



LA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA 2022

5

Rapporto ARS
ottobre 2023

Collana dei *Rapporti Ars*, n. 5, 26 ottobre 2023

Direttore responsabile: Lucia Turco

Firenze, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Registrazione Rea Camera di commercio di Firenze n. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze n. 6111 del 12/02/2020

ISSN stampa: 2974-6175

ISSN on-line: 2974-6183

La sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana 2022

Coordinamento del Rapporto ed elaborazioni statistiche:

Francesco Innocenti¹

Autori (in ordine alfabetico):

Giorgia Alderotti²

Guglielmo Arzilli³

Chiara Azzari²

Angelo Baggiani³

Simona Barnini³

Alessandro Bartoloni⁴

Matteo Bastiani²

Angela Bechini⁵

Sara Boccalini⁵

Paolo Bonanni⁵

Claudia Cosma⁵

Marco Del Riccio⁵

Erica De Vita³

Silvia Forni¹

Giulia Gemignani³

Fabrizio Gemmi¹

Andrea Guida⁵

Francesco Innocenti¹

Vieri Lastrucci²

Antonella Lupetti³

Jessica Mencarini⁶

Maria Moriondo²

Francesco Nieddu²

Francesca Nisticò⁷

Valentina Petrini⁴

Paolo Piacentini⁷

Martina Pacifici¹

Andrea Davide Porretta³

Francesco Profili¹

Monia Puglia¹

Caterina Rizzo³

Cristina Salvati⁵

Caterina Silvestri¹

Michele Spinicci⁴

Cristina Stasi¹

Lara Tavošchi³

Michele Trezzi⁸

Marina Vignoli²

Fabio Voller¹

Lorenzo Zammarchi⁴

e la collaborazione della rete SEMIT*

Layout e impaginazione: Elena Marchini¹, Caterina Baldocchi¹

¹ Agenzia regionale di sanità della Toscana

² Azienda ospedaliero-universitaria Meyer IRCCS

³ Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

⁴ Università degli Studi di Firenze - Azienda ospedaliero-universitaria Careggi

⁵ Università degli Studi di Firenze

⁶ Azienda ospedaliero-universitaria Careggi

⁷ Azienda USL Toscana Sud-est

⁸ Azienda ospedaliero-universitaria Senese

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 Daniela Senatore, all’Istituto superiore di sanità, in particolare Antonino Bella e Martina del Manso, ed infine all’Università degli Studi di Firenze, in particolare a Simone Giannechini, per aver fornito i dati elaborati dall’ARS Toscana ed inseriti all’interno di questo rapporto.

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

*** La lista dei partecipanti alla rete SEMIT (Sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana):**

- **AUSL Toscana Nord-ovest** - Franco Barghini, Paola Vivani, Luca Mosti, Elisabetta Grassi, Spartaco Sani
- **AUSL Toscana Centro** - Francesco Cipriani, Centro Miriam Levi, Costanza Pierozzi, Cristina Bonnal, Massimo Di Pietro, Michele Trezzi, Donatella Aquilini, Pier Luigi Blanc
- **Università degli Studi di Pisa** - Lara Tavoschi
- **Università degli Studi di Firenze** - Paolo Bonanni, Alessandro Bartoloni, Lorenzo Zammarchi, Michele Spinicci, Filippo Lagi, Angela Bechini, Sara Boccacini
- **AUSL Toscana Sud-est** - Astrid Mercone, Maria Bandini, Katia Moretti, Paolo Piacentini, Francesca Nisticò, Federica Zacchini, Fabrizia Verdelli, Maurizio Spagnesi, Danilo Tacconi, Laura Bernini, Camilla Puttini
- **Università degli Studi di Siena** - Francesca Montagnani
- **ARS Toscana** - Fabio Voller, Fabrizio Gemmi, Francesco Innocenti, Silvia Forni, Monia Puglia, Caterina Silvestri, Cristina Stasi
- **Regione Toscana** - Emanuela Balocchini, Daniela Senatore

INDICE

Introduzione	pag. 3
1. Malattie prevenibili tramite vaccinazione	5
1.1 Tetano	5
1.2 Pertosse	7
1.3 Morbillo	10
1.4 Parotite	13
1.5 Rosolia	16
1.6 Varicella	18
2. Malattie acquisite per via respiratoria	21
2.1 COVID-19	21
2.2 Influenza stagionale	28
2.3 Legionellosi	32
2.4 Tubercolosi	36
2.5 Micobatteriosi non tubercolari	40
2.6 Scarlattina	44
3. Malattie trasmesse per via sessuale	47
3.1 Sifilide	47
3.2 HIV	50
3.3 AIDS	53
4. Malattie trasmesse per via alimentare/idrica	56
4.1 Campilobatteriosi	56
4.2 Listeriosi	58
4.3 Salmonellosi	61
5. Malattie trasmesse da vettore	64
5.1 Leishmaniosi cutanea	64
5.2 Leishmaniosi viscerale	65
5.3 Borreliosi (Malattia di Lyme)	67
5.4 Rickettsiosi	69
6. Epatiti virali	71
6.1 Epatite A	71
6.2 Epatite B	73
6.3 Epatite C	76
7. Malattie batteriche invasive	79
7.1 Malattie batteriche invasive da Emofilo	79
7.2 Malattie batteriche invasive da Meningococco	81
7.3 Malattie batteriche invasive da Pneumococco	84

8. Batteri antibiotico-resistenti	88
9. Malattie emergenti e ri-emergenti	100
9.1 Mpox - Vaiolo delle scimmie	100
9.2 Arbovirosi	104
9.3 Malaria	109
9.4 Influenza aviaria	115
9.5 Difterite	119
9.6 Malattie invasive da <i>Candida auris</i>	125
9.7 Malattie invasive da Streptococco beta emolitico di gruppo A (iGAS)	129
9.8 Virus respiratorio sinciziale	131
Appendice statistica	138

INTRODUZIONE

Lo scorso 5 maggio 2023 l'Organizzazione mondiale della sanità ha ufficialmente dichiarato la fine dell'emergenza sanitaria iniziata nel 2020 e provocata dal virus SARS-CoV-2. Dopo quasi 4 anni di pandemia, grazie principalmente all'impatto che ha avuto la vaccinazione anti-COVID-19 nel ridurre le conseguenze più severe della malattia salvando milioni di vite umane, abbiamo imparato a convivere con il virus.

Nel momento in cui viene pubblicato questo rapporto sulla Sorveglianza delle malattie infettive in Toscana, la variante Omicron del virus SARS-CoV-2 continua ad essere quella prevalentemente circolante e, in linea con quanto osservato dal momento del suo arrivo, proseguiamo a registrare incidenze elevate dei casi di infezione a livello globale che tuttavia non sono accompagnate da altrettanto elevate incidenze di ospedalizzazioni che, al contrario, rimangono basse.

Per quanto riguarda i casi di malattia segnalati nella nostra regione nel 2022, gli indicatori rivelano che tutte le infezioni mostrano una stabilità o un incremento rispetto all'anno precedente. È tuttavia importante rimarcare che solo per poche patologie le incidenze registrate nel 2022 sono tornate in linea con i valori pre-pandemia, presumibilmente in conseguenza del fatto che il SARS-CoV-2 sta continuando a rivestire un ruolo predominante nello scenario dei patogeni. Le malattie per le quali sono stati osservati livelli di incidenza in linea con quelli pre-pandemici sono state l'influenza stagionale e la legionellosi ma, più in generale, i virus respiratori, rispetto ai quali sono stati rapidamente implementati a livello europeo e nazionale sistemi di sorveglianza ad hoc a causa dei timori legati ad una loro possibile recrudescenza una volta terminata l'emergenza pandemica, ma per i quali al momento i casi segnalati non suggeriscono un livello di particolare allerta.

Il presente rapporto, arrivato oramai alla quinta edizione, ha la sua principale novità nell'inserimento di un nuovo capitolo dedicato alle "Malattie emergenti e ri-emergenti". L'intenzione è quella di introdurre in questa parte informazioni e dati riferiti ai patogeni che richiedono un attento monitoraggio e che si stanno affacciando al panorama delle malattie da studiare. Nell'attuale rapporto sono stati trattati i seguenti temi: Il vaiolo delle scimmie, le arbovirosi, la malaria, l'influenza aviaria, la difterite in Europa, le malattie invasive da *Candida auris* e, separatamente, da *Streptococco beta emolitico* di gruppo A e, infine, il virus respiratorio sinciziale.

Come di consueto il Rapporto tenta di fornire una valutazione della portata del fenomeno della sotto-notifica dei casi di malattia, confrontando laddove ha più senso il numero di infezioni con il numero di persone ricoverate ed i casi isolati in laboratorio. Dopo che nel biennio 2020-2021 è sembrato ragionevole ipotizzare un aumento della sotto-notifica rispetto agli anni precedenti, presumibilmente a causa delle mancate notifiche da parte delle risorse normalmente preposte a questo compito, essendo state coinvolte in attività connesse con il contrasto della pandemia, il fenomeno sembra essere tornato sui livelli pre-pandemici.

Gli indicatori presentati in questo rapporto, e riferiti alla Toscana, sono stati calcolati a partire dal 2019 sui dati provenienti dalla piattaforma di segnalazione Premal che, istituita dal Ministero della salute, raccoglie le linee guida fornite dallo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC). La

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

piattaforma è alimentata dalle segnalazioni inviate dai medici afferenti gli uffici di Igiene delle tre Aziende Unità sanitarie locali della Toscana, ed in seguito riviste e consolidate dal Settore Prevenzione collettiva della Regione Toscana. Fino al 2018 le segnalazioni provenivano invece dal Sistema informativo delle Malattie infettive (SIMI) che, nato in Italia nel 1990, è stato integrato nel corso degli anni da alcuni Sistemi di sorveglianza speciale, tutt'ora attivi, quali: Epatiti virali acute (Seieva), Malattie batteriche invasive (MBI), Integrata morbillo e rosolia, Influenza, Legionellosi ed ai tradizionali Registri nazionali come quelli dell'HIV e dell'AIDS, solo per citare i principali.

Molti dei dati contenuti in questo Rapporto potranno essere consultati anche via web dal nuovo portale dati ARS Toscana dedicato alla diffusione delle malattie infettive in Toscana e che sarà disponibile in modo permanente ed aggiornato annualmente accedendo al seguente indirizzo: <https://www.ars.toscana.it/banche-dati/>

Come ormai divenuta consuetudine, l'ARS Toscana si è avvalsa nello scrivere questo documento della collaborazione con la rete regionale SEMIT (Sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana).

Fabio Voller
coordinatore Osservatorio di Epidemiologia
Agenzia regionale di sanità della Toscana

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

1.1 Tetano

Angela Bechini, Sara Boccalini, Cristina Salvati, Paolo Bonanni - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica. Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 8 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,2 infezioni ogni 100mila ab. Lo stesso numero di casi era stato notificato nel 2021
- Il trend della malattia negli ultimi 10 anni risulta sostanzialmente stabile con meno di 10 casi notificati ogni anno
- Il gruppo a maggior rischio sono gli anziani di età ≥ 80 anni; in particolare le femmine, che presentano tassi grezzi di infezione più alti rispetto ai maschi
- Grazie ai programmi di vaccinazione universale, il tetano è tenuto sotto controllo in tutto il mondo occidentale. Tuttavia, circa un terzo di tutti i casi riportati nell'Unione europea si verificano in Italia
- È importante sottolineare l'importanza di offrire attivamente la vaccinazione antitetanica alla popolazione, seguendo il corretto schema dei richiami decennali

Epidemiologia

Nel 2022, in Toscana, sono stati segnalati 8 casi di tetano, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,2 casi ogni 100mila ab., valore sovrapponibile a quello del 2021 ma superiore a quello riportato nel 2020 (quando era stato notificato solo 1 caso). Negli anni dal 2014 al 2022 i casi di tetano sono variati tra 1 e 8 ogni anno, con l'unica eccezione per il 2013 quando i casi notificati sono stati 11.

Nel 2021 in Europa sono stati segnalati 50 casi (tasso di 0,01 casi ogni 100mila ab.); nello stesso anno in Italia sono stati notificati più della metà dei casi europei: 27 infezioni registrate, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,05 infezioni ogni 100mila ab.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI/Premal e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	8	0,22
Toscana 2021	8	0,22
Italia 2021	27	0,05
Europa EEA 2021	50	0,01

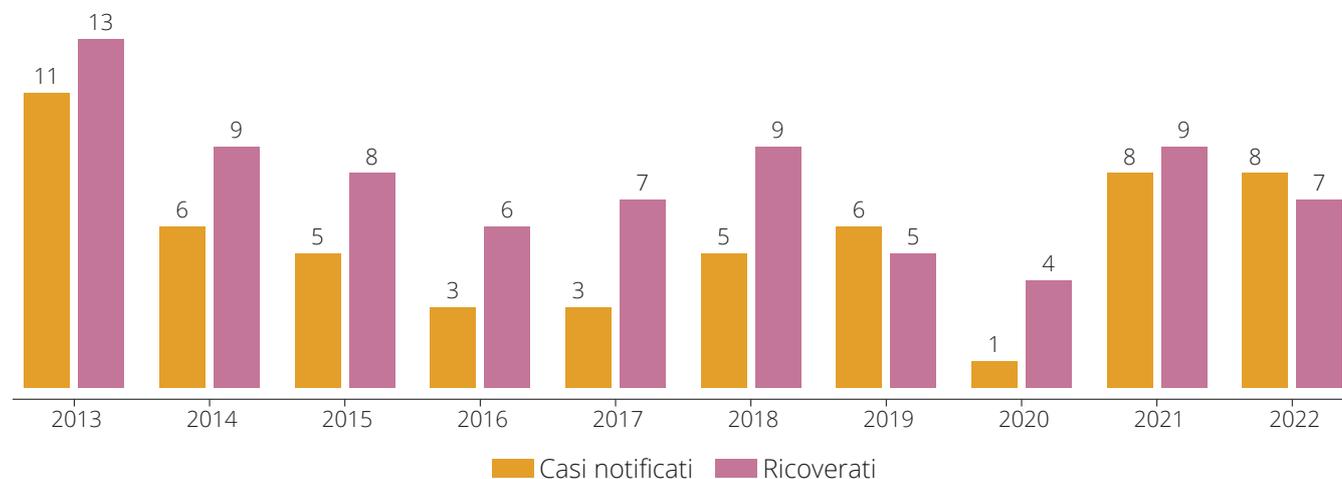
I casi di tetano si verificano generalmente nella popolazione anziana ed in particolare nel 2022 sono stati notificati 4 casi nella fascia 80+ anni e 3 casi nella fascia 65-79 anni. Gli anziani rappresentano sempre il gruppo maggiormente esposto al rischio di contrarre la malattia, con una età mediana dei casi pari a circa 80 anni nel periodo 2013-2022. La ragione di ciò può essere attribuita al fatto che queste persone tendono a impegnarsi frequentemente in attività all'aria aperta (ad es. il giardinaggio o la cura dell'orto), aumentando così la loro esposizione al rischio di piccole lesioni che potrebbero fungere da potenziali vie di ingresso per l'agente patogeno. Inoltre, poiché solitamente si tratta di individui anziani, con un sistema immunitario compromesso che non hanno ricevuto il richiamo vaccinale decennale per il tetano, sono particolarmente vulnerabili alle forme più gravi della malattia.

In Toscana, sono state ricoverate per la malattia 7 persone nel 2022 con un tasso grezzo di 0,19 ricoveri ogni 100mila ab., valore in linea con quello del 2021 quando erano stati ospedalizzati 9 pazienti, con

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

un tasso grezzo di 0,24 ricoveri per 100mila ab. Ad eccezione del 2019 e del 2022, i casi ricoverati in strutture ospedaliere risultano ogni anno superiori a quelli notificati, evidenziando una potenziale sotto-notifica dei casi segnalati.

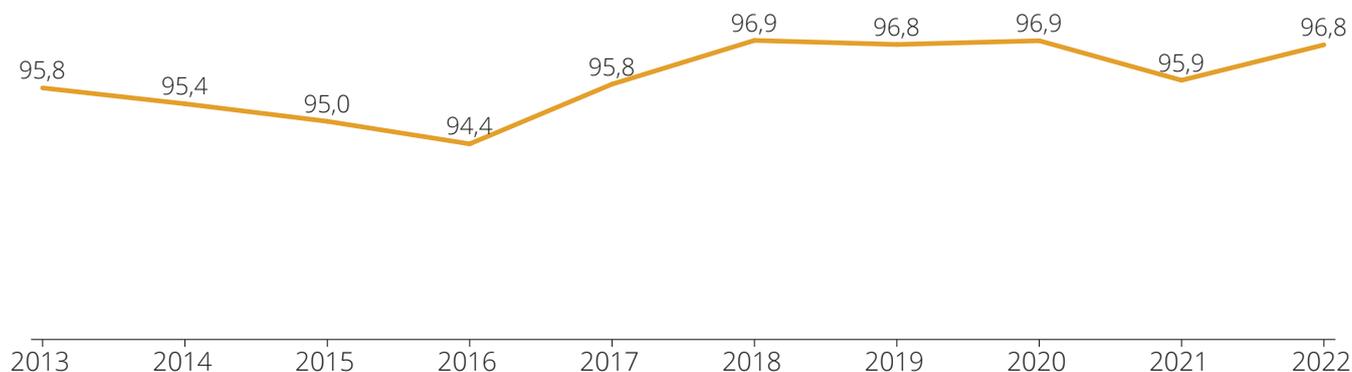
Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



In base ai dati del Registro di mortalità regionale, nel periodo 2013-2019 sono stati registrati da 1 a 3 decessi per tetano ogni anno, con l'unica eccezione del 2016 quando non ne sono stati registrati. La letalità della malattia risulta dunque particolarmente elevata se si considera il basso numero di casi notificati.

La percentuale di copertura della vaccinazione anti-tetanica, calcolata al 24° mese di vita, nel 2003 aveva già superato il 95% raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, raggiungendo quasi il 97% tra il 2007 e il 2008. Nel periodo compreso tra il 2013 e il 2016, sia in Toscana che nel resto d'Italia, si è verificato un graduale calo delle coperture vaccinali, inclusa quella contro il tetano, che si è attestata nel 2016 al 94,4%, valore di suo minimo storico. Tuttavia, a partire dal 2017, principalmente grazie all'introduzione della legge n. 119/2017 che ha reso obbligatoria in Italia la somministrazione di dieci vaccini, tra cui quello contro il tetano, per i bambini e gli adolescenti fino a 16 anni, la copertura vaccinale è aumentata, riportando il dato regionale al 96,9% nel 2018 e mantenendosi su livelli simili nei due anni successivi. Nel 2022 la copertura vaccinale risulta nuovamente in aumento raggiungendo il 96,8% mentre nel 2021 era diminuita al 95,9%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



1.2 Pertosse

Angela Bechini, Sara Boccalini, Cristina Salvati, Paolo Bonanni - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica. Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati segnalati 2 casi di pertosse in Toscana, con un tasso di notifica di 0,1 infezioni ogni 100mila abitanti
- L'andamento della malattia negli ultimi 10 anni presenta una tendenza alla riduzione anche se è stato registrato un incremento dei casi nel 2016 (2,2 casi ogni 100mila ab.) e nel 2017 (3,1 casi ogni 100mila ab.). Nel 2021 non sono stati notificati casi di pertosse
- I neonati durante il loro primo anno di vita rappresentano il gruppo con il più alto rischio di contrarre la pertosse. Per questa ragione, oltre alla vaccinazione diretta dei bambini al terzo mese di vita con il vaccino esavalente contro difterite-tetano-pertosse-polio-HBV-Hib, la vaccinazione delle madri nel corso dell'ultimo trimestre di gravidanza è raccomandata al fine di conferire una protezione indiretta al neonato nei primi mesi di vita
- È importante sottolineare che l'immunità conferita sia dalla vaccinazione che dall'infezione naturale non è permanente ma tende a diminuire nel tempo

Epidemiologia

Nel corso del 2022 sono stati segnalati in Toscana 2 casi di pertosse, corrispondenti a un tasso grezzo di 0,1 infezioni per 100mila ab. Nel 2021 non era stato invece notificato alcun caso, evento che non si verificava dal 1994.

Nel 2021, il tasso di notifica registrato in Italia per questa malattia è stato dello 0,01 casi per 100mila ab., un valore notevolmente inferiore rispetto al 2020 (0,3 casi ogni 100mila ab.) e al periodo pre-pandemia del 2019 (1,3 per 100mila ab.). Una situazione simile è stata osservata anche a livello europeo: nel 2021 il tasso di notifica è stato lo 0,4 per 100mila ab., nel 2020 era invece il 3,2 per 100mila ab., mentre nel 2019 l'8,7 per 100mila ab.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	2	0,10
Toscana 2021	0	0,00
Italia 2021	5	0,01
Europa EEA 2021	1.580	0,40

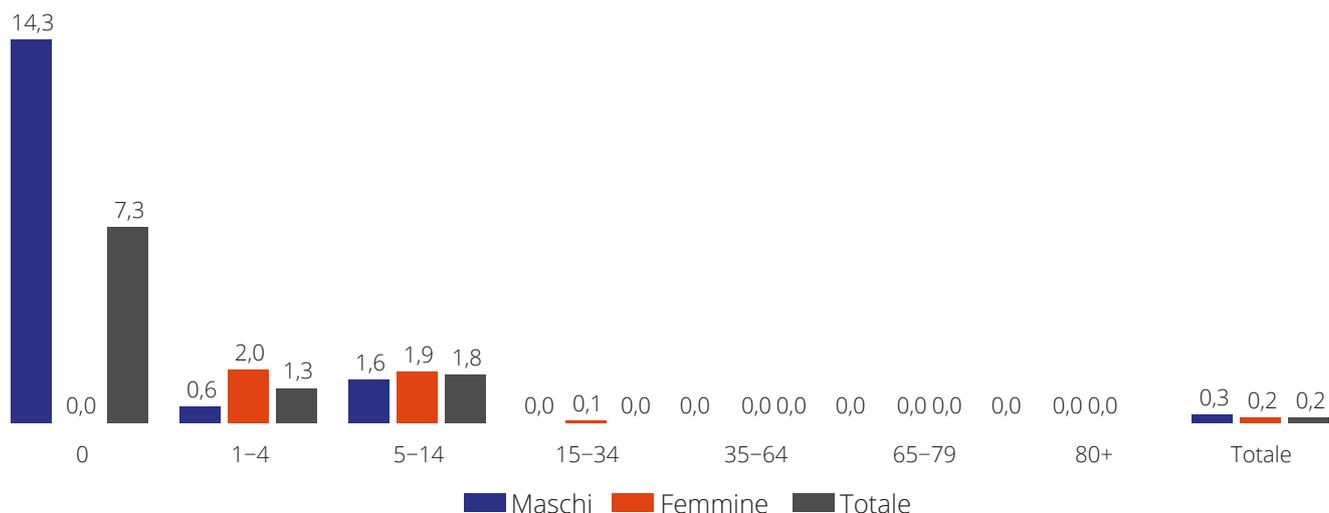
Nell'ultimo decennio, l'andamento della malattia in Toscana presenta una tendenza alla riduzione passando da 68 casi nel 2013 (1,8 casi ogni 100mila ab.) ai 2 casi notificati nel 2022. Tuttavia, nel 2016 e nel 2017 è stato osservato un aumento significativo dei casi (82 e 115) con un tasso di notifica rispettivamente di 2,2 e 3,1 casi ogni 100mila ab.

L'incidenza più elevata della malattia si osserva nei primi anni di vita, soprattutto durante il primo anno, quando l'impatto della malattia è particolarmente severo. Nel 2022 comunque i due casi notificati appartenevano uno alla fascia di età 1-4 anni mentre l'altro alla fascia 5-14 anni.

Nel triennio 2020-2022 il tasso di notifica della pertosse nel primo anno di vita è stato di 7,3 casi ogni 100mila ab. Non sono state riscontrate differenze rilevanti nella distribuzione tra i due sessi nella fascia d'età compresa tra 1 e 14 anni, mentre sotto l'anno di età sono stati notificati solo casi nel genere maschile.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi medi annuali di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su Premal

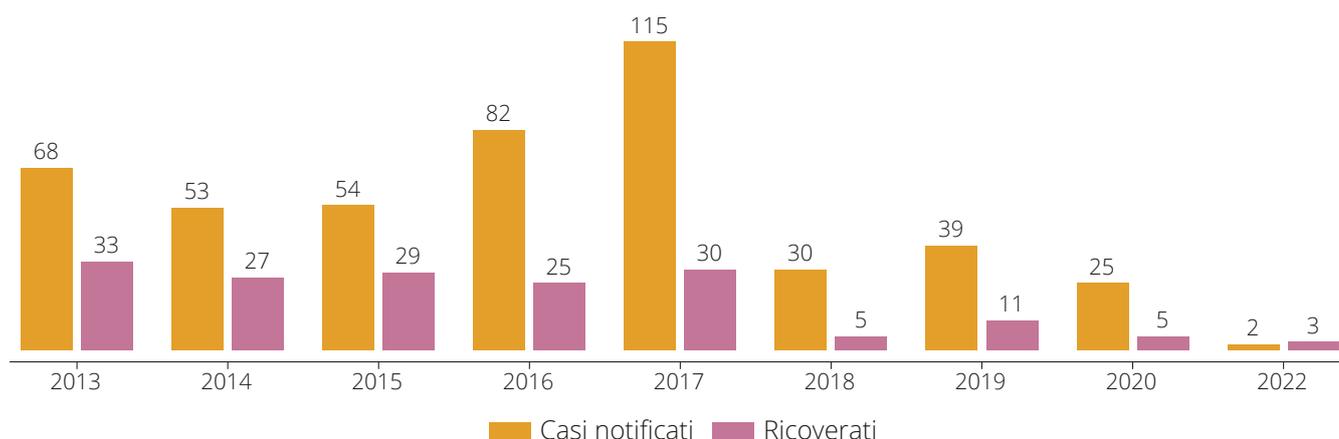


L'età mediana dei casi di pertosse è rimasta costante nel corso degli anni, con oscillazioni comprese tra i 3 e i 7 anni.

Questa malattia mostra una chiara stagionalità, con un aumento delle segnalazioni durante la primavera e l'estate. Tuttavia, nel triennio 2020-2022 i casi sono stati notificati soprattutto tra dicembre e marzo.

Il tasso di ospedalizzazione nel decennio 2013-2022 è sceso da 0,9 ricoverati ogni 100mila ab. (33 casi) nel 2013 a 0,1 ricoveri ogni 100mila ab. (3 casi) nel 2022. Il numero di casi di pertosse notificati è stato costantemente superiore a quello dei ricoveri ospedalieri dal 2013 al 2021. Nell'ultimo anno di sorveglianza comunque, il 2022, il numero di ricoverati (3 casi) è risultato superiore al numero di casi segnalati (2 casi), indicando una possibile sottotifica o discrepanza tra i sistemi di sorveglianza. Inoltre, tutti i ricoverati (bambini di età inferiore all'anno di vita) sono stati registrati nell'area dell'AUSL Nord-ovest della Toscana.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



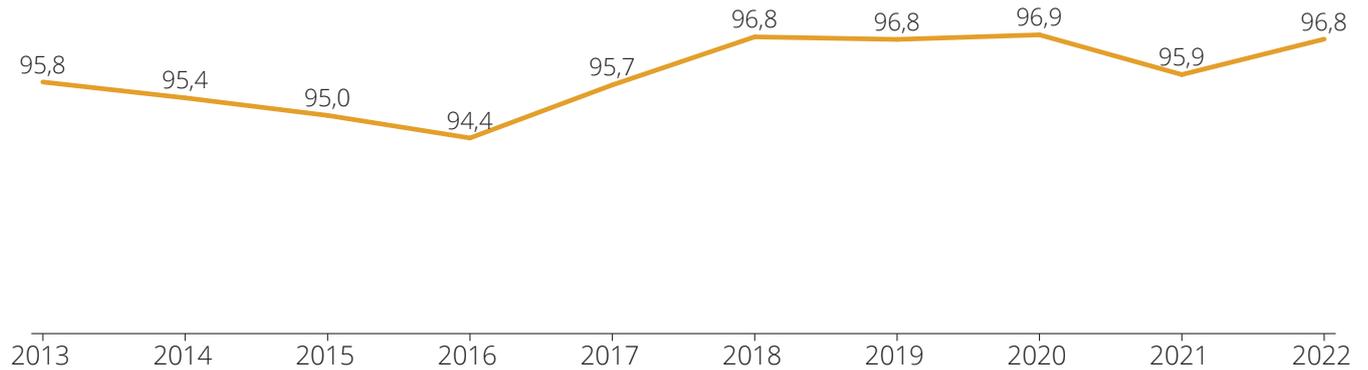
Nel periodo compreso tra il 2013 e il 2019 (ultimo anno disponibile), non è stato registrato alcun decesso causato dalla pertosse nel Registro di mortalità regionale.

La copertura vaccinale del vaccino anti-pertosse, calcolata a 24 mesi di vita, ha superato la soglia del 95% raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità nel 2003 e ha raggiunto un picco vicino al 97%

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

tra il 2007 e il 2009. Tuttavia, nel periodo successivo, sia in Toscana che nel resto d'Italia, si è verificato un graduale calo di tutte le coperture vaccinali, inclusa quella contro la pertosse, che nel 2016 ha raggiunto il suo valore di minimo storico attestandosi al 94,4%. A partire dal 2017, grazie anche all'introduzione della legge n. 119/2017, che ha reso obbligatoria in Italia la somministrazione di dieci vaccini (tra cui quello contro la pertosse) per i bambini e i ragazzi fino ai 16 anni, la copertura vaccinale è nuovamente aumentata, portando il dato regionale al 96,9% nel 2018. Questo livello si è confermato nei due anni successivi, nel 2021 è diminuito di un punto percentuale mentre nel 2022 è stato registrato un nuovo aumento della copertura vaccinale a 24 mesi che ha raggiunto il 96,8%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022 Fonte: ARS su RT



1.3 Morbillo

Angela Bechini, Sara Boccacini, Cristina Salvati, Paolo Bonanni - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica. Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati segnalati in Toscana 2 casi di morbillo, corrispondenti ad un tasso di 0,05 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero dei casi è in linea con quello del 2021 quando era stata segnalata 1 infezione (valore di minimo storico osservato dall'inizio del periodo di sorveglianza nel 1994)
- Nel corso dell'ultimo decennio, l'andamento della malattia ha mostrato picchi epidemici, con una notevole variabilità, passando da meno di 10 casi all'anno (nel 2015 e nell'ultimo triennio 2020-2022), a 116 notifiche (nel 2019) e a un picco massimo di 377 casi (nel 2017), quando è stata registrata l'ultima grande epidemia di morbillo in Toscana e in Italia
- La malattia, generalmente responsabile di infezione in età prevalentemente pediatrica, negli ultimi anni ha evidenziato casi in età superiore, con conseguente maggior rischio di sviluppare complicanze. Nel 2022 l'età mediana dei casi è stata di 45 anni
- Le coperture vaccinali contro il morbillo, anche se in maniera fluttuante, hanno raggiunto negli ultimi anni l'obiettivo del 95% che dovrà essere mantenuto nel tempo per evitare che la malattia possa essere responsabile di nuove epidemie

Epidemiologia

Nel 2022, in Toscana, sono stati notificati 2 casi di morbillo, valore in linea con quello osservato negli ultimi anni. In particolare, nel 2021 è stato registrato il valore di minimo storico con 1 caso segnalato, dopo i 7 casi notificati nel 2020. Il morbillo è infatti una malattia altamente contagiosa, la cui trasmissione avviene principalmente attraverso le goccioline respiratorie diffuse nell'aria quando un individuo infetto tossisce o starnutisce. Pertanto, l'implementazione di misure non farmacologiche di prevenzione adottate per ridurre la diffusione di SARS-CoV-2, ha avuto un impatto significativo anche nella riduzione dei casi di morbillo.

Nel 2022 il tasso di notifica del morbillo in Toscana (0,05 casi ogni 100mila ab.) era inferiore a quello italiano ed europeo (0,25 e 0,27 infezioni ogni 100mila ab. rispettivamente).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI/Premal ed ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	2	0,05
Italia 2022	15	0,25
Europa EEA 2022	127	0,27

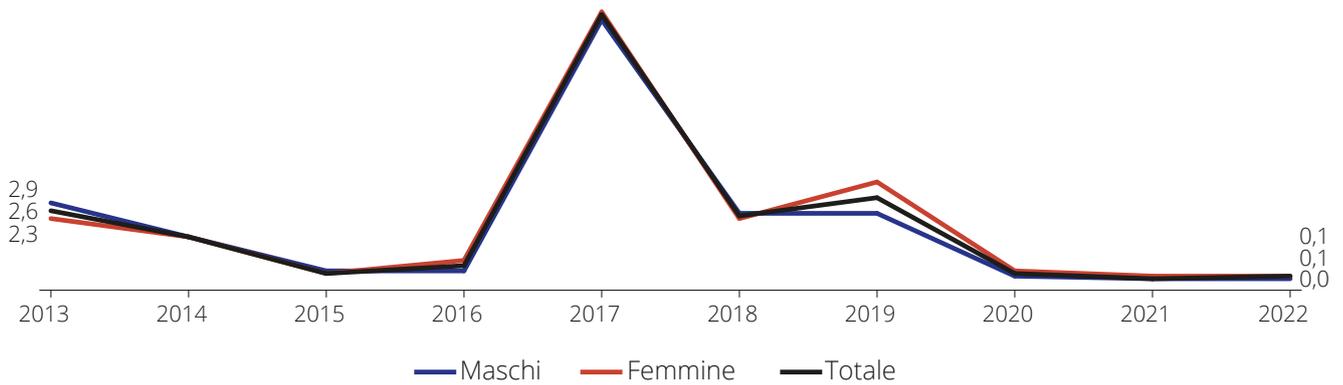
In Toscana, in seguito alle grandi epidemie registrate alla fine del secolo scorso con oltre 1.000 casi notificati ogni anno, si è passati nell'ultimo decennio a un numero di infezioni sempre inferiori alle 100 l'anno, ad eccezione dell'epidemia del 2017 (377 casi) e alle infezioni segnalate nel 2019 (116 casi).

Dopo le epidemie degli anni '90, il tasso grezzo dei casi si è notevolmente ridotto nell'ultimo decennio, con valori compresi tra 0,5 casi ogni 100mila ab. del 2016 e 10,1 casi ogni 100mila ab. del 2017. Negli ultimi tre anni i casi notificati sono stati inferiori alla decina con un tasso di notifica massimo di 0,2 casi ogni 100mila ab.

L'analisi delle notifiche per genere non ha rivelato differenze significative tra femmine e maschi. Solo nel 2019 si è osservata una leggerissima discrepanza, con una prevalenza di casi nel genere femminile (3,7 notifiche ogni 100mila ab. nelle femmine contro 2,5 notifiche per 100mila ab. nei maschi).

