della colite da CD. Gli antibiotici alterano la flora intestinale e conseguentemente provocano la germinazione delle spore e produzione di tossine. I sintomi possono apparire da 2 ore a 2 mesi dopo l'utilizzo di antibiotici. Gli antibiotici classicamente ritenuti maggiormente associati allo sviluppo della malattia, sono clindamicina, fluorochinoloni e cefalosporine di III° e IV° generazione. I maggiori fattori di rischio per CD sono l'età avanzata (>65 anni), l'ospedalizzazione prolungata, l'utilizzo di inibitori di pompa protonica, la nutrizione enterale, il fumo e l'immunodepressione prolungata.

Il microorganismo può provocare una vasta gamma di quadri clinici. Il sintomo più frequente è una colite non pseudomembranosa in cui la diarrea si presenta con tracce di muco e/o sangue e risulta associata a febbre e nausea. È tuttavia possibile l'evoluzione in forme complicate con la comparsa di pseudomembrane (segno patognomonico della malattia) e di grave impegno sistemico fino al megacolon tossico e alla perforazione intestinale (2-3% dei casi). Le recidive dopo la terapia antibiotica sono frequenti: possono variare dal 12 al 30% dopo il primo episodio e il rischio incrementa ad oltre il 60% per ogni successiva recidiva. Esse non sono dovute alla comparsa di resistenza del microorganismo al farmaco utilizzato durante il ciclo di terapia ma alla germinazione delle spore presenti nell'intestino del malato o acquisite dall'esterno (reinfezione).

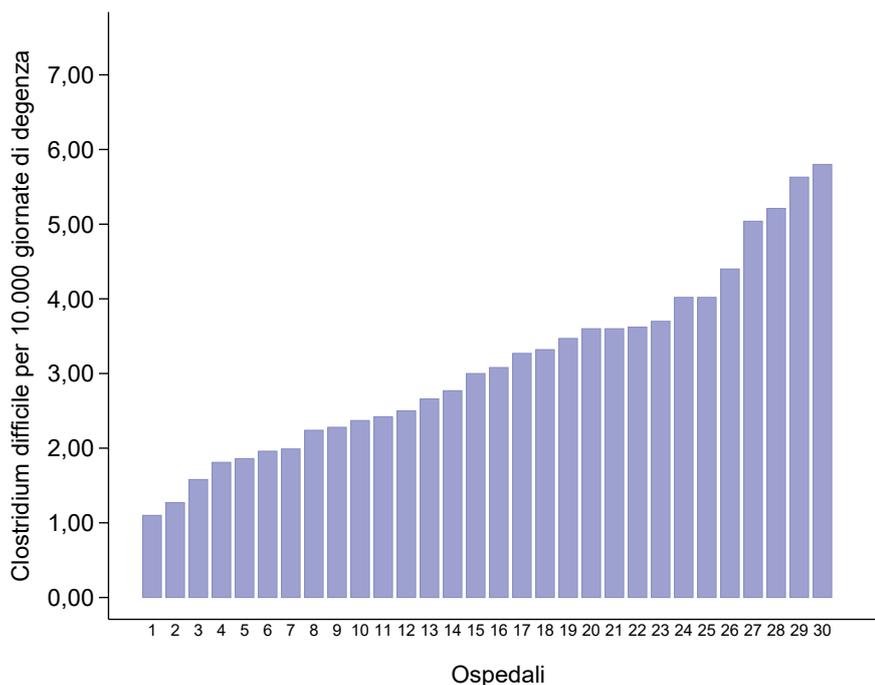
CD si trasmette rapidamente in *setting* ospedalieri, in particolare fra i degenti che condividono la stessa stanza, in quanto produce spore resistenti ai normali metodi di pulizia, che possono essere presenti sulle mani e persistere a lungo su indumenti, biancheria da letto e, infine, nell'ambiente anche fino a 5 mesi. La contaminazione dell'ambiente ospedaliero tramite diffusione delle spore, avviene già dopo poche ore dall'inizio della diarrea. Le infezioni e le recidive da CD rappresentano un onere significativo per i sistemi sanitari globali a causa dell'aumento dei costi associati a trattamento, al controllo delle infezioni, alla recidiva della malattia, alla durata della degenza in ospedale e mortalità, in particolare tra gli anziani.

Secondo una recente meta-analisi l'incidenza di infezione da *C. difficile* varia a livello globale in ambito ospedaliero tra gli 0 e i 35,15 casi ogni 1.000 ricoveri con una media pari a 2,24 casi su 1.000². Secondo il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), in Europa nel 2016 l'incidenza cruda delle infezioni da CD è 2,4 per 10.000 giorni paziente con più di 120.000 casi notificati e 6.000 decessi correlati³. Sempre secondo ECDC in Italia nel 2016 la prevalenza puntale delle infezioni da CD su tutte le infezioni correlate all'assistenza è risultata essere il 4,2%. Dati rappresentativi dell'intero territorio nazionale non sono attualmente disponibili. Uno studio condotto a Roma su 5 ospedali ha misurato un'incidenza pari a 2,3 per 10.000 giornate di degenza⁴.

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

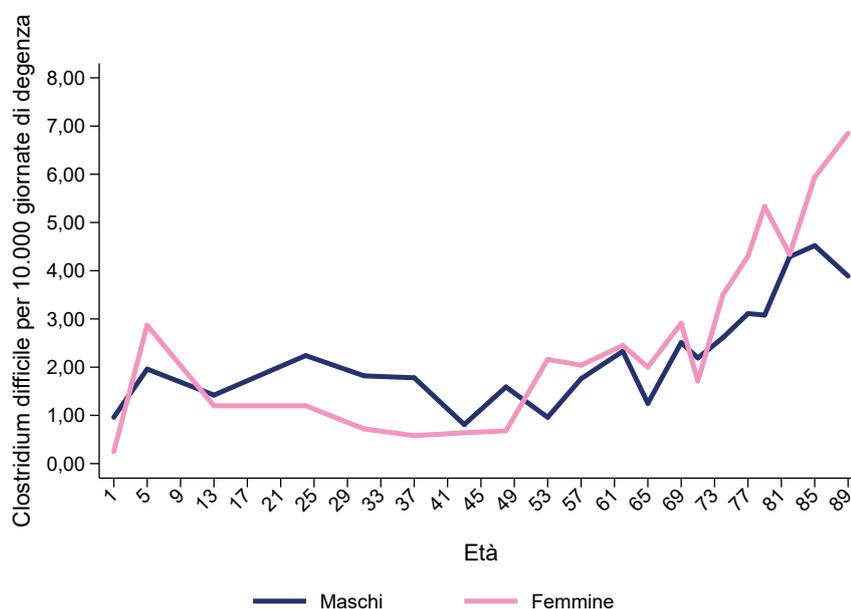
Uno studio effettuato da ARS Toscana ha stimato la validità dei dati amministrativi nel misurare l'incidenza di infezioni da CD nel periodo 2017-2018 incrociando i dati relativi alle SDO e quello dei laboratori di microbiologia⁵ in 29 ospedali della regione. Nel complesso la sensibilità dei dati amministrativi nell'individuare le infezioni da CD è pari al 57,5% indicando la necessità di migliorare la codifica di questa infezione nei flussi dati amministrativi. Prendendo in considerazione per ogni paziente la prima infezione da CD nei tre mesi (sia da dati laboratorio di microbiologia sia da SDO) in Toscana l'incidenza si conferma essere pari a 2,77 casi per 10.000 giornate di degenza; questo dato è risultato estremamente variabile fra le varie strutture sanitarie passando da 1,10 a 5,80 per 10.000 giornate di degenza.

Incidenza di *C. difficile* per 10.000 giornate di degenza in Toscana divisa per strutture ospedaliere



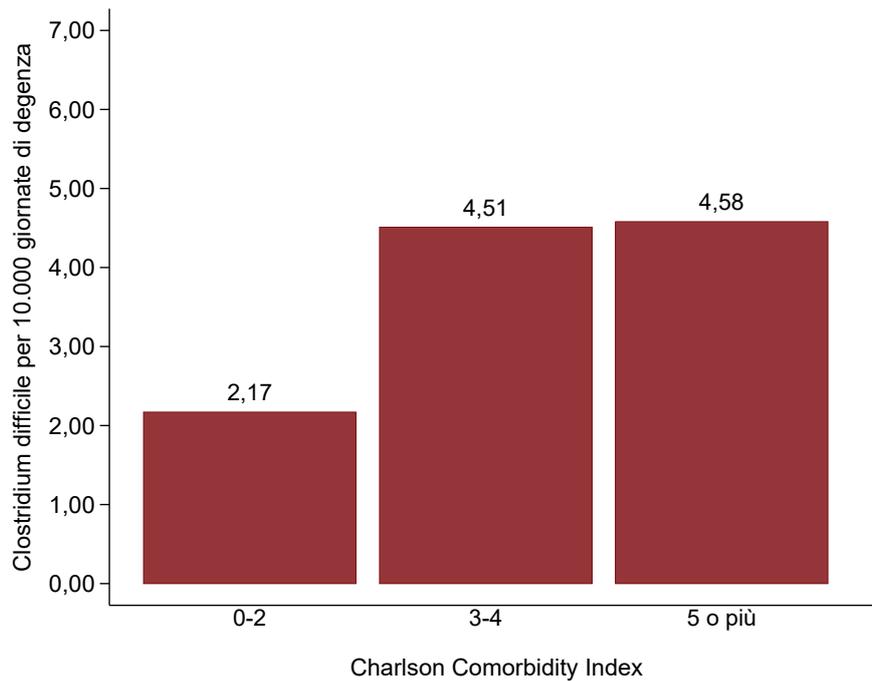
L'incidenza cresce all'aumentare dell'età, del *Charlson comorbidity index* e nei ricoveri in specialità mediche, mentre è simile tra uomini e donne.