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

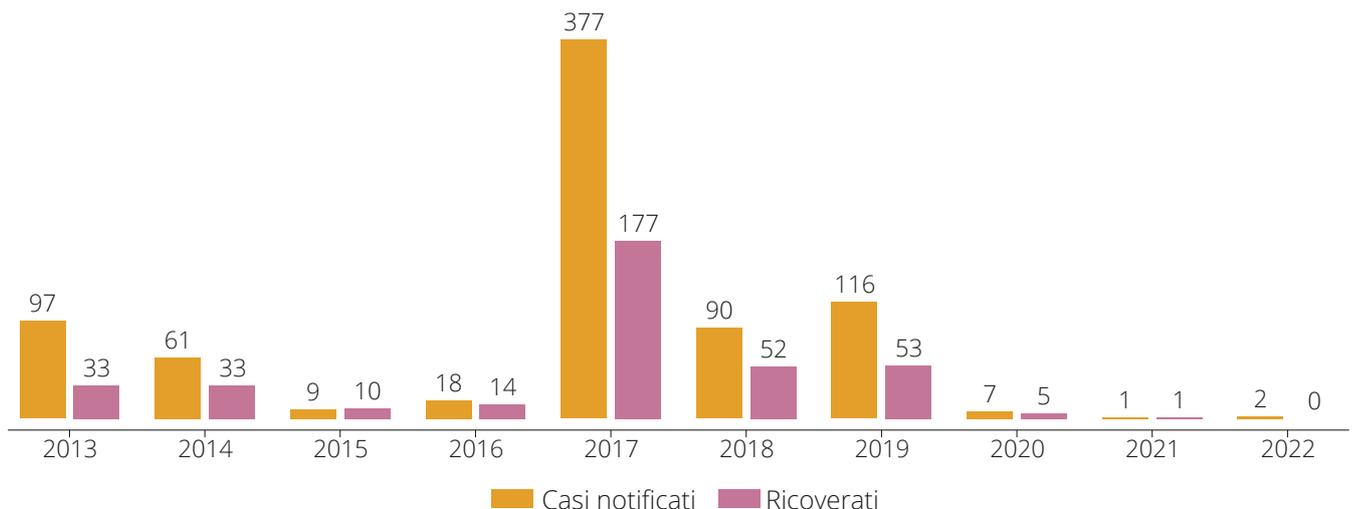


Nel periodo 2020-2022 sono stati notificati 7 casi di morbillo nella fascia 1-4 anni (2,3 notifiche ogni 100mila ab.), 57 casi nella fascia 15-34 anni (2,7 notifiche ogni 100mila ab.), 58 casi nella fascia 35-64 anni (1,2 notifiche ogni 100mila ab.) e, infine, 4 casi nei soggetti di età superiore. L'età mediana di notifica è passata da 22 anni nel 2013 a 30-34 anni nel periodo 2017-2019. Nel 2022 l'età mediana dei casi è stata 45 anni.

Confrontando i casi notificati con quelli ricoverati, negli anni precedenti la pandemia si osservava in media un rapporto di circa un ricovero ogni due casi notificati. A partire dal 2020 si rileva invece un maggior allineamento tra questi due gruppi, ed in particolare in questo anno a fronte di 7 casi notificati i ricoverati sono stati 5, con un rapporto di quasi 1 a 1. Nel 2021 si rileva un totale allineamento mentre nel 2022 non è stato segnalato alcun ricovero per la malattia.

Nella fase pre-pandemica dell'ultimo decennio il tasso di ricovero minimo è stato di 0,3 ricoveri ogni 100mila ab. nel 2015 mentre quello massimo di 4,7 ricoveri ogni 100mila ab. nel 2017. Nel triennio 2020-2022 il tasso di ricovero è stato uguale o inferiore a 0,1 casi ogni 100mila ab.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



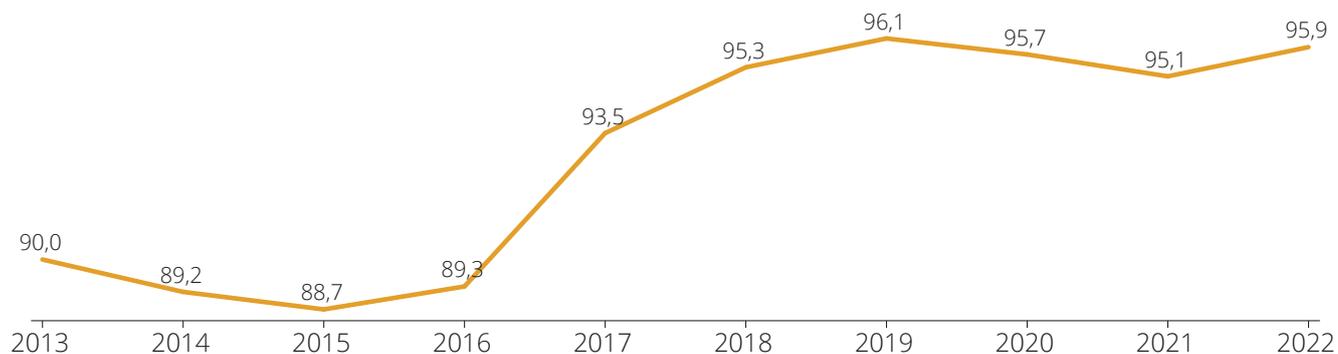
In Toscana, nel periodo compreso tra il 1994 e il 2019 sono stati registrati 3 decessi causati dal morbillo, avvenuti negli anni 1994, 1996 e 1997.

La vaccinazione anti-morbillo è somministrata in Italia come parte del vaccino trivalente contro il morbillo, la parotite e la rosolia, oppure del vaccino quadrivalente (MPRV) che include anche la componente anti-

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

varicella. La copertura vaccinale anti-morbillo a 24 mesi di età ha mostrato un trend in diminuzione nel corso dell'ultimo decennio, fino al 2015. Questa tendenza è stata invertita negli anni successivi, grazie all'implementazione della legge n. 119/2017, che ha reso obbligatoria in Italia la somministrazione di dieci vaccini, tra cui quello contro il morbillo, per i bambini e ragazzi fino a 16 anni di età. La copertura vaccinale è salita al di sopra del 95% nel 2018, raggiungendo il 96,1% nel 2019, per poi scendere leggermente al 95,1% nel 2021. Nel 2022 si è osservato un nuovo incremento della copertura vaccinale a 24 mesi che è arrivata al 95,9%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



1.4 Parotite

Angela Bechini, Sara Boccalini, Cristina Salvati, Paolo Bonanni - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica. Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 in Toscana sono stati notificati 18 casi di parotite, corrispondenti a un tasso grezzo di 0,5 infezioni ogni 100mila abitanti
- Il numero di casi è aumentato rispetto al 2021, quando ne erano stati notificati 3
- Durante l'ultimo decennio, la malattia ha avuto un andamento stabile fino al 2019, con un numero di casi segnalati compreso tra 30 e 40 all'anno. A partire dal 2020 si è verificata una progressiva diminuzione delle infezioni, culminata in un minimo storico nel 2021 con la notifica di 3 casi
- In passato, prima dell'introduzione dei programmi universali di vaccinazione, la malattia colpiva principalmente bambini di età compresa tra 5 e 10 anni. Negli ultimi anni si registra un aumento dei casi tra gli adolescenti e i giovani adulti, che rappresentano le categorie più a rischio di complicanze

Epidemiologia

Nel 2022 in Toscana sono stati notificati 18 casi di parotite, con un tasso di notifica di 0,5 infezioni ogni 100mila ab. Questi dati mostrano un aumento significativo delle notifiche rispetto ai 3 casi registrati nel 2021.

Confrontando i tassi di notifica del 2021, il dato toscano si discosta notevolmente da quello italiano ed europeo, risultando considerevolmente più basso.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su SIMI/Premal e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	18	0,5
Toscana 2021	3	0,1
Italia 2021	222	0,4
Europa EEA 2021	1.567	0,4

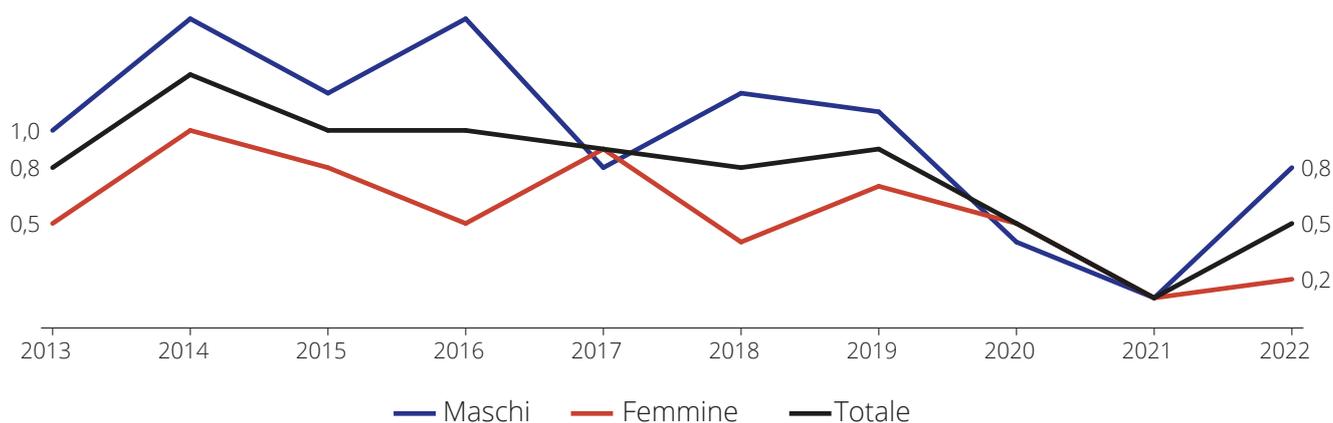
Negli anni '90 in Toscana si registravano annualmente oltre 3.000 casi di parotite. A partire dal 2001, il numero di notifiche è diminuito considerevolmente, stabilizzandosi nell'ultimo decennio su valori compresi tra 30 e 50 casi all'anno. Questa significativa riduzione delle notifiche è stata resa possibile grazie all'introduzione della vaccinazione universale nei primi anni '90 con il vaccino antimorbillo-parotite-rosolia (MPR). Nell'ultimo triennio i casi si sono ridotti a 18 nel 2020 e nel 2022, raggiungendo il minimo storico di tre casi nel 2021. Nel corso di tutto il periodo considerato, i casi notificati sono risultati sempre più frequenti nella popolazione maschile rispetto a quella femminile.

Il trend dei tassi grezzi di notifica ha mostrato una riduzione dei valori fino al 1998, seguita da un picco epidemico nel 2000. Dal 2001 si è verificata una nuova diminuzione delle notifiche con tassi che si sono stabilizzati nel tempo. In particolare, nell'ultimo decennio il tasso grezzo di notifica mostra un trend in diminuzione passando da 1,3 casi per 100mila ab. nel 2014 al valore minimo di 0,1 caso ogni 100mila ab. nel 2021.

Nel 2022 in Toscana sono stati notificati 18 casi di parotite (0,5 casi ogni 100mila ab.), di cui 2 tra i bambini di 1-4 anni (2,0 casi ogni 100mila ab.) e 13 tra i ragazzi di età compresa tra 5 e 14 anni (4,1 casi ogni 100mila ab.). Nel triennio 2020-2022, il tasso medio di notifica è risultato maggiore nella fascia di età 5-14 anni, con 2,10 infezioni ogni 100mila ab., seguita dalla fascia < 1 anno (1,5 casi ogni 100mila ab.) e 1-4 anni (1,3 casi ogni 100mila ab.). Ancora una volta, le notifiche sono più frequenti nei maschi.

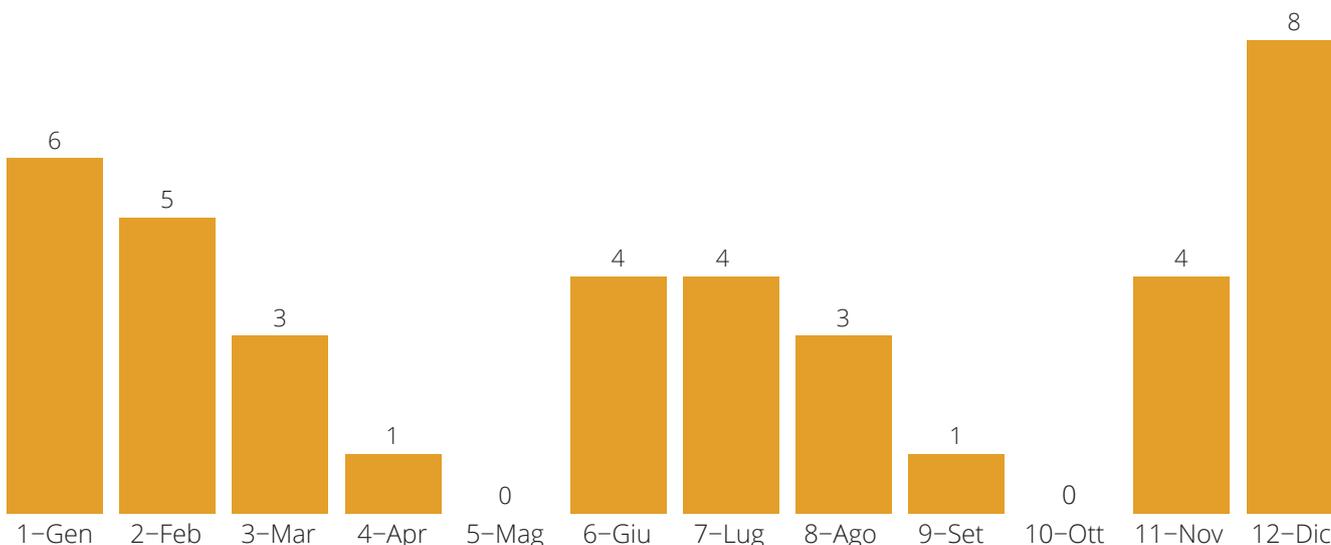
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



Nel periodo 2020-2022, il maggior numero di notifiche è stato registrato nei mesi di gennaio e dicembre, con 6 e 8 casi rispettivamente. Tuttavia, a differenza del tipico andamento stagionale della malattia, che solitamente raggiunge il picco massimo all'inizio della primavera, in questo triennio tale picco non è stato osservato. Invece, le infezioni sono rimaste stabili tra 3 e 4 casi da marzo a novembre, senza alcun caso registrato nei mesi di maggio e ottobre.

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



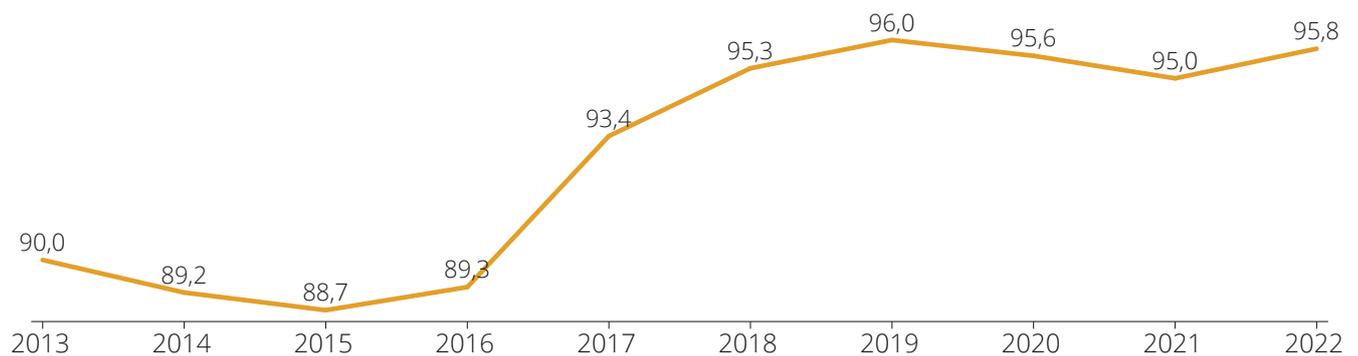
Nel 2022 sono state ricoverate per la malattia nelle strutture sanitarie toscane 31 persone, con un tasso di ospedalizzazione di 0,8 ricoverati ogni 100mila ab. Il tasso di ricovero ha mostrato un trend in aumento dal 2013 (0,3 ricoveri ogni 100mila ab.) al 2019 (1,1 ricovero ogni 100mila ab.). Nel 2020 i ricoverati per parotite sono scesi a 0,5 ogni 100mila ab., per poi attestarsi a 0,8 ricoveri ogni 100mila ab. nel 2021 e 2022. Nel 2017, 2019, 2021 e 2022 il numero dei ricoveri per parotite è superiore alle notifiche, indicando una potenziale sotto-notifica dei casi di segnalati. Nel 2022 a fronte di 18 casi notificati, i ricoverati in ospedale sono risultati 31, di cui quasi la metà nel territorio della AUSL Nord-ovest (13 casi) e 11 nella AUSL centro.

Nel periodo compreso tra il 1994 e il 2019, non sono stati registrati decessi associati a questa malattia in Toscana.

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

In Italia, la vaccinazione contro la parotite è offerta in combinazione con il vaccino contro il morbillo e la rosolia con il vaccino trivalente MPR o, in alternativa, con il vaccino quadrivalente morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV). La copertura vaccinale contro la parotite a 24 mesi di vita ha mostrato un trend in diminuzione nel corso dell'ultimo decennio raggiungendo il minimo nel 2015 (88,7%). Tuttavia, negli anni successivi, la copertura vaccinale è aumentata, prevalentemente per effetto della legge n. 119/2017 che ha reso obbligatoria in Italia la somministrazione di dieci vaccini, tra cui quello contro la parotite, ai bambini e ai ragazzi fino a 16 anni di età. Dal 2018 le coperture vaccinali superano la soglia del 95%, raggiungendo il 96% nel 2019. Dopo una leggera diminuzione al 95% nel 2021, nel 2022, si è osservato un nuovo aumento della copertura vaccinale che ha raggiunto il 95,8%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



1.5 Rosolia

Sara Boccalini, Angela Bechini, Cristina Salvati, Paolo Bonanni - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica. Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022, così come nel 2021, non sono stati notificati casi di rosolia in Toscana, mentre nel 2020 ne è stato notificato 1
- Negli ultimi dieci anni, l'incidenza della rosolia è rimasta stabile, con valori uguali o inferiori a 0,1 infezioni ogni 100mila ab.
- La rosolia è generalmente una malattia benigna, con rare complicanze e talvolta senza sintomi evidenti; tuttavia, se contratta durante la gravidanza, può causare gravi danni al feto e all'embrione
- Per le donne in età fertile che non sono state vaccinate, è consigliabile sottoporsi alla vaccinazione almeno un mese prima di pianificare una gravidanza

Epidemiologia

Nel 2022 in Toscana non sono stati segnalati casi di rosolia, così come è avvenuto nel 2021. L'ultimo caso di rosolia in Toscana è stato segnalato nel 2020. Considerato che la rosolia è una malattia che si trasmette principalmente per via respiratoria o attraverso il contatto diretto con le secrezioni nasofaringee, le misure adottate per contrastare la trasmissione di SARS-CoV-2 possono aver contribuito a ridurre ulteriormente la circolazione della rosolia, che in epoca pre-pandemica presentava già tassi di notifica molto bassi.

Nel 2022 l'incidenza dei casi notificati in Europa è stata di 0,46 infezioni ogni 100mila ab., mentre in Italia nello stesso anno si è attestata a 0,12 infezioni ogni 100mila ab.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal ed ECDC

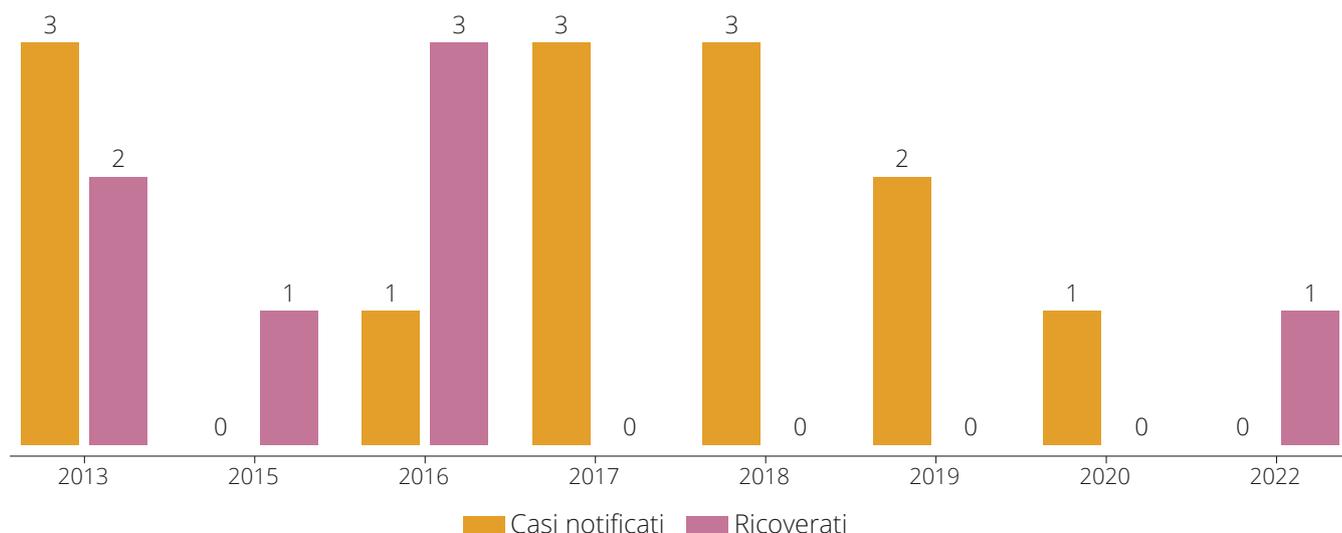
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	0	0
Italia 2022	7	0,12
Europa EEA 2022	170	0,46

In Toscana, durante gli anni '90, il numero di casi di rosolia era costantemente superiore a 1.000 notifiche ogni anno. Tuttavia, in seguito, si è verificata una graduale riduzione delle infezioni, con valori nell'ultimo decennio compresi tra 3 casi l'anno (0,1 infezioni ogni 100mila ab.) e nessuna notifica negli ultimi due anni.

Negli ultimi 10 anni, i ricoverati per rosolia sono stati segnalati solo in quattro anni (2013, 2015, 2016 e 2022). Nel 2015 e nel 2022, a fronte di nessuna notifica, risulta un ricoverato per la malattia. Nel 2016 sono stati segnalati una notifica e tre ospedalizzazioni, rivelando quindi una discrepanza tra i due sistemi di sorveglianza.

1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

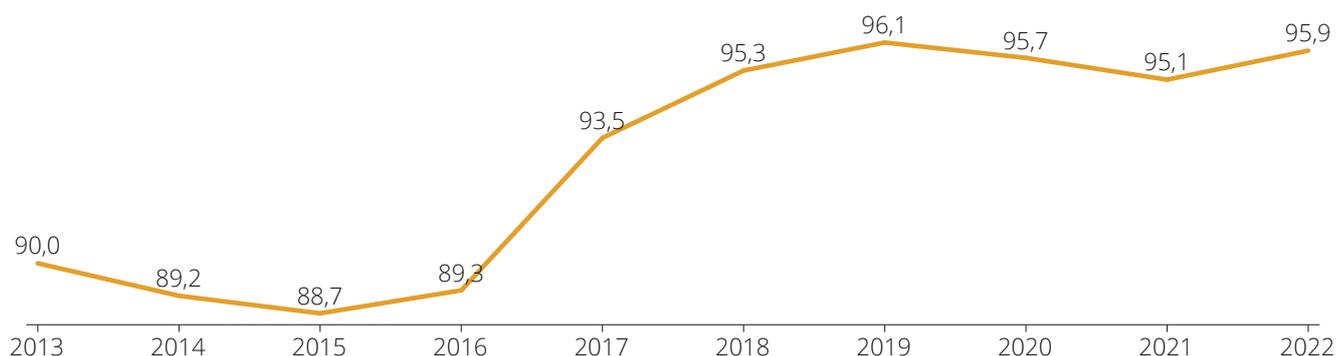
Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Nel periodo compreso tra il 1994 e il 2019, non sono stati registrati decessi dovuti alla rosolia in Toscana.

In Italia, la vaccinazione contro la rosolia viene generalmente somministrata con il vaccino trivalente contro il morbillo, la parotite e la rosolia, oppure con il vaccino quadrivalente (MPRV) che include anche la componente anti-varicella. La copertura vaccinale contro la rosolia a 24 mesi di età ha mostrato un trend decrescente nel corso dell'ultimo decennio fino al 2015, mentre successivamente ha fatto registrare un incremento. Questo aumento è in larga parte da attribuire all'implementazione della legge n. 119/2017 che in Italia ha reso obbligatoria la somministrazione di dieci vaccini ai bambini e ragazzi fino a 16 anni di età, tra cui quello contro la rosolia. La copertura vaccinale a 24 mesi di vita ha superato il 95% nel 2018, raggiungendo il 96,1% nel 2019, per poi subire una lieve diminuzione nel 2021 ed attestandosi nel 2022 al 95,9%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



1.6 Varicella

Sara Boccalini, Angela Bechini, Cristina Salvati, Paolo Bonanni - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica. Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- In Toscana nel 2022 sono stati segnalati 186 casi di varicella, con un tasso di 5,1 infezioni ogni 100mila abitanti
- Il numero dei casi è in sensibile aumento rispetto al 2021 quando erano stati 119, ma comunque ancora decisamente inferiore rispetto ai valori pre-pandemia
- Il quadro epidemiologico della malattia ha mostrato variazioni significative nel corso degli anni: dopo un notevole declino del numero di infezioni, passate da quasi 4.000 casi nel 2010 a 769 nel 2014, nel periodo 2015-2019 è stata osservata una certa stabilità (tra 750 e 900 casi all'anno) mentre negli ultimi tre anni una significativa diminuzione
- È importante sottolineare che la varicella rappresenta una minaccia particolarmente grave quando viene contratta dalle donne in gravidanza, poiché può comportare gravi conseguenze sia per il feto che per la madre. Inoltre, è altamente pericolosa per le persone immunodepresse e gli adulti

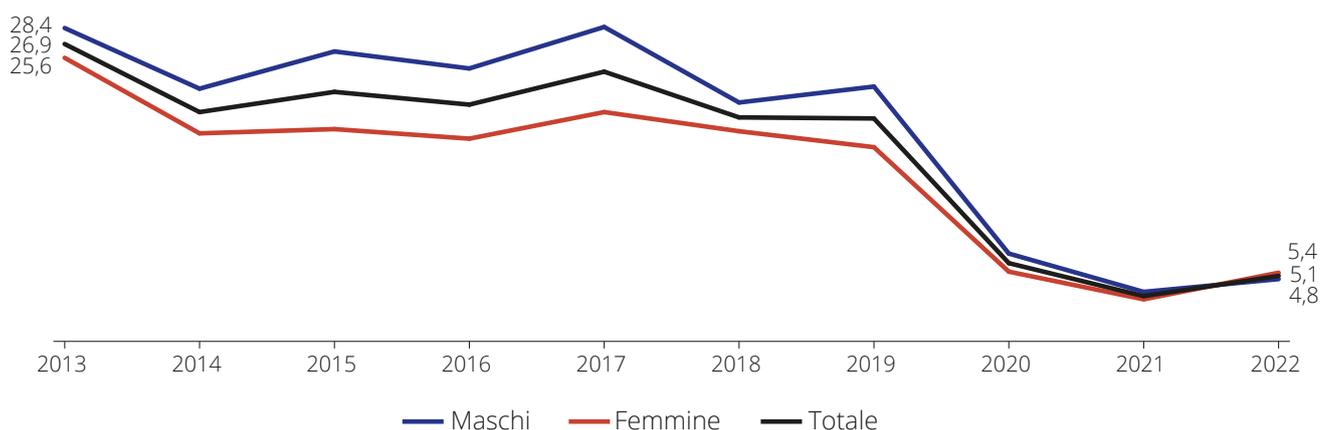
Epidemiologia

Nel 2022, sono stati segnalati in Toscana 186 casi di varicella, con un tasso di notifica pari a 5,1 infezioni ogni 100mila ab. Nel corso dell'ultimo decennio nella nostra regione si è verificata una notevole diminuzione sia dei casi di varicella che delle ospedalizzazioni, principalmente per merito dell'implementazione del programma di vaccinazione universale avviato nel 2008. Il numero di notifiche è infatti sceso da oltre 12.000 casi all'anno registrati negli anni '90 a meno di 1.000 casi nell'ultimo decennio. Nel periodo compreso tra il 2013 e il 2019, il numero di casi è stato in media pari a circa 830 all'anno. In contrasto, negli ultimi tre anni è plausibile ipotizzare che le misure adottate per limitare la trasmissione di SARS-CoV-2, come il distanziamento sociale, l'uso delle mascherine e il frequente lavaggio delle mani, abbiano contribuito in modo significativo alla riduzione dei casi di varicella, poiché anch'essa si trasmette principalmente per via aerea.

I tassi grezzi dei casi notificati di varicella risultano abbastanza stabili tra il 2014 e il 2019, con valori compresi tra il valore minimo di 19,9 casi ogni 100mila ab. del 2019 e il valore massimo di 24,3 casi ogni 100mila del 2017. Nel biennio 2020-2021 i tassi mostrano una netta riduzione, raggiungendo il minimo storico di 3,2 casi ogni 100mila ab. nel 2021 per poi aumentare nuovamente nel 2022 (5,1 casi ogni 100mila ab.).

Non sono disponibili dati recenti per l'Italia e l'Europa relativamente ai casi di questa malattia.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

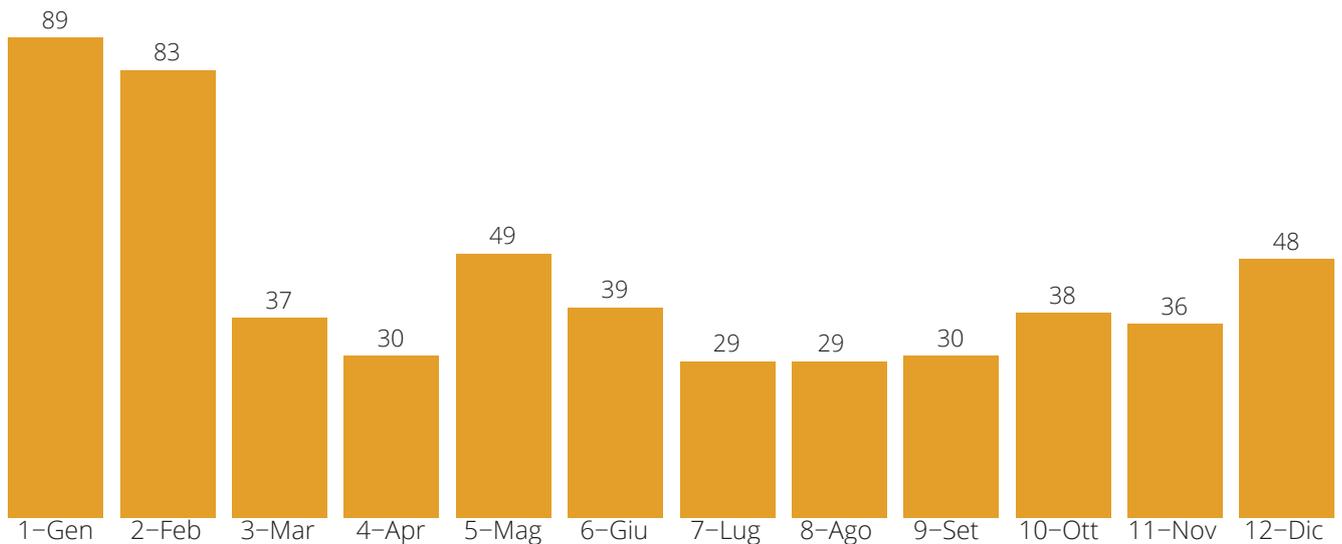


1. MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE VACCINAZIONE

Come osservato per gli anni precedenti, anche nel 2022 il tasso di notifica risulta più elevato tra i bambini di 1-4 anni, con un valore di 34,7 casi ogni 100mila ab. Le incidenze più elevate sono inoltre state registrate tra i bambini nel primo anno di vita e quelli di 5-14 anni (rispettivamente 13,2 e 18,2 casi ogni 100mila ab.). L'età mediana dei casi è aumentata nel tempo passando da 6 anni nel 2013 a 14 anni nel 2020 e nel 2022 (12 anni nel 2021).

Durante il periodo 2020-2022, il numero maggiore di notifiche è stato osservato nei mesi invernali e primaverili, con picchi registrati in gennaio e febbraio (rispettivamente 89 e 83 casi), riflettendo il consueto andamento stagionale della malattia.

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2020-2022.
Fonte: ARS su Premal

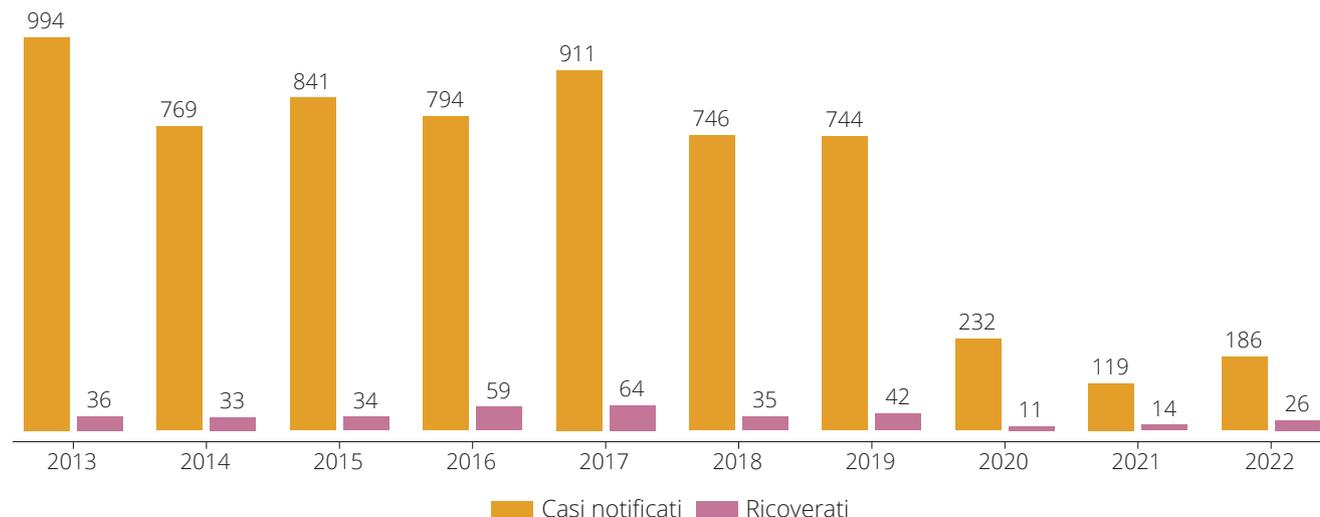


I tassi di ricovero per la varicella, in linea con quanto già osservato per le notifiche, mostrano una tendenza complessivamente in calo nel corso del tempo, ad eccezione dell'incremento registrato nel 2016 e 2017. Nel 2022, i pazienti ricoverati nelle strutture ospedaliere della Toscana sono stati 26 (tasso di 0,7 ospedalizzazioni ogni 100mila ab.). Questo dato caratterizza un lieve incremento rispetto all'anno precedente, quando i ricoverati erano stati 14, ma evidenzia una netta diminuzione rispetto al periodo pre-pandemia quando le ospedalizzazioni registrate erano comprese tra 33 nel 2014 (tasso di ricovero pari a 0,9 casi ogni 100mila ab.) e 64 nel 2017 (tasso di ricovero pari a 1,7 casi ogni 100mila ab.). Nel 2022 la maggior parte dei ricoveri è avvenuta nelle AUSL Centro e Nord-ovest, con 9 e 10 pazienti rispettivamente ospedalizzati.

Dal 2013 al 2020 in media il 5% dei casi notificati è stato ricoverato. Nel 2021, a fronte di 119 infezioni segnalate, i ricoverati sono stati 14 (11,8%), mentre nel 2022 le notifiche sono state 186 con 26 ricoverati (14,0%).

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

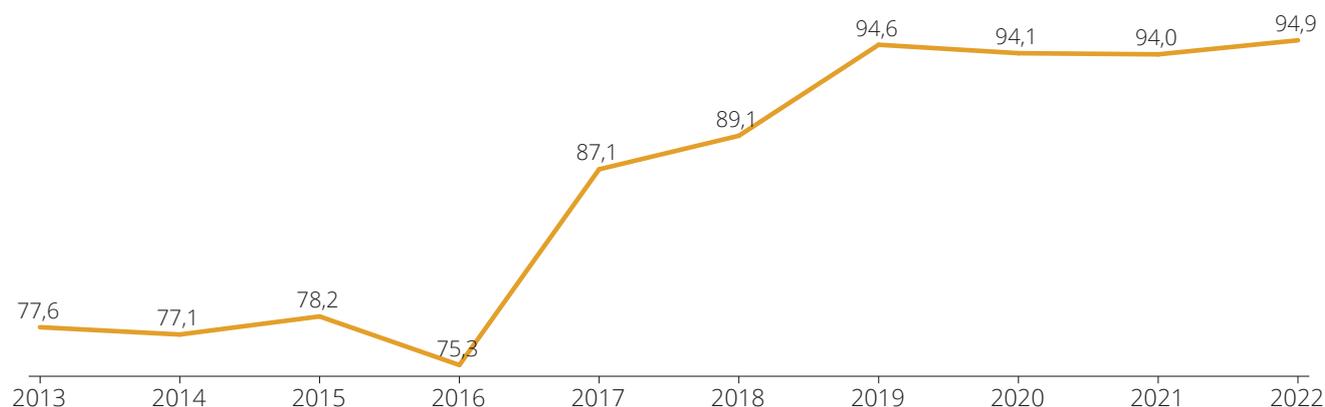
Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Nel periodo compreso tra il 1994 e il 2019, in Toscana sono stati registrati 13 decessi per varicella, l'ultimo dei quali è avvenuto nel 2019 (maschio in età anziana).

Attualmente, in Italia, la vaccinazione contro la varicella è offerta in combinazione con quelle contro il morbillo, la rosolia e la parotite, utilizzando il vaccino quadrivalente morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV). La copertura vaccinale contro la varicella a 24 mesi di età ha mostrato un trend in calo dal 2013 al 2016 con valori inferiori all'80% (nel 2012 si attestava all'84%). Successivamente, la copertura vaccinale è aumentata, principalmente per merito dell'introduzione della legge n. 119/2017 che in Italia ha reso obbligatoria la somministrazione di dieci vaccini, tra cui quello contro la varicella, ai bambini e ragazzi fino a 16 anni. Nel 2019, la copertura vaccinale è risultata prossima al valore soglia del 95% raccomandato dall'OMS, nel 2021 è lievemente diminuita, attestandosi al 94%, mentre nel 2022 è nuovamente aumentata raggiungendo il 94,9%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

2.1 COVID-19

Francesco Profili - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati 1.275.796 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso di 34.827 ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è maggiore di quello del 2021, a causa della diffusione della variante Omicron (molto più contagiosa delle precedenti varianti) e dell'ampliamento delle modalità di testing (possibilità di utilizzo tamponi antigenici)
- Il rischio di contagio è trasversale nella popolazione, mentre il gruppo a maggior rischio di complicazioni severe o decesso è rappresentato dagli anziani e, tra i due generi, dagli uomini
- La vaccinazione ha coperto la quasi totalità dei residenti con il ciclo completo. La campagna di vaccinazione ha cominciato a rallentare durante l'esecuzione della seconda dose di richiamo (4^a dose), plausibilmente per l'abbassamento della percezione di rischio nella popolazione
- I decessi nel 2022 sono stati 3.500. A fine 2022 i decessi totali in regione hanno raggiunto quota 11.300 dall'inizio della pandemia

Descrizione della malattia

La sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è un virus a RNA a singolo filamento, appartenente al genere dei betacoronavirus e viene trasmesso tramite *droplets* di pazienti infetti. Il SARS-CoV-2 infetta le cellule che esprimono i recettori di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e la serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2), che sono espressi sulla mucosa respiratoria, nel tratto gastrointestinale, ma anche nel cuore e nel rene. Il SARS-CoV-2 utilizza una glicoproteina Spike (proteina S) per legarsi al recettore ACE2. Dopo il legame, la serina proteasi TGRBSS2 fornisce al virus l'ingresso nella cellula ospite, dove il virus si replica. La sindrome clinica causata dal virus è la COVID-19 (abbreviazione di *CO*rona*V*irus *D*isease-2019).

Come tutti i virus, in particolare quelli a RNA, anche il SARS-CoV-2 evolve costantemente attraverso mutazioni del genoma. Tali mutazioni sono state osservate in tutto il mondo fin dall'inizio della pandemia. Mentre alcune di queste mutazioni non hanno avuto un impatto significativo, alcune hanno portato a differenti varianti di preoccupazione (VOC), con una loro diffusione a ondate. Le VOC presentano differenti gradi di trasmissibilità, una maggiore patogenicità con forme più severe di malattia o la possibilità di evadere l'immunità precedentemente acquisita attraverso l'infezione naturale o la vaccinazione (WHO, 2022).

Attualmente, i test diagnostici che rilevano l'infezione da SARS-CoV-2 sono di due tipi: molecolari e antigenici (FDA, 2023). L'*imaging* non è indicata di routine come test di screening per la COVID-19 in individui asintomatici o per pazienti con una forma lieve di malattia, purché non siano a rischio di progressione della malattia. Sebbene meno sensibile della TC del torace, la radiografia del torace è, in genere, la modalità di *imaging* di prima linea utilizzata per i pazienti con COVID-19 (Jeong et al., 2023).

Per quanto riguarda la risposta immunitaria, gli anticorpi IgG indotti da altri comuni coronavirus, quali SARS-CoV e MERS, non riconoscono questo nuovo virus, di conseguenza non è stato trovato alcun anticorpo IgG specifico contro la glicoproteina nelle prime fasi dell'infezione, cioè prima di una risposta adattativa. È stato dimostrato che i soggetti con infezione da SARS-CoV-2 risultavano positivi alle IgG con picco dopo 20-22 giorni dalla comparsa dei sintomi, mentre i titoli anticorpali di IgG e IgM specifici per il SARS-CoV-2 venivano rilevati dopo le prime 3 settimane dalla comparsa dei sintomi (Long et al., 2020). Un

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

recente studio ha evidenziato che le forme severe di COVID-19 sono caratterizzate da un'espansione clonale dei linfociti T CD8+ e da un aumento del rapporto tra cellule T CD8+ effettrici e cellule T della memoria, mentre una forma lieve di malattia è caratterizzata dalla presenza di cellule T helper follicolari circolanti. Ciò evidenzia che la risposta immunitaria contribuisce alla patogenesi della COVID-19 (Stephenson, 2023). A seguito dell'infezione da SARS-CoV-2 alcuni individui infetti possono rimanere asintomatici o presentare solo lievi sintomi delle vie respiratorie superiori, altri sviluppano polmonite e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) che richiedono il ricorso all'intubazione in terapia intensiva e presentano complicazioni dall'esito infausto. Il primo stadio della COVID-19 è caratterizzato da infezione delle vie respiratorie superiori (con sintomi quali tosse, mal di gola), accompagnata da febbre, affaticamento muscolare e dolore, mentre nausea o vomito e diarrea sono infrequenti nello stadio iniziale della malattia. La seconda fase è caratterizzata dall'insorgenza di dispnea e polmonite. Il terzo stadio è caratterizzato da un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio che determina conseguenze locali e sistemiche causando, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi fino alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) grave e in alcuni casi alla coagulazione intravascolare disseminata (CID). Il quarto stadio è caratterizzato da exitus o guarigione. La mortalità è associata all'età avanzata, alla presenza di comorbidità (ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche e tumori), maggiore gravità di malattia, peggioramento dell'insufficienza respiratoria, elevati livelli di D-Dimero e proteina C reattiva, bassa conta linfocitaria e infezioni. In base alle caratteristiche patologiche e alle diverse fasi cliniche della COVID-19, in particolare nei pazienti con COVID-19 da moderato a grave, le classi di farmaci utilizzate sono agenti antivirali, anticorpi monoclonali, inibitori dell'infiammazione/farmaci antireumatici, eparine a basso peso molecolare (Stasi et al., 2020).

Epidemiologia

Nel 2022 l'epidemia da SARS-CoV-2 ha raggiunto livelli di contagio notevolmente superiori ai due anni precedenti. La causa principale è sicuramente la diffusione della variante Omicron, molto più contagiosa rispetto alle varianti precedenti (alpha e delta), ma fortunatamente meno capace di produrre quadri clinici severi. Contestualmente va però segnalata la modifica introdotta all'iter diagnostico, che ha aperto alla diagnosi tramite tampone nasofaringeo antigenico, mentre fino a dicembre 2021 la diagnosi era possibile solamente con tampone molecolare. Il tampone antigenico ha tempi di analisi decisamente più brevi (circa 15 minuti rispetto alle 2-3 ore del tampone molecolare) e non richiede l'invio del campione in laboratorio, in quanto può essere effettuato presso una qualsiasi farmacia che restituisce il risultato in 15 minuti. Una parte (purtroppo non quantificabile) del forte aumento osservato tra dicembre 2021 e gennaio 2022 è quindi sicuramente dovuta all'emersione di una quota di contagi che fino a quel momento tendevano a rimanere sommersi per le difficoltà del sistema diagnostico.

In totale, in Toscana nel 2022 sono stati notificati poco meno di 1 milione e 300mila casi, corrispondenti ad un tasso di 34.827 per 100mila abitanti, a fronte di una media italiana di 32.836 per 100mila. Per valutare l'entità di quanto avvenuto nel 2022 si tenga presente che a fine 2021 i contagi rilevati in Toscana erano fermi a poco meno di 382mila. In un solo anno, quindi, sono stati notificati più del triplo dei casi notificati nei 2 anni precedenti.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia. Fonte: ARS su ISS sorveglianza integrata COVID-19

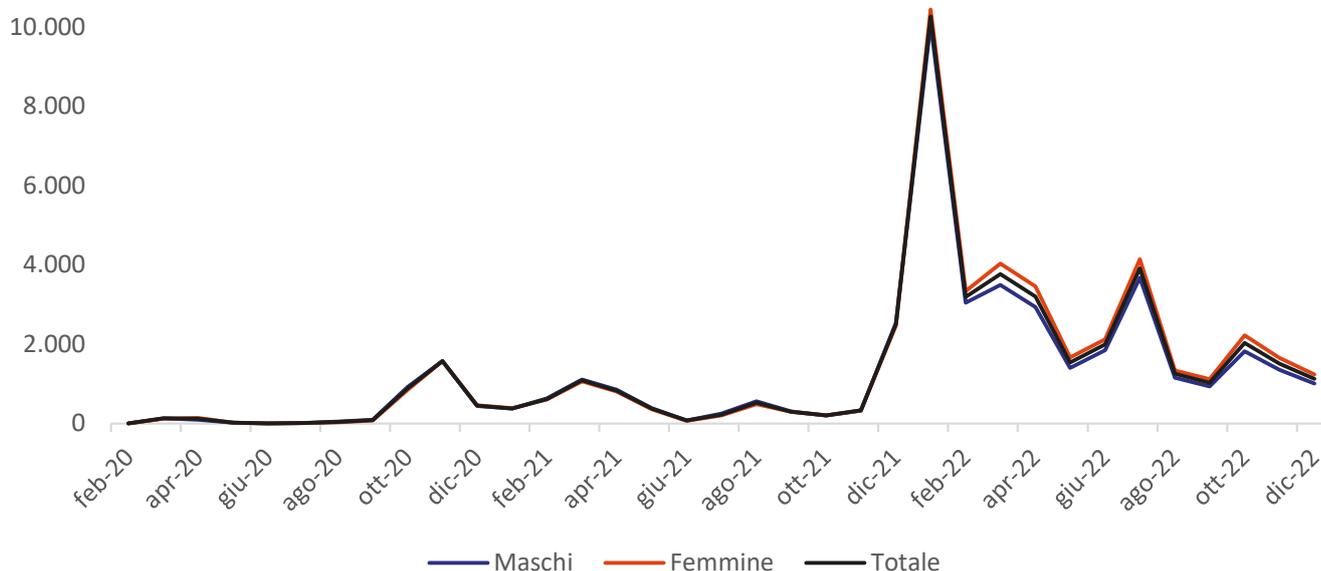
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	1.275.796	34.827
Italia 2022	19.383.105	32.836

Analizzando il trend mensile dei casi notificati si nota facilmente come l'ondata di gennaio-febbraio 2022 sia decisamente fuori scala rispetto tutto il periodo precedente. Durante l'anno si sono susseguite poi altre

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

2-3 ondate di minore intensità come numero di contagi. I trend dei due generi seguono un andamento analogo, con i tassi della popolazione femminile che si mantengono costantemente superiori a quella della popolazione maschile. In totale nel 2022 si è contagiato il 36,7% delle donne e il 32,8% degli uomini.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per mese, genere e totale. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su ISS sorveglianza integrata COVID-19



L'età, fin dai primi mesi di pandemia, si è rivelata essere un fattore determinante per il rischio di evoluzione severa e letale della malattia. In termini di rischio di contagio vediamo invece come non vi sia un chiaro trend crescente all'aumentare dell'età, anzi il tasso di notifica diminuisce una volta superati i 65 anni. È evidente che il rischio di contagio dipende più da determinanti sociali (probabilità di partecipazione ad eventi in presenza, più affollati, frequentazione locali pubblici e luoghi di lavoro), piuttosto che da una condizione di fragilità di salute. Anzi, è possibile che dopo due anni di pandemia gli anziani fossero ormai consapevoli della loro condizione di maggiore vulnerabilità al virus e siano stati perciò più attenti ad evitare potenziali luoghi a rischio di contagio.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2022. Fonte: ARS su ISS sorveglianza integrata COVID-19

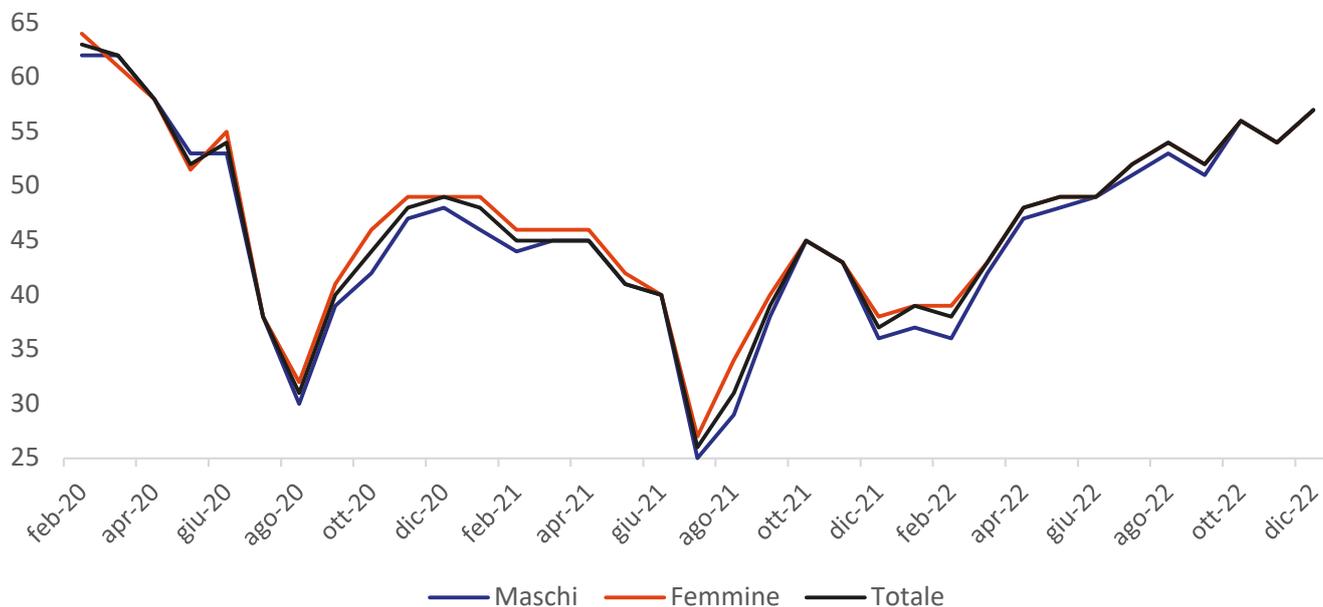
Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	3.905	3.548	7.453	33.739	32.022	32.899
1-4	18.662	17.548	36.210	37.164	36.717	36.946
5-14	69.236	65.771	135.007	42.841	43.243	43.036
15-34	118.613	135.974	254.587	33.210	40.819	36.882
35-64	254.874	325.070	579.944	32.725	40.407	36.628
65-79	80.548	94.761	175.309	27.553	28.185	27.891
80+	36.344	50.942	87.286	29.058	25.268	26.719
Totale	582.182	693.614	1.275.796	32.766	36.769	34.827

L'età mediana dei contagiati ha seguito comunque un andamento altalenante nelle diverse fasi dell'epidemia, condizionato anche dalla stessa capacità diagnostica del sistema regionale. Nelle prime fasi, contraddistinte da pochi tamponi disponibili e dal fattore sorpresa del nuovo virus, l'età mediana era molto alta, perché i pochi tamponi erano destinati ai casi più gravi (mediamente più anziani). Con l'aumento e la stabilizzazione del numero di tamponi eseguiti l'età mediana è progressivamente diminuita, andandosi plausibilmente ad avvicinare a quella dei contagi reali nella popolazione. Negli

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

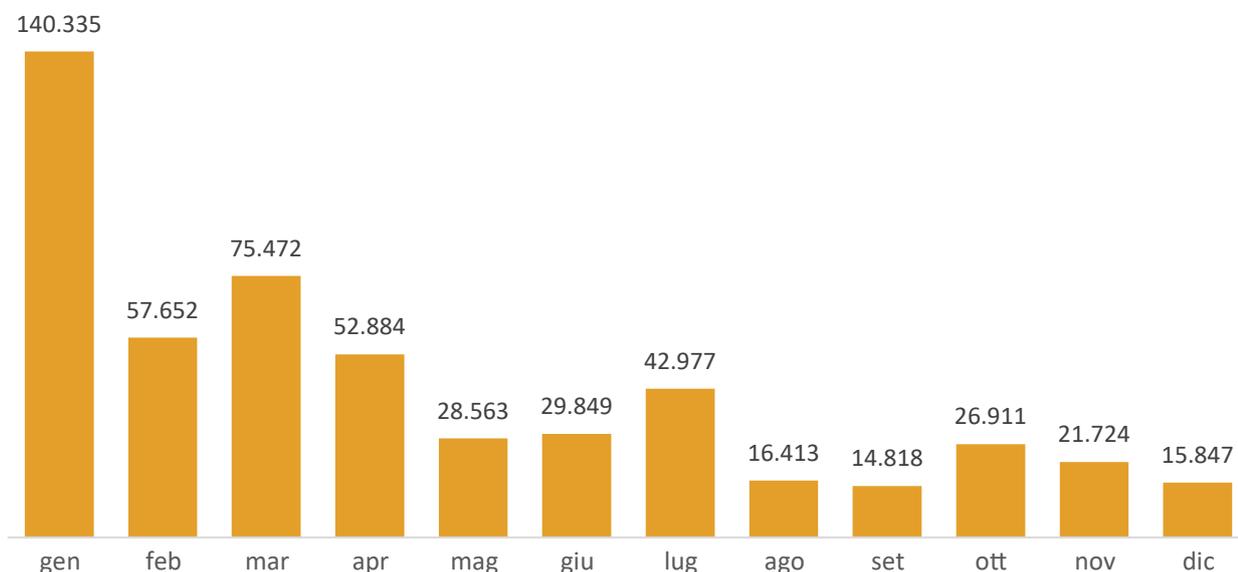
ultimi mesi del 2022 l'età mediana è tornata ad aumentare, mantenendosi comunque sui 55 anni. Le differenze di genere non sono così marcate e sono in linea con le differenze nella popolazione generale (le donne mediamente più anziane degli uomini). Dal grafico emerge chiaramente il crollo dell'età mediana durante i mesi estivi, quando i contagi tendono a diminuire molto e si limitano plausibilmente a contesti di maggiore socialità e/o vacanza, frequentati prevalentemente dalla popolazione più giovane.

Età mediana di casi notificati di malattia per mese, genere e totale. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su ISS sorveglianza integrata COVID-19



Limitandoci alla popolazione contagiata che ha dichiarato di aver avuto sintomi, anche lievi, il totale complessivo dei casi nel 2022 si ferma a 523mila (41% del totale dei casi notificati). Tendiamo a ipotizzare che questo dato sia però una sottostima, in quanto, specialmente nelle fasi di maggiore intensità dell'epidemia, il sistema di tracciamento dei Dipartimenti di prevenzione delle AUSL non è riuscito a raccogliere l'informazione per tutte le persone con un tampone positivo. L'andamento dei casi sintomatici comunque conferma il trend osservato per i casi totali, con la forte ondata di gennaio, seguita da altre 3 ondate di minore intensità a distanza di circa 3 mesi l'una dall'altra.

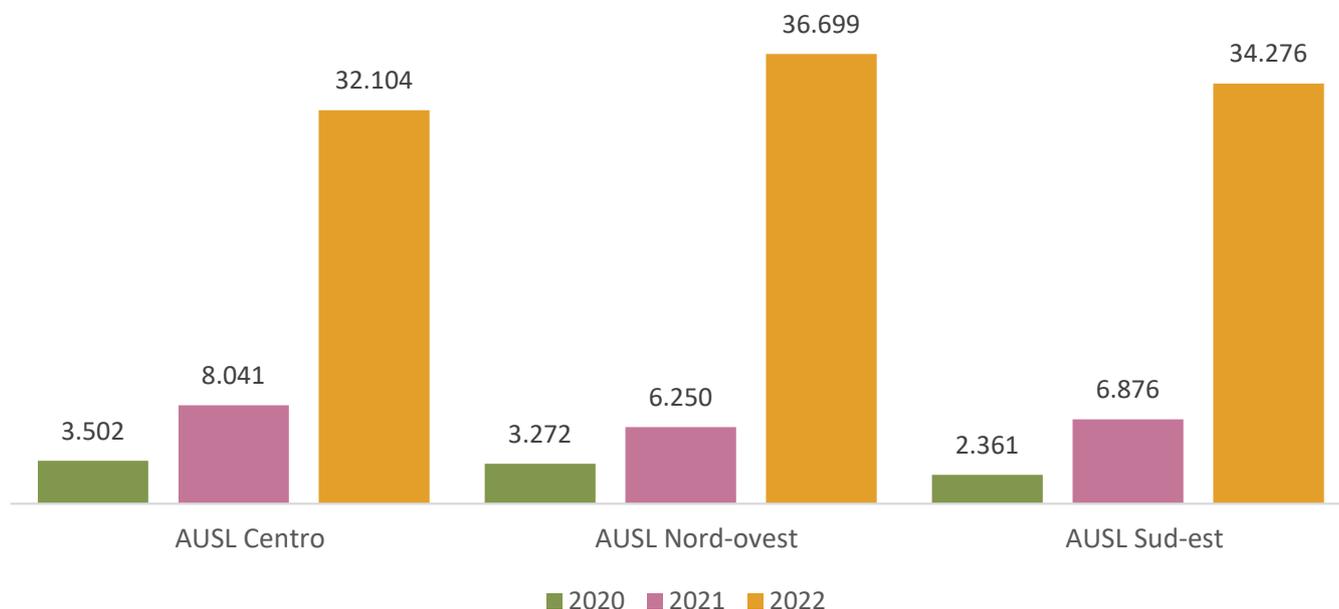
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anno 2022. Fonte: ARS su ISS sorveglianza integrata COVID-19



2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

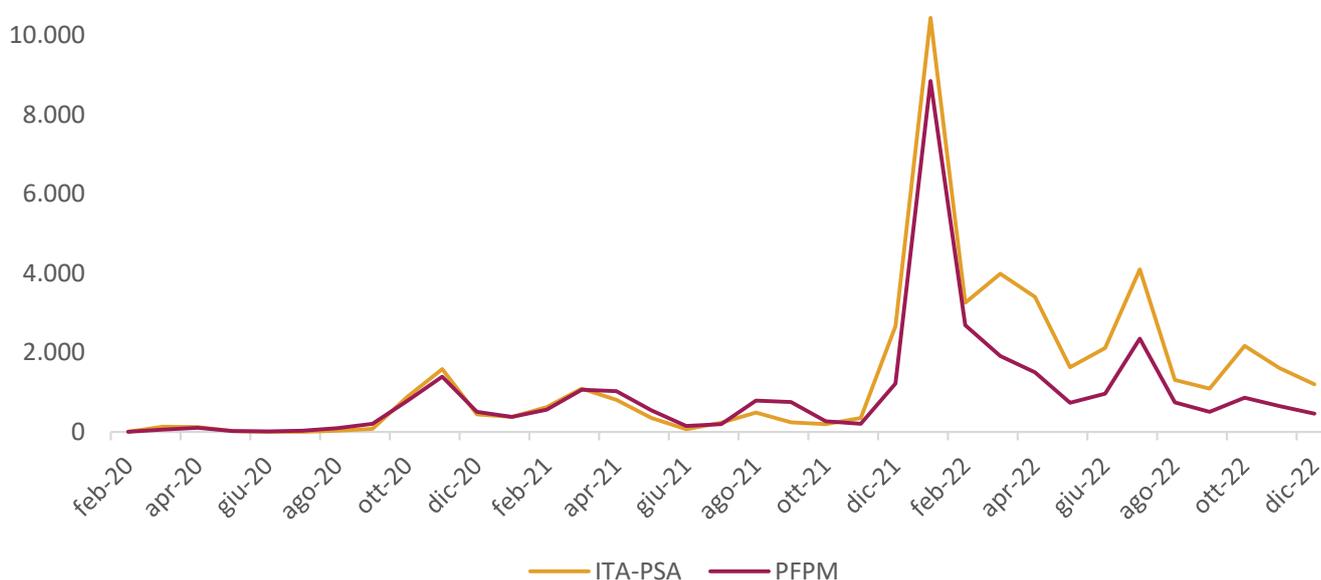
Tra le tre AUSL toscane la più colpita complessivamente (dall'inizio dell'epidemia a fine 2022) è la Toscana Nord-ovest, con 46.221 casi notificati ogni 100mila abitanti, seguita dalla Toscana Centro con 43.648 casi per 100mila e dalla Toscana Sud-est con 43.513 per 100mila abitanti. In tutte le AUSL il confronto dei 3 anni riflette quanto detto in precedenza a livello regionale, con il 2022 che ha visto diffondersi il virus in maniera molto più decisa.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per AUSL di residenza e anno. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su ISS sorveglianza integrata COVID-19



Confrontando invece il livello di contagio tra la popolazione italiana autoctona o proveniente da Paesi a sviluppo avanzato (PSA) e la popolazione proveniente da Paesi a forte pressione migratoria (PFPM) vediamo come il rischio, abbastanza simile fino al 2021, nel 2022 tenda ad essere maggiore tra i primi, rispetto agli altri. La facilità di accesso alla diagnosi può essere un fattore che in parte spiega queste differenze, essendo la popolazione immigrata notoriamente più condizionata da barriere culturali e/o economiche nell'accesso ai servizi sanitari e socio-sanitari.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per mese e cittadinanza (Italiana e Paesi a sviluppo avanzato - PSA - contro Paesi a forte pressione migratoria - PFPM). Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su ISS sorveglianza integrata COVID -19



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

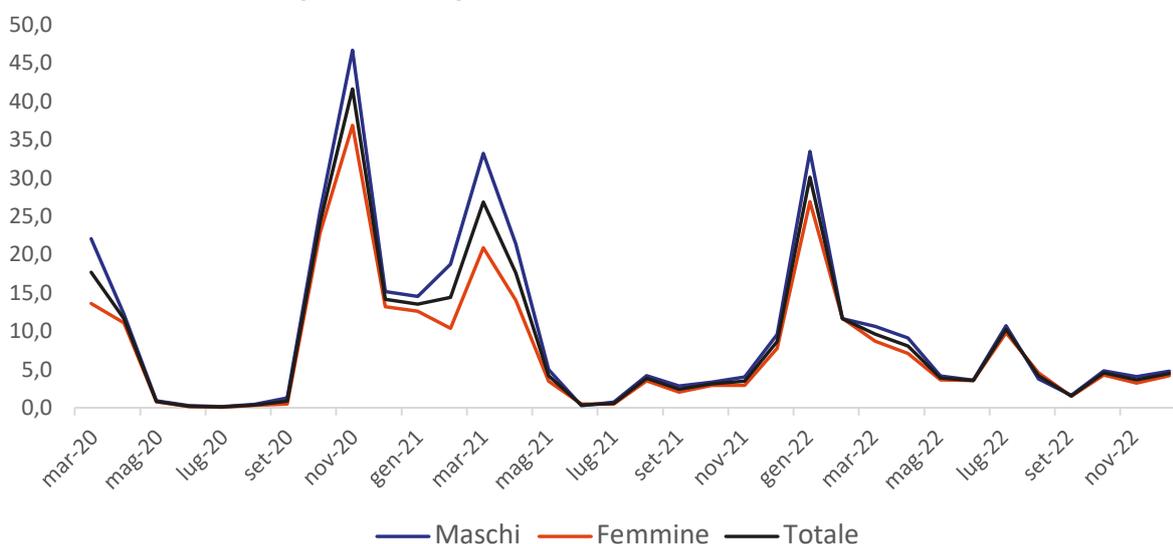
A fine 2022 i ricoveri complessivi per COVID-19 in Toscana dall'inizio della pandemia hanno oltrepassato quota 62mila, di cui 5.800 in Terapia intensiva (pari al 9,3% del totale). Nel solo 2022 i ricoveri sono stati circa 24mila, di cui 1.417 in Terapia intensiva (pari al 5,9% del totale). La percentuale di ricorso alla terapia intensiva quindi è decisamente scesa rispetto ai primi due anni di pandemia, quando il quadro clinico delle persone che arrivavano in ospedale era mediamente più severo. L'andamento dei ricoveri segue ovviamente quello dell'epidemia generale.

Tassi grezzi ogni 100mila ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno (accesso ospedale e terapia intensiva). Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Grazie alla minore letalità della variante Omicron e all'efficacia della campagna di vaccinazione anti-COVID-19, il forte aumento dei contagi osservati nel 2022 non si è tradotto in un altrettanto forte aumento della mortalità. Vediamo anzi come i picchi di decessi non abbiano più raggiunto i valori osservati nel 2020 e nel 2021. In totale a fine 2022 i deceduti per COVID-19 nella nostra regione (da fonte ISS) dall'inizio della pandemia erano 11.300 circa, di cui 3.500 sono quelli avvenuti nel 2022. La mortalità è superiore tra gli uomini, rispetto alle donne (dato cumulato a fine 2022: 345 decessi ogni 100mila uomini e 270 decessi ogni 100mila donne). Il gap di salute tra uomini e donne si conferma comunque anche osservando il solo 2022: 102 decessi ogni 100mila uomini e 89 ogni 100mila donne.

Tassi grezzi di decessi per COVID-19 ogni 100mila ab. per mese, genere e totale. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su ISS sorveglianza integrata COVID-19



2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Come detto, oltre alla variante Omicron, la campagna di vaccinazione ha senz'altro giocato un ruolo determinante nel diminuire la severità delle conseguenze del contagio. Numerose analisi realizzate dall'Istituto superiore di sanità hanno evidenziato i minori rischi per la popolazione vaccinata. In Toscana la copertura nella popolazione ha raggiunto valori tra i più alti in Italia, in special modo nella popolazione anziana, target prioritario della campagna. A fine 2022 i vaccinati con ciclo completo rappresentavano il 90% della popolazione d'età maggiore o uguale a 5 anni (al di sotto di tale soglia il vaccino non era somministrabile) e il 73,2% era la copertura delle persone che avevano effettuato anche la prima dose di richiamo. Più bassi invece i livelli di copertura con la seconda dose di richiamo, fermi al 13,1% della popolazione, che non hanno superato il 60% nemmeno nella popolazione più anziana. Evidentemente nella popolazione, complice l'andamento dell'epidemia e del quadro clinico medio, la percezione del rischio è andata progressivamente diminuendo e questo si è riflesso sulla propensione a vaccinarsi.

Percentuale di copertura della popolazione residente con la vaccinazione anti-COVID-19. Toscana, 31 dicembre 2022. Fonte: Monitoraggio della Protezione Civile

Età	Ciclo completo	3° dose	4° dose
5-11	38,5	0,0	0,0
12-19	87,8	48,4	0,1
20-29	95,7	69,0	0,4
30-39	91,6	66,6	0,6
40-49	88,6	68,0	0,7
50-59	93,5	81,5	1,5
60-69	94,8	91,7	23,4
70-79	95,4	93,6	39,5
80-89	99,9	96,9	54,8
90+	100,0	93,3	57,2
Totale	90,0	73,2	13,1

Riferimenti bibliografici

- FDA, 2023. COVID-19 Test Basics. Available at: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/covid-19-test-basics>
- Jeong YJ, Wi YM, Park H, Lee JE, Kim SH, Lee KS. Current and Emerging Knowledge in COVID-19. *Radiology*. 2023 Feb;306(2):e222462. doi: 10.1148/radiol.222462. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36625747; PMCID: PMC9846833.
- Stephenson E, Reynolds G, Botting RA, et al. Single-cell multi-omics analysis of the immune re-sponse in COVID-19. *Nat Med*. 2021 May;27(5):904-916. doi: 10.1038/s41591-021-01329-2. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33879890; PMCID: PMC8121667.
- WHO, 2022. Interim statement on decision-making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. Available at: <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines>
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):845-848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32350462.
- Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020 Dec 15;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33053381; PMCID: PMC7548059.