Incidenza di *C. difficile* per 10.000 giornate in Toscana divisa per sesso e classe di età

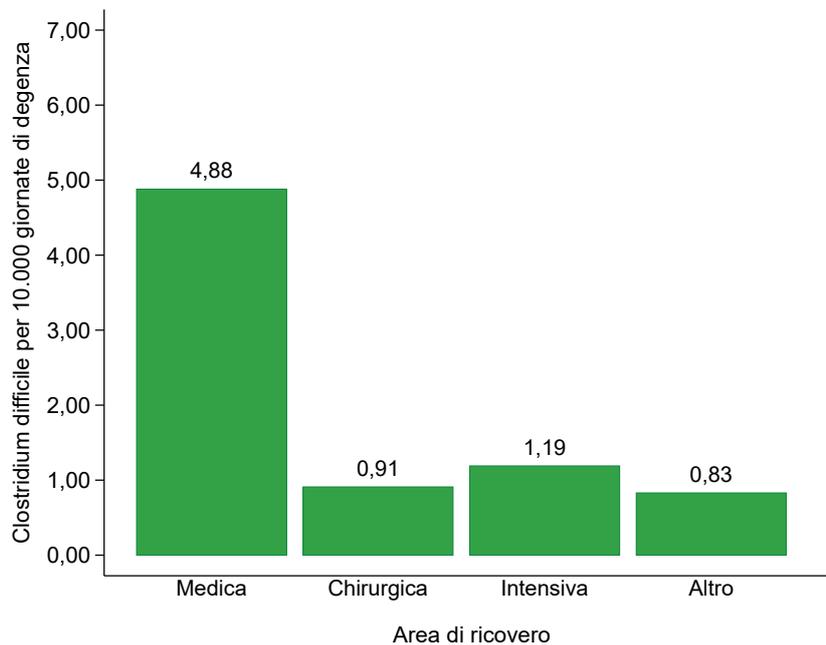


LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Incidenza di *C. difficile* per 10.000 giornate in Toscana divisa per *Charlson Comorbidity Index*



Incidenza di *C. difficile* per 10.000 giornate in Toscana divisa per area di ricovero



In Toscana la recidiva a 90 giorni dopo il primo episodio è del 20,6% in linea con dati presenti in letteratura, la mortalità intraospedaliera è del 17,4% mentre quella a 30 giorni per tutte le cause è del 20,4%. La diffusione della malattia non è tuttavia esclusivamente limitata al setting ospedaliero. Oggi, l'epidemiologia è sostanzialmente mutata rispetto al passato in quanto attualmente è possibile riscontrare casi di infezione da CD anche in soggetti normalmente considerati a basso rischio. Sempre nel 2016, in Europa, circa il 75% dei casi riportati erano infezioni acquisite in ospedale, il 25% invece contratte in comunità o non altrimenti classificabili. Infine, sempre più frequentemente si osservano *outbreak* da ceppi iper-virulenti NAP1/BI/027 responsabili di un tasso di guarigione ridotto ed un aumentato tasso di recidiva rispetto agli individui con infezione da ceppi non iper-virulenti.

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

La diagnosi di laboratorio si basa sulla ricerca delle tossine direttamente da campioni fecali. Poiché la ricerca del CD attraverso l'esame colturale non discrimina i ceppi patogeni (produttori di tossine) dai non patogeni, è possibile effettuare la ricerca del microrganismo tramite metodica immunocromatografica rapida dell'antigene GDH specifico di CD, e poi sui campioni positivi, sempre con metodo immunocromatografico rapido, è possibile saggiare la presenza delle tossine.

La terapia prevede oltre ad un'adeguata reinfusione di liquidi ed alla correzione degli squilibri idrosalini, e all'interruzione (se possibile) della terapia antibiotica aspecifica in atto, l'utilizzo di una terapia antibiotica mirata ed eventualmente il ricorso all'intervento chirurgico. Nuovi approcci innovativi, sia antibiotici (es. fidaxomicina, cadazolid) che non antibiotici (es. anticorpi monoclonali anti-tossina, trapianto di feci, terapie con batteri viventi, vaccini per *C. difficile*) stanno entrando nella pratica clinica. Nel prossimo futuro queste nuove terapie rappresenteranno alternative efficaci nel combattere e prevenire questa malattia. Infine, una scrupolosa aderenza alle politiche di *infection control* è la misura di controllo dell'infezione più importante. L'obiettivo è quello di identificare tempestivamente e trattare i pazienti al fine di ridurre la disseminazione delle spore e prevenire i casi secondari. Il controllo delle infezioni da CD tuttavia, oltre ad essere strettamente correlato ad una corretta applicazione delle norme igieniche (lavaggio delle mani, utilizzo dei DPI, norme di disinfezione e sanificazione, procedure comportamentali, norme di isolamento), non può esimersi da una corretta e condivisa politica antibiotica.

Bibliografia

- 1 Smits, Wiep Klaas et al. 2016. "Clostridium Difficile Infection." *Nature*
- 2 Balsells, Evelyn et al. 2019. "Correspondence to : Global Burden of Clostridium Difficile Infections : A Systematic Review and Meta-Analysis." *journal of global health* 9(1)
- 3 ECDC 2017. "Annual Epidemiological Report for 2016 Healthcare-Associated Infections : Clostridium Difficile Infections." *Annual epidemiological report for 2016* (June)
- 4 Di Bella, Stefano Di et al. 2013. "Clostridium Difficile Infection in Italian Urban Hospitals : Data from 2006 through 2011." *BMC Infectious Diseases* 13(1): 1. *BMC Infectious Diseases*
- 5 Documento ARS Toscana 103 L'uso di antibiotici e l'antibiotico-resistenza in Toscana, a cura di Forni S, D'Arienzo S, Gemmi F, maggio 2019
- 6 Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 7 Shannon CL and Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. *Curr Opin Pediatric* 2018; 30:137-143.
- 8 <http://old.iss.it/binary/publ/cont/IST.pdf>

IV - Il Papilloma virus umano ed i condilomi

Si stima che il Papilloma virus umano HPV, nei suoi virotipi ad alto rischio, sia la causa di circa il 5% di tutti i tumori nel mondo. Negli USA, i tipi HPV HR causano circa il 3% di tutti i casi di cancro tra le donne e il 2% dei casi di cancro maschile. Virtualmente tutti i casi di cancro cervicale sono causati dal Papilloma virus; già considerando i soli due tipi virali 16 e 18, si può stimare come questi siano unitamente responsabili di circa il 70% di tutti i casi di cervicocarcinoma. Analizzando la probabilità media di acquisire durante la vita un'infezione HPV tra persone con almeno 1 partner sessuale, la possibilità si attesta intorno all'85% (range 53,6% - 95%) per le donne e 90% (range 69,5% - 97,7%) per gli uomini.

L'HPV, essendo l'infezione virale più comune del tratto riproduttivo, è la causa di una serie di condizioni patologiche sia negli uomini che nelle donne: dalle lesioni precancerose fino al cancro. Sebbene la maggior parte delle infezioni da HPV non causi sintomi e si risolva spontaneamente, un'infezione persistente con HPV può provocare malattie. L'infezione è anche associata a tumori orofaringei e anogenitali e altre condizioni patologiche sia negli uomini che nelle donne.

Epidemiologia dell'infezione da HPV e malattie correlate

HPV è molto diffuso nella popolazione. La prevalenza di HPV in tutto il mondo tra le donne con risultati citologici normali è stimata all'11,7%.

La più alta prevalenza è misurabile nell'Africa sub-sahariana (circa il 24%), America Latina e Caraibi (16,1%). La prevalenza di HPV negli altri Paesi varia dall'1,6% al 41,9%.

La prevalenza di HPV, specifica per età, misura il picco in giovane età (<25 anni) nei paesi industrializzati, mentre in alcuni paesi a basso reddito di Asia e Africa, la prevalenza di HPV è molto simile nelle donne in tutte le fasce di età.

I tipi 16 e 18 sono i tipi frequenti in tutto il mondo: HPV-16 uniformemente diffuso in tutte le regioni. HPV-18 e altri ad alto rischio (31, 39, 51, 52, 56, 58 e 59) hanno prevalenze inferiori.

Le donne infette con un tipo di HPV possono essere co-infettate o successivamente infettate anche da altri sierotipi.

La prevalenza di HPV negli uomini di età maggiore di 18 anni raggiunge il picco in età leggermente più avanzata rispetto alle donne e rimane costante o leggermente diminuita con l'aumentare dell'età.

La prevalenza di HPV è elevata in tutte le regioni variando, a seconda delle latitudini, dall'1% all'84% tra gli uomini a basso rischio e dal 2% al 93% tra gli uomini ad alto rischio.

Uomini sieropositivi che hanno rapporti sessuali con gli uomini (MSM) hanno mostrato la prevalenza più elevata. Le infezioni anali da HPV sono molto comuni negli MSM, raggiungendo quasi il 100% in coloro che sono coinfectati da HIV.

Prevenzione dell'infezione

La trasmissione di tutti i tipi di HPV può essere ridotta, ma non eliminata, tramite l'utilizzo di barriere fisiche come i preservativi indossati in modo corretto.

La vera ed unica prevenzione delle infezioni da HPV può essere ottenuta solo attraverso la vaccinazione. La vaccinazione anti HPV, introdotta in Italia nel 2008, ha subito in questi anni una evoluzione della strategia di offerta ed ha mutato il dettaglio degli outcomes attesi.