2.2 Influenza stagionale

Sara Boccacini, Angela Bechini, Cristina Salvati, Paolo Bonanni - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica. Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Durante la stagione influenzale 2022/2023 sono stati stimati in Toscana circa 964.000 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso grezzo di 26,3 infezioni ogni 100 abitanti
- Le misure adottate per limitare la trasmissione del virus SARS-CoV-2, come il distanziamento sociale, l'uso delle mascherine e il frequente lavaggio delle mani, hanno notevolmente contribuito a mantenere bassa l'incidenza dell'influenza durante le stagioni 2020-2021 e 2021-2022, sia in Toscana che in Italia. Tuttavia, nell'ultima stagione 2022-2023 è stato osservato un incremento della sua circolazione
- La copertura vaccinale negli anziani di età pari o superiore ai 65 anni si attesta attorno al 60%, risultando ancora al di sotto degli obiettivi raccomandati sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale e dalla Circolare ministeriale per il controllo e la prevenzione dell'influenza

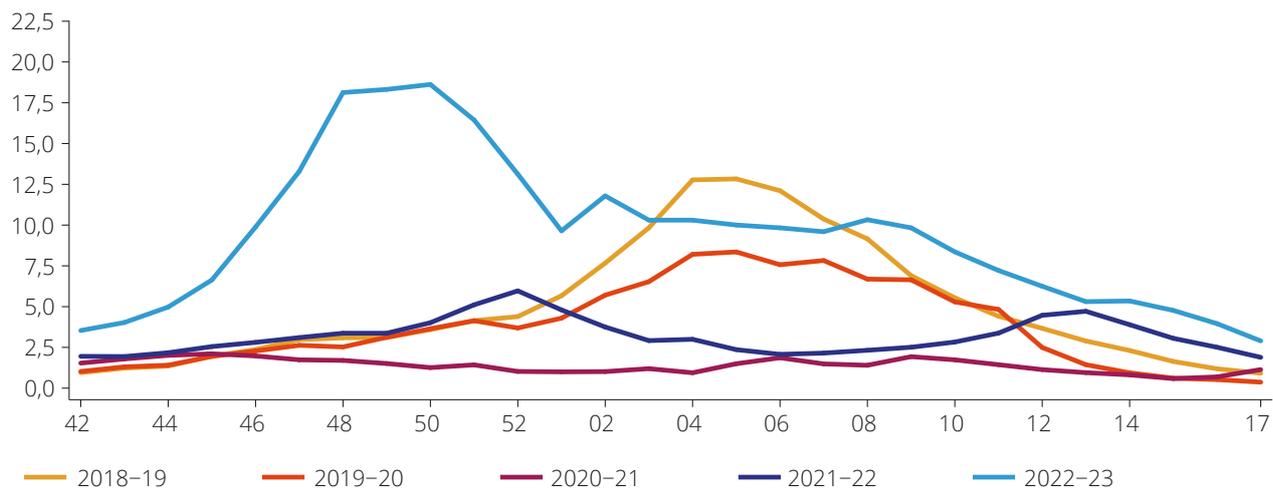
Epidemiologia

Nella stagione 2022-2023 è stato riportato un incremento dei casi di influenza, dopo che nelle stagioni precedenti, grazie all'adozione di misure restrittive per contrastare la diffusione di SARS-CoV-2, come il *lockdown* e l'uso di mascherine facciali, il lavaggio delle mani e il distanziamento fisico, si era verificata una bassa o addirittura assente attività influenzale. Il progressivo allentamento delle misure restrittive anti-COVID-19 ha permesso infatti ai virus influenzali di tornare a circolare a partire dall'autunno del 2021. Nonostante ciò, l'epidemia influenzale è rimasta di bassa intensità, grazie ai comportamenti prudenti della popolazione per evitare l'infezione da SARS-CoV-2 nella stagione 2021-2022, mentre la sua intensità è sensibilmente aumentata nella stagione 2022-2023. L'andamento dell'epidemia influenzale in questa stagione è stato atipico rispetto alle stagioni pre-pandemiche, che solitamente presentavano un unico picco epidemico tra la fine di gennaio e l'inizio di febbraio. Nella stagione 2022-2023, infatti, si è verificato un picco massimo di casi concentrato nelle settimane 48-50 del 2022, raggiungendo un'incidenza di 18,6 casi ogni 1.000 abitanti. Dopo una rapida diminuzione dei casi, l'incidenza si è stabilizzata intorno ai 10 casi ogni 1.000 abitanti per molte settimane, per poi decrescere lentamente a fine stagione raggiungendo il valore di 2,9 casi ogni 1.000 abitanti nella settimana 17. Si stima che in Toscana si siano verificati circa 964.000 casi di influenza nell'arco dell'intera stagione.

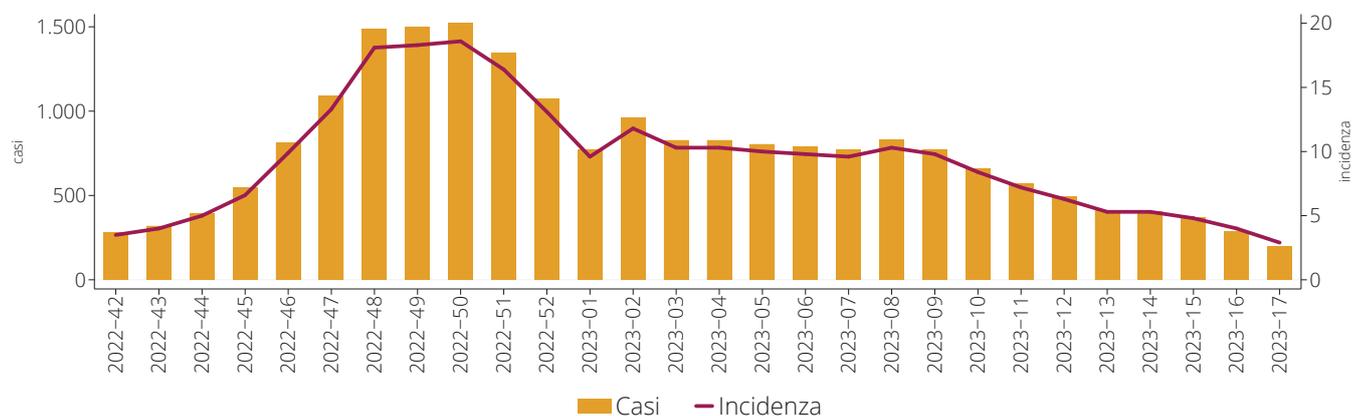
Nel 2023 inoltre, così come nel 2022, i virus influenzali hanno continuato a circolare, a differenza delle normali tendenze stagionali, anche nel mese di aprile, seppur con una diffusione contenuta.

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Incidenza per 1.000 abitanti delle sindromi influenzali segnalate in Toscana per settimana e stagione influenzale (dal 2018-2019 al 2022-2023). Fonte: ARS su InFluNet ISS



Numero di casi e incidenza per 1.000 ab. delle sindromi influenzali segnalate in Toscana nella stagione influenzale 2022-2023. Fonte: ARS su InFluNet ISS



La fascia d'età più colpita è stata quella compresa tra 0 e 4 anni, con un picco di incidenza che ha raggiunto i 94,0 casi ogni 1.000 assistiti nella settimana 49 del 2022. Questo valore è notevolmente superiore rispetto alle stagioni influenzali precedenti, come il 2018-2019 e il 2019-2020, in cui l'incidenza massima in questa fascia d'età era stata di circa 51 casi ogni 1.000 assistiti, e persino rispetto al 2021-2022, in cui l'incidenza massima era stata di 25,6 casi ogni 1.000 abitanti.

La fascia d'età tra 5 e 14 anni ha fatto registrare il suo picco nella settimana 48, con un'incidenza di 41,7 casi ogni 1.000 abitanti. Per quanto riguarda le fasce d'età comprese tra 15 e 64 anni e oltre i 64 anni, l'incidenza massima è stata raggiunta durante la settimana 50 del 2022 (16,5 e 7,9 ogni 1.000 assistiti, rispettivamente).

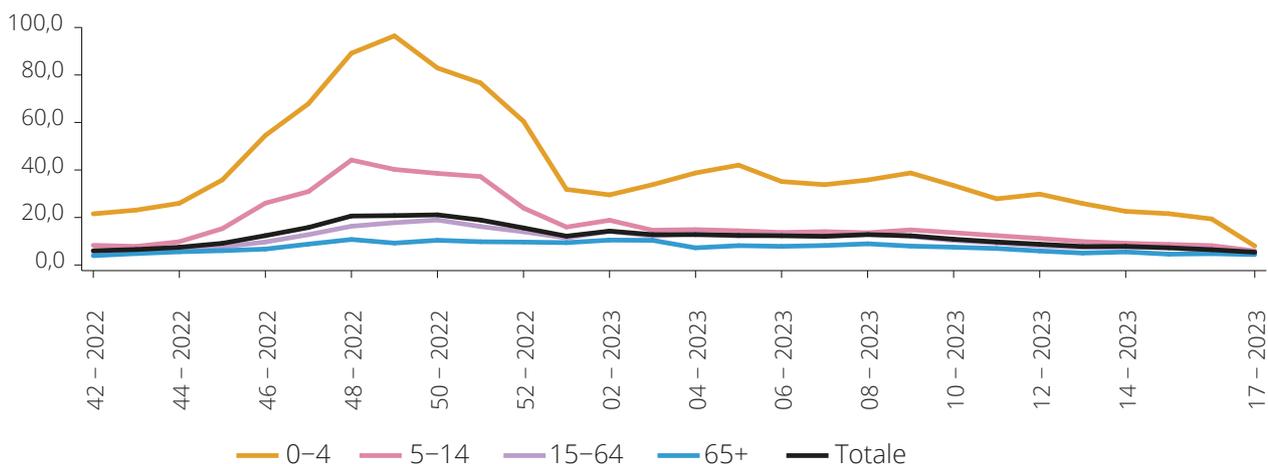
Il tasso di incidenza media più elevato (38,3 ogni 1.000 assistiti) è stato riscontrato nella fascia d'età tra 0 e 4 anni. Si evidenzia un andamento decrescente inversamente proporzionale all'età.

Tassi di incidenza media per 1.000 assistiti per classe di età e totale nella stagione influenzale 2022-2023 in Toscana. Fonte: ARS su InFluNet ISS

Classe di età				
0-4	5-14	15-64	65+	Totale
38,3	15,2	8,4	5,0	9,4

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Incidenza per 1.000 ab. delle sindromi influenzali in Toscana nella stagione influenzale 2022-2023 per settimana e classe di età. Fonte: ARS su Influnet ISS



Da un punto di vista virologico, la stagione influenzale in Italia è stata principalmente dominata dai virus di tipo A, con il laboratorio regionale della rete Influnet che ha rilevato solo raramente la presenza del virus di tipo B nei campioni analizzati. Tra i virus di tipo A, il 52,5% è stato identificato come sottotipo H3N2.

Sorveglianza virologica dell'Influenza in Toscana durante la stagione influenzale 2022-2023. Fonte: Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica - Università degli studi di Firenze

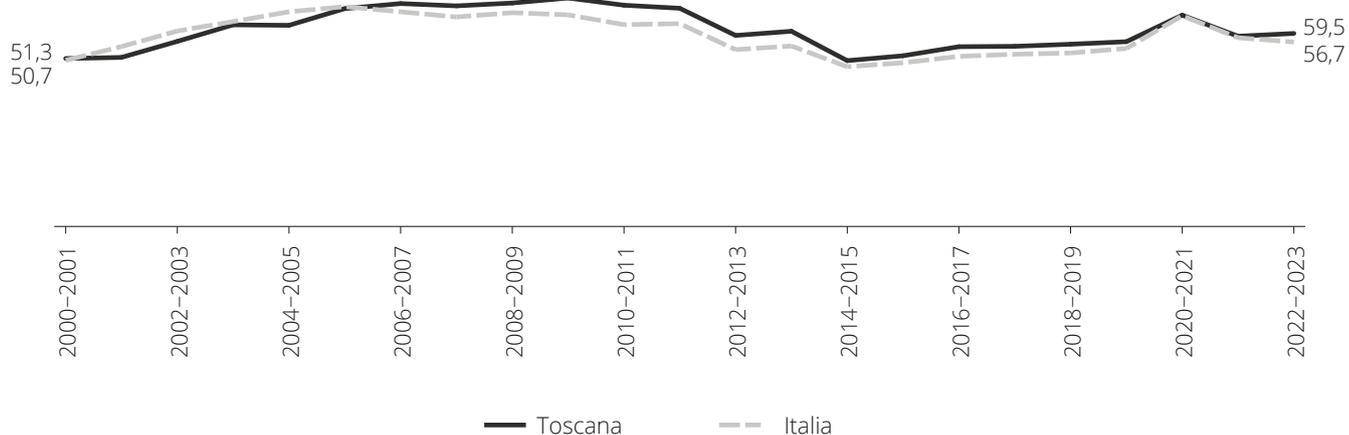
Settimana	N° campioni raccolti	Flu A				Flu B		
		Totale	H3N2	H1N1v	Non Tipizzabili	Totale	Yamagata	Vittoria
46-2022	25	4	4	0	0	0	0	0
47-2022	35	3	2	1	0	0	0	0
48-2022	29	5	2	1	2	0	0	0
49-2022	29	6	3	0	3	0	0	0
50-2022	42	4	1	1	2	0	0	0
51-2022	48	8	8	0	0	0	0	0
52-2022	35	6	2	4	0	0	0	0
01-2023	48	8	5	1	2	0	0	0
02-2023	51	4	2	2	0	0	0	0
03-2023	49	1	1	0	0	0	0	0
04-2023	51	4	2	2	0	0	0	0
05-2023	43	1	0	1	0	1	0	1
06-2023	42	0	0	0	0	0	0	0
07-2023	44	0	0	0	0	1	0	1
08-2023	42	1	0	1	0	4	0	3
09-2023	33	0	0	0	0	1	0	1
10-2023	34	0	0	0	0	2	0	1
11-2023	30	3	0	3	0	2	0	2
12-2023	24	0	0	0	0	0	0	0
13-2023	30	1	0	0	1	1	0	1
14-2023	29	2	0	2	0	0	0	0
15-2023	21	0	0	0	0	0	0	0
16-2023	30	0	0	0	0	2	0	2
17-2023	41	0	0	0	0	1	0	1

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Per quanto concerne la vaccinazione antinfluenzale, la Circolare del Ministero della Salute *“Prevenzione e controllo dell’influenza: indicazioni per la stagione 2022-2023”*¹¹ ha confermato l’offerta gratuita del vaccino antinfluenzale agli anziani e agli operatori sanitari. Altri gruppi della popolazione a cui è stato offerto il vaccino in via prioritaria includono le donne in stato di gravidanza (in qualsiasi trimestre) o nel periodo postpartum, le persone con patologie di base e i bambini, specialmente quelli con un elevato rischio di sviluppare forme gravi della malattia.

In Toscana, la copertura vaccinale per l’influenza tra gli adulti di età superiore a 64 anni ha raggiunto il 59,5% nella stagione 2022-2023, leggermente superiore rispetto alla media nazionale del 56,7% nella stessa stagione. Nonostante il lievissimo trend in crescita dalla stagione 2014-2015, tali valori risultando ancora molto al di sotto dell’obiettivo di copertura vaccinale minimo del 75% e quello ottimale del 95% raccomandato sia dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, sia dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale sia dalla Circolare ministeriale per il controllo e la prevenzione dell’influenza.

Copertura vaccinale negli anziani. Toscana e Italia, stagioni influenzali dal 2000-2001 al 2022-2023.
Fonte: ARS su RT e Ministero della Salute



1 www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=87997&parte=1%20&serie=null

2.3 Legionellosi

Francesca Nisticò, Paolo Piacentini - Unità operativa complessa Sistema demografico ed epidemiologico, Azienda USL Toscana Sud-est

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati 366 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso di 10 casi ogni 100mila ab.
- Il numero di casi notificati è circa il 50% in più rispetto al 2021 quando ne erano stati notificati 244
- Il trend della malattia negli ultimi 10 anni mostra un generale aumento, interrotto solamente da un brusco calo delle infezioni osservato nel biennio 2020-2021, probabilmente da imputare alle restrizioni attuate per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2
- 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
- Fattori predisponenti per sviluppare la malattia in forma grave sono: l'età avanzata, il tabagismo, le malattie croniche, l'immunodeficienza
- Per prevenire la malattia è fondamentale effettuare controlli periodici sulla salubrità degli impianti e delle tecnologie/strumentazioni che impiegano acqua

Epidemiologia

Nel 2022, rispetto al 2021, i casi notificati in Toscana sono aumentati del 50%, passando da 244 a 366, con un tasso grezzo di 10 casi ogni 100mila abitanti. Una quota di questo aumento deve essere imputata alla riapertura di strutture che sono state chiuse per lungo tempo durante i primi due anni di pandemia.

Il tasso grezzo delle infezioni segnalate nel 2022 nella nostra regione è decisamente elevato (10 ogni 100mila ab.) sia quando confrontato con l'Italia (5,3 ogni 100mila ab.) che rispetto all'Europa (2,6 ogni 100mila ab.). Le ragioni di questa differenza, oltre che a una possibile maggiore diffusione del patogeno nell'ambiente, devono essere ricondotte a vari fattori tra cui una migliore sensibilità diagnostica, una maggiore attenzione alla notifica, una più numerosa popolazione suscettibile (anziani e malati cronici).

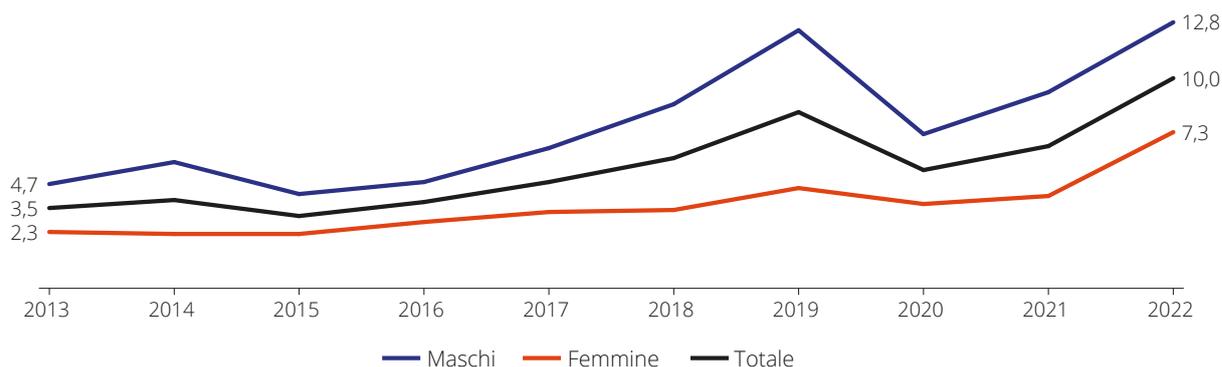
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila
Toscana 2022	366	10,0
Italia 2022	3.106	5,3
Europa EEA 2022	11.452	2,6

Il trend del tasso grezzo di notifica, ha ripreso la sua crescita, sia per i maschi che per le femmine, dopo una riduzione avvenuta nel periodo dell'epidemia da SARS-CoV-2, probabilmente dovuta alle misure restrittive messe in atto per contrastarla. Tale aumento può essere determinato, oltre che da un ampliamento della popolazione suscettibile, anche dai cambiamenti climatici tra cui l'innalzamento delle temperature e l'alternanza di periodi secchi con quelli di forti piogge, facilitano la crescita del batterio e successivamente la contaminazione delle reti di distribuzione dell'acqua.

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



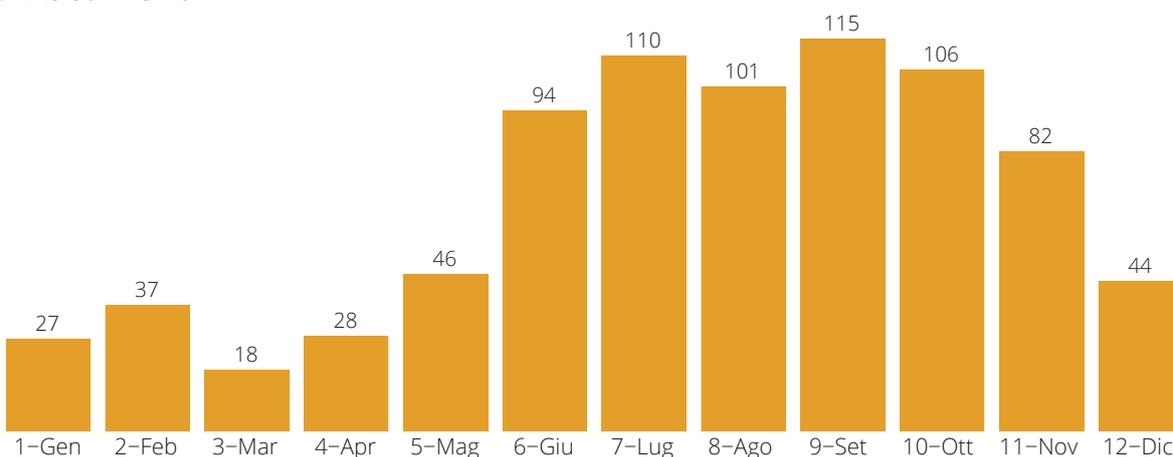
Le classi di età più colpite sono quelle anziane, sia perché sono quelle in cui sono più frequenti le condizioni cliniche predisponenti l'acquisizione della patologia, che in conseguenza del ruolo che l'età ha sull'evoluzione della malattia stessa. Il genere maschile inoltre presenta valori decisamente più elevati rispetto a quello femminile per motivi da imputare prevalentemente ad una maggiore esposizione ai fattori predisponenti la malattia tra i quali i principali sono rappresentati da tabagismo e alcolismo.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2022. Fonte: ARS su Premal

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	2	0	2	17,3	0,0	8,8
1-4	0	0	0	0,0	0,0	0,0
5-14	0	0	0	0,0	0,0	0,0
15-34	5	2	7	1,4	0,6	1,0
35-64	80	33	113	10,3	4,1	7,1
65-79	92	51	143	31,5	15,2	22,8
80+	49	52	101	39,2	25,8	30,9
Totale	228	138	366	12,8	7,3	10,0

I mesi in cui le notifiche sono più numerose sono quelli estivi ed autunnali, mentre i valori più bassi vengono registrati in inverno e primavera. Questa stagionalità trova la sua spiegazione nel fatto che il batterio della legionella è presente negli ambienti acquatici (sia naturali che artificiali), e la sua proliferazione è associata ad elevate temperature ed umidità, caratteristiche queste tipiche dei mesi più caldi.

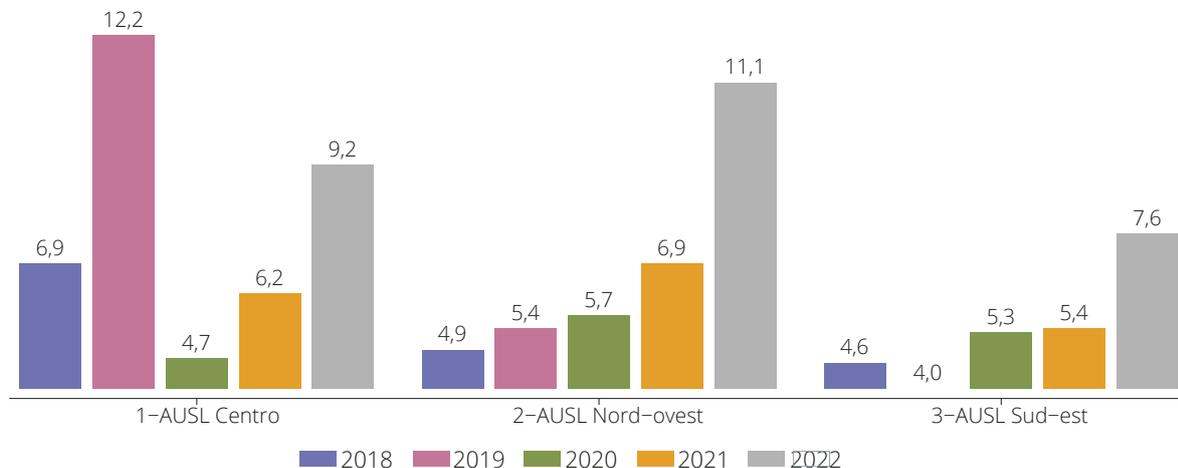
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su Premal



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

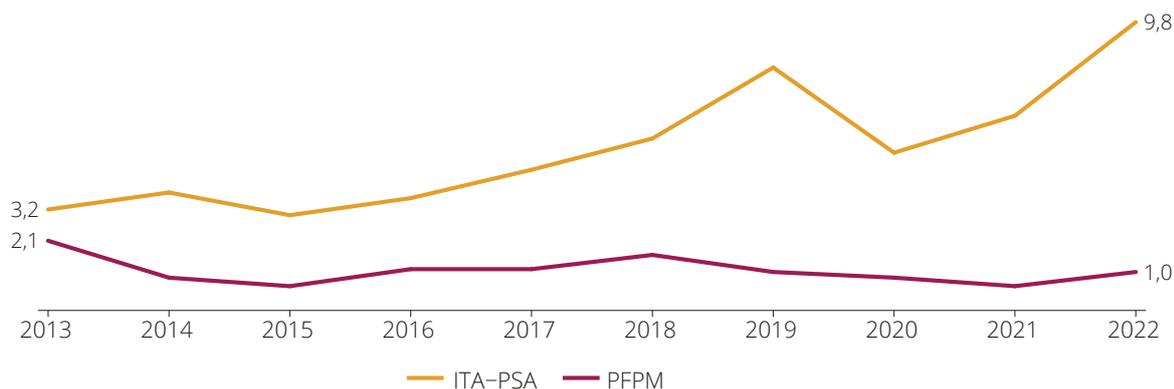
Il generale incremento del numero di infezioni del 2022 è stato osservato in tutte e tre le Aziende della Toscana, con valori che hanno talvolta superato quelli registrati negli anni pre-pandemia. Nell'ultimo biennio 2021-2022 la AUSL Nord-ovest è quella ad aver presentato le incidenze maggiori mentre in precedenza questo primato era spettato alla AUSL Centro.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per AUSL di residenza e anno. Toscana, anni 2018-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



I tassi di notifica riferiti agli stranieri provenienti da Paesi a forte pressione migratoria (PFPM) sono inferiori rispetto a quelli degli italiani e stranieri provenienti da Paesi a sviluppo avanzato (PSA) in ogni anno dell'ultimo decennio, con una forbice delle due distribuzioni che tende ad ampliarsi attestandosi nel 2022 a 1 infezione negli stranieri PFPM contro 9,8 ogni 100mila ab. negli italiani. Le ragioni di una simile diversità sono in larga parte da ricercare nella diversa distribuzione per età delle due popolazioni, con gli stranieri PFPM maggiormente concentrati nelle classi più giovani.

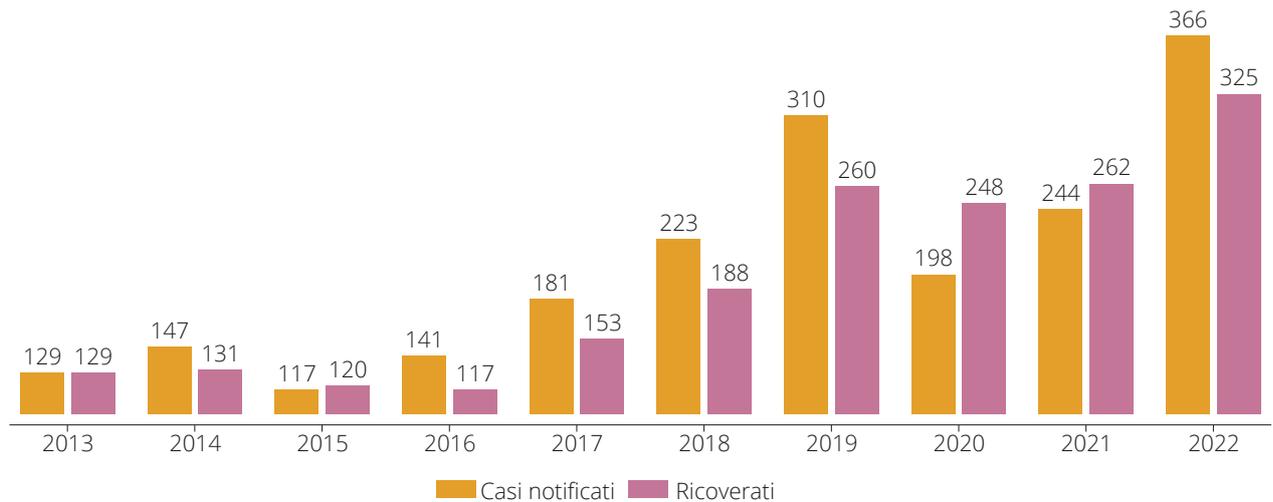
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a sviluppo avanzato - PSA - contro Paesi a forte pressione migratoria - PFPM). Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



Confrontando i dati riferiti ai casi notificati e ricoverati, con l'eccezione del biennio 2020-2021 in cui i ricoverati sono stati di più dei casi notificati probabilmente a causa dell'impegno del personale medico in attività connesse con la pandemia, per tutti gli altri anni il numero di ricoveri con diagnosi di legionellosi è inferiore al numero di notifiche. Trattandosi di una malattia che richiede quasi sempre un ricovero ospedaliero per la sua cura, tale disallineamento potrebbe suggerire che talvolta la malattia potrebbe non venire codificata correttamente nella scheda di dimissione ospedaliera.

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 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



L'analisi dei decessi infine, che può essere effettuata solo a partire dal 2010, anno in cui è stata introdotta la classificazione ICD X-CM per le cause di morte riferibili alla legionellosi, rivela valori complessivamente stabili nel tempo che variano dai 5 casi del 2010 ai 14 casi del 2019 (ultimo anno disponibile), ed interessando prevalentemente la popolazione di età superiore ai 65 anni.

2.4 Tubercolosi

Paolo Piacentini, Francesca Nisticò - Unità operativa complessa Sistema demografico ed epidemiologico, Azienda USL Toscana Sud-est

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati 212 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso di 5,8 ogni 100mila ab.
- Il numero di casi mostra un incremento rispetto alla media del precedente biennio 2020-2021, ma è ancora decisamente inferiore rispetto al valore medio dei casi negli anni pre-pandemia
- Il gruppo a maggior rischio sono i giovani adulti appartenenti alla classe di età 15-34 in anni in entrambi i generi, con i maschi che registrano tassi doppi rispetto alle femmine. Negli ultimi 3 anni i tassi nella popolazione PFPM si sono drasticamente ridotti
- Fattori predisponenti per sviluppare la malattia sono: l'età avanzata, le comorbilità e le terapie immunosoppressive specie per la riattivazione di infezioni latenti. La condizione di "immigrato da paesi PFPM" predispone a un rischio aumentato di sviluppare la malattia
- Il trattamento farmacologico e la gestione degli ammalati con tubercolosi attiva, l'identificazione, la sorveglianza e il trattamento preventivo dei gruppi ad alto rischio (contatti di un caso di tubercolosi, -persone con infezione da HIV e altri gruppi a rischio) sono le più importanti misure di prevenzione

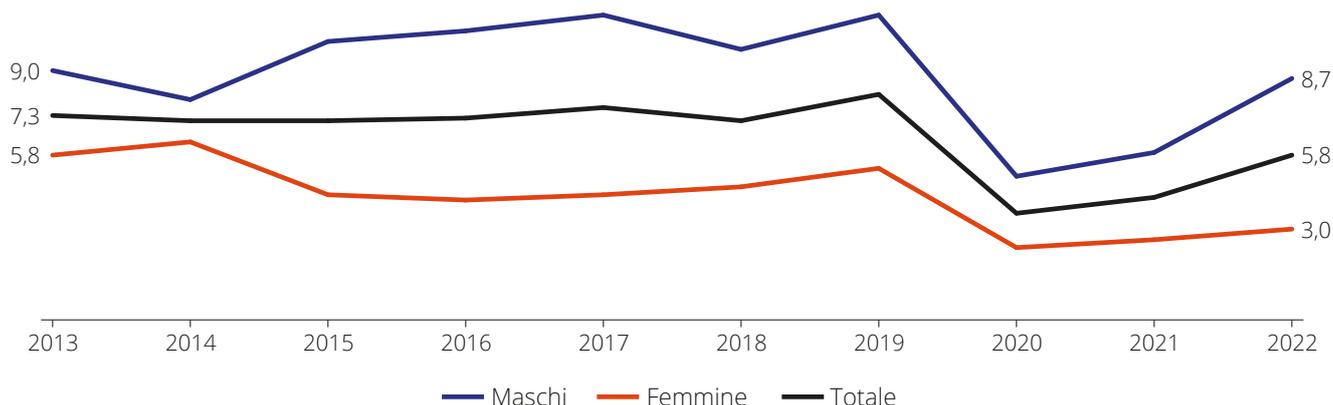
Epidemiologia

Nel 2022, rispetto al 2021, i casi notificati in Toscana sono aumentati del 27%, passando da 155 a 212, con un tasso grezzo di 5,8 casi ogni 100mila abitanti. La ripresa dei tassi è riconducibile alle maggiori possibilità di contagio interumano, per via aerea, attraverso le secrezioni respiratorie (*droplet nuclei*) eliminate con la tosse da coloro che sono affetti dalla forma attiva polmonare, che si sono ristabilite dopo le restrizioni (distanziamento, uso della mascherina e lavaggio frequente delle mani), del periodo pandemico. Il tasso grezzo della Toscana nel 2021 (4,2 ogni 100mila ab.) risulta in linea con quello italiano ma entrambi sensibilmente inferiori rispetto a quello medio europeo (7,4 ogni 100mila ab.).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	212	5,8
Toscana 2021	155	4,2
Italia 2021	2.480	4,2
Europa (EEA) 2021	33.527	7,4

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

I dati del 2022 confermano i tassi elevati tra i maschi giovani adulti di età compresa tra i 15 e i 34 anni (tasso di notifica di 8,7 casi ogni 100mila ab.), rientrando in questo gruppo, a elevato rischio per la malattia, i cittadini stranieri provenienti da Paesi a forte pressione migratoria (PFPM). La condizione di "immigrato" infatti 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.

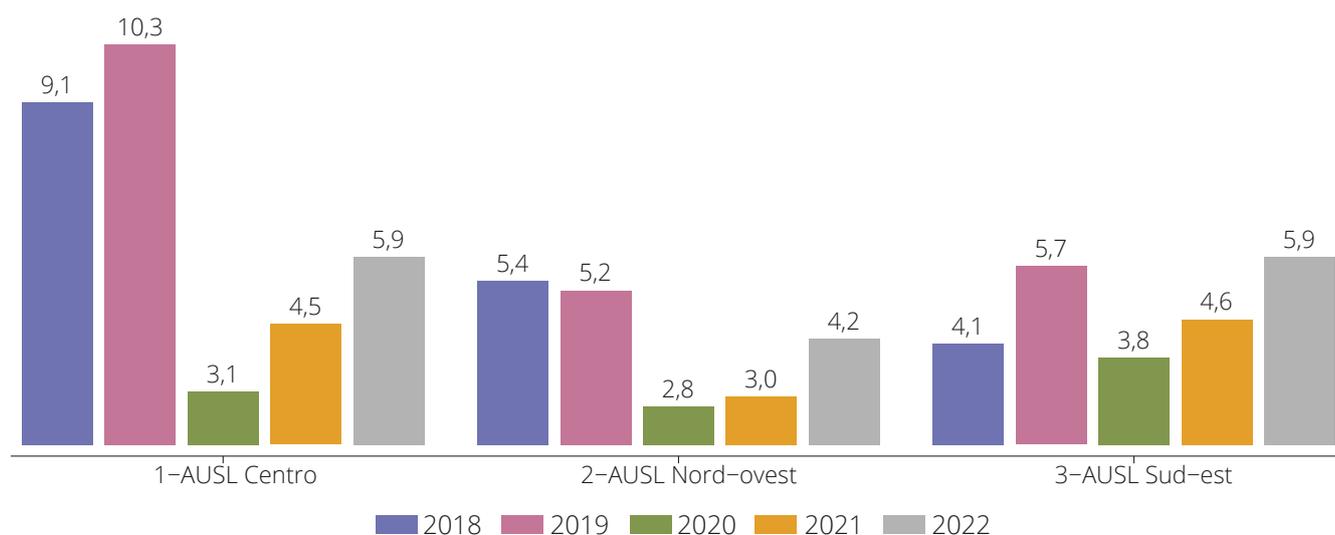
Nel 2022 risulta particolarmente elevato anche il tasso negli ultraottantenni maschi (13,6 ogni 100mila ab.), categoria ad alto rischio per le condizioni legate all'età, comorbilità e immunodepressione; i tassi di notifica riferiti alle femmine sono in generale sempre più bassi rispetto a quelli dei coetanei maschi. L'età mediana negli ultimi 10 anni infine è oscillata tra i 34 e i 42 anni.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2022. Fonte: ARS su Premal

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	1	0	1	8,6	0,0	4,4
1-4	1	1	2	2,0	2,1	2,0
5-14	5	0	5	3,1	0,0	1,6
15-34	46	22	68	12,9	6,6	9,9
35-64	68	24	92	8,7	3,0	5,8
65-79	17	3	20	5,8	0,9	3,2
80+	17	7	24	13,6	3,5	7,3
Totale	155	57	212	8,7	3,0	5,8

In accordo con il complessivo aumento delle infezioni registrato nel 2022, è stata registrata una netta ripresa dei tassi di notifica in tutte le Aziende della Toscana, con valori che tuttavia sono ritornati sui livelli pre-pandemia solo nell'AUSL Sud-est. I tassi di notifica più bassi registrati nel triennio 2020-2022 si riferiscono invece alla AUSL Nord-ovest.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per AUSL di residenza e anno. Toscana, anni 2018-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

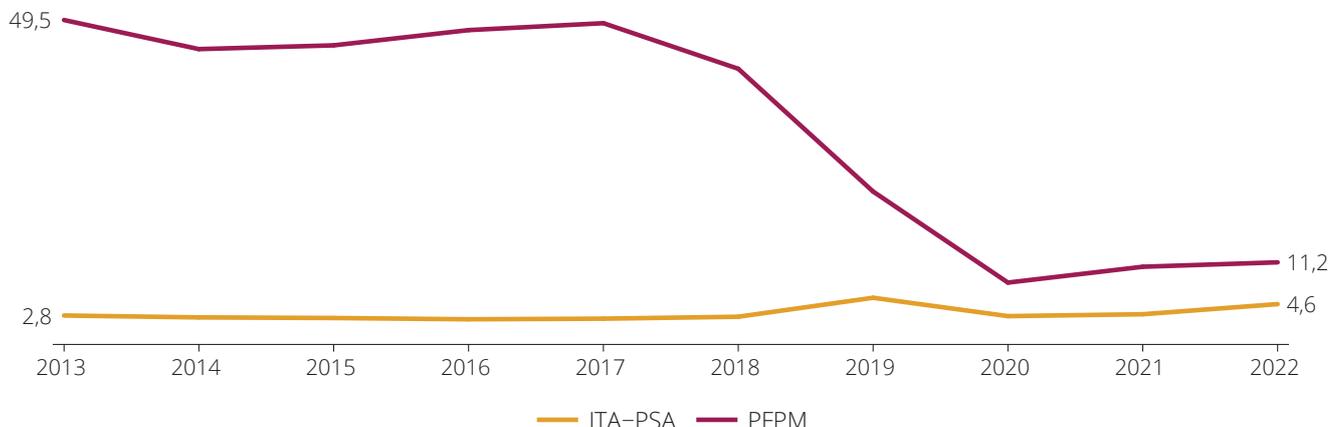


Anche nel 2022 i tassi di notifica riferiti agli stranieri provenienti da Paesi a forte pressione migratoria (PFPM), pur rimanendo più elevati rispetto a quelli riferiti agli italiani e stranieri provenienti da Paesi a sviluppo avanzato (PSA), si confermano sensibilmente ridotti rispetto al periodo pre-pandemico anche se una diminuzione era già stata rilevata a partire dal 2018. A questo riguardo è importante sottolineare che se dal 2013 al 2018 il numero dei casi notificati tra la popolazione PFPM era stato sempre superiore

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

a quello degli italiani e PSA, dal 2019 i casi notificati tra gli PFPM è risultato, al contrario, sempre inferiore. Dunque dal 2019, sebbene i tassi negli stranieri siano sempre maggiori, in termini di numerosità questo rapporto si è invertito con oltre il 74% delle notifiche che devono essere imputate a italiani e stranieri PSA.

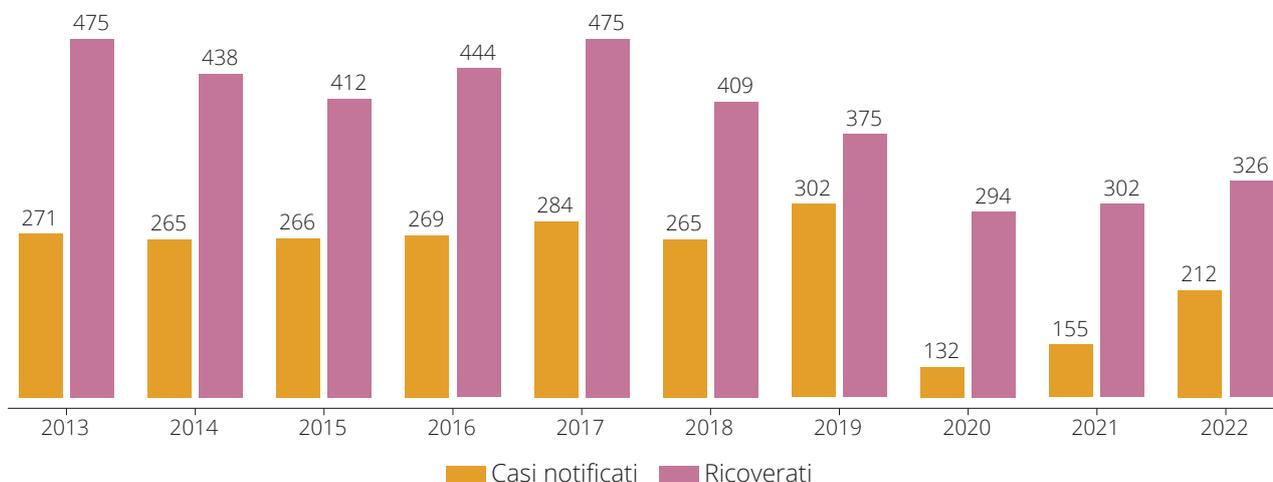
Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a sviluppo avanzato - PSA - contro Paesi a forte pressione migratoria - PFPM). Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



Nel 2022 i ricoverati in strutture ospedaliere toscane sono stati 326, corrispondenti ad un tasso di 8,9 ricoveri per 100mila ab. I tassi grezzi di ricovero mostrano dal 2013 un trend in diminuzione, inoltre negli ultimi 10 anni i tassi di ospedalizzazione più bassi sono stati registrati nella AUSL Nord-ovest.

Il numero di ricoverati per Tubercolosi è sensibilmente maggiore rispetto al numero dei casi notificati, facendo supporre l'esistenza di un'importante sotto-notifica dei casi di malattia (nell'ultimo decennio il numero dei ricoverati -3.950- supera quello delle notifiche -2.421- di circa il 38,7%). Durante gli anni della pandemia le differenze tra questi due gruppi sono state superiori rispetto al passato raggiungendo il 55,1% nel 2020 e il 48,7% nel 2021, probabilmente a causa dell'impegno del personale preposto alla segnalazione in attività connesse con la circolazione del virus SARS-CoV-2. Nel 2022 il *gap* tra notifiche e ricoverati si è ridotto, ritornando su valori pre-pandemici, attestandosi al 35%, anche se ancora lontano dal dato del 2019 quando tale *gap* era il 19,5%.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



La mortalità della malattia non sembrerebbe aver subito nel tempo importanti modifiche. Dal 2013 al 2019 si attesta intorno allo 0,4 per 100mila ab. con valori leggermente superiori nei maschi rispetto alle

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

femmine (rispettivamente 0,49 contro 0,33). I decessi interessano prevalentemente le persone di età anziana; nell'ultimo decennio solo 14 decessi su 100 si sono verificati in persone tra 0 e 64 anni di cui il 60% nel sesso maschile.

L'epidemiologia della tubercolosi in Toscana non sembrerebbe discostarsi molto sia da quella italiana che da quella europea, con un trend complessivo apparentemente in diminuzione (anche per effetto delle misure messe in atto per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2) e con una prevalenza di notifiche nel sesso maschile. Deve essere comunque rimarcato come vi sia in Toscana, ma probabilmente sull'intero territorio nazionale, un'importante livello di sotto-notifica che 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 nella popolazione straniera (con tassi comunque in decisa diminuzione) è infatti alla base dell'elevata incidenza di malattia nei giovani adulti, inoltre la letalità della malattia, che interessa soprattutto gli anziani, sembrerebbe non aver subito importanti modifiche nel tempo.

2.5 Micobatteriosi non tubercolari

Jessica Mencarini - Struttura organizzativa dipartimentale Malattie infettive e tropicali, Azienda ospedaliero-universitaria Careggi

Michele Trezzi - Unità operativa complessa Malattie infettive e tropicali, Azienda ospedaliero-universitaria Senese

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati 19 casi di malattia, valore in linea con quello del 2021, corrispondenti ad un tasso di 0,5 infezioni ogni 100mila ab.
- Il trend della malattia negli ultimi 10 anni si mostra stabile, con un picco in diminuzione nel 2019 (5 casi)
- La malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-PD; Non Tuberculous Mycobacteria-Pulmonary Disease) è associata alla presenza di altre malattie polmonari preesistenti, quali bronchiectasie, precedente storia di tubercolosi, interstiziopatie, bronchite cronica ostruttiva e asma, oltre a patologie non polmonari, come l'infezione da HIV, utilizzo di farmaci immunosoppressori, portatori di mutazioni a livello dei geni codificanti per IFN- γ e IL-12. Altri fattori di rischio, tali da alterare l'equilibrio tra ospite e micobatterio, possono essere ad esempio l'utilizzo di corticosteroidi inalatori e la presenza di tumori solidi
- Il recente incremento dell'incidenza di infezioni e di malattia da NTM è da imputare alla maggiore consapevolezza del loro ruolo patogenetico nell'uomo ed alle migliorate tecniche di laboratorio, che ne consentono una più accurata identificazione
- La complessità della patologia rende necessario un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di vari professionisti di riferimento, al fine di garantire la gestione delle numerose comorbidità oltre che degli eventi avversi successivi all'introduzione di trattamenti specifici complessi e prolungati. Trattandosi di malattia cronica, necessario è il coinvolgimento attivo dei pazienti (Amantum - Associazione Malati da NTM; <https://www.amantum.org>) e delle Istituzioni locali e nazionali
- I principali fattori di rischio sono l'età avanzata, il sesso maschile, la presenza di una forma fibrocavitaria, la presenza di altre comorbidità

Epidemiologia

Si stima che in Europa la prevalenza di NTM-PD sia di 6,2 per 100mila abitanti, con variazioni tra i diversi Stati: in Italia si stima una prevalenza di 6,1 per 100mila ab. Studi retrospettivi hanno evidenziato come la mortalità a 5 anni per tutte le cause sia circa del 32% (95% CI 25–39%) e come i fattori di rischio siano l'età avanzata, il sesso maschile, la presenza di una forma fibrocavitaria, la presenza di altre comorbidità. Esiste inoltre una differente prevalenza di specie tra gli NTM a seconda dell'area geografica, con una prevalenza di *Mycobacterium avium* complex (MAC) in USA ed in Europa, con maggior frequenza nel Nord rispetto al Sud Europa.

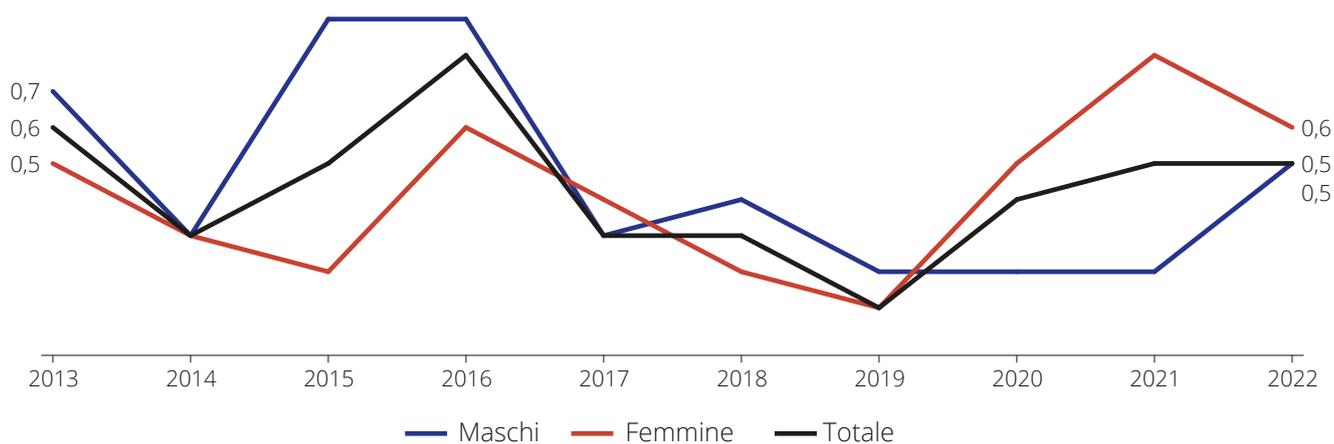
Le informazioni derivanti dai registri prospettici di malattia e di infezione permetteranno di ottenere dati epidemiologici e clinici più accurati; in particolare, quelli derivanti dal registro IRENE (The Italian Registry of pulmonary Non tuberculous MycobactEria - www.registroirene.it), primo Network italiano di operatori sanitari e pazienti nato per promuovere progetti educazionali, di ricerca e di advocacy su NTM-PD, che raccoglie in maniera prospettica elementi epidemiologici, clinici, radiologici, microbiologici, funzionali, di trattamento e di *outcome* di pazienti adulti affetti da NTM-PD.

In Toscana dal 2013 al 2022 sono stati notificati 161 casi di NTM-PD, con un trend dei tassi complessivamente stabile e valori compresi tra 0,3 e 0,6 per 100mila ab., con le eccezioni del 2016 (0,8 per 100mila ab.) e del 2019 (0,1 per 100mila ab.).

L'analisi per genere mostra nell'ultimo decennio un andamento in lieve diminuzione per il genere maschile e in lieve aumento per il genere femminile.

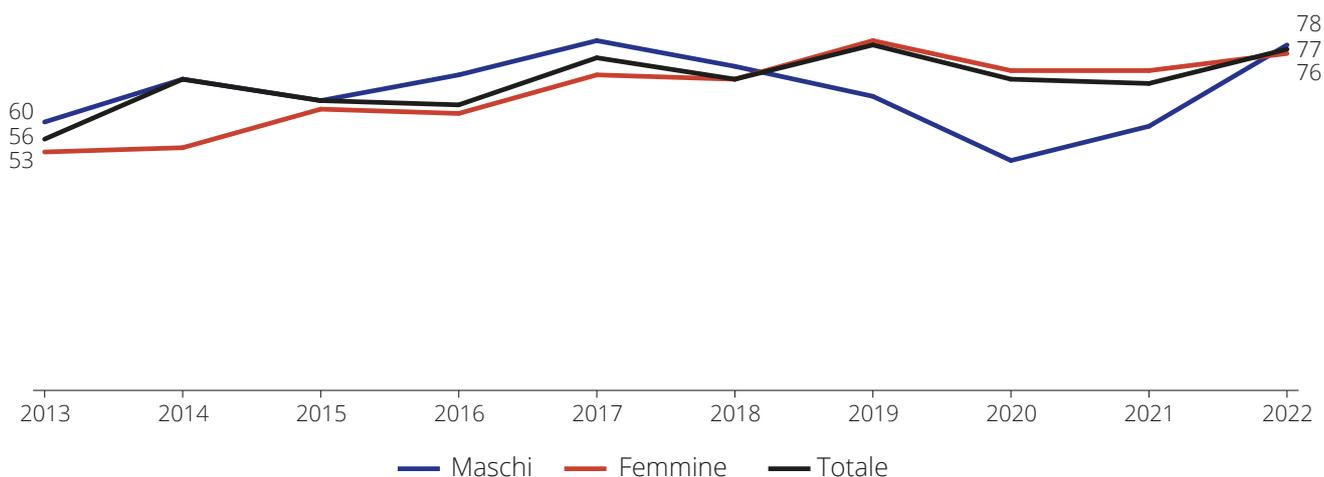
2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



Nell'ultimo triennio 2020-2022 le notifiche di NTM-PD hanno riguardato esclusivamente adulti sopra i 15 anni (nel 2021 solo over 35 anni), con un numero prevalente di infezioni segnalato nella fascia di età maggiore o uguale a 65. L'età mediana dei casi notificati risulta in aumento nell'ultimo decennio, passando dai 56 anni del 2013 ai 77 anni nel 2022.

Età mediana di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

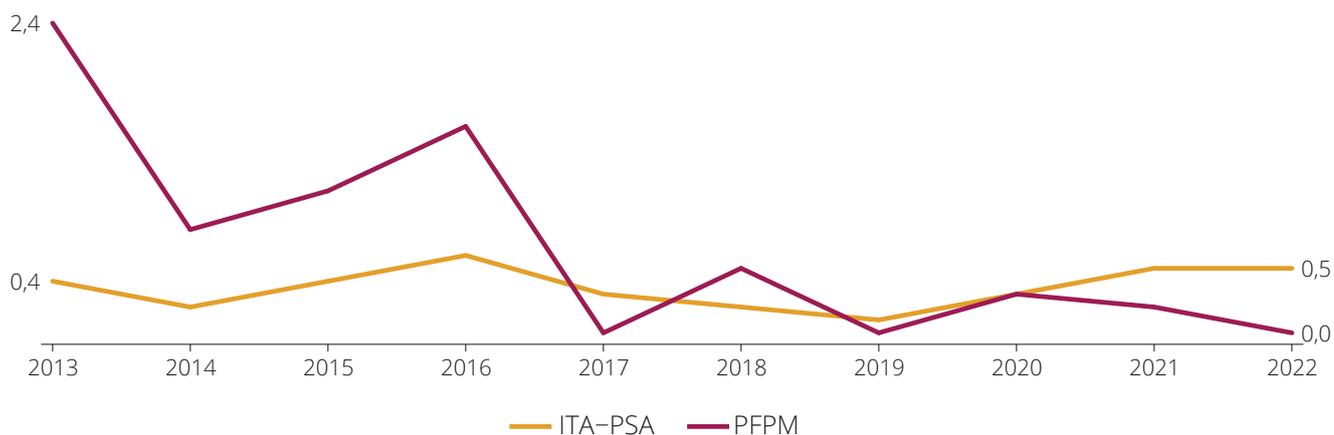


I tassi riferiti ai casi notificati di residenti nelle tre Aziende USL della Toscana mostrano nell'ultimo triennio (2020-2022) tassi di notifica nella AUSL Centro compresi tra 0,5-0,7 casi per 100mila ab., nella AUSL Sud Est compresi tra 0,2-0,5 casi per 100mila ab. e nella AUSL Nord Ovest compresi tra 0-0,6 casi per 100mila ab.

I tassi di notifica relativi a cittadini stranieri provenienti da Paesi a forte pressione migratoria, che negli anni sono sempre risultati maggiori rispetto a quelli riferiti alla popolazione italiana e straniera proveniente da Paesi a sviluppo avanzato (ITA-PSA), mostrano un trend in netta riduzione dal 2013 al 2022 raggiungendo valori prossimi allo zero nel 2022; i tassi riferiti alla popolazione italiana e PSA, risultano invece costanti nel periodo considerato, attestandosi nell'ultimo anno disponibile a 0,5 casi ogni 100mila ab.

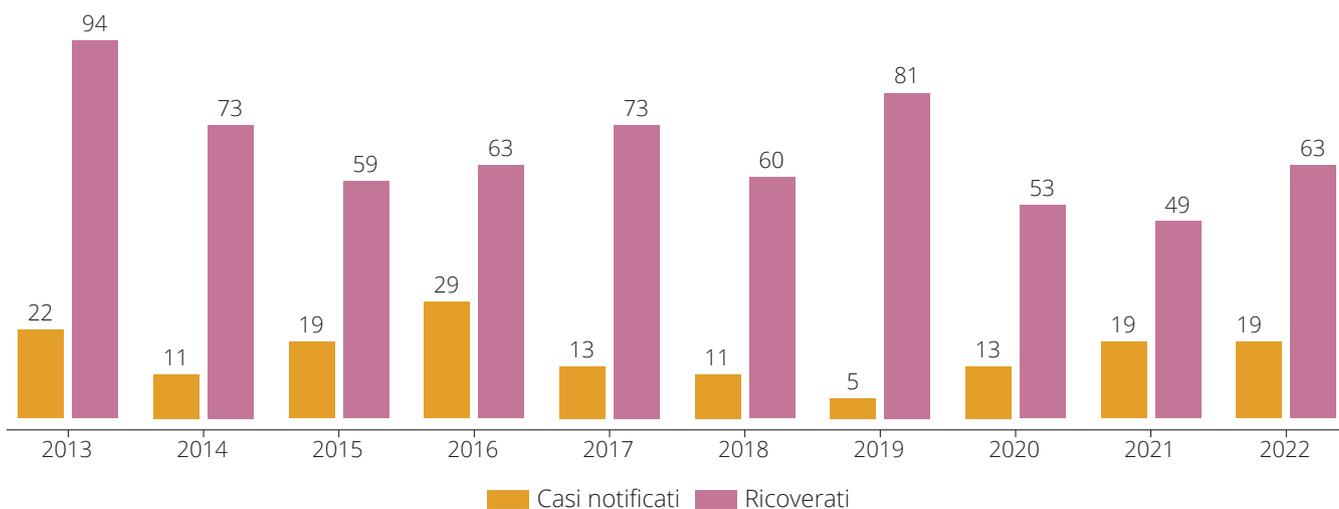
LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a sviluppo avanzato - PSA - contro Paesi a forte pressione migratoria - PFFM). Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



Nel triennio 2020-2022 i ricoveri nei Presidi ospedalieri della Toscana per NTM-PD sono stati 165 a fronte di 51 notifiche, confermando la persistenza di un'importante sotto-notifica delle infezioni. Nello stesso periodo inoltre i tassi di ricovero sono risultati compresi tra 1,3 e 1,7 per 100mila ab., in calo rispetto al 2,2 del 2019.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Dal 1994 al 2019 i decessi per NTM-PD in Toscana sono stati 15, nessuno registrato negli ultimi due anni disponibili (2018-2019), dato che contrasta con la nota elevata mortalità per tutte le cause delle NTM-PD. Unico dato certo di mortalità e prevalenza in Toscana è stato presentato nel Rapporto 2019 di ARS sulla Sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana, dove nell'area pistoiese uno studio retrospettivo monocentrico¹, aveva evidenziato una mortalità per tutte le cause a 5 anni del 31,6% ed una prevalenza al 2018 di 8,9 per 100mila abitanti, dati concordi con le stime del NTM-NET collaborative study dell'ERS.

I dati provenienti dal registro italiano prospettico potrebbero colmare la discrepanza tra il numero dei ricoverati e le notifiche di malattia, nonché dimensionare correttamente la mortalità per tutte le cause e

¹ 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

2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

quella correlata alla sola malattia da NTM. L'analisi di tali dati permetterebbe inoltre un'omogeneizzazione delle procedure operative standard nella gestione della malattia, sia nell'ottica di identificare aree di potenziale miglioramento, che di offrire considerazioni farmacoeconomiche in termini di costi diretti ed indiretti. Nel tentativo di ottenere tali dati ed in attesa che le micobatteriosi vengano riconosciute all'interno dei LEA (Livelli Essenziali di assistenza) come patologia rara con assegnazione della relativa esenzione, in Toscana si sta condividendo un PDTA regionale che possa essere di supporto ad operatori sanitari e pazienti per la gestione multidisciplinare della patologia.

2.6 Scarlattina

Sara Boccalini, Angela Bechini, Cristina Salvati, Paolo Bonanni - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica. Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati 119 casi di malattia in Toscana, corrispondenti ad un tasso grezzo di 3,2 infezioni ogni 100mila abitanti
- Il numero di casi risulta maggiore rispetto ai 23 casi notificati nel 2021, anno in cui è stato raggiunto il valore di minimo storico osservato dal 1994
- Dopo diversi anni di generale stabilità, il trend della malattia negli ultimi 10 anni mostra una diminuzione a partire dal 2020 quando sono stati notificati 189 casi; nell'ultimo biennio le infezioni hanno subito una drastica riduzione per riprendere ad aumentare dal 2022
- Il gruppo a maggior rischio di infezione sono i maschi appartenenti alla fascia d'età 1-4 anni
- Non esiste un vaccino disponibile contro la scarlattina; pertanto l'unico modo per prevenire la malattia è evitare il contagio

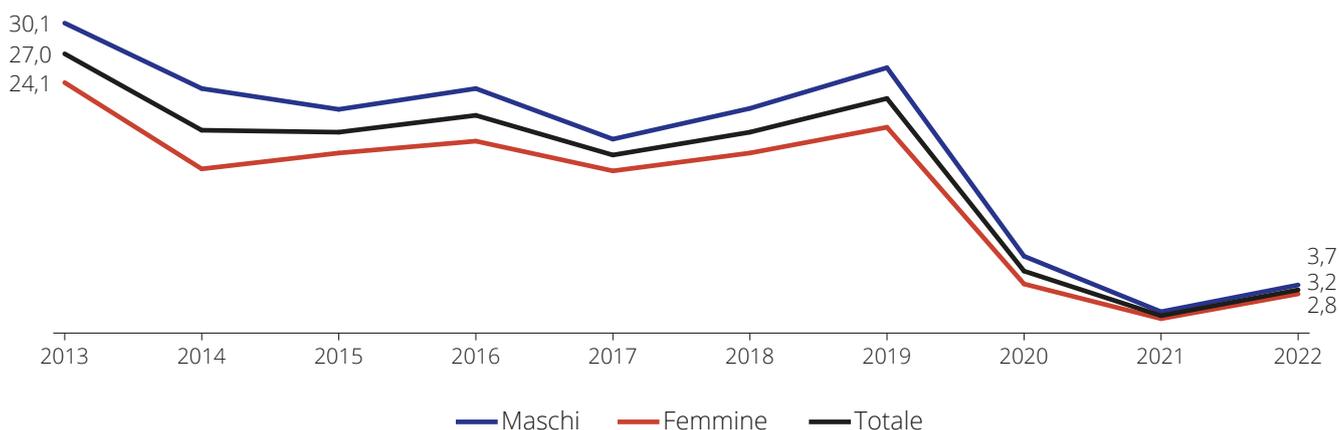
Epidemiologia

Nel 2022, in Toscana, sono stati notificati 119 casi di scarlattina, corrispondenti a un tasso grezzo di 3,2 infezioni ogni 100mila abitanti. Rispetto al 2021, il numero di casi è aumentato del 61,3% passando da 23 a 119. Non sono disponibili dati sulla diffusione della malattia in Italia ed Europa.

L'andamento dei casi di scarlattina mostra una significativa riduzione nel corso degli anni, partendo dai 1.341 casi del 1994 e scendendo a 840 nel 2019. In generale, la malattia ha mantenuto una stabilità dei casi nel decennio precedente alla pandemia, in particolare dal 2013 al 2019, con in media 770 infezioni all'anno. Tuttavia, negli ultimi due anni, cioè nel 2020 e nel 2021, l'adozione di misure come il distanziamento sociale, l'uso delle mascherine e l'igienizzazione frequente delle mani, finalizzate a ridurre la trasmissione del SARS-CoV-2, ha presumibilmente influito in modo significativo sulla diminuzione dei casi di scarlattina, dato che anche questa infezione si diffonde per via aerea.

Dopo una progressiva riduzione dei casi a partire dal 1994, i tassi grezzi dei casi notificati di scarlattina mostrano valori abbastanza stabili dal 2014 al 2019 oscillanti tra il valore minimo di 16,8 casi ogni 100mila abitanti del 2017 e il valore massimo di 22,5 casi ogni 100mila del 2019. Nel biennio 2020-2021 i tassi mostrano una netta riduzione fino a raggiungere 0,6 casi ogni 100mila abitanti del 2021 e un nuovo incremento nel 2022 (3,2 casi ogni 100mila abitanti).

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila abitanti, per anno e genere. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



2. MALATTIE ACQUISITE PER VIA RESPIRATORIA

Sulla base dei dati relativi al periodo 2020-2022, il 60% delle infezioni totali di scarlattina ha coinvolto i bambini di età compresa tra 1 e 4 anni (106 casi) e i ragazzi di età compresa tra 5 e 14 anni (92 casi). È importante notare che la classe di età 1-4 anni ha registrato il tasso grezzo di notifica più elevato pari a 51,6 casi ogni 100mila abitanti con la massima incidenza osservata in particolare tra i maschi (67,6 casi ogni 100mila abitanti).

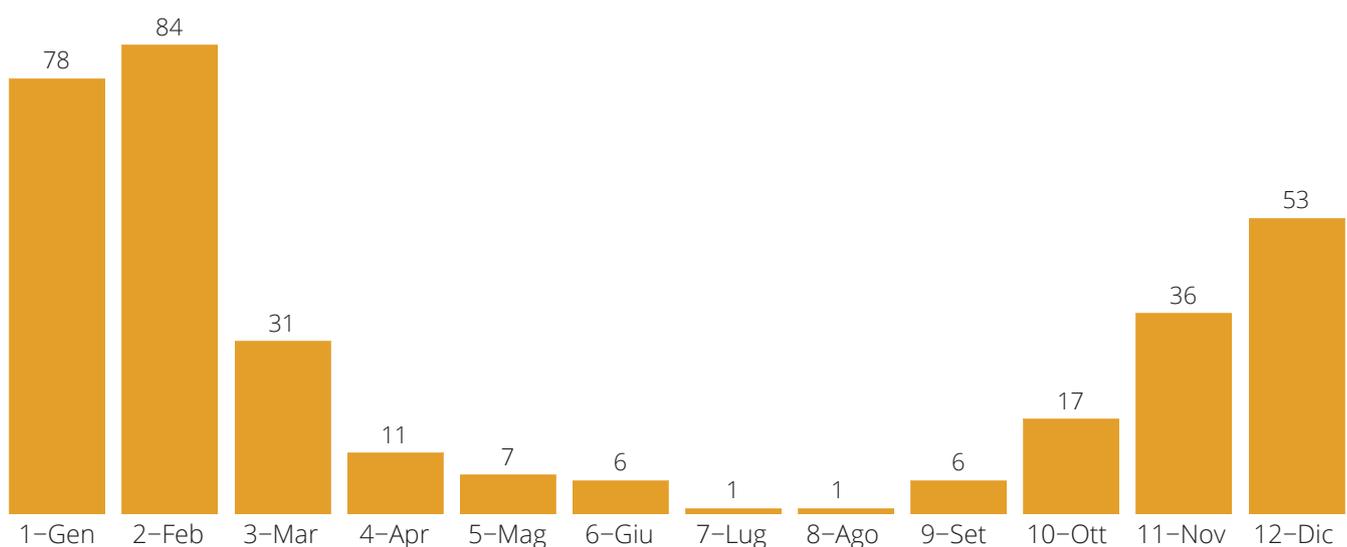
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su Premal

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	2	0	2	5,7	0,0	2,9
1-4	106	52	158	67,6	34,8	51,6
5-14	92	75	167	18,7	16,2	17,5
15-34	0	3	3	0,0	0,3	0,1
35-64	0	1	1	0,0	0,0	0,0
65-79	0	0	0	0,0	0,0	0,0
80+	0	0	0	0,0	0,0	0,0
Totale	200	131	331	3,7	2,3	3,0

Nel periodo compreso tra il 1994 e il 2021, l'età mediana dei casi è rimasta costantemente stabile su 4 anni, senza alcuna differenza di genere. L'età mediana dei casi è aumentata a 5 anni per le femmine a partire dal 2019 e nei maschi dal 2022.

Durante il triennio che va dal 2020 al 2022, si osserva come il maggior numero di casi di scarlattina sia stato notificato soprattutto nei mesi invernali in linea con la stagionalità tipica della malattia.

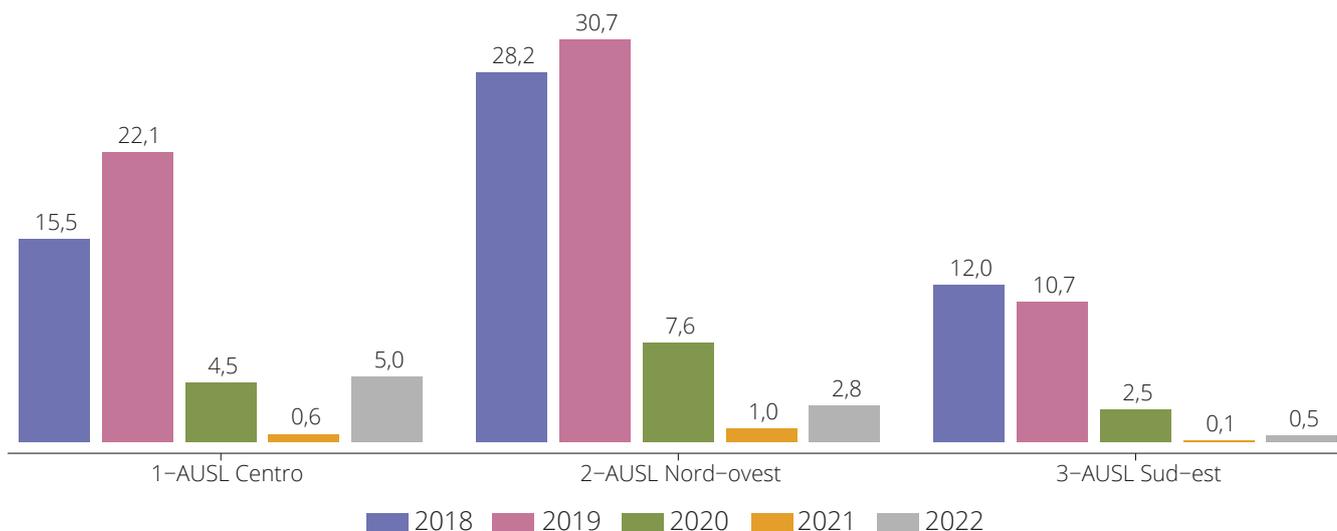
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



Nonostante una significativa diminuzione complessiva dei casi nel 2021, l'analisi della distribuzione geografica rivela che nel 2022 i tassi grezzi per Aziende USL (AUSL) di residenza hanno registrato valori più elevati. In particolare, per la AUSL Centro sono stati segnalati 80 casi (con un tasso grezzo di 5,0 casi ogni 100mila abitanti). Nel periodo dal 2018 al 2022, invece, sono stati registrati i tassi di notifica più bassi nella AUSL Sud-est.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per AUSL di residenza e anno. Toscana, anni 2018-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



Dal 2013 al 2020 in media l'1% dei casi notificati è stato ricoverato. Nel 2021 ci sono stati 2 casi ricoverati per scarlattina su 23 casi notificati e 5 casi su 119 nel 2022.