Nella Position Paper del 2008, l'OMS fissava i punti essenziali per la prevenzione delle infezioni da HPV e nello specifico della prevenzione del carcinoma della cervice uterina:

- introduzione della vaccinazione nelle ragazze di 10-12 aa;
- effettuazione del PAP test a tutte le donne indipendentemente dal loro stato vaccinale nei confronti di HPV;
- eventuale ampliamento ad altre fasce di età di popolazione femminile della vaccinazione. Questa misura poteva essere introdotta solo se le prime due misure erano garantite.

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

I vaccini HPV sono altamente immunogenici. Oltre il 99% dei vaccinati sviluppa una risposta anticorpale ai tipi di HPV inclusi nei rispettivi vaccini già nel primo mese successivo al completamento della serie di due/tre dosi. Tuttavia non esiste un correlato sierologico noto dell'immunità e nessun titolo minimo noto è considerato protettivo. L'elevata efficacia riscontrata finora negli studi clinici infatti ha precluso l'identificazione di un titolo anticorpale protettivo minimo.

È stato riscontrato che tutti i vaccini HPV hanno un'alta efficacia per la prevenzione dell'infezione persistente correlata al vaccino HPV, delle forme precancerose CIN 2/3 e dell'adenocarcinoma in situ (AIS).

Nelle donne di età compresa tra 16 e 26 anni, l'efficacia del vaccino per CIN 2/3 o forme AIS correlate all'HPV 16 o 18 è misurata pari al 97%. L'efficacia del vaccino Gardasil contro le verruche genitali correlate all'HPV 6, 11, 16 o 18 è stata del 99%.

L'efficacia di Cervarix contro CIN 2/3 o forme AIS correlate all'HPV 16 o 18 è del 93%.

L'utilizzo di Gardasil è stato valutato anche negli uomini di età compresa tra 16 e 26 anni e ha riscontrato un'efficacia dell'88% contro le verruche genitali determinate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino. Tra gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM), l'efficacia contro la neoplasia intraepiteliale anale di grado 2 o 3 (AIN2 / 3) è considerata del 75%.

La durata della protezione a seguito del vaccino HPV non è nota. Per entrambi i vaccini è stato seguito un sottogruppo di partecipanti per più di 60 mesi senza riscontro di diminuzione dell'immunità.

Nel corso degli anni 2008-2016, il vaccino è stato offerto gratuitamente e attivamente solo alle femmine nell'intento di diminuire il principale fattore di rischio del tumore della cervice uterina. Il vaccino bivalente adiuvato, utilizzato in Toscana fino all'anno 2017, grazie all'utilizzo di un adiuvante particolare (denominato AS02 e contenente emulsione acqua e olio), è oggi in grado di stimolare il sistema immunitario alla produzione di anticorpi che di cross reagiscono anche con altri sierotipi di HPV ad alto grado di rischio oncogeno, riducendo il numero di CIN2/3 nei 3-4 anni dalla vaccinazione di oltre il 92% (WHO Position Paper 2017).

Con l'introduzione del vaccino 9 valente si è modificata la strategia di approccio nei confronti della prevenzione delle infezioni da HPV. Infatti, nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017- 2019, si dichiara che l'intento della vaccinazione è quello di ridurre le patologie HPV correlate e non più dei soli tumori della cervice uterina.

Non a caso oltre all'offerta attiva e gratuita nella popolazione femminile, la vaccinazione è stata estesa anche ai maschi nati dal 2006 in avanti, al compimento degli 11 anni. Il vaccino utilizzato determina una forte immunità prodotta da anticorpi sierotipo specifici di lunga durata. La protezione quindi attualmente non deriva più da anticorpi specifici ed in misura minore da anticorpi che cross-reagiscono, ma da anticorpi specifici ad alta affinità ed avidità. Nell'intento di ridurre sia il numero delle infezioni, sia la circolazione dei virus, con benefici per l'intera popolazione, vaccinata e non.

Il Piano Nazionale Vaccini 2017-2019, si prefigge di raggiungere coperture nella popolazione di almeno il 95%, dall'anno 2019, nella fascia di età di 11 anni.

La Regione Toscana (RT) ha previsto, inoltre, in concomitanza con la chiamata per il primo screening per la citologia cervicale (Pap-Test), all'età di 25 anni (es. nel 2019 nate nel 1994), la verifica dello stato vaccinale e l'eventuale recupero delle ragazze non vaccinate nell'infanzia, con offerta gratuita della vaccinazione anti-HPV, secondo le indicazioni del PNPV 2017-2019. A partire dalla coorte delle nate nel 1994, è pertanto mantenuta la gratuità fino al compimento dei 26 anni.

La vaccinazione contro il Papilloma virus viene offerta gratuitamente:

- ai soggetti con infezione da HIV, come indicato nelle "Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" (novembre 2013);
- a tutte le donne operate per lesioni cervicali dovute ad infezioni da HPV (riduzione delle recidive fino all'80%);

- agli uomini che fanno sesso con uomini.

La copertura vaccinale in RT è di circa l'80%, nella popolazione femminile di 11-12 anni. Nei maschi i livelli di copertura sono ridotti.

Screening

Le malattie determinate da infezione da HPV non sono soggette a notifica obbligatoria e non vengono registrate o documentate in database specifici per patologia.

Fa eccezione il programma di screening (LEA) che fornisce indicazioni sui risultati della ricerca attiva delle lesioni prodotte dall'infezione da HPV nelle donne da 25 a 34 anni di età e, dal 2017 in tutta la Regione Toscana, sui risultati della ricerca attiva della prevalenza dell'infezione da ceppi HR di HPV, nelle donne da 35 a 64 anni di età.

Nelle donne più giovani, data l'altissima prevalenza di infezione da HPV con elevata tendenza alla negativizzazione spontanea, il programma, come si è visto, prevede l'utilizzo della metodica di ricerca delle alterazioni citologiche delle cellule della cervice uterina effettuato con metodo Papanicolau. In questa fascia di età quindi, si ricercano al primo step le alterazioni citologiche indotte dalla infezione e, nel caso di citologia positiva, si approfondisce l'indagine cercando successivamente la eventuale presenza di uno dei virus HPV HR.

Nelle fasce di età più avanzata, invece, si valuta in primo luogo la presenza di uno dei virus HPV HR (HPV primario) e, solo successivamente al riscontro di una risposta positiva, si ricercano eventuali lesioni citologiche dallo stesso indotte.

Secondo i risultati 2017 (Rapporto annuale performance dei programmi oncologici regionali), in Toscana sembra confermarsi la presenza di una certa variabilità nelle percentuali di positività fra le 8 ex Aziende USL, con valori che oscillano dal 5,8% della ex Azienda USL di Empoli al 10,6% della ex Azienda USL 12 di Viareggio. La variabilità dei dati in Regione Toscana è dovuta fondamentalmente ad una diversa prevalenza dell'infezione da HPV HR per area: infatti gli otto programmi invitano donne della stessa classe d'età, utilizzano lo stesso test HPV e la lettura del test è centralizzata in un unico laboratorio.

Nel corso del 2018 le donne aderenti al programma HPV primario dello screening per la prevenzione del cervicocarcinoma in Toscana sono state 83.108.

Nonostante la elevata copertura attuale della popolazione giovanile toscana con il vaccino anti HPV, non è prevista la sospensione del programma di screening per la prevenzione del tumore della cervice uterina, in quanto il 20-30% dei tumori cervicali è causato da tipi di HPV non inclusi nel vaccino.

Sorveglianza

Tutte le informazioni disponibili, come già indicato, non derivano dall'analisi di sistemi di sorveglianza ad hoc, ma solo dalla valutazione dei programmi di prevenzione secondaria, da studi specifici e/o dalla elaborazione di informazioni ricavate dallo studio di banche dati ad estensione locale.

Per quanto sopra, questo focus si propone di fornire suggestioni derivate dall'analisi di banche dati di livello locale (Provincia di Massa e Carrara), nell'intento di stimolare una dialettica che produca un interesse alla sistematizzazione della ricognizione dei dati disponibili.

I dati dello screening

L'adesione al programma di screening cervicale, misurabile più o meno costantemente negli anni al 55-60%, che caratterizza i comportamenti delle donne, nelle fasce di età a rischio, residenti presso l'ambito territoriale provinciale di Massa e Carrara, può essere in parte spiegato con l'abitudine di molte a rivolgersi allo specialista privato di fiducia "al bisogno". Questa abitudine interferisce, quindi, attraverso i comportamenti conseguenti, con la possibilità di aderire effettivamente alla chiamata di screening. Infatti, le donne che risultano aver effettuato Pap test "recente" vengono escluse prima o dopo l'invito

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

allo screening. Permanendo questo modello di comportamento molte donne già escluse in passato, al ricevimento del nuovo invito, sapendo di non poter essere assunte in carico, semplicemente non si presentano agli ambulatori, contribuendo così a determinare l'elevata percentuale di non aderenza costantemente calcolata.

Nulla volendo porre in discussione rispetto alla finalità del programma di screening che si rivolge soprattutto alle donne che spontaneamente non ricorrerebbero ad interventi di prevenzione secondaria, appare immediatamente chiaro che una adesione pari a poco più del 50% non può certificare che i dati risultanti abbiano titolo per essere considerati validi ad essere applicati anche all'altra metà della popolazione femminile di pari età non rispondente. Le caratteristiche socio economiche e culturali che sottintendono il fenomeno della scarsa adesione possono infatti essere completamente diverse: alle donne che regolarmente si rivolgono ad uno specialista di fiducia privato, si oppongono le donne culturalmente emarginate che non comprendono i principi della prevenzione così proposti, quelle che hanno difficoltà logistiche o economiche per far fronte agli spostamenti richiesti per raggiungere i consultori, quelle che hanno limitazioni di natura religiosa o ideologica.