Dal 1994 al 2019 è stato registrato un unico decesso per scarlattina avvenuto in Toscana nel 1996.

3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

3.1 Sifilide

Caterina Silvestri, Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 24 casi di sifilide, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,7 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è in aumento rispetto al 2021 quando erano stati 15
- Il trend della malattia è stabile fino al 2019, con valori nell'ultimo decennio complessivamente prossimi ai 50 casi l'anno; le notifiche sono diminuite nel primo biennio della pandemia (2020-2021), per poi aumentare nuovamente nel 2022 tornando su valori in linea con quelli in precedenza osservati
- Il gruppo a maggior rischio di acquisire la malattia sono i maschi di età compresa tra 25 e 44 anni (rapporto maschi-femmine di 6 a 1 nell'ultimo decennio)
- Negli ultimi anni si registra una riduzione dei casi di malattia tra gli stranieri, con valori in linea con quelli osservati nella popolazione italiana

Epidemiologia in Toscana

Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 24 casi di sifilide, corrispondenti a un tasso grezzo di 0,7 infezioni ogni 100mila ab., valore in aumento rispetto al 2021 quando erano stati 15, che tende comunque a riallinearsi ai valori del periodo pre-pandemico. Il confronto dei tassi d'incidenza nel 2020 mostra che il dato della Toscana (0,5 casi per 100mila ab.) è inferiore a quello nazionale (1,4 per 100mila ab.) e sensibilmente più basso del dato europeo (5,6 per 100mila ab.). Tuttavia è opportuno rimarcare che la nota e generalizzata sotto-notifica dei casi di malattia infettiva nel nostro Paese, nel caso della sifilide potrebbe assumere dimensioni maggiori tali da giustificare queste importanti differenze.

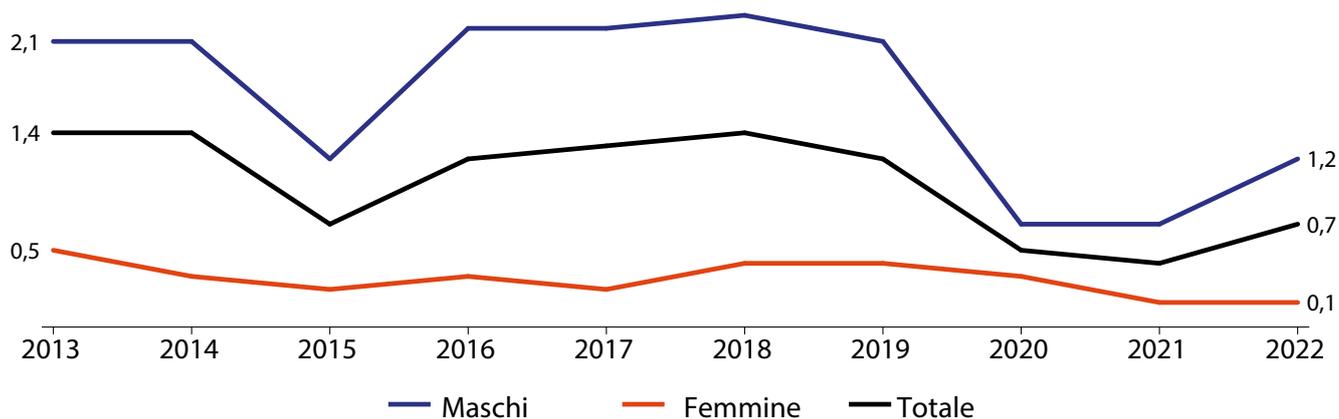
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100.000 ab.
Toscana 2022	24	0,7
Toscana 2020	18	0,5
Italia 2020	843	1,4
Europa EEA 2020	23.487	5,6

L'analisi del trend dei tassi grezzi di notifica nell'ultimo decennio mostra fino al 2019 un andamento complessivamente stabile con valori dei tassi compresi tra 1,2 e 1,6 casi ogni 100mila ab. a eccezione del 2012 (2,2 casi ogni 100mila ab.) e 2015 (0,7 casi ogni 100mila ab.); durante i primi due anni di pandemia (2020-2021) si osserva una sensibile riduzione delle notifiche che aumentano di nuovo nel 2022. Tale incremento è da imputare esclusivamente al genere maschile, con la conseguenza che il divario maschi-femmine, già molto evidente per questa patologia, nel 2022 appare ulteriormente incrementato raggiungendo il valore di 1,2 casi ogni 100mila ab. negli uomini contro 0,1 casi ogni 100mila ab. nelle donne.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

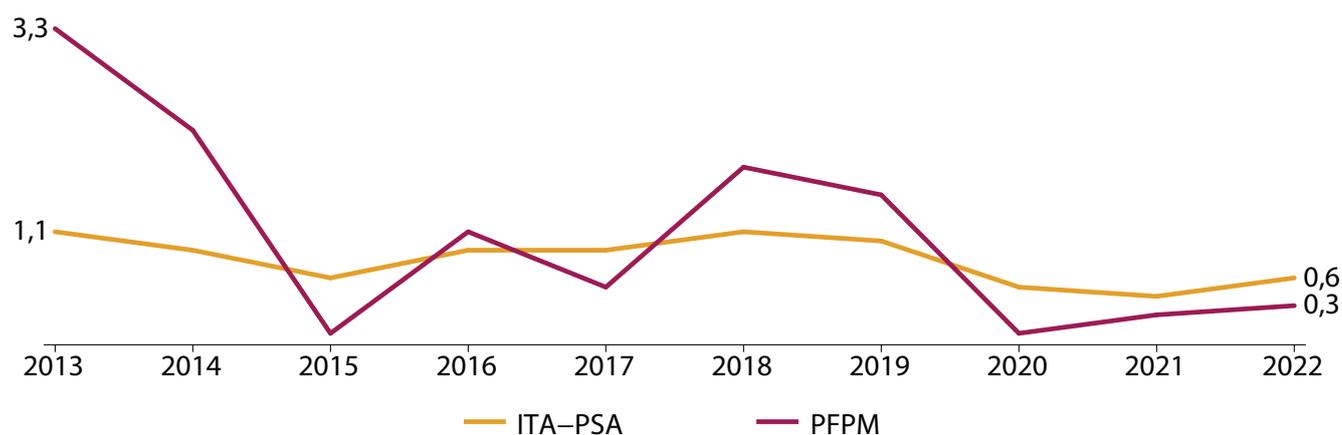


Il gruppo a maggior rischio di acquisire la malattia, in linea con i risultati della letteratura scientifica, è quello di età compresa tra 25 e 44 anni. L'età mediana dei casi di sifilide è generalmente sempre superiore nei maschi, in particolare nel 2021 risulta 47 anni per i maschi e 26 per le femmine.

Tra le diverse modalità con le quali la malattia si trasmette, quella da madre a figlio è risultata abbastanza frequente in Toscana, con valori compresi tra 4 e 13 ogni anno nel periodo 2013-2018, mentre a partire dal 2019 nella nostra regione non è stato registrato alcun caso di sifilide congenita alla nascita.

I tassi di notifica registrati nella popolazione straniera proveniente da Paesi a forte pressione migratoria (PFPM), storicamente sempre maggiori rispetto a quelli riferiti alla popolazione italiana, mostrano una progressiva diminuzione fino a consolidarsi, nell'ultimo triennio, su valori inferiori a quelli osservati fra gli italiani e stranieri provenienti da Paesi a sviluppo avanzato (PSA).

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a sviluppo avanzato -PSA- contro Paesi a forte pressione migratoria -PFPM-). Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

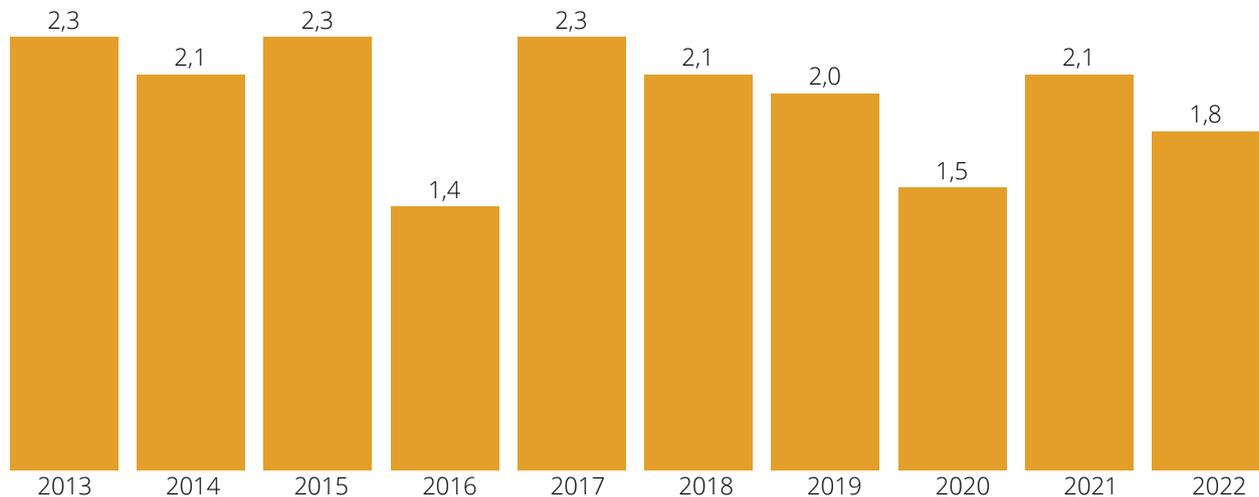


Pur trattandosi di una patologia che generalmente non richiede il ricovero ospedaliero, il lungo periodo di latenza che si frappone fra le diverse fasi della malattia comporta che l'infezione possa essere diagnosticata durante la degenza dovuta ad altre patologie. Analizzando infatti le Schede di dimissione ospedaliera (SDO), tra le 65 persone dimesse con almeno una diagnosi di sifilide nel 2022 (1,8 casi ogni 100mila ab.) circa 1/3 era HIV positivo. La concomitanza sifilide/HIV può in effetti aver

3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

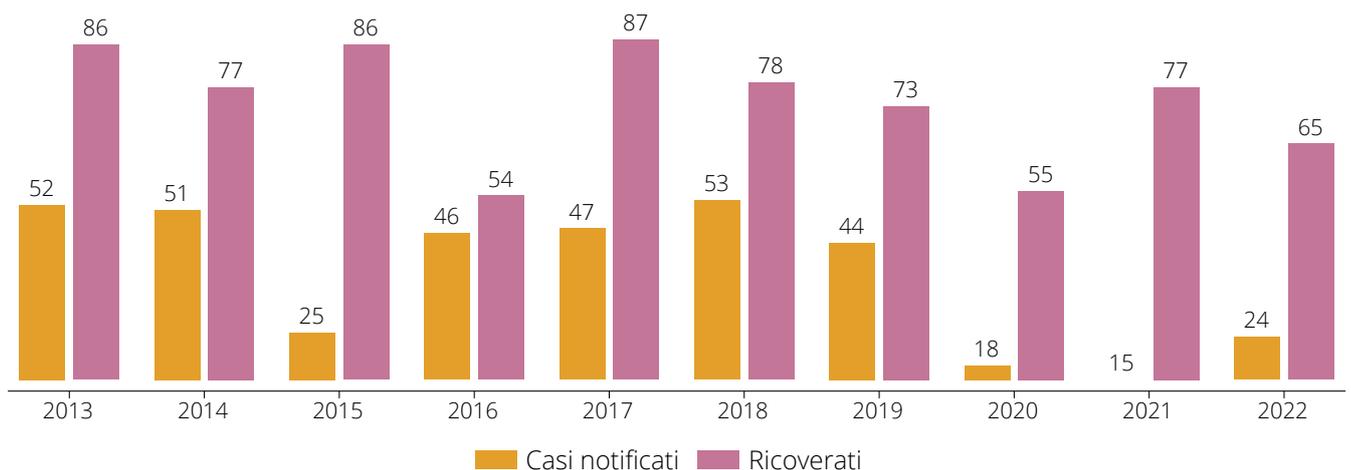
favorito l'aggravamento complessivo del quadro clinico dei pazienti con conseguente ricorso al ricovero ospedaliero; è noto appunto che la sifilide ha un impatto negativo sull'infezione da HIV, con conseguente aumento della carica virale e diminuzione della conta delle cellule CD4 durante l'infezione da sifilide ma, allo stesso tempo l'HIV ha un impatto negativo sul decorso clinico della sifilide aumentando il rischio di complicanze neurologiche e di fallimento del trattamento.

Tassi grezzi ogni 100mila ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Schede di dimissione ospedaliera -SDO-



Il confronto fra numero di casi di sifilide notificati e numero dei pazienti ricoverati che presentano anche una diagnosi di sifilide, sembra sottolineare il permanere del fenomeno di sotto-notifica, particolarmente accentuato nel biennio 2020-2021; a fronte infatti di una generale stabilità dei ricoveri ospedalieri si osserva una riduzione significativa dei casi notificati.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera -SDO-



3.2 HIV

Monia Puglia - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 157 casi di HIV, corrispondenti a un tasso grezzo di 4,3 infezioni ogni 100mila ab.
- L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, stabile dal 2009 al 2016, ha subito una costante diminuzione fino al 2020 e si sta assestando negli ultimi anni
- Sono in graduale aumento i casi tra gli omosessuali maschi
- Sono in aumento negli anni le diagnosi tardive, risultato indicativo di un elevato numero di persone inconsapevoli 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

Epidemiologia

In Italia, nel 2021, l'incidenza HIV è pari a 3 nuove diagnosi per 100mila ab. Rispetto all'incidenza riportata dai Paesi dell'Unione europea, l'Italia si posiziona al di sotto della media europea (3,7 nuovi casi per 100mila ab.)¹. Secondo gli ultimi dati pubblicati dall'ISS² che prendono in considerazione le nuove diagnosi di infezione relative ai residenti, la Toscana è tra le regioni con incidenza maggiore della media italiana.

Numero di casi e Tassi grezzi di notifica ogni 100mila abitanti. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV, COA, ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	157	4,3
Toscana 2021	158	4,3
Italia 2021	1.770	3,0
Europa EEA 2021	16.624	3,7

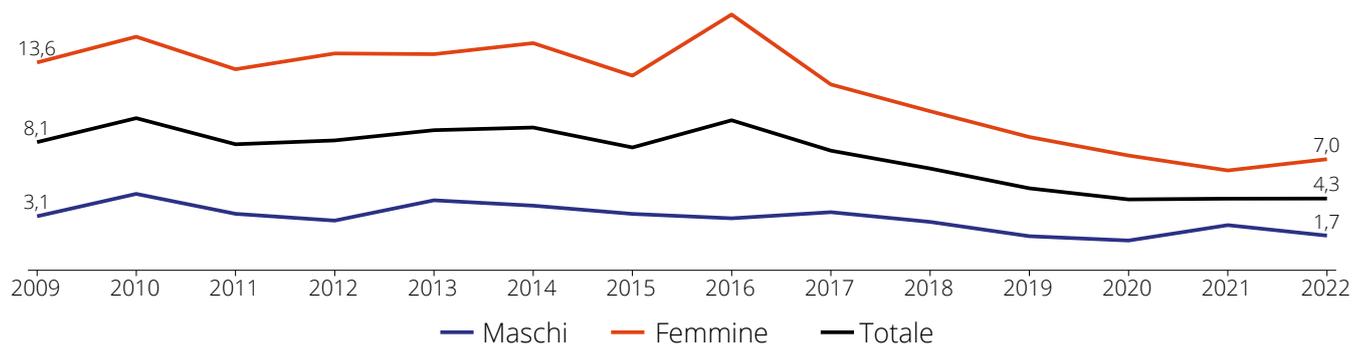
Dai dati del Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV regionale gestito dall'ARS, risulta che le nuove diagnosi di infezione da HIV notificate in Toscana, ai residenti e non (dati aggiornati al 31 agosto 2023), hanno avuto un andamento stabile dal 2009 al 2016, seguito da una costante diminuzione che si sta assestando a circa 4,3 casi ogni 100mila ab. negli ultimi 3 anni. I casi del 2019-2021 potrebbero essere stati sottostimati a seguito di un ritardo di notifica di alcune schede dai centri clinici, reparti di malattie fortemente impegnati per la cura del COVID-19 e dalle misure necessarie per il contenimento della pandemia che potrebbero aver ridotto l'accesso ai servizi. Ma una reale diminuzione, confermata anche nel 2022, potrebbe essere il risultato di molteplici azioni sanitarie messe in atto da alcuni anni quali: l'utilizzo sempre crescente della terapia di Profilassi pre-esposizione (PrEP): somministrazione preventiva di farmaci per contrastare il rischio di acquisizione sessuale, così come il tempestivo utilizzo della Profilassi post esposizione (PEP). È inoltre da considerare l'importanza fondamentale della Terapia delle persone sieropositive come prevenzione (TaSP) con il raggiungimento della non rilevabilità del virus nel sangue e conseguente non trasmissibilità del virus. L'infezione da COVID-19 ha avuto un importante impatto negativo sull'infezione da HIV a partire dalla prevenzione, quindi dall'esecuzione del test, all'accesso alla PrEP e alla PEP.

¹ European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.

² COA (Centro Operativo AIDS). Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2021. Volume 35, Numero 11, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2022, Roma.

3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

Tassi grezzi di casi notificati di malattia (ogni 100mila ab.) per anno, genere e totale. Toscana, anni 2009-2022. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



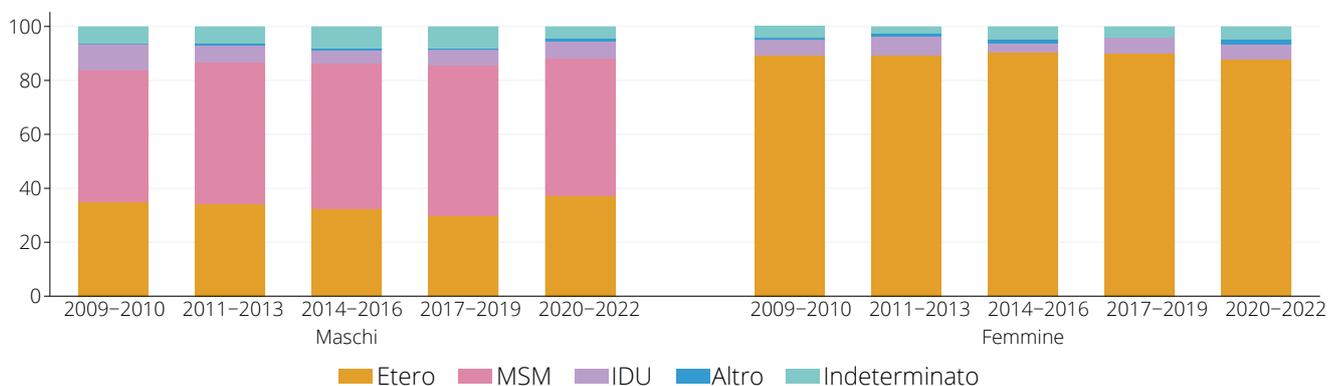
Nel triennio 2020-2022 il 77,3% dei casi notificati riguarda il genere maschile (rapporto maschi/femmine 3,4:1; incidenza maschi: 6,8 per 100mila ab.; femmine: 1,9 per 100mila ab.). I più colpiti sono i giovani adulti appartenenti alla fascia di età 30-39 anni (tasso di notifica: 9,7 per 100 mila ab.), seguiti dai 40-49enni (tasso di notifica: 8,0 per 100mila) e dai 20-29enni (tasso di notifica: 7,8 per 100 mila ab.).

I casi pediatrici, solitamente da imputare alla trasmissione verticale tra madre e figlio, non sono stati registrati negli ultimi sette anni in Toscana; sono diventati infatti eventi rari per merito della terapia antiretrovirale somministrata alla madre sieropositiva, e all'introduzione del test per HIV tra gli esami previsti nel libretto di gravidanza e quindi offerto gratuitamente a tutte le gestanti.

Tra i casi diagnosticati in Toscana nel triennio 2020-2022, 143 (30,8% del totale) hanno riguardato la popolazione straniera, e in particolare Perù, Brasile e Nigeria sono risultate le nazionalità straniere più rappresentate. I tassi grezzi dei casi per cittadinanza evidenziano sia per gli stranieri che per gli italiani un andamento in diminuzione negli anni sebbene i tassi degli stranieri si mantengono su valori oltre 3 volte superiori a quelli degli italiani (11,4 per 100mila ab. contro 3,3 per 100mila ab.).

La maggior parte delle infezioni da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, a sottolineare l'abbassamento del livello di guardia e la bassa percezione del rischio nella popolazione. I rapporti eterosessuali rappresentano la modalità di trasmissione nettamente più frequente per le donne (87,9% nell'ultimo triennio). Nei maschi il contagio è nel 37,4% 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 2009-2022- Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



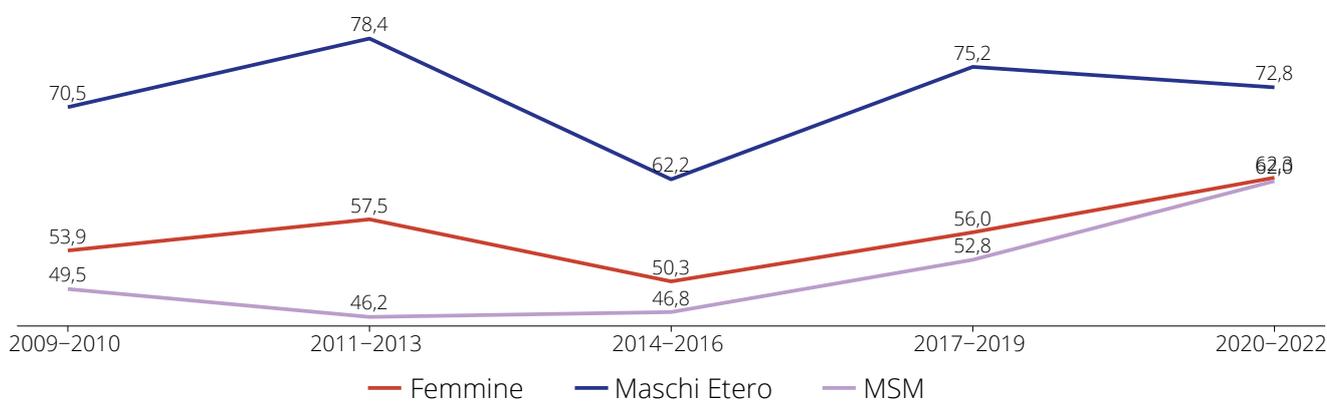
MSM: Men who have Sex with Men (maschi che fanno sesso con maschi); IDU: Injection Drug Users (utilizzatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa); Altro: ha ricevuto fattori della coagulazione/trasfusione, cellule staminali, contatto accidentale con sangue ecc.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

In Italia, così come in Toscana, è alta e in costante crescita la percentuale di diagnosi tardive: sono numerose 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 65,7% è *Late Presenter* (LP) ovvero si presenta alla prima diagnosi di sieropositività con un quadro immunologico già compromesso (numero di CD4 < 350 cell/μL), o con una patologia indicativa di AIDS. Gli eterosessuali maschi presentano proporzioni sempre superiori di diagnosi tardive rispetto agli MSM e alle femmine. Da notare, comunque, negli ultimi anni il trend in crescita anche per gli MSM.

La bassa percezione del rischio della popolazione viene confermata dal fatto che più della metà dei pazienti effettua il test nel momento in cui vi è il sospetto di una patologia HIV-correlata o una sospetta Malattia a trasmissione sessuale (MTS) o un quadro clinico di infezione acuta e solo il 28% lo effettua spontaneamente per percezione di rischio.

Late Presenter (CD4 < 350 cell/μL oppure patologia indicativa di AIDS) per modalità di trasmissione del virus e genere. Toscana, anni 2009-2022- Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV



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.

Una quota importante di pazienti si presenta tardi alla diagnosi di sieropositività, evidenziando già un quadro immunologico compromesso. Una diagnosi tardiva dell'infezione HIV comporta una maggiore probabilità di infezioni opportunistiche (quindi malattia conclamata) e un eventuale ritardo dell'inizio della terapia. Inoltre nei pazienti con infezione da HIV con virus replicante e non in terapia, la viremia persistentemente rilevabile favorisce la trasmissione del virus e pertanto la diffusione del contagio. La conoscenza da parte del paziente del proprio stato di sieropositività è un elemento fondamentale in quanto permette di accedere tempestivamente alla terapia antiretrovirale, di abbattere la viremia e se si mantiene una corretta assunzione della stessa (continuum of care) di annullare la probabilità di trasmissione dell'infezione (U=U).

La diagnosi tardiva suggerisce problemi persistenti con l'accesso e la diffusione del test. Per ridurre l'alta percentuale di persone con diagnosi tardiva, è essenziale dare priorità a una serie di interventi di sanità pubblica finalizzati ad aumentare la consapevolezza sul grado di diffusione dell'infezione e sulle modalità di trasmissione e prevenzione e facilitare all'accesso ai test.

In conclusione, in Toscana i nuovi dati del Sistema di sorveglianza HIV rilevano una tendenza alla diminuzione delle nuove notifiche. Il ridotto numero di casi degli ultimi anni potrebbe essere ascrivibile a più fattori quali la ridotta disponibilità dei servizi sanitari, la diminuita presentazione delle persone agli stessi con conseguente ritardo di diagnosi, il ritardo di notifica e la reale diminuzione d'incidenza dell'infezione.

3.3 AIDS

Monia Puglia - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 62 casi di AIDS, corrispondenti ad un tasso grezzo di 1,7 infezioni ogni 100mila ab.
- Il trend dei casi di malattia negli ultimi 10 anni è complessivamente stabile
- 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

Epidemiologia

In Italia l'incidenza di AIDS è risultata nel 2021 di 0,6 nuove diagnosi per 100mila ab., valore lievemente al di sopra della media europea³ (0,5 nuovi casi per 100mila ab.) mentre la Toscana nello stesso anno mostra un valore decisamente maggiore pari a 1,4 per per 100mila ab.

Un simile scenario è conseguenza dal fatto che nel nostro Paese continua a persistere un gradiente Nord-Sud nella diffusione della malattia, con incidenze mediamente più basse nelle regioni meridionali. La Toscana invece, secondo gli ultimi dati pubblicati dall'ISS⁴, continua ad avere un tasso di incidenza maggiore rispetto a quello medio nazionale e a collocarsi tra le regioni con i tassi di nuove diagnosi più alti.

Numero di casi e Tassi grezzi di notifica ogni 100mila abitanti. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su RRA, COA, ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	62	1,7
Toscana 2021	53	1,4
Italia 2021	382	0,6
Europa EEA 2021	1.895	0,5

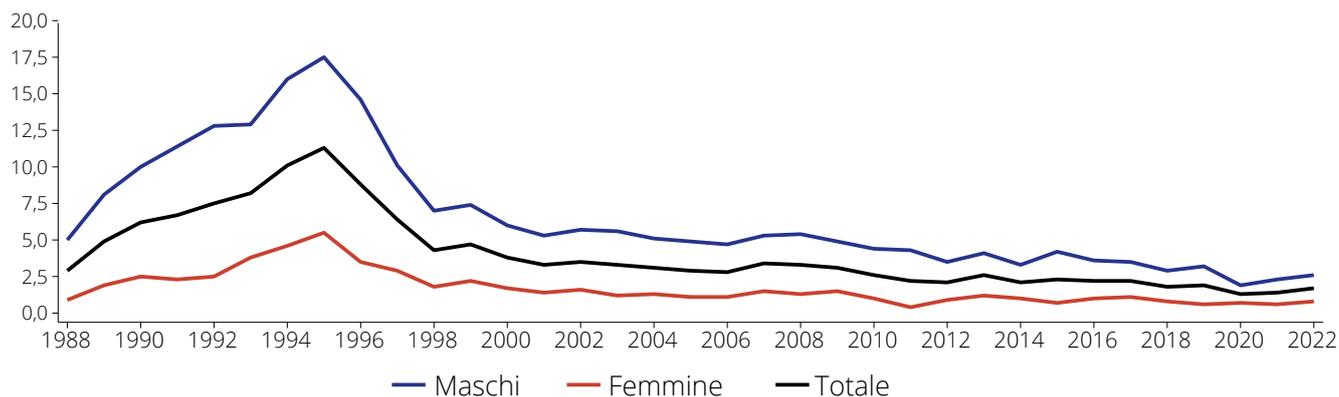
Dai dati del Registro regionale AIDS (RRA), gestito dall'ARS, risulta che l'andamento dei casi di AIDS notificati in Toscana, ai residenti e non (dati aggiornati al 31 agosto 2023), ha subito un forte incremento dell'incidenza, così come è avvenuto in Italia, dall'inizio dell'epidemia sino al 1995 (l'incidenza in quell'anno era 11,3 per 100mila ab.). A questo è seguita una rapida diminuzione dal 1996, anno di introduzione delle nuove terapie antiretrovirali, fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione fino ad arrivare a 48 casi nel 2020, 53 nel 2021 e 62 nel 2022. I casi del 2020-2021 potrebbero essere sottostimati a seguito di un ritardo di notifica di alcune schede dai centri clinici, reparti di malattie infettive impegnati per la cura del COVID-19, oppure a causa di una ridotta presentazione delle persone con una situazione clinica aggravata per timore di esporsi al COVID-19 recandosi in ospedale, ma comunque una leggera riduzione dei casi potrebbe essere reale come conseguenza stessa della riduzione dei casi di HIV, tuttavia il leggero aumento dei casi del 2022 potrebbe essere la conferma della sotto-notifica/sotto-diagnosi avvenuta nel periodo di massima diffusione del COVID-19.

³ European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.

⁴ COA (Centro Operativo AIDS). Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2021. Volume 35, Numero 11, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2022, Roma.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 1988-2022. ARS su RRA



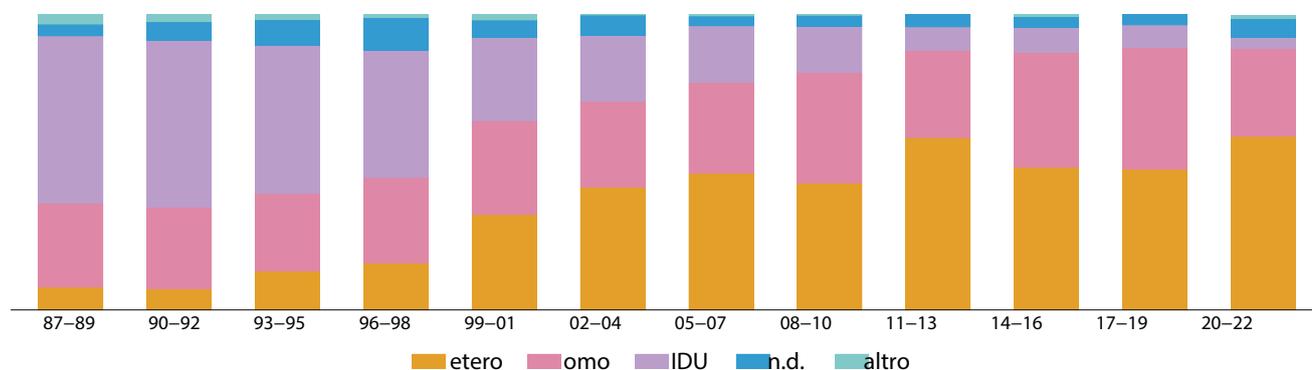
Ci si ammala di AIDS in età sempre più avanzata: l'età mediana alla diagnosi presenta, nel corso degli anni, un aumento progressivo in entrambi i generi. Ciò si verifica in seguito ai cambiamenti nei comportamenti individuali: la modalità di trasmissione è passata da essere legata alla tossicodipendenza e al mondo giovanile, a quella 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 32 anni nel 1990, ai 40 anni nel 2000, fino ad arrivare ai 46 anni nel 2022 mentre nessun caso pediatrico è stato registrato negli ultimi sette anni.

Tra i casi diagnosticati in Toscana nel triennio 2020-2022, il 28,8% del totale ha riguardato la popolazione straniera, in particolare persone provenienti dai Paesi a forte pressione migratoria. Il tasso di notifica della popolazione straniera risulta superiore rispetto a quello della popolazione italiana (3,7 per 100mila ab. contro 1,2 per 100mila), sebbene sia in diminuzione negli anni.

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, sia omosessuale che eterosessuale. Queste due ultime categorie di trasmissione rappresentano nell'ultimo triennio l'88,3% dei nuovi casi adulti di AIDS e, in particolare, il 58,9% è relativo a rapporti eterosessuali.

Modalità di trasmissione dei casi adulti di AIDS. Toscana, anni 1987-2022. Fonte: ARS su RRA



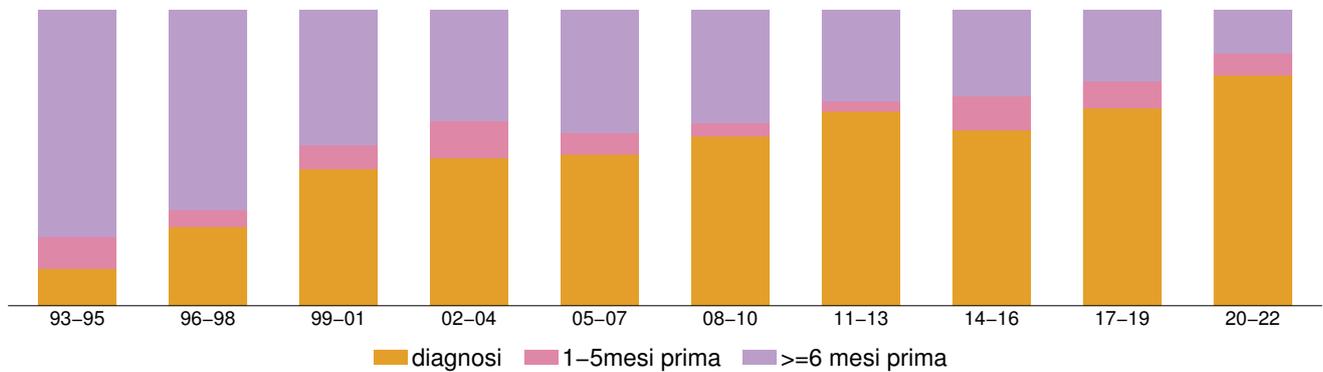
MSM: Men who have Sex with Men (maschi che fanno sesso con maschi); IDU: Injection Drug Users (utilizzatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa); Altro: ha ricevuto fattori della coagulazione/trasfusione, cellule staminali, contatto accidentale con sangue ecc.

Come è riportato nel paragrafo relativo all'HIV, è alta 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

3. MALATTIE TRASMESSE PER VIA SESSUALE

in uno stato di salute già debilitato. Molti soggetti ricevono quindi 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, soprattutto nell'ultimo triennio come possibile effetto della pandemia che potrebbe aver ritardato la diagnosi e l'accesso alla terapia.

Tempo intercorso tra la diagnosi di HIV e la diagnosi di AIDS dei casi adulti di AIDS. Toscana, anni 1993-2022. Fonte: ARS su RRA



Nonostante i Servizi sanitari per le persone HIV positive siano rimasti attivi anche durante il periodo emergenziale per dare assistenza ai casi gravi, tuttavia la riduzione di diagnosi osservata potrebbe suggerire varie ipotesi: una reale diminuzione delle diagnosi di AIDS, una sottonotifica delle diagnosi, una ridotta presentazione delle persone con una situazione clinica aggravata per timore di esporsi al COVID-19 recandosi in ospedale, o una minore capacità di assistenza nei centri HIV dovuta alla contrazione di personale sanitario dislocato ai reparti COVID-19. Appare, quindi, plausibile la possibilità che una quota di diagnosi di AIDS sia stata ritardata in seguito all'emergenza COVID-19 (con evidenti implicazioni in termini di trattamento e sopravvivenza), sottolineando la necessità di stabilire strategie assistenziali prioritarie durante i periodi pandemici.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

4.1 Campilobatteriosi

Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 74 casi di campilobatteriosi, corrispondenti ad un tasso grezzo di 2 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è in linea con quello del 2021 quando erano stati 78
- Il trend negli ultimi 10 anni mostra un incremento di casi dal 2013 al 2018 passando da 19 a 55, raggiungendo il picco nel 2019 con 108 infezioni per poi stabilizzarsi nell'ultimo triennio 2020-2022 su valori prossimi ai 75-80 casi l'anno
- La campilobatteriosi rappresenta la causa più frequente di gastroenterite batterica nei paesi industrializzati
- L'infezione avviene solitamente attraverso il consumo di alimenti contaminati (molto frequentemente carne di pollame), o acqua potabile da pozzi privati
- I soggetti a maggior rischio sono i bambini di età inferiore ai 5 anni

Epidemiologia

Nel 2022 i casi notificati di campilobatteriosi in Toscana sono stati 74, corrispondenti ad un tasso grezzo di 2 infezioni ogni 100mila ab., valore in linea con quello osservato nel 2021 quando erano stati 78.

Il tasso di notifica della nostra regione è in linea con quello dell'Italia, ma entrambi sono sensibilmente inferiori al dato europeo: Toscana 2 casi per 100mila ab., Italia 2,6 casi per 100mila ab., EU/EEA 46,9 casi per 100mila ab.

Le ragioni di una così netta differenza tra l'incidenza della malattia in Europa e nel nostro Paese, possono essere ricondotte a diversi fattori, tra cui i più importanti potrebbero essere: la mancata segnalazione in Italia dei casi non ricoverati, l'assenza di un flusso di laboratori di microbiologia/servizi deputati alle indagini epidemiologiche, la complessità dal punto di vista tecnico di isolare e riconoscere *Campylobacter* nelle analisi microbiologiche ed infine la minore circolazione di questo patogeno negli allevamenti e più in generale nel territorio italiano, che tuttavia non può essere confermata da dati non essendo previsti piani di monitoraggio obbligatori negli animali o negli alimenti.

Numero di casi di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal ed ECDC

Area - Anno	Casi	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	74	2,0
Italia 2022	1.539	2,6
Europa EEA 2022	140.241	46,9

Fino al 2018 le informazioni sui casi di campilobatteriosi venivano registrate esclusivamente dal Centro di riferimento regionale per le tossinfezioni alimentari (Cerrta) della Toscana, che riceveva le segnalazioni provenienti dalle indagini epidemiologiche effettuate dai servizi di Igiene pubblica territoriale a seguito di notifica di un caso di campilobatteriosi. A partire dal 2019, anno in cui è divenuta operativa la nuova piattaforma di segnalazione delle malattie infettive Premal, anche questa patologia è entrata a far parte delle infezioni soggette a segnalazione.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Il numero di casi di campilobatteriosi mostra un sensibile aumento nel corso del tempo, passando dalle 4 segnalazioni del 2010 alle 74 del 2022, risultato questo indicativo di un'acquisita sensibilità da parte dei medici circa la necessità di notificare questa malattia, sebbene come anticipato, con valori ancora troppo inferiori rispetto alla media europea.

I dati riferiti al genere suggeriscono nel 2022 una prevalenza della malattia nei maschi (45 infezioni, corrispondenti ad un tasso di 2,5 casi ogni 100mila ab.) rispetto alle femmine (33 infezioni corrispondenti ad un tasso di 1,7 casi ogni 100mila ab.).

L'analisi per fascia di età conferma, anche nel triennio 2020-2022, quanto osservato negli anni precedenti, ovvero una quota maggiore di casi osservati in media nei bambini fino a 14 anni, con tassi di notifica di 13,4 casi ogni 100mila ab. nella fascia di età 1-4 anni e di 5,5 casi ogni 100mila ab. nella fascia di età 5-14 anni.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su Premal

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	1	0	1	2,9	0,0	1,5
1-4	25	16	41	15,9	10,7	13,4
5-14	35	17	52	7,1	3,7	5,5
15-34	34	15	49	3,2	1,5	2,4
35-64	16	12	28	0,7	0,5	0,6
65-79	20	15	35	2,3	1,5	1,9
80+	11	10	21	3,0	1,7	2,2
Totale	142	85	227	2,7	1,5	2,1

Nel 2022 i ricoverati per campilobatteriosi in Toscana sono stati 51, valore inferiore a quello delle notifiche (tasso di 1,4 casi per 100mila ab.) e in linea con quelli osservati nell'ultimo decennio. La gastroenterite provocata da questo agente è una patologia spesso lieve e autolimitante per cui si presuppone che al ricovero arrivino solo i casi più gravi.

Le informazioni sui casi isolati dai laboratori della Toscana, disponibili a partire dal 2015, permettono di comprendere l'entità della sotto-notifica per questa malattia: nel 2022 a fronte di 74 casi notificati al sistema di sorveglianza, gli isolamenti di laboratorio sono stati 566, evidenziando una discrepanza di circa l'86,9%

Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2015-2022. Fonte: Cerrta/Premal e ARS su Schede di dimissione ospedaliera - SDO - e Laboratori di microbiologia

Anno	Cerrta/Premal	Ricoverati	Laboratori
2015	34	50	262*
2016	37	48	332*
2017	42	48	373
2018	57	73	432
2019	108	59	477
2020	75	59	490
2021	78	77	613
2022	74	51	566

*esclusi gli isolamenti dell'Ospedale di Lucca

L'analisi infine della mortalità rivela che dal 1994 al 2019 risultano decedute in Toscana per questa patologia 2 persone, l'ultima delle quali nel 2015.

4.2 Listeriosi

Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 41 casi di listeriosi, corrispondenti ad un tasso grezzo di 1,1 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è in sensibile aumento rispetto al 2021 quando erano stati 10
- Il trend della malattia negli ultimi 10 anni mostra valori inferiori ai 10 casi l'anno fino al 2015, quindi valori compresi tra 10 e 20 infezioni l'anno fino al 2019, per poi ritornare a valori prossimi i 10 casi l'anno nel primo biennio della pandemia 2020-2021 per raggiungere infine il valore massimo della serie storica nel 2022 con 41 casi
- Le abitudini alimentari della popolazione dei paesi industrializzati sono mutate considerevolmente, con un numero sempre maggiore di pasti consumati fuori casa. È fondamentale che all'attività di controllo di sicurezza alimentare svolta dagli enti preposti in ambito ristorativo, sia affiancata un'attenzione da parte degli esercenti e dei consumatori finali in termini di lavaggio, manutenzione e corretta conservazione degli alimenti
- I gruppi a maggior rischio sono rappresentati dagli anziani, le persone immunocompromesse, nonché le donne incinte e i neonati

Epidemiologia

Nel 2022 i casi notificati di listeriosi in Toscana sono stati 41, corrispondenti ad un tasso grezzo di 1,1 infezioni ogni 100mila ab., valore in deciso rialzo rispetto al 2021 e più in generale valore massimo della serie storica da quando la sorveglianza è attiva. Le incidenze riferite all'Italia e all'Europa risultano perfettamente allineate nel 2022 mentre quella della Toscana è decisamente superiore, circa il doppio, confermando il valore elevato registrato in questo anno.

La notifica di listeriosi, in Toscana come nel resto d'Italia, è complessivamente soggetta ad un *gap* informativo in quanto, non essendo la ricerca di *Listeria* nelle feci effettuata in maniera routinaria, i casi di listeriosi notificati al SIMI/Premal sono presumibilmente riferibili alle sole forme invasive di listeriosi (sepsi e meningite), dunque le più gravi.

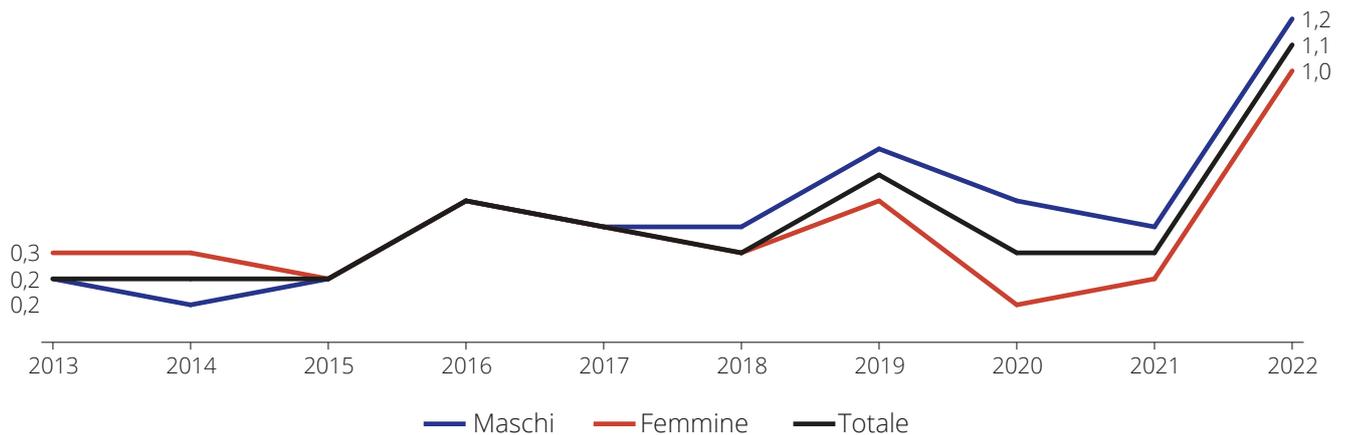
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal e ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	41	1,1
Italia 2022	345	0,6
Europa EEA 2022	2.770	0,6

L'andamento dei tassi di malattia in Toscana mostra un leggero incremento nell'ultimo decennio, con valori che passano da 0,1 casi ogni 100mila ab. nel 2012 a 0,3 casi ogni 100mila ab. nel 2021, fino come anticipato ad aumentare bruscamente nel 2022 raggiungendo il valore di 1,1 casi ogni 100mila ab.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



L'analisi per genere ed età confermano che i casi notificati di listeriosi sembrano essere riferiti alla sola forma invasiva, infatti per quanto riguarda le 61 infezioni registrate negli ultimi tre anni, 25 sono riferite a persone di età 65-79 anni ed altre 23 a persone di età maggiore di 80 anni, dunque soggetti fragili. Il genere maschile risulta inoltre più suscettibile all'infezione, con tassi di notifica 2 volte maggiori rispetto a quelli delle femmine negli over 80 anni e 4 volte superiori nella fascia di età 65-79 anni. Il caso notificato tra i bambini di età inferiore all'anno infine, si presume si tratti di trasmissione materno-fetale.

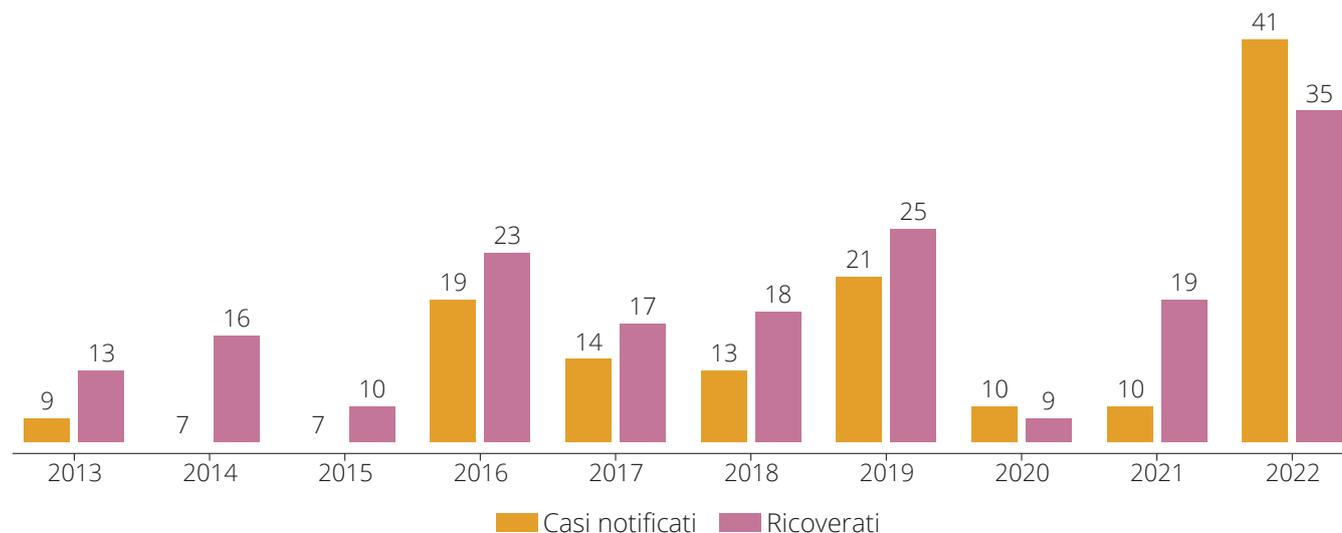
Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi medi di notifica ogni 100mila ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su Premal

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	1	0	1	2,9	0,0	1,5
1-4	0	0	0	0,0	0,0	0,0
5-14	0	0	0	0,0	0,0	0,0
15-34	0	1	1	0,0	0,1	0,0
35-64	5	6	11	0,2	0,2	0,2
65-79	19	6	25	2,2	0,6	1,3
80+	13	10	23	3,5	1,7	2,4
Totale	38	23	61	0,7	0,4	0,6

Il confronto per anno tra il numero di casi notificati e di ricoverati per listeriosi suggerisce l'esistenza di una sotto-notifica per questa malattia, la cui entità aumenta in maniera significativa quando nella comparazione viene inclusa una terza fonte informativa, ovvero gli isolamenti effettuati dai laboratori della Toscana: i dati del 2022 rivelano infatti che a fronte di 41 infezioni notificate dal Premal, i ricoverati sono 35 mentre i casi isolati dai laboratori sono stati 80.

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 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Dal 2013 al 2019 risultano decedute in Toscana per listeriosi 16 persone; trattandosi di una malattia che colpisce prevalentemente persone anziane, quasi tutte le persone decedute in questo periodo di tempo (14 su 16 totali) avevano un'età superiore ai 65 anni.

La malattia si caratterizza per una mortalità elevata: nel 2019, ultimo anno per cui sono disponibili i dati del Registro di Mortalità Regionale in Toscana, a fronte di 21 casi di malattia notificati, i decessi sono stati 3, con una letalità dunque attorno al 14%. Prendendo invece in considerazione i 24 casi isolati in laboratorio nello stesso anno, e ricalcolando l'indicatore sulla base di questo denominatore, la letalità si attesterebbe a 12,5, un valore questo che dovrebbe risultare più in linea con quello reale.

4.3 Salmonellosi

Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 196 casi di salmonellosi, corrispondenti ad un tasso grezzo di 5,4 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è in sensibile aumento rispetto al 2021 quando erano stati 138, ma in linea con i valori pre-pandemia
- La malattia mostra negli ultimi 10 anni un trend stabile, ad eccezione del primo biennio della pandemia 2020-2021 in cui è stata osservata un'importante riduzione dei casi, presumibilmente da imputare in larga parte ad un'aumentata sotto-notifica
- Numerose specie di animali, in particolare pollame, maiali, bovini e rettili possono essere serbatoi di salmonella; le persone generalmente vengono infettate mangiando cibo contaminato cucinato senza essere cotto
- I soggetti a maggior rischio di incorrere nelle conseguenze più severe della malattia sono anziani, bambini di età inferiore ai 5 anni, donne in gravidanza e persone immunocompromesse

Epidemiologia

Nel 2022 i casi notificati di salmonellosi in Toscana sono stati 196, corrispondenti ad un tasso grezzo di 5,4 infezioni ogni 100mila ab., valore in sensibile aumento rispetto a quello osservato nel 2021 quando erano stati 138, ma comunque in linea con i dati pre-pandemia.

Sulla base dei tassi di notifica riferiti al 2022, il dato della Toscana (5,4 casi ogni 100mila ab.) è in linea con quello dell'Italia (5,6 casi ogni 100mila ab.), mentre entrambi risultano sensibilmente inferiori al dato Europeo (15,5 casi ogni 100mila ab.). Questi tassi rispecchiano in parte le differenze epidemiologiche tra i vari paesi, mentre in parte queste difformità devono essere imputate alla sotto-notifica dei casi nel nostro paese.

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal e ECDC

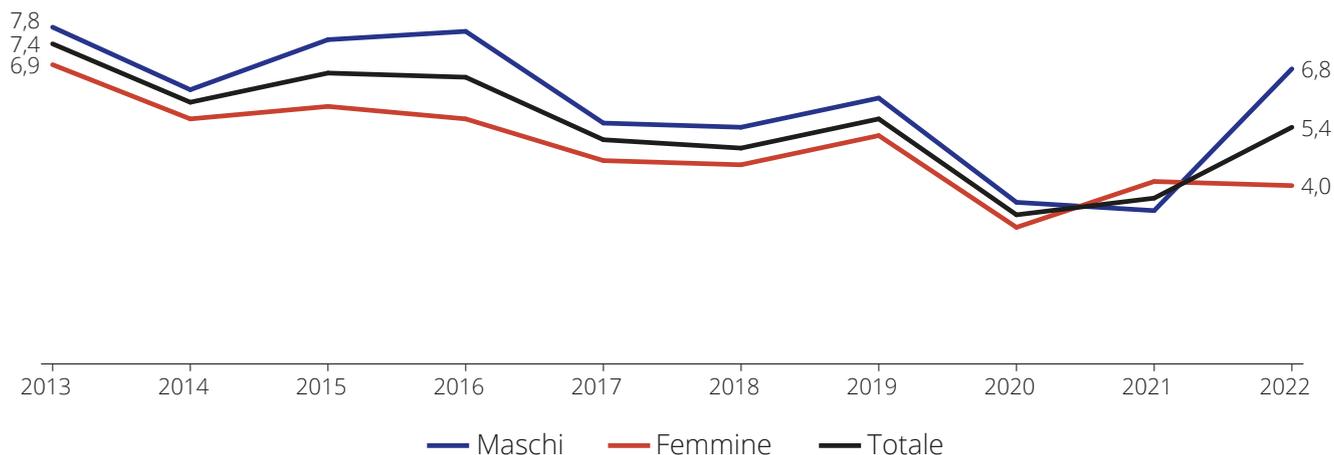
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	196	5,4
Italia 2022	3.302	5,6
Europa EEA 2022	65.967	15,5

In Toscana la malattia ha mostrato un'importante riduzione delle infezioni, passando da 1.650 casi nel 1994 a circa 300 casi nel 2012; negli anni successivi l'andamento è stato più altalenante con valori prossimi alle 250 infezioni l'anno fino al 2016, per poi scendere su valori lievemente inferiori alle 200 l'anno nel triennio 2017-2019, raggiungendo valori minimi prossimi ai 140 casi l'anno durante i primi due anni di pandemia, per aumentare nel 2022 tornando su livelli pre-pandemici con 196 casi, corrispondenti ad un tasso grezzo di 5,4 infezioni ogni 100mila ab.

Il trend dei tassi di notifica in Toscana mostra una generale flessione nell'ultimo decennio, più contenuta rispetto a quella osservata nel decennio precedente, ed in linea con quella registrata nel resto dell'Europa.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



I dati riferiti all'ultimo triennio 2020-2022 indicano che le età inferiori ai 14 anni sono quelle maggiormente colpite dalla malattia, con tassi di notifica di 26,8 casi per 100mila ab. per le età comprese tra 1 e 4 anni, 13,2 casi per 100mila ab. per le età inferiori all'anno di vita ed infine 13,6 casi per 100mila ab. nella fascia 5-14 anni; si osservano in parallelo valori decisamente bassi nelle età adulte mentre i tassi di notifica sono più alti nella fascia di età anziana, in particolare sopra gli 80 anni, con valori che comunque non raggiungono i livelli delle età più giovani.

Queste evidenze si spiegano con la maggiore suscettibilità all'infezione da parte dei bambini piccoli a causa della incompleta maturazione del sistema immunitario. I dati infine non evidenziano una maggior frequenza di infezioni di un genere rispetto all'altro.

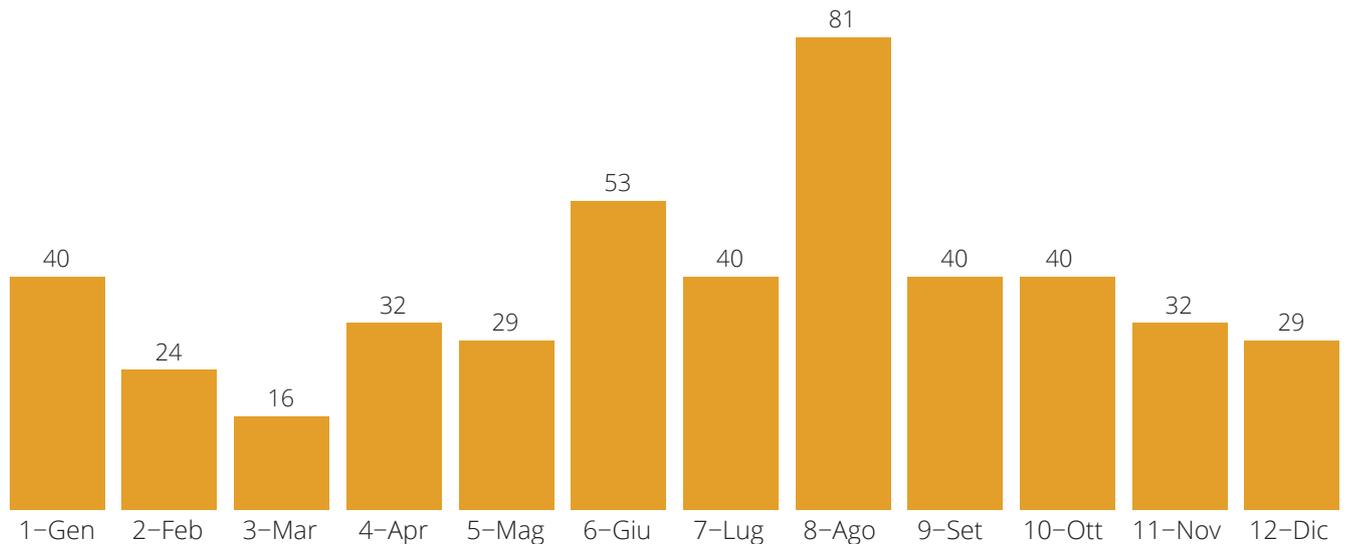
Numero di casi notificati di malattia e tassi medi grezzi di notifica ogni 100mila ab. per classe di età, genere e totale. Toscana, anno 2020-2022. Fonte: ARS su Premal

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	7	2	9	20,0	6,0	13,2
1-4	38	44	82	24,2	29,4	26,8
5-14	72	58	130	14,7	12,6	13,6
15-34	26	11	37	2,4	1,1	1,8
35-64	27	25	52	1,2	1,0	1,1
65-79	40	34	74	4,6	3,4	3,9
80+	34	38	72	9,2	6,3	7,4
Totale	244	212	456	4,6	3,7	4,1

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. Un ruolo importante nell'insorgenza della malattia viene svolto comunque anche da alcuni fattori ambientali tra i quali la temperatura e il grado di umidità, oltre al sovraffollamento e all'inquinamento chimico.

4. MALATTIE TRASMESSE PER VIA ALIMENTARE/IDRICA

Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2020-2022.
Fonte: ARS su Premal



Durante il biennio 2020-2021 è stata osservata un'importante riduzione dei casi notificati che tuttavia non trova conferma né osservando il numero di ricoverati, che risultano stabili, né osservando gli isolamenti dei laboratori di microbiologia sulla base dei quali si osserva al contrario un importante incremento del numero di infezioni, facendo ritenere dunque che tale riduzione delle notifiche non sia reale ma piuttosto da imputare ad un aumentato livello di sotto-notifica. Nel 2022 all'imponente aumento dei casi notificati si affianca un aumento del numero di ricoverati così come degli isolamenti di laboratorio, nello specifico a fronte di 196 (+42% rispetto al 2021) notifiche i ricoverati sono stati 128 (+23,1% rispetto al 2021) mentre gli isolamenti di laboratorio 552 (+25,2% rispetto al 2021), con un rapporto tra "n. isolamenti di laboratorio": "n. casi notificati" di 2,8:1.

Numero di casi di malattia per anno e fonte informativa. Toscana, anni 2015-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal, Schede di dimissione ospedaliera - SDO - e Laboratori di microbiologia

Anno	SIMI/Premal	Ricoverati	Laboratori
2015	250	121	338*
2016	257	126	337*
2017	190	100	341
2018	184	109	390
2019	211	107	366
2020	122	116	477
2021	138	104	441
2022	196	128	552

*esclusi gli isolamenti dell'Ospedale di Lucca

Dal 2013 al 2019, dato più recente disponibile, sono decedute in Toscana per la malattia circa 4 persone (un decesso nel 2013, uno nel 2018 e due nel 2019), di cui una persona di età compresa tra 65 e 79 anni mentre tre persone di età maggiore o uguale a 80 anni, confermando dunque che la maggiore severità di questa patologia si manifesta nelle classi di età anziana.

5. MALATTIE TRASMESSE DA VETTORE

5.1 Leishmaniosi cutanea

Claudia Cosma - Scuola di specializzazione in Igiene, medicina preventiva e sanità pubblica, Università degli Studi di Firenze
Marco Del Riccio - Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 6 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso di 0,2 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi notificati è maggiore di quello del 2021, anno in cui non sono state registrate notifiche, ma comunque in linea con i valori osservati nell'ultimo decennio (compresi tra 0 e 3 infezioni ogni anno, con l'unica eccezione delle 6 infezioni registrate nel 2022, valori di massimo storico)
- La leishmaniosi cutanea è la forma più comune di leishmaniosi. Raramente letale, può tuttavia determinare comparsa di noduli o papule, ulcere cutanee, eruzioni cutanee generalizzate, esiti cicatriziali

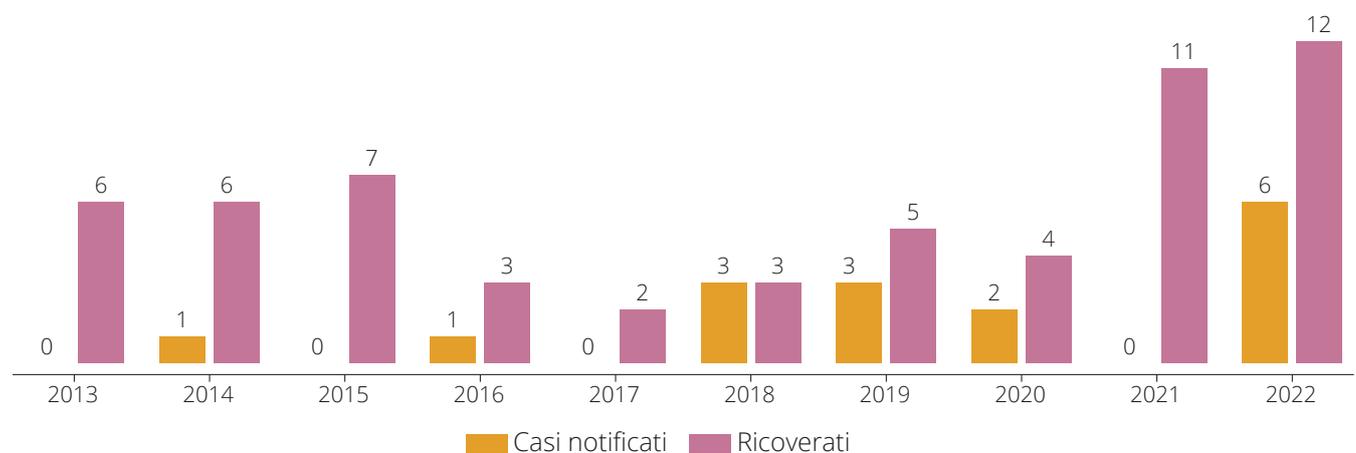
Epidemiologia

In Toscana nel 2022 sono stati notificati 6 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso di 0,2 notifiche ogni 100mila ab. Il trend della malattia è stabile nell'ultimo decennio con valori generalmente compresi tra 0 e 3 infezioni l'anno; i 6 casi segnalati nell'ultimo anno di sorveglianza rappresentano il valore di massimo storico della serie, valore comunque in linea con quelli osservati per la malattia.

La Toscana, così come numerose aree del bacino del Mediterraneo, è endemica per la specie *Leishmania Infantum*, con una distribuzione geografica interna piuttosto variabile. Il cane, il gatto, la volpe, il coniglio e altri mammiferi costituiscono un possibile *reservoir* di infezione per i flebotomi. Risultano inoltre noti casi di importazione.

Nonostante la leishmaniosi cutanea negli esseri umani sia una malattia soggetta a notifica obbligatoria, si registra una sotto-notifica del numero dei casi segnalati, infatti sulla base del confronto tra i casi notificati e quelli ricoverati, anche nel 2022 i ricoverati risultano essere il doppio dei casi notificati: a fronte di 6 segnalazioni gli ospedalizzati sono stati infatti 12.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



La leishmaniosi è una infezione generalmente cronica, caratterizzata da una variazione nella presentazione clinica che può andare dall'assenza di sintomi evidenti a una riconoscibile manifestazione sintomatologica. Pertanto, non tutte le infezioni da leishmaniosi cutanea esitano in ricovero ospedaliero, ed è quindi ipotizzabile un numero reale di infezioni superiore a quello evidenziato dai dati disponibili. Nel periodo 1994-2019 sono stati registrati 2 decessi per leishmaniosi cutanea, uno nel 2009 ed uno nel 2013.

5.2 Leishmaniosi viscerale

Claudia Cosma - Scuola di specializzazione in Igiene, medicina preventiva e sanità pubblica, Università degli Studi di Firenze
Marco Del Riccio - Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

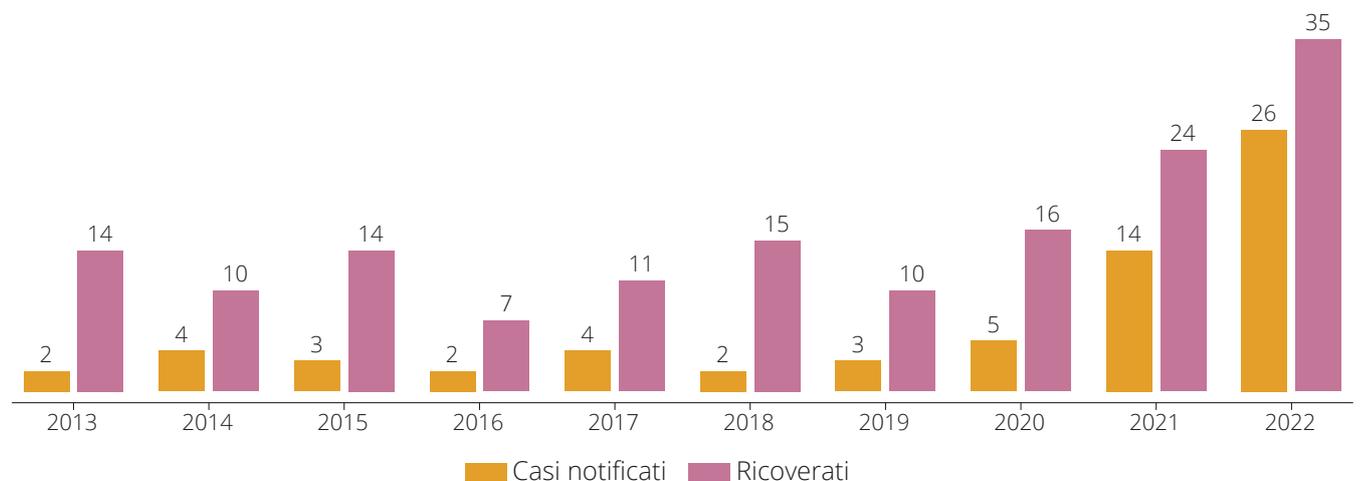
- Nel 2022 sono stati notificati 26 casi di malattia, corrispondenti ad un tasso di 1 infezione ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è maggiore di quello del 2021 quando erano stati notificati 14 casi
- Nell'ultimo decennio si è osservata una sostanziale stabilità nell'andamento della malattia, con un periodo di stabilità tra il 2012 e il 2020, seguito da un repentino aumento delle notifiche nell'ultimo biennio 2021-2022
- Gli individui con infezione da HIV che contraggono la leishmaniosi hanno maggiori probabilità di sviluppare malattia grave e sono coinvolti in alti tassi di recidiva. Il trattamento antiretrovirale permette di ridurre lo sviluppo della malattia e ritarda le ricadute aumentando la sopravvivenza
- La leishmaniosi viscerale, in generale, è una grave patologia che può essere letale se non trattata tempestivamente. Per questo motivo, la diagnosi precoce e il trattamento sono di fondamentale importanza

Epidemiologia in Toscana

Nel 2022 in Toscana i 26 casi notificati leishmaniosi viscerale, corrispondenti ad un tasso di 1 infezione ogni 100mila ab. rappresentano il valore massimo registrato nella nostra regione, in sensibile aumento rispetto al 2021 quando le notifiche erano state 14. Il trend della malattia mostra nell'ultimo decennio una generale stabilità con un numero di casi compresi tra 2 e 5 ogni anno, tuttavia nell'ultimo biennio si è osservato un sensibile incremento delle infezioni.

Nonostante la leishmaniosi viscerale sia una malattia soggetta a notifica obbligatoria, si registra negli ultimi 10 anni una costante sotto-notifica delle segnalazioni; confrontando il numero di casi notificati con i ricoverati anche nel 2022 questi ultimi risultano essere maggiori: 35 ricoverati a fronte di 26 notifiche.