Nella metà o poco più delle donne residenti sulla provincia di Massa e Carrara che hanno aderito alla campagna di screening 2018, la prima in cui è stato esteso a tutte le fasce di età previste, il programma "HPV primario", si sono ottenuti i seguenti risultati:

- su 1.662 donne tra 25-34 anni aderenti, 85 sono risultate positive alla citologia e 12 di queste hanno necessitato di trattamento chirurgico (conizzazione);
- su 7.201 aderenti al primo round di programma con HPV primario, sono state identificate 411 donne positive. Di queste 99 hanno evidenziato citologia positiva;
- 485 donne (età 35-64) hanno aderito alla ripetizione dell'HPV test ad un anno dalla prima esecuzione dello stesso test risultato positivo. Di queste, 271 hanno confermato la positività, 173 sono risultate negativizzate;
- di tutte le positive, 46 hanno necessitato di trattamento chirurgico (conizzazione).

Nel corso del programma 2018 una sola donna aderente al programma di screening ha avuto necessità di essere isterectomizzata. È stato identificato un solo Ca microinvasivo.

La presa in carico delle donne adulte già trattate per malattie HPV correlate: il progetto SPERANZA

Le donne con un risultato istologico di CIN2+, seppur trattate chirurgicamente, mantengono un elevato rischio di recidiva di lesioni pretumorali e perfino di cancro invasivo per molti anni dopo il trattamento: di conseguenza, negli ultimi 20 anni sono stati condotti numerosi studi finalizzati alla identificazione di strategie in grado di ridurre al minimo la recidiva di malattia dopo trattamento.

Sebbene la vaccinazione non sia efficace in pazienti con infezione HPV prevalente, alcuni risultati di dati retrospettivi hanno mostrato un effetto significativo del vaccino HPV su donne e uomini trattati per patologie HPV correlate. Due diverse analisi post-hoc, infatti, hanno dimostrato un effetto positivo significativo del vaccino HPV nella riduzione delle recidive dopo intervento chirurgico per malattie HPV correlate. La riduzione della recidiva di malattia dopo il trattamento in pazienti vaccinati, è descritta anche nel caso di lesioni benigne.

Il progetto SPERANZA in corso presso l'ambito territoriale provinciale di Massa Carrara, si pone come esperienza prospettica (dal 2013) finalizzata a dimostrare l'efficacia clinica della vaccinazione HPV nel ridurre le patologie ricorrenti postoperatorie dei pazienti trattati per patologie HPV correlate (risultati recentemente pubblicati su *Gynecologic Oncology* 2018).

Tra le arruolate, le donne che avevano subito una procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP) e successivamente vaccinate, hanno presentato recidive solo nell'1,2%. L'efficacia clinica a 4 anni dall'intervento, indipendentemente dal tipo di HPV coinvolto nella lesione recidivante, è stata pari al 81,2% per la riduzione della malattia ricorrente CIN2+.

Nelle donne trattate per verruche anogenitali (AGW), la somministrazione di vaccino quadrivalente HPV ha presentato una efficacia a 4 anni pari al 64,4%. Date le dimensioni limitate del campione analizzato, sono però necessarie ulteriori conferme, pur in presenza di valori di $p=0,0116$ al test chi quadrato indicativi di significatività statistica elevata nelle differenze favorevoli osservate tra il gruppo delle vaccinate vs il controllo.

In conclusione, partendo dal presupposto conosciuto secondo il quale l'uso del vaccino sull'infezione prevalente in assenza di rimozione chirurgica della lesione è inutile o ha risultati irrilevanti, si ipotizza che il ruolo del vaccino nelle persone trattate chirurgicamente, sia da considerare quale intervento di prevenzione "secondaria". Ovvero, si suppone che, durante la fase riparativa del tessuto rimosso, gli anticorpi locali, evocati dalla vaccinazione presso la membrana basale, possano impedire la reinfezione del sito chirurgico evitando l'ingresso del virus nelle cellule esposte e di fatto prevenendo la recidiva della malattia.

Le ricerche extra screening e sui maschi

Il laboratorio analisi attivo presso l'OA è impegnato, da anni, a supportare il lavoro dei clinici nella documentazione della eventuale causa virale delle lesioni tipiche, più frequentemente di competenza ginecologica, dermatologica, urologica, orl. A differenza di quanto si può ricavare dall'analisi dei risultati dello screening che riferisce esclusivamente in merito alla presenza o meno di tipi HPV HR (alto rischio oncogenico), la ricerca sui campioni di laboratorio, evidenzia anche puntualmente ogni tipo di HPV rilevato nei materiali sottoposti ad esame. Ovviamente, anche in questo caso, data la frequenza sporadica delle ricerche effettuate solo su pazienti in qualche modo sintomatici e dipendente in modo prepotente dalla sensibilità del curante, non è possibile in alcun modo estendere l'interpretazione dei risultati a disposizione ad una ipotesi conclusiva delle possibili prevalenze del fenomeno sul territorio. Durante il 2018 sono stati analizzati 26 campioni di liquido seminale, 25 di urina, 42 di tessuto e 213 tamponi endocervicali.

Gli esami, anche in combinazione, sono stati eseguiti su 225 utenti donne e 59 uomini

Nella maggioranza dei casi ancorchè sintomatici, non si rileva la presenza di HPV (111 campioni NRL) e, a fronte della maggioranza delle positività da imputarsi al sierotipo 16, non si misura l'altrettanto attesa circolazione del tipo 18. Gli unici 5 campioni con genotipo 6 e nessuno con l'11 (verruche genitali), evidenziano la incredibile difficoltà ad effettuare una concreta misurazione della malattia da condilomatosi da HPV nella popolazione. Infatti, questa manifestazione patologica, a fronte di una infettività estremamente alta del virus che la determina, viene tenuta in "scarsa" considerazione clinica avendo la possibilità di essere trattata ambulatorialmente. I virus HPV causa di condilomi, inoltre, danno di frequente corso ad episodi recidivanti, ma non sono oncogenici, determinando anche questa considerazione, una netta riduzione nel livello di attenzione assegnato al problema della rendicontazione o segnalazione.

APPROFONDIMENTI SU TEMATICHE DI PARTICOLARE INTERESSE

Numero di casi di HPV per sierotipo e genere. Laboratorio analisi presso OA, anno 2018.

Risultato	Femmine	Maschi
CNP	1	
H1643	1	
H1667	1	
H3190	1	
H43	1	
H45	1	
H59	1	
H66	1	
H72	1	
H84	1	
H90	1	
H6	2	3
H58	2	
H89	2	
H81	3	1
H18	4	
H31	4	
H33	4	
H35	4	
H56	5	
H73	6	1
H67	6	
H16	27	5
NRL	111	32

L'analisi del problema attraverso le SDO

Relativamente alla attività di ricovero 2018 sono state ricercate, in prima istanza, le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) che riportavano i codici relativi alla diagnosi di condiloma acuminato o analogo. Vista la evidente scarsa quantità di dati ricavati, sono state aggiunte le schede che presentavano diagnosi diverse a carico della cervice uterina, oltre ai codici di procedura chirurgica attinenti. Sono state lanciate ricerche anche a carico di neoplasie connesse con HPV su apparati diversi sia di maschi che femmine (tumori della glottide e/o delle corde vocali e/o delle labbra e/o dell'orofaringe, della pelvi). In nessuno di questi casi è stato possibile trovare evidenza di relazione con l'infezione da HPV. Ovviamente durante questa ricerca ci si è limitati alla valutazione del dato di diagnosi; non è stata fatta l'analisi delle cartelle e del dettaglio dei referti in esse conservati: l'intento infatti, è quello di dimostrare lo scarso rilievo che ancora oggi viene attribuito alla causa virale di alcune delle patologie trattate, rendendone la misurazione, attraverso l'analisi amministrativa dei dati contenuti nei flussi sanitari correnti, assolutamente sottostimata.

Numero di pazienti ricoverati nel 2018 per condiloma o cause a carico della cervice uterina (ambito territoriale ex azienda usl 1 di Massa e Carrara). Fonte: SDO

Patologia	ICD IX-CM	Reparto	Numero di pazienti
Condilomi acuminati	078.11	chirurgia generale	3
		ginecologia	11
		urologia	1
Tumore della cervice	180.0-180.9	ginecologia	3
Altre malattie infiammatorie della cervice	616.89	ginecologia	3
Conizzazione della cervice	67.2	ginecologia	82

Conclusioni

Pur essendo HPV una delle poche cause infettive certe di tumore, pur presentandosi le forme cliniche da esso indotte con valori di prevalenza elevatissimi nella popolazione di tutto il mondo, pur dando luogo a malattie frequentemente recidivanti e fortemente impattanti sulla qualità di vita degli infetti, appare tuttavia sottovalutato il suo impatto complessivo sullo stato di salute della popolazione prediletta, giovane, sessualmente attiva e fertile e sulle conseguenze economiche e sociali che la bassa percezione dell'entità del rischio e della gravità delle conseguenze, produce.

V - *Mycobacterium chimaera*

Introduzione

Mycobacterium chimaera, descritto per la prima volta nel 2004, è un micobatterio non tubercolare a lenta crescita (appartenente al gruppo del *Mycobacterium Avium Complex*, MAC), diffuso in natura prevalentemente in ambienti acquosi ed umidi e capace di proliferare all'interno di un bio-film adesivo alle superfici. È normalmente considerato un microorganismo a bassa virulenza e raramente causa malattia nell'uomo, localizzato tipicamente a livello polmonare in pazienti con sottostanti affezioni respiratorie croniche o sottoforma di manifestazione disseminata grave in pazienti immunocompromessi. L'inalazione di particelle di aerosol contaminate rappresenta la sorgente d'infezione nell'uomo e non sono riportati casi di trasmissione interumana.

Dal 2013 sono state segnalate anche infezioni gravi in pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici in relazione alla contaminazione da parte di *M.chimaera* di dispositivi di riscaldamento/raffreddamento (Heater-Cooler Units, HCU) utilizzati durante la circolazione extracorporea.

Il periodo di incubazione risulta lungo, con una mediana di 17 mesi dall'intervento chirurgico (range 3-72 mesi) ed il tasso di mortalità può arrivare fino al 50%. I segni e i sintomi associati sono generalmente aspecifici ed il trattamento antibiotico di lunga durata, costituito dall'associazione di più molecole, è gravato da elevato rischio di tossicità. Sono stati descritti casi sia in Paesi Extra Europei (USA, Australia, Canada, Hong-Kong) che in diversi Paesi Europei tra cui Francia, Irlanda, Svizzera, Olanda, Germania, Paesi Bassi, Spagna, Regno Unito e recentemente anche in Italia. La reale incidenza dell'infezione cardiocirurgica da *M. chimaera* non è nota a causa delle difficoltà diagnostiche cliniche e microbiologiche, ma verosimilmente bassa, con una stima di 0,39 casi per 10.000 persone/anno, con 0,17-3 casi ogni 1.000 procedure a rischio, sulla base di dati raccolti tra il 2004 e il 2014 nel Regno Unito.

Epidemiologia in Italia e in Toscana

In Italia il primo caso di infezione è stato segnalato a fine giugno 2018 in Veneto, in un paziente sottoposto a intervento cardiocirurgico nel 2015, mentre il primo caso descritto in letteratura risale al 2017 in una paziente operata nel 2014. Ad Aprile 2019 sono stati segnalati al Ministero della Salute 18 casi di infezione invasiva da *M. chimaera*, inclusi 7 decessi, in 3 regioni e 55 dispositivi HCU distribuiti in 8 regioni, che sono risultati contaminati.

In Toscana è in corso un'indagine retrospettiva sull'andamento dell'infezione da micobatteri non tubercolari (NTM - Non Tuberculous Mycobacteria) promossa dal Gruppo NTM della sezione regionale della SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) in collaborazione con i Centri di Pneumologia ed i laboratori di Microbiologia. Da Gennaio 2015 al primo semestre 2018, sono stati isolati 761 NTM e tra questi 94 (12,4%) sono risultati essere *M. chimaera*, tutti identificati dalla SOD Microbiologia dell'AOU Careggi (Centro di riferimento Regionale) e di provenienza dalla ASL Toscana Centro. 68 isolati (72,3%) provengono da campioni respiratori (il 29,4% di questi sono broncolavaggi o broncoaspirati, il resto escreti), 21 (22,3%) da feci, un campione da liquor e uno da aspirato gastrico, 3 non specificati. I soggetti coinvolti hanno un'età mediana di 59 anni (range 1-94 anni) e sono prevalentemente maschi (66%). Non risultano, invece, casi di infezione da *M. chimaera* in pazienti sottoposti a interventi cardiocirurgici in Ospedali Toscani al settembre 2019.

Percorso clinico-assistenziale

Sia il Ministero della Salute (Circolari ministeriali del 9 Gennaio e 10 Aprile 2019) che la Regione Toscana (Delibera n.328, 11 Marzo 2019) hanno definito le raccomandazioni ed i percorsi operativi per il controllo dell'infezione da *M.chimaera*.

Definizione di caso

Per la definizione di un caso di infezione da *M. chimaera* è necessario considerare criteri clinici (A) e di esposizione (B) (Ministero della Salute).

A. CRITERI CLINICI

Almeno uno tra i seguenti:

- Endocardite della protesi valvolare
- Infezione della protesi valvolare
- Infezione della ferita da sternotomia
- Mediastinite
- Manifestazioni di infezione disseminata (sepsi), incluse manifestazioni emboliche e immunologiche (ad es. splenomegalia, artrite, osteomielite, spondilodisciti, coinvolgimento del midollo osseo con citopenia, corioretinite, coinvolgimento polmonare, epatite, nefrite, miocardite, manifestazioni del SNC, ascessi settici, sarcoidosi, emolisi, rottura del rene, epatite).

Rientrano nella sintomatologia che deve indurre al sospetto diagnostico anche febbre persistente, perdita di peso, tosse persistente o respiro corto, astenia, sudorazione notturna, dolore articolare o muscolare, dolore addominale, segni di flogosi a carico della ferita chirurgica, nausea o vomito.

B. CRITERI DI ESPOSIZIONE

Effettuazione di un intervento chirurgico a torace aperto con ricorso a circolazione extra-corporea e HCU nei sei anni precedenti l'insorgenza dei sintomi dell'infezione.

Caso Confermato

Un paziente che soddisfa i criteri clinici e di esposizione E

M. chimaera isolato in coltura e identificato mediante sequenziamento del DNA in un campione biologico significativo (pus, biopsia tissutale o materiale protesico impiantato) (NB sono da escludere i campioni provenienti dal tratto respiratorio)

Caso probabile

Un paziente che soddisfa i criteri clinici e di esposizione E

M. chimaera identificato mediante PCR diretta e sequenziamento amplificato del DNA in un campione biologico significativo (pus, biopsia tissutale o materiale protesico impiantato) (NB sono da escludere i campioni provenienti dal tratto respiratorio) OPPURE

Mycobacterium avium complex (MAC) isolato in coltura o mediante PCR diretta su campione biologico significativo (pus, biopsia tissutale o materiale protesico impiantato) (NB sono da escludere i campioni provenienti dal tratto respiratorio) OPPURE

Rilevazione istopatologica del granuloma non-caseoso e macrofagi schiumosi/rigonfi con presenza di bacilli alcool-acido resistenti in tessuto cardiaco o vascolare in prossimità di materiale protesico o in un campione della ferita da stereotomia

Ogni paziente (ricoverato o meno) che presenti criteri clinici e di esposizione suddetti, deve essere inviato a valutazione specialistica infettivologica per il corretto inquadramento e l'iter diagnostico-terapeutico necessario.

Diagnosi di laboratorio e conferma

La diagnosi di infezione da *M. chimaera* è resa complicata da alcune specifiche caratteristiche, in particolare il lungo periodo di latenza, l'esordio clinico aspecifico ed il fatto che gli esami microbiologici e strumentali finalizzati alla ricerca del germe o delle lesioni ad esso correlate risultino spesso completamente

negativi. Gli episodi di batteriemia intermittente, ad esempio, esitano spesso nella negatività di singole emocolture.

Tutti i test per la ricerca di *M. chimaera* devono essere eseguiti su pazienti sintomatici e prelevando campioni clinicamente significativi (da siti anatomici presunti sterili o campionamenti eseguiti su lesioni istologiche suggestive di infezione da micobatteri). Non ci sono test in grado di predire se un paziente asintomatico svilupperà l'infezione.

Campioni clinici

Nei casi sospetti può essere eseguita la ricerca colturale di micobatteri. I campioni di elezione sono costituiti dall'emocoltura e dalla biopsia. Non sono, invece, ritenuti idonei ai fini della presente sorveglianza i campioni di origine respiratoria. I metodi di rilevamento basati sulla coltura rimangono il gold standard. Il limite maggiore di quest'ultimi è tuttavia legato ai tempi lunghi di incubazione e crescita (2 e 8 settimane). La successiva identificazione certa di *M. chimaera* viene eseguita con sequenziamento genetico degli isolati batterici.

Genotipizzazione

Gli isolati di *M. chimaera* in campioni biologici significativi devono essere centralizzati al Laboratorio di Microbiologia clinica dell'AOU Careggi per il processo di genotipizzazione del micobatterio, allo scopo di assicurare la massima standardizzazione e garantire una maggiore sorveglianza regionale del fenomeno.

Notifica e segnalazione

Le infezioni da micobatteri non tubercolari sono già soggette a notifica obbligatoria (DM 15 Dicembre 1990). In aggiunta, i casi di infezione da *M. chimaera* in pazienti sottoposti a circolazione extra-corporea con impiego di HCU, dovranno essere immediatamente segnalati al Ministero della Salute secondo circolare.

Monitoraggio microbiologico ambientale

Il piano di monitoraggio è rivolto a tutti i dispositivi HCU in uso dal 2011, che presentano sistemi idraulici a rischio di contaminazione da micobatteri; un'eventuale positività prevede l'attivazione immediata degli interventi per consentire l'interruzione in sicurezza dell'utilizzo del dispositivo HCU e l'espletamento delle procedure di sanificazione.

Informazione a pazienti e professionisti

L'infettivologo gioca il ruolo di *case manager* del percorso clinico assistenziale, definendo il corretto inquadramento clinico e diagnostico ai fini di conferma o esclusione del sospetto, con particolare riferimento all'esecuzione di prelievi di materiale significativo per esame colturale, all'invio dello stesso presso i laboratori di competenza e all'eventuale prescrizione di trattamenti specifici nei casi confermati. Tuttavia anche i medici di medicina generale, i pediatri di famiglia, i medici specialisti operanti sul territorio regionale (in particolare cardiologi, cardiocirurghi, anestesisti, pneumologi, medici di medicina interna e d'urgenza) devono essere informati sul tema e sulle indicazioni relative al percorso clinico al fine di garantire un iter condiviso.

Il piano di informazione è inoltre rivolto ai cittadini residenti sul territorio regionale con il duplice obiettivo di fornire corretta informazione e sensibilizzazione, evitare dannosi allarmismi ed intercettare precocemente coloro che presentino segni e sintomi sospetti, tra i pazienti esposti.

Bibliografia

- Circolare Ministero della salute 09/01/2019 – Raccomandazioni per il controllo dell'infezione da Mycobacterium chimaera in Italia. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=67585&parte=1%20&serie=null>.
- Circolare Ministero della Salute 10/04/2019 - Indicazioni operative riguardanti gli aspetti di laboratorio in merito ai casi di infezione da Mycobacterium chimaera in Italia e aggiornamento delle informazioni disponibili. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=68845&parte=1%20&serie=null>.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). EU protocol for case definition, laboratory diagnosis and environmental testing of Mycobacterium chimaera infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology [Internet]. 2015 [updated August 2015; cited 2016 18 October 2016]. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/EU-protocol-for-M-chimaera.pdf>.
- Bollettino Ufficiale Regione Toscana 20.03.2019 DELIBERAZIONE 11 marzo 2019, n. 328. Indirizzi alle Aziende sanitarie per la sorveglianza del rischio di infezioni da Mycobacterium Chimaera. <http://www.regione.toscana.it/bancadati/BURT/Contenuto.xml?id=32844>.
- Gruppo di lavoro NTM-SIMIT Toscana (dati non pubblicati ed in parte presentati alla VII Riunione Annuale SIMIT sezione Toscana, Arezzo 16 e 17/11/2018)

Appendice statistica

Tabella A1
Numero di casi notificati di TETANO per anno, genere e totale. Toscana, anni 2008-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2008	4	4	8
2009	1	3	4
2010	2	3	5
2011	0	7	7
2012	1	6	7
2013	3	8	11
2014	1	5	6
2015	2	3	5
2016	1	2	3
2017	2	1	3
2018	2	3	5

Tabella A2
Numero di casi notificati di PERTOSSE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	484	518	1.002
1995	678	724	1.402
1996	221	297	518
1997	81	82	163
1998	189	166	355
1999	121	126	247
2000	56	65	121
2001	39	48	87
2002	83	73	156
2003	24	31	55
2004	43	56	100
2005	23	30	53
2006	32	39	71
2007	28	32	60
2008	19	12	31
2009	20	25	45
2010	19	18	37
2011	5	16	21
2012	9	11	20
2013	32	36	68
2014	25	28	53
2015	23	31	54
2016	36	47	83
2017	54	61	115
2018	13	17	30

Nota Tabella A2: nel 2004 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Tabella A3

Numero di casi notificati di MORBILLO per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	350	179	529
1995	1.501	1.152	2.653
1996	840	588	1.428
1997	714	397	1.113
1998	34	26	60
1999	28	27	55
2000	28	26	54
2001	21	28	49
2002	175	155	330
2003	117	102	219
2004	7	8	15
2005	5	7	12
2006	26	29	55
2007	2	1	3
2008	342	257	599
2009	12	9	21
2010	48	30	78
2011	80	83	163
2012	24	18	42
2013	52	45	97
2014	29	32	61
2015	6	3	9
2016	5	14	19
2017	179	198	377
2018	46	45	91

Nota Tabella A3: nel 1997 due record non riportano l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Tabella A4
Numero di casi notificati di PAROTITE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	2.115	1.855	3.970
1995	2.711	2.282	4.993
1996	2.054	1.891	3.945
1997	1.357	1.093	2.450
1998	271	237	508
1999	1.001	856	1.857
2000	1.646	1.398	3.044
2001	372	309	681
2002	143	90	233
2003	69	44	113
2004	49	48	97
2005	72	55	127
2006	40	23	63
2007	45	23	68
2008	41	24	65
2009	34	21	55
2010	20	21	41
2011	23	14	37
2012	22	13	35
2013	18	10	28
2014	29	20	49
2015	21	16	37
2016	28	10	38
2017	15	17	32
2018	22	8	30

Tabella A5
Numero di casi notificati di ROSOLIA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	1.035	664	1.699
1995	256	206	462
1996	849	529	1.378
1997	1.419	676	2.095
1998	61	49	110
1999	28	24	52
2000	151	86	237
2001	126	99	225
2002	194	101	295
2003	26	18	44
2004	10	17	27
2005	8	9	17
2006	31	17	48
2007	9	9	18
2008	158	113	271
2009	4	12	16
2010	2	3	5
2011	3	4	7
2012	7	9	16
2013	2	1	3
2014	0	0	0
2015	0	0	0
2016	0	1	1
2017	2	1	3
2018	2	1	3

Tabella A6
Numero di casi notificati di VARICELLA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Mancante	Totale
1994	6.479	5.881	0	12.360
1995	6.110	5.454	0	11.564
1996	4.867	4.348	2	9.217
1997	4.791	4.443	10	9.244
1998	5.902	5.513	4	11.419
1999	5.437	5.122	1	10.560
2000	4.336	4.054	4	8.394
2001	4.101	3.887	0	7.988
2002	4.886	4.700	5	9.591
2003	4.912	4.657	0	9.569
2004	5.908	5.528	10	11.446
2005	3.068	2.819	1	5.888
2006	4.541	4.273	4	8.818
2007	3.568	3.393	2	6.963
2008	3.366	3.072	2	6.440
2009	2.627	2.395	8	5.030
2010	2.028	1.832	0	3.860
2011	1.472	1.309	10	2.791
2012	784	714	4	1.502
2013	503	491	0	994
2014	409	360	0	769
2015	472	370	0	842
2016	450	361	1	812
2017	513	397	1	911
2018	385	362	0	747

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tabella A7
Numero di casi stimati e incidenza di INFLUENZA per 1.000 ab. per settimana nella stagione influenza 2018-2019 in Toscana e Italia. Fonte: ARS su InluNet ISS

Settimana	Toscana		Italia	
	N° casi stimati	Incidenza * 1.000 ab.	N° casi stimati	Incidenza * 1.000 ab.
2018-42	3.554	0,95	47.782	0,79
2018-43	4.603	1,23	57.460	0,95
2018-44	5.069	1,36	61.089	1,01
2018-45	7.341	1,96	88.911	1,47
2018-46	8.856	2,37	107.057	1,77
2018-47	11.128	2,98	128.831	2,13
2018-48	11.536	3,09	143.952	2,38
2018-49	11.608	3,11	166.331	2,75
2018-50	13.407	3,59	200.202	3,31
2018-51	15.456	4,14	224.396	3,71
2018-52	16.400	4,39	257.662	4,26
2019-01	21.178	5,67	345.968	5,72
2019-02	28.670	7,67	460.888	7,62
2019-03	36.752	9,83	607.259	10,04
2019-04	47.725	12,77	754.235	12,47
2019-05	47.961	12,83	850.405	14,06
2019-06	45.247	12,11	802.017	13,26
2019-07	38.758	10,37	677.420	11,20
2019-08	34.215	9,16	546.775	9,04
2019-09	25.783	6,90	397.380	6,57
2019-10	20.706	5,54	289.718	4,79
2019-11	16.492	4,41	223.186	3,69
2019-12	13.713	3,67	176.008	2,91
2019-13	10.813	2,89	143.952	2,38
2019-14	8.639	2,31	118.549	1,96
2019-15	6.125	1,64	95.565	1,58
2019-16	4.444	1,19	76.815	1,27
2019-17	3.429	0,92	57.460	0,95
Totale	519.607	--	8.107.272	--

Tabella A8
Numero di casi notificati di LEGIONELLOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	13	5	18
1995	5	3	8
1996	9	7	16
1997	5	4	9
1998	6	1	7
1999	13	6	19
2000	14	5	19
2001	21	8	29
2002	34	23	57
2003	42	18	60
2004	46	19	65
2005	71	18	89
2006	64	29	93
2007	52	29	81
2008	79	27	106
2009	98	47	145
2010	81	41	122
2011	78	38	116
2012	85	30	115
2013	84	45	129
2014	104	43	147
2015	75	42	117
2016	86	55	141
2017	117	64	181
2018	157	66	223

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tabella A9

Numero di casi notificati di TUBERCOLOSI per anno, genere, totale e rapporto maschi/femmine. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale	Rapporto maschi/femmine
1994	209	123	332	1,7
1995	245	138	383	1,8
1996	213	160	373	1,3
1997	211	163	374	1,3
1998	280	158	438	1,8
1999	233	123	356	1,9
2000	242	159	401	1,5
2001	217	143	360	1,5
2002	239	171	410	1,4
2003	240	158	398	1,5
2004	225	175	400	1,3
2005	208	118	327	1,8
2006	197	149	346	1,3
2007	200	134	334	1,5
2008	179	124	303	1,4
2009	213	123	336	1,7
2010	227	160	387	1,4
2011	193	145	338	1,3
2012	179	126	305	1,4
2013	159	112	271	1,4
2014	143	122	265	1,2
2015	183	83	266	2,2
2016	190	80	270	2,4
2017	200	84	284	2,4
2018	176	89	265	2,0

Nota Tabella A9: nel 2005 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Tabella A10

Numero di casi notificati di MICOBATTERIOSI NON TUBERCOLARI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	3	1	4
1995	9	6	15
1996	11	7	18
1997	2	3	5
1998	7	6	13
1999	8	8	16
2000	7	5	12
2001	8	4	12
2002	14	6	20
2003	12	9	21
2004	18	15	33
2005	15	7	22
2006	10	4	14
2007	6	6	12
2008	12	1	13
2009	9	8	17
2010	8	2	10
2011	9	9	18
2012	20	11	31
2013	13	9	22
2014	6	5	11
2015	16	3	19
2016	17	12	29
2017	6	7	13
2018	8	3	11

Tabella A11

Numero di casi notificati di SCARLATTINA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Mancante	Totale
1994	716	625	0	1.341
1995	536	456	0	992
1996	833	703	1	1.537
1997	835	668	1	1.504
1998	871	823	0	1.694
1999	443	429	1	873
2000	580	467	0	1.047
2001	661	580	0	1.241
2002	658	538	0	1.196
2003	667	543	0	1.210
2004	671	589	0	1.260
2005	579	485	0	1.064
2006	588	497	0	1.085
2007	706	609	1	1.316
2008	656	479	0	1.135
2009	498	426	0	924
2010	569	411	0	980
2011	645	562	1	1.208
2012	648	550	3	1.201
2013	534	462	0	996
2014	423	299	0	722
2015	387	331	0	718
2016	442	368	0	810
2017	332	294	2	628
2018	387	328	0	715

Tabella A12

Numero di casi notificati di GONORREA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Mancante	Totale
1994	28	0	0	28
1995	27	0	0	27
1996	25	1	0	26
1997	13	0	0	13
1998	15	2	1	18
1999	34	2	0	36
2000	43	1	0	44
2001	44	0	0	44
2002	17	1	0	18
2003	5	0	0	5
2004	7	0	0	7
2005	9	0	0	9
2006	6	0	0	6
2007	5	0	0	5
2008	5	0	0	5
2009	10	1	0	11
2010	11	0	1	12
2011	11	0	0	11
2012	12	2	1	15
2013	10	1	1	12
2014	8	0	0	8
2015	8	1	0	9
2016	13	2	1	16
2017	9	1	0	10
2018	16	5	0	21

Tabella A13

Numero di casi notificati di SIFILIDE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Mancante	Totale
1994	13	11	0	24
1995	13	5	0	18
1996	12	7	0	19
1997	26	10	0	36
1998	23	9	0	32
1999	21	5	2	28
2000	31	6	2	39
2001	25	14	0	39
2002	39	10	0	49
2003	37	9	0	46
2004	28	7	0	35
2005	37	7	1	45
2006	52	13	1	66
2007	37	5	2	44
2008	41	7	0	48
2009	40	17	0	57
2010	38	8	1	47
2011	42	17	1	60
2012	61	14	6	81
2013	38	9	5	52
2014	37	6	8	51
2015	21	4	0	25
2016	39	5	2	46
2017	40	4	3	47
2018	42	8	3	53

Tabella A14

Numero di casi notificati di HIV per anno, genere e totale. Toscana, anni 2009-2018. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2009	239	58	297
2010	268	86	354
2011	230	63	293
2012	244	50	294
2013	245	78	323
2014	260	71	331
2015	224	60	284
2016	285	53	338
2017	209	63	272
2018	170	48	218

Tabella A15

Numero di casi notificati di AIDS per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su RRA e COA

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	272	84	356
1995	297	100	397
1996	247	64	311
1997	172	53	225
1998	119	33	152
1999	125	41	166
2000	102	31	133
2001	91	25	116
2002	94	29	123
2003	95	22	117
2004	87	24	111
2005	84	21	105
2006	82	21	103
2007	93	29	122
2008	95	25	120
2009	88	27	115
2010	79	19	98
2011	77	7	84
2012	60	17	77
2013	72	24	96
2014	59	19	78
2015	75	13	88
2016	64	19	83
2017	60	21	81
2018	49	15	64
2004	87	24	111
2005	84	21	105
2006	82	21	103
2007	93	29	122
2008	95	25	120
2009	88	27	115
2010	79	19	98
2011	77	7	84
2012	60	17	77
2013	72	24	96
2014	59	19	78
2015	75	13	88
2016	64	19	83
2017	60	21	81
2018	49	16	65

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tabella A16

Numero di casi di CAMPILOBATTERIOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 2010-2018. Fonte: CERRTA

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2010	3	1	4
2011	8	6	14
2012	14	6	20
2013	10	9	19
2014	18	12	30
2015	22	12	34
2016	25	12	37
2017	19	23	42
2018	30	25	55

Tabella A17

Numero di casi di BOTULISMO per anno, genere e totale. Toscana, anni 2012-2018. Fonte: CERRTA

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2012	1	0	1
2013	0	0	0
2014	2	0	2
2015	1	1	2
2016	3	4	7
2017	1	1	2
2018	1	1	2

Tabella A18

Numero di casi di GASTROENTERITE DA E. COLI ENTEROEMORRAGICO STEC E COMPLICANZE per anno, genere e totale. Toscana, anni 2012-2018. Fonte: CERRTA

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2012	0	1	1
2013	1	1	2
2014	0	0	0
2015	0	0	0
2016	2	3	5
2017	0	0	0
2018	2	0	2

Tabella A19

Numero di casi notificati di FEBBRE TIFOIDE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	4	7	11
1995	3	2	5
1996	8	3	11
1997	4	6	10
1998	2	5	7
1999	3	1	4
2000	4	2	6
2001	2	1	3
2002	2	1	3
2003	0	2	2
2004	3	2	5
2005	2	1	3
2006	7	4	11
2007	2	2	4
2008	5	3	8
2009	0	0	0
2010	0	1	1
2011	0	0	0
2012	1	4	5
2013	2	0	2
2014	1	1	2
2015	1	0	1
2016	2	2	4
2017	2	1	3
2018	3	1	4

Tabella A20

Numero di casi di GIARDIASI per anno, genere e totale. Toscana, anni 2010-2018. Fonte: CERRTA

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2010	2	2	4
2011	3	4	7
2012	7	4	11
2013	2	1	3
2014	0	4	4
2015	2	0	2
2016	4	3	7
2017	5	3	8
2018	2	3	5

Tabella A21

Numero di casi notificati di LISTERIOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	2	0	2
1995	1	0	1
1996	1	0	1
1997	2	1	3
1998	1	0	1
1999	1	1	2
2000	2	0	2
2001	1	1	2
2002	0	2	2
2003	5	4	9
2004	1	3	4
2005	3	1	4
2006	1	2	3
2007	1	0	1
2008	5	1	6
2009	2	0	2
2010	8	3	11
2011	5	5	10
2012	1	3	4
2013	3	6	9
2014	2	5	7
2015	4	3	7
2016	9	10	19
2017	7	7	14
2018	8	5	13

Tabella A22

Numero di casi notificati di SALMONELLOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	850	800	1.650
1995	554	566	1.120
1996	591	530	1.121
1997	786	847	1.633
1998	533	604	1.137
1999	651	592	1.243
2000	436	405	841
2001	442	440	882
2002	401	374	775
2003	410	349	759
2004	481	438	919
2005	311	267	578
2006	247	210	457
2007	206	214	420
2008	232	218	450
2009	192	172	364
2010	168	154	322
2011	164	153	317
2012	171	130	302
2013	139	133	272
2014	114	110	224
2015	135	115	250
2016	145	112	257
2017	100	90	190
2018	97	87	184

Nota Tabella A22: nel 2012 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tabella A23

Numero di casi notificati di TULAREMIA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	0	3	3
1995	1	0	1
1996	2	3	5
1997	0	1	1
1998	4	4	8
1999	0	1	1
2000	2	1	3
2001	4	2	6
2002	1	2	3
2003	1	0	1
2004	0	0	0
2005	1	1	2
2006	0	1	1
2007	0	0	0
2008	24	18	42
2009	1	1	2
2010	0	1	1
2011	0	0	0
2012	0	0	0
2013	0	0	0
2014	0	0	0
2015	0	0	0
2016	0	0	0
2017	0	0	0
2018	0	0	0

Tabella A24

Numero di casi di YERSINIOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 2010-2018. Fonte: CERRTA

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2010	0	1	1
2011	1	1	2
2012	0	1	1
2013	0	0	0
2014	0	0	0
2015	2	0	2
2016	1	0	1
2017	1	3	4
2018	1	1	2

Tabella A25

Numero di casi notificati di BRUCELLOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	24	19	43
1995	3	5	8
1996	5	2	7
1997	2	2	4
1998	8	4	12
1999	4	2	6
2000	0	4	4
2001	6	2	8
2002	5	1	6
2003	4	1	5
2004	1	2	3
2005	3	1	4
2006	1	1	2
2007	2	1	3
2008	2	3	5
2009	0	0	0
2010	2	1	3
2011	1	0	1
2012	0	1	1
2013	1	2	3
2014	2	1	3
2015	0	0	0
2016	0	1	1
2017	1	0	1
2018	1	1	2

Tabella A26

Numero di casi notificati di LEPTOSPIROSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	1	0	1
1995	4	0	4
1996	2	0	2
1997	2	0	2
1998	5	0	5
1999	4	0	4
2000	1	2	3
2001	1	1	2
2002	0	1	1
2003	3	0	3
2004	5	0	5
2005	2	1	3
2006	0	1	1
2007	4	0	4
2008	1	0	1
2009	0	0	0
2010	3	0	3
2011	4	0	4
2012	1	0	1
2013	2	0	2
2014	1	0	1
2015	0	0	0
2016	0	0	0
2017	1	0	1
2018	2	0	2

Tabella A27

Numero di casi notificati di CHIKUNGUNYA per anno, genere e totale. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arbovirosi ISS

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2006	0	1	1
2007	1	1	2
2008	0	1	1
2009	1	0	1
2010	0	0	0
2011	0	0	0
2012	0	0	0
2013	0	0	0
2014	1	4	5
2015	3	3	6
2016	3	1	4
2017	1	1	2
2018	0	0	0

Tabella A28

Numero di casi notificati di DENGUE per anno, genere e totale. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2006	2	1	3
2007	0	2	2
2008	3	1	4
2009	1	0	1
2010	2	0	2
2011	4	1	5
2012	7	3	10
2013	11	4	15
2014	10	7	17
2015	13	7	20
2016	10	8	18
2017	8	7	15
2018	8	4	12

Tabella A29

Numero di casi notificati di WEST NILE per anno. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS

Anno	Totale
2006	0
2007	0
2008	0
2009	0
2010	0
2011	2
2012	1
2013	0
2014	0
2015	0
2016	0
2017	2
2018	1

Tabella A30

Numero di casi notificati di ZIKA per anno, genere e totale. Toscana, anni 2014-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arboviroosi ISS

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2014	2	2	4
2015	2	0	2
2016	3	8	11
2017	0	1	1
2018	1	0	1

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tabella A31

Numero di casi notificati di LEISHMANIOSI CUTANEA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	0	2	2
1995	2	2	4
1996	0	1	1
1997	2	0	2
1998	2	0	2
1999	2	1	3
2000	3	0	3
2001	1	1	2
2002	2	0	2
2003	0	0	0
2004	2	1	3
2005	1	1	2
2006	0	1	1
2007	1	1	2
2008	0	0	0
2009	0	0	0
2010	0	0	0
2011	0	0	0
2012	1	1	2
2013	0	0	0
2014	1	0	1
2015	0	0	0
2016	1	0	1
2017	0	0	0
2018	2	1	3

Tabella A32

Numero di casi notificati di LEISHMANIOSI VISCERALE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	0	0	0
1995	1	0	1
1996	3	1	4
1997	1	0	1
1998	2	0	2
1999	2	0	2
2000	3	2	5
2001	3	1	4
2002	6	3	9
2003	6	2	8
2004	6	4	10
2005	6	0	6
2006	1	3	4
2007	7	3	10
2008	4	0	4
2009	2	1	3
2010	2	1	3
2011	2	1	3
2012	4	3	7
2013	1	1	2
2014	2	2	4
2015	2	1	3
2016	0	2	2
2017	4	0	4
2018	1	1	2

Tabella A33

Numero di casi notificati di MALARIA per anno di inizio sintomi, genere e totale. Toscana, anni 2006-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Malaria ISS

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2006	29	13	42
2007	19	14	33
2008	25	10	35
2009	17	5	22
2010	11	3	14
2011	18	10	28
2012	20	9	29
2013	20	7	27
2014	28	8	36
2015	27	7	34
2016	42	15	57
2017	42	21	63
2018	27	11	38

Tabella A34

Numero di casi notificati di RICKETTSIOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	8	7	15
1995	4	10	14
1996	9	3	12
1997	6	4	10
1998	5	6	11
1999	3	5	8
2000	4	4	8
2001	2	3	5
2002	6	1	7
2003	5	1	6
2004	1	1	2
2005	2	2	4
2006	4	1	5
2007	4	4	8
2008	1	2	3
2009	0	0	0
2010	1	1	2
2011	0	0	0
2012	1	1	2
2013	5	0	5
2014	3	2	5
2015	1	1	2
2016	1	0	1
2017	3	4	7
2018	0	2	2

Tabella A35

Numero di casi notificati di VIRUS TOSCANA per anno, genere e totale. Toscana, anni 2016-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Arbovirosi ISS

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2016	2	0	2
2017	2	0	2
2018	16	2	18

Tabella A36

Numero di casi notificati di EPATITE ACUTA A per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	61	44	105
1995	35	25	60
1996	119	81	200
1997	145	71	216
1998	76	37	113
1999	63	43	106
2000	59	37	96
2001	54	32	86
2002	57	39	96
2003	140	44	184
2004	120	35	155
2005	100	33	133
2006	47	32	79
2007	37	18	55
2008	232	42	274
2009	95	28	123
2010	29	9	38
2011	17	8	25
2012	9	10	19
2013	64	59	123
2014	25	29	54
2015	20	12	32
2016	20	11	31
2017	275	66	341
2018	41	25	66

Tabella A37

Numero di casi notificati di EPATITE ACUTA B per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	92	47	139
1995	81	43	124
1996	93	27	120
1997	90	39	129
1998	125	33	158
1999	97	41	138
2000	84	30	114
2001	89	22	111
2002	81	17	98
2003	65	19	84
2004	111	33	144
2005	82	18	100
2006	93	17	110
2007	82	26	109
2008	71	22	93
2009	64	26	90
2010	49	22	71
2011	48	19	67
2012	43	9	52
2013	59	13	72
2014	51	13	64
2015	34	6	40
2016	30	10	40
2017	43	8	51
2018	24	6	30

Nota Tabella A37: nel 2007 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Tabella A38

Numero di casi notificati di EPATITE ACUTA C per anno, genere e totale. Toscana, anni 2000-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2000	22	16	38
2001	24	13	37
2002	7	12	19
2003	12	10	22
2004	23	10	33
2005	13	13	26
2006	14	0	14
2007	13	5	18
2008	8	11	19
2009	8	7	15
2010	6	5	11
2011	6	5	12
2012	8	2	10
2013	6	9	15
2014	7	5	12
2015	6	3	9
2016	10	2	12
2017	4	2	6
2018	4	2	6

Nota Tabella A38: nel 2011 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Tabella A39

Numero di casi notificati di EPATITE ACUTA D per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	0	0	0
1995	0	0	0
1996	0	0	0
1997	0	0	0
1998	0	0	0
1999	0	0	0
2000	1	0	1
2001	3	0	3
2002	1	1	2
2003	0	0	0
2004	0	0	0
2005	1	0	1
2006	0	0	0
2007	0	0	0
2008	1	0	1
2009	0	0	0
2010	0	0	0
2011	0	0	0
2012	0	0	0
2013	0	0	0
2014	0	0	0
2015	0	0	0
2016	0	0	0
2017	0	0	0
2018	0	0	0

Tabella A40

Numero di casi notificati di EPATITE ACUTA E per anno, genere e totale. Toscana, anni 2000-2018. Fonte: ARS su SIMI

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2000	1	0	1
2001	3	0	3
2002	1	0	1
2003	1	0	1
2004	3	0	3
2005	2	0	2
2006	0	1	1
2007	2	0	2
2008	3	0	3
2009	1	0	1
2010	0	0	0
2011	2	0	2
2012	1	0	1
2013	0	1	1
2014	1	0	1
2015	1	1	2
2016	2	1	3
2017	1	0	1
2018	4	2	6

Tabella A41

Numero di casi notificati di MALATTIA BATTERICA INVASIVA DA HAEMOPHILUS INFLUENZAE per anno, genere e totale. Toscana, anni 2007-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2007	0	2	2
2008	0	1	1
2009	2	3	5
2010	3	1	4
2011	1	1	2
2012	4	2	6
2013	3	1	4
2014	3	2	5
2015	4	2	6
2016	1	7	8
2017	5	1	6
2018	6	2	8

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tabella A42

Numero di casi notificati di MALATTIA BATTERICA INVASIVA DA MENINGOCOCCO per anno, genere e totale. Toscana, anni 2007-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2007	8	8	16
2008	7	8	15
2009	5	10	15
2010	9	7	16
2011	6	6	12
2012	2	16	18
2013	6	5	11
2014	6	10	16
2015	21	17	38
2016	22	18	40
2017	10	7	17
2018	9	5	14

Tabella A43

Numero di casi notificati di MALATTIA BATTERICA INVASIVA DA PNEUMOCOCCO per anno, genere e totale. Toscana, anni 2007-2018. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2007	13	13	26
2008	9	3	12
2009	8	7	15
2010	11	12	23
2011	17	17	34
2012	10	10	21
2013	12	13	25
2014	14	7	21
2015	20	25	45
2016	28	46	74
2017	29	24	53
2018	22	16	38

Nota Tabella A43: nel 2012 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Tabella A44
Elenco dei codici ICD-9-CM e ICD-10-CM utilizzati per la selezione dei ricoveri e decessi per ciascuna malattia

Malattia	ICD-9-CM	ICD-10-CM
Difterite	032	A36
Morbillo	055	B05
Parotite	072	B26
Pertosse	033	A37
Poliomielite	045	A80
Rosolia	056	B06
Tetano	037	A35
Varicella	052	B01
Herpes Zoster	053	B02
Influenza stagionale	487, 488	J09-J11
Legionellosi	48284	A481-A482
Tubercolosi	010-018	A15-A19
Micobatteriosi non tubercolare	031	A31
Scarlattina	0341	A38
Gonorrea	098	A54
Sifilide	090-097	A50-A53
Campilobatteriosi	00843	A045
Botulismo	0051	A051
Gastroenterite da E. coli	0080	B962
Febbre tifoide	002	A010
Giardiasi	0071	A071
Listeriosi	0270	A32
Salmonellosi	003	A02
Shigellosi	004	A03
Tularemia	021	A21
Yersiniosi	00844	A046
Brucellosi	023	A23
Leptospirosi	100	A27
Febbre Dengue	061	A97
Febbre West Nile	0664	A923
Leishmaniosi cutanea	0851, 0852, 0853, 0854, 0855, 0859	B551, B552, B559
Leishmaniosi viscerale	0850	B550
Malaria	084, 7712	B50-B54, P373, P374
Borreliosi	08881	A692
Rickettiosi	083	A79
Virus Toscana	n.d.	n.d.
Epatite virale A	0700, 0701	B15
Epatite virale B	07020, 07030	B162, B1911, B169, B1910
Epatite virale C	07041, 07051	B1711, B1710
Epatite virale D	07021, 07031	B160, B161
Epatite virale E	07043, 07053	B172
MBI da Haemophilus influenzae	3200, 03841	G000, A413
MBI da Meningococco	036	A39
MBI da Pneumococco	3201, 0382	G001, A403