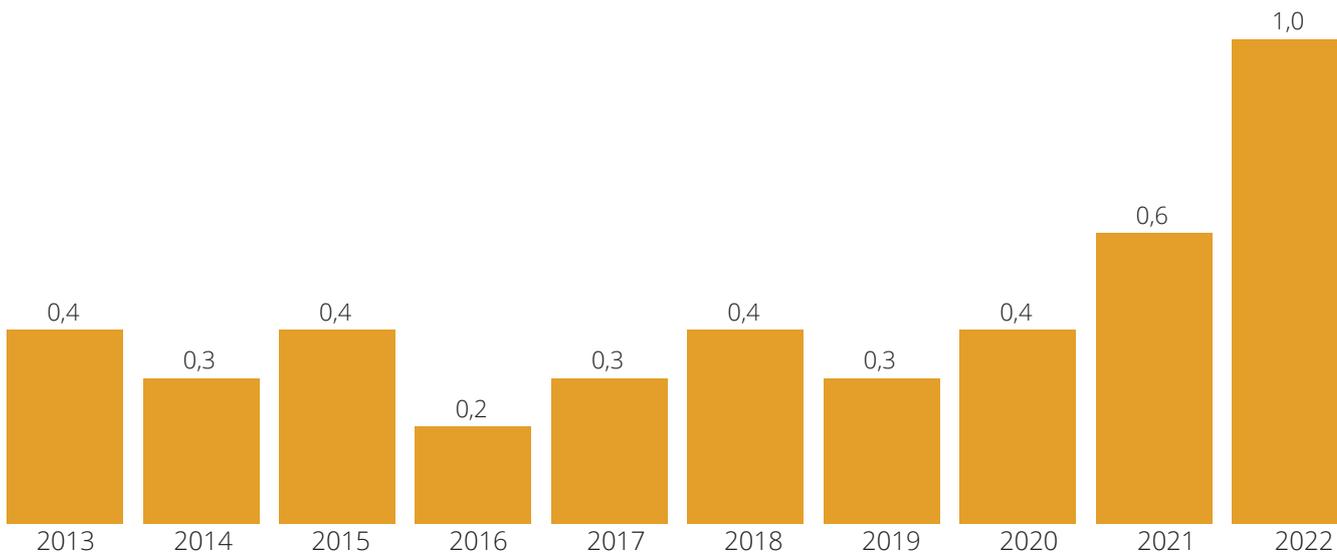
Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Il sensibile aumento rilevato nell'ultimo biennio 2021-2022 nei casi notificati è confermato dalla distribuzione dei ricoverati.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di ricoverati in strutture ospedaliere toscane ogni 100mila ab. per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SDO



La Toscana, seppure con differenze geografiche interne, **è una regione endemica** per la specie *Leishmania Infantum*, agente patogeno della leishmaniosi cutanea e della leishmaniosi viscerale. Tale parassita è trasmesso agli esseri umani attraverso le punture di flebotomi infetti (noti anche come “pappataci”), che agiscono come vettori.

Il trattamento della leishmaniosi viscerale è influenzato da diversi parametri, tra cui il tipo di manifestazione clinica e la presenza di comorbidità. La leishmaniosi è curabile ma è importante un sistema immunitario competente, di conseguenza esiste il rischio di ricaduta in caso di immunodeficienza.

Prevenire e controllare la diffusione della leishmaniosi risulta complesso; fra le strategie chiave rientrano il controllo del vettore e l'utilizzo di repellenti insetticidi (sia in ambito individuale che ambientale), un efficace sistema di sorveglianza e la vaccinazione per la leishmaniosi nei cani.

Nel periodo 1994-2019 sono stati registrati 4 decessi per leishmaniosi viscerale, una in ciascuno dei seguenti anni: 2005, 2006, 2008 e 2015.

5.3 Borreliosi (Malattia di Lyme)

Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 9 casi di borreliosi (o Malattia di Lyme), corrispondenti ad un tasso di 0,2 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è in linea con quello del 2021 quando erano stati 8
- Il trend della malattia è stabile con valori compresi tra 8 e 9 casi l'anno a partire dal 2019 quando la notifica dei casi di questa malattia è stata inclusa nella nuova piattaforma di segnalazione Premal
- I soggetti a maggior rischio sono le persone più frequentemente a contatto con la natura, quali ad esempio guardie forestali, escursionisti, agricoltori ecc.

Epidemiologia

Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 9 casi di borreliosi, corrispondenti ad un tasso di 0,2 infezioni ogni 100mila ab., valore in linea con quello dei tre anni precedenti.

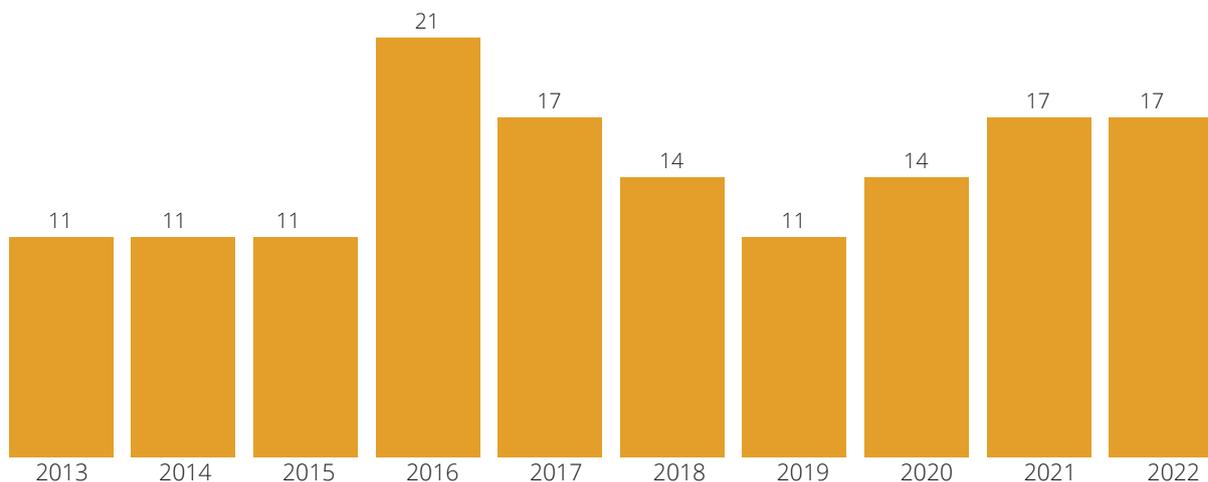
In Toscana i dati per questo patogeno sono disponibili solo a partire dal 2019 quando la malattia è entrata a far parte del sistema di sorveglianza Premal.

Data la complessità epidemiologica e la diversità dei sistemi di sorveglianza è difficile disporre di dati confrontabili ed affidabili, pertanto la reale incidenza della malattia è di fatto poco nota.

In Europa la sorveglianza della malattia viene effettuata solo per i casi di neuroborreliosi, che nel 2021 sono stati responsabili di 978 infezioni corrispondenti ad un tasso di 0,56 infezioni ogni 100mila ab., valore superiore a quello dell'Italia pari a 0,05 casi ogni 100mila ab. (32 infezioni totali nello stesso anno).

Non essendo disponibili dati sui casi notificati in Toscana precedenti il 2019, per valutare l'andamento dei casi di malattia nel tempo può essere analizzato il numero dei pazienti ricoverati, che ovviamente fornisce un'indicazione solo per quanto riguarda le forme cliniche più gravi dell'infezione. Dal 2013 al 2022 sono state ospedalizzate in Toscana per borreliosi 144 persone; il trend mostra una complessiva stabilità nell'ultimo decennio, con valori che oscillano dalle 11 ospedalizzazioni del 2013 (stesso valore per gli anni 2014, 2015, 2019) alle 21 del 2016; nel 2022 i pazienti sono stati 17, con un tasso di 0,5 ricoverati ogni 100mila ab., valore sovrapponibile a quello dell'anno precedente. La casistica non mostra evidenti differenze di genere né di età.

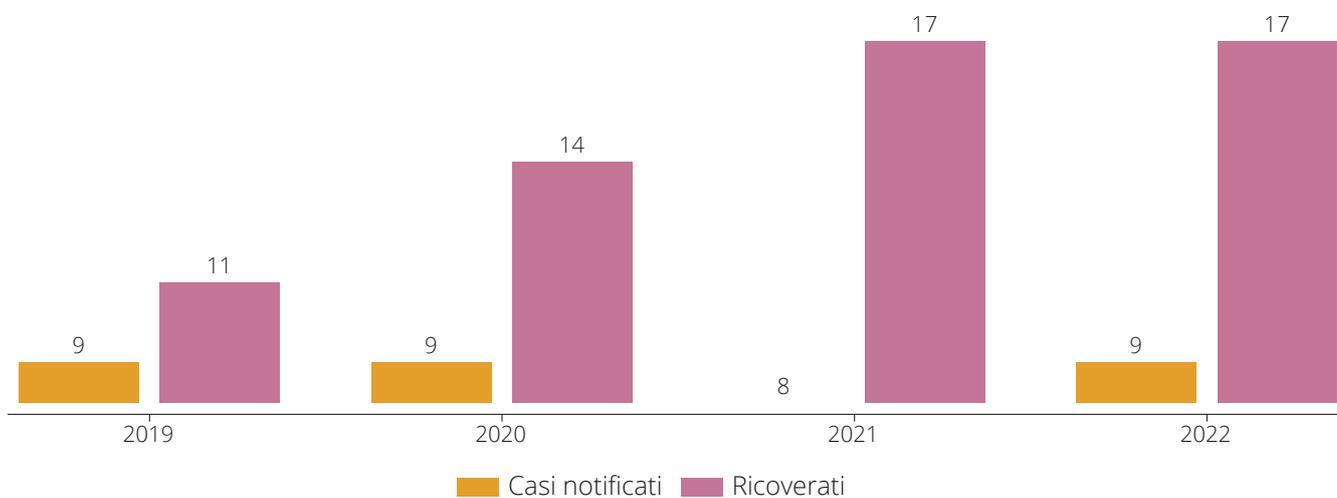
Numero di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022.
Fonte: ARS su Schede di dimissione ospedaliera -SDO-



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Confrontando i casi notificati con quelli ricoverati emerge una evidente sotto-notifica, in particolare nell'ultimo biennio 2021-2022, in cui a fronte di 8-9 notifiche i ricoverati sono stati 17, ovvero circa il doppio.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2019-2022. Fonte: ARS su Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Nella nostra regione, dal 1994 al 2019 (ultimo dato disponibile), non sono stati registrati decessi per 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.

5.4 Rickettsiosi

Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 non sono stati notificati in Toscana casi di rickettsiosi, risultato in linea con quello del 2021 quando era stata registrata 1 sola infezione
- Il trend della malattia è stabile nell'ultimo decennio, con un numero di notifiche variabile tra 0 e 7 ogni anno
- Pur trattandosi nella maggior parte dei casi di forme lievi dal punto di vista clinico, sono ancora numerosi i ricoveri in ospedale
- I soggetti a maggior rischio sono le persone che svolgono attività all'aperto, come ad esempio guardie forestali, escursionisti, agricoltori, etc.

Epidemiologia

In Toscana nel 2022 non è stato notificato alcun caso di rickettsiosi, valore in linea con quello dell'anno precedente quando era stata registrata 1 infezione. Il trend della malattia è stabile nell'ultimo decennio, con un numero di notifiche compreso tra 0 e 7 ogni anno.

Per quanto riguarda l'Europa non sono disponibili dati recenti; sulla base delle informazioni contenute nell'ultimo rapporto realizzato da ECDC¹, tra il 2000 e il 2009 sono state registrate le frequenze più alte della malattia in Italia (4.609 casi), Portogallo (2.837 casi) e Spagna (651 casi), con tassi di ospedalizzazione variabili da 0,6 a 0,9 per 100mila ab.

In Italia inoltre sono stati notificati 5.989 casi nel periodo 2001-2015², con un'incidenza media annua di 0,9 per 100mila ab. ed un trend in diminuzione, passando dal 1,4 per 100mila ab. del 2001 allo 0,3 per 100mila ab. del 2015. I casi ospedalizzati sono stati 12.032, con un'età media di 53 anni e incidenza maggiore nei maschi (IRR=1,64). Il tasso grezzo di ospedalizzazione è stato 1,4 per 1.000.000 di persone per anno mentre la letalità lo 0,4%.

Le segnalazioni inviate alla piattaforma Premal e riferite all'ultimo triennio 2020-2022 mostrano che in Toscana il maggior numero di casi notificati si osserva nelle età adulta e avanzata, infatti tra le 4 infezioni notificate, 2 rientrano nella classe 35-64 anni e 2 nella classe 65-79 anni; più in generale i dati relativi all'ultimo decennio rivelano che circa il 90% dei casi rientrano in queste due fasce d'età. Analizzando il genere, la prevalenza di casi femminili osservata nell'ultimo triennio non è confermata dai dati riferiti agli ultimi 10 anni, rispetto ai quali il numero di infezioni tra i due generi risulta sostanzialmente omogeneo.

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, la quasi totalità delle infezioni viene registrata nei mesi primaverili ed estivi.

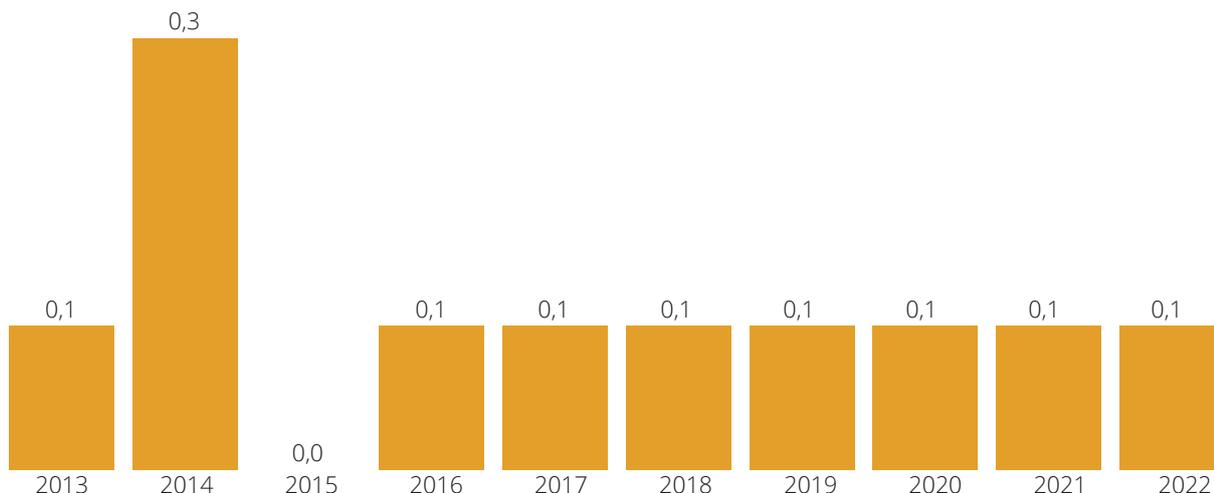
Come osservato per le notifiche, anche l'andamento dei ricoveri è stabile nell'ultimo decennio; ad eccezione del 2014 quando i ricoverati erano stati 12, gli altri anni la casistica varia da 1 a 4 ricoverati ogni anno.

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

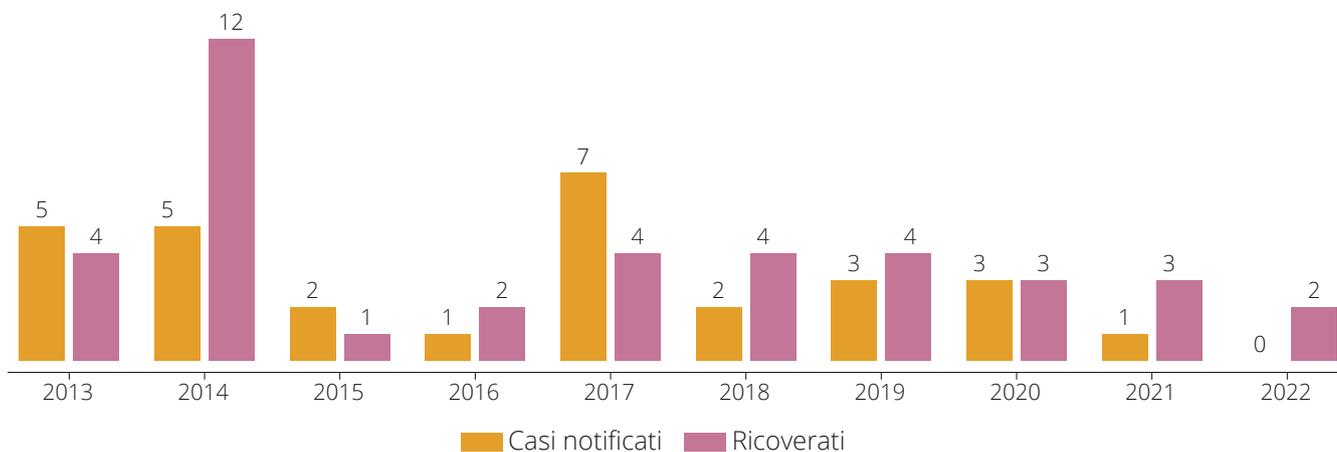
Tassi grezzi ogni 100mila ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Confrontando i casi notificati con il numero di ricoverati, le notifiche risultano sempre inferiori (ad eccezione del 2017), confermando il persistere di una sotto-notifica 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.

È inoltre 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*.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Per quanto riguarda infine la mortalità, nel periodo compreso tra il 1994 ed il 2019 è stato registrato in Toscana 1 solo decesso direttamente attribuibile a questa patologia avvenuto nel 1996. In letteratura la letalità complessiva è prossima al 3% ma i dati italiani più recenti sembrano essere maggiormente rassicuranti indicando un valore vicino 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.

6. EPATITI VIRALI

6.1 Epatite A

Cristina Stasi, Caterina Silvestri, Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 17 casi di epatite A (HAV) acuta sintomatica, corrispondenti a un tasso grezzo di 0,5 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è allineato al 2021, quando erano stati 16
- Il trend della malattia è soggetto a picchi epidemici, l'ultimo dei quali avvenuto nel 2017 quando nella nostra regione sono stati segnalati 341 casi di infezione in conseguenza di un *outbreak* registrato in Italia ed Europa
- A differenza delle epatiti B e C, l'epatite A non causa una malattia epatica cronica, ma può causare sintomi debilitanti e raramente epatite fulminante (insufficienza epatica acuta), talora con esito fatale
- La trasmissione avviene per via oro-fecale e, in genere, il contagio avviene per contatto diretto con persone infette o attraverso l'ingestione di acqua o di alcuni cibi crudi (o non cotti a sufficienza) contaminati
- I gruppi a maggior rischio di contrarre l'infezione sono i soggetti esposti per motivi professionali, i viaggiatori internazionali diretti verso aree ad alta incidenza, coloro che fanno uso di droghe a scopo ricreativo, gli uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini; la vaccinazione anti-epatite A viene pertanto raccomandata a queste categorie

Epidemiologia

Nel 2022 i casi notificati di epatite A in Toscana sono stati 17, corrispondenti a un tasso grezzo di 0,5 infezioni ogni 100mila ab., valore in linea con quello del 2021 quando i casi erano stati 16.

Confrontando i tassi di incidenza riferiti al 2022, si osserva che il dato medio europeo di 1,0 casi ogni 100mila ab. è circa il doppio di quello toscano (0,5 casi ogni 100mila ab.) e circa cinque volte maggiore di quello italiano (0,2 casi ogni 100mila ab.).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal ed ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	17	0,5
Italia 2022	112	0,2
Europa EEA 2022	4.548	1,0

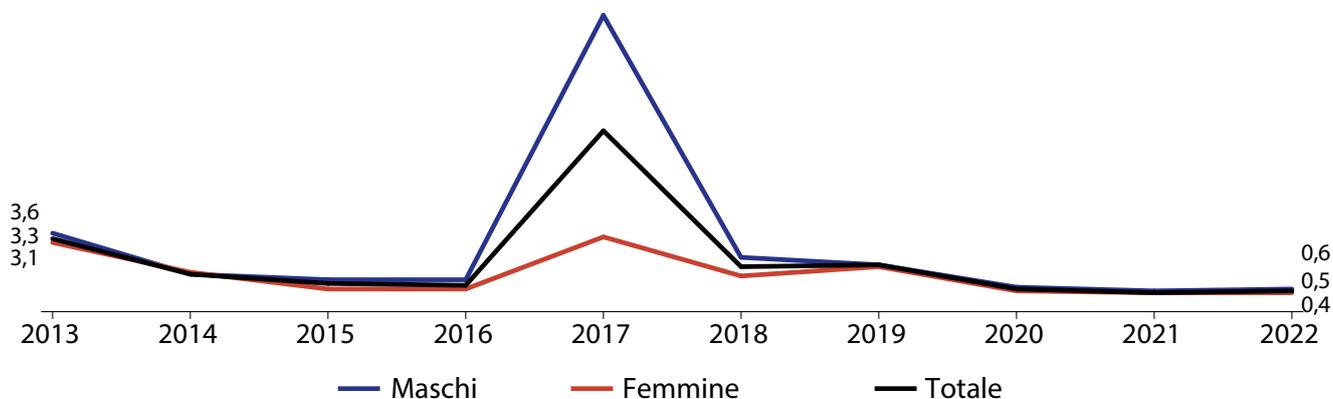
Il trend dei casi di malattia come anticipato è soggetto a picchi epidemici; infatti, come mostrano anche i dati riferiti all'ultimo decennio, in un contesto di generale stabilità delle infezioni tra il 2010 e il 2019, si sono verificati due improvvisi incrementi, il primo nel 2013 con la notifica di 123 casi, mentre il secondo nel 2017 con 341 casi notificati. Sulla base delle informazioni disponibili circa la via di trasmissione, le infezioni segnalate nel 2013 erano prevalentemente attribuibili al consumo di alimenti contaminati, mentre i focolai epidemici responsabili delle numerose infezioni registrate nel 2017 si sono caratterizzati per una trasmissione prevalentemente riconducibile a rapporti sessuali di uomini che hanno rapporti con altri uomini (similmente a quanto era già stato osservato nel 2008). Nell'ultimo triennio 2020-2022 infine i casi si sono attestati su valori minimi e prossimi a 15-20 casi l'anno.

Un discorso analogo vale per i tassi di notifica, che nell'ultimo decennio mostrano in Toscana una complessiva stabilità con le uniche eccezioni registrate nel 2013 (incidenza di 3,3 casi ogni 100mila ab.) e nel 2017 (incidenza di 9,1 infezioni ogni 100mila ab.).

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

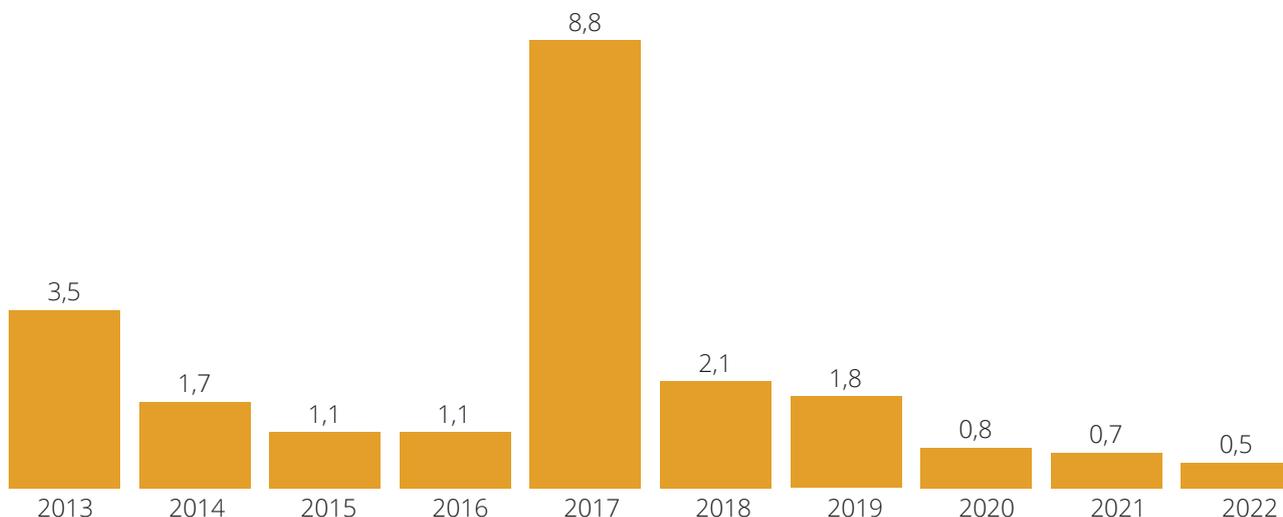
Confrontando i tassi di incidenza nei due generi, si osserva inoltre che a eccezione del 2017, anno in cui il valore riferito ai maschi è risultato decisamente superiore a quello delle femmine (15,3 contro 3,4 ogni 100mila ab. rispettivamente), negli altri anni le incidenze sono piuttosto omogenee.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal



Nel 2022 i ricoverati in strutture ospedaliere toscane per epatite A sono stati 20, corrispondenti a un tasso grezzo di 0,5 casi per 100mila ab. L'andamento dei tassi di ricovero per HAV mostra nell'ultimo decennio, in linea con i casi notificati, due picchi di diversa intensità, uno maggiore nel 2017, l'altro minore nel 2013.

Tassi grezzi ogni 100mila ab. di persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Schede di dimissione ospedaliera - SDO



Il generale allineamento osservato negli ultimi dieci anni tra i casi notificati e quelli ricoverati confermerebbe la gravità dell'infezione acuta sintomatica, la quale in questi casi ha imposto quasi sempre il ricorso all'ospedale per la cura dei pazienti.

I decessi avvenuti in Toscana per HAV, noti a partire dal 2010 quando è stata introdotta la classificazione ICD X-CM, sono risultati complessivamente 20 nel periodo compreso tra il 2010 e il 2019 (l'ultimo dei quali nel 2017), di cui 17 di età superiore a 65 anni, presumibilmente persone con patologie concomitanti.

6.2 Epatite B

Cristina Stasi, Caterina Silvestri, Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 26 casi di infezione da virus dell'epatite B (HBV) acuta sintomatica, corrispondenti ad un tasso grezzo di 0,7 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è lievemente maggiore a quello del 2021 quando erano stati 20
- Il trend dell'infezione acuta da HBV in Toscana è sostanzialmente allineato con quello nazionale, con decremento progressivo dei casi nel corso degli anni, che tuttavia risultano stabilmente compresi tra 20 e 30 infezioni l'anno nell'ultimo quinquennio
- Il virus viene trasmesso più comunemente da madre a figlio alla nascita, nonché attraverso il contatto con sangue infetto o altri fluidi corporei durante rapporti sessuali con un partner infetto, iniezioni o esposizione a strumenti taglienti infetti
- Il rischio più elevato di infezione cronica si riscontra tra i neonati nati da madri portatrici dell'antigene e positivo dell'epatite B (80-90%). Nei bambini infettati prima dei 6 anni di età, è stato segnalato che l'infezione cronica si sviluppa in circa il 30%, mentre negli adulti sani il rischio di cronicizzazione è molto basso (<5%). Oltre all'influenza primaria dell'età, i soggetti a maggior rischio di sviluppare la malattia sono i maschi e i soggetti con sistema immunitario compromesso per varie cause. In Toscana i soggetti più colpiti risultano i maschi di età compresa tra 35 e 64 anni

Epidemiologia

Nel 2022 in Toscana sono stati segnalati 26 nuovi casi di epatite B acuta, corrispondenti a un'incidenza di 0,7 infezioni ogni 100mila ab., valore in lieve aumento rispetto a quello notificato nel 2021 quando i casi erano stati 20.

Nel 2021 il tasso di notifica dei casi acuti di malattia in Toscana (0,5 ogni 100mila ab.) risulta leggermente superiore sia a quello italiano (0,2 ogni 100mila ab.) che a quello europeo (0,3 ogni 100mila ab.).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana e Italia. Fonte: ARS su SIMI/Premal, Seieva ed ECDC

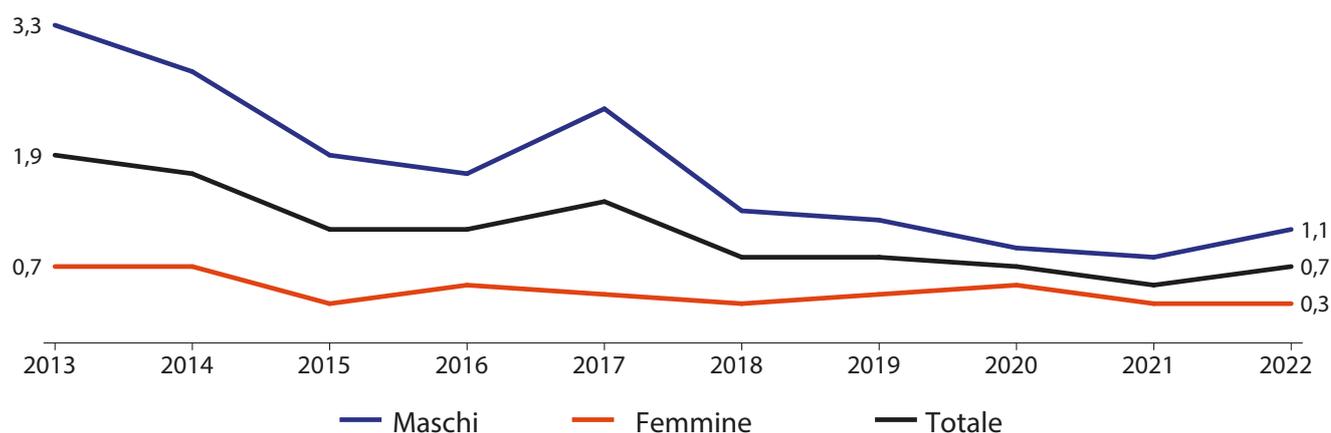
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	26	0,7
Toscana 2021	20	0,5
Italia 2021	89	0,2
Europa EEA 2021	1.142	0,3

Fino al 2007 sono stati notificati in Toscana oltre 100 casi l'anno di epatite B acuta, mentre dal 2008 l'andamento mostra una generale riduzione sino a raggiungere valori più bassi nel biennio 2015-16 con 40 casi l'anno. Nel 2018-2019 i casi notificati si sono attestati su 30 casi l'anno mentre nell'ultimo biennio è stata osservata un'ulteriore lieve diminuzione con un numero di infezioni inferiore a 30 l'anno, verosimilmente in associazione a una maggiore copertura vaccinale.

L'analisi del trend dei tassi grezzi notificati nell'ultimo decennio conferma il graduale e progressivo decremento dei casi, evidenziando incidenze sempre maggiori nel genere maschile.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

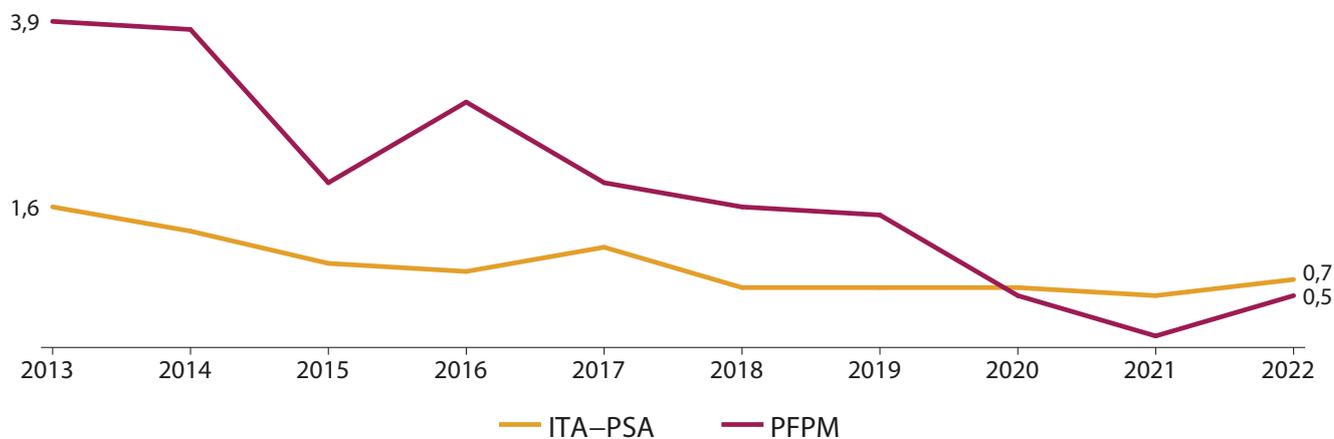


L'analisi per età riferita al triennio 2020-2022 conferma una maggiore incidenza di infezioni nella fascia di età compresa tra 35 e 64 anni, con tasso di 1 caso ogni 100mila ab.

L'età mediana dei casi nel periodo analizzato è in costante aumento, variando da 29 anni nel 1994 fino a stabilizzarsi su valori di poco superiori ai 50 anni nell'ultimo quinquennio. Considerando che, in Italia, è a partire dal 1991 che la vaccinazione anti-epatite B è divenuta obbligatoria per tutti i nuovi nati e per gli adolescenti al 12° anno di età, questi soggetti potrebbero non essere coperti dalla vaccinazione obbligatoria.

I tassi grezzi di infezione mostrano valori sempre maggiori tra gli stranieri provenienti da Paesi a forte pressione migratoria (PFPM) rispetto a quelli relativi a italiani e stranieri provenienti da Paesi a sviluppo avanzato (PSA) fino al 2019, nel 2020 i due valori si sovrappongono, mentre nell'ultimo biennio i tassi di italiani e PSA risultano maggiori.

Tassi grezzi di casi notificati di malattia ogni 100mila ab. per cittadinanza (Italiana e Paesi a sviluppo avanzato - PSA - contro Paesi a forte pressione migratoria - PFPM). Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

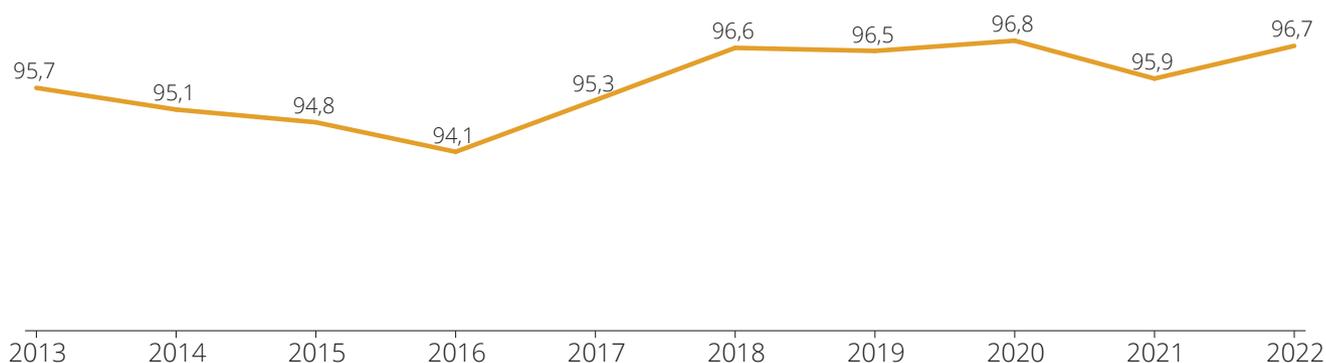


Nel 2022 i ricoveri per epatite B acuta sono stati 101, corrispondenti a un tasso di 2,8 per 100mila ab., in linea con il dato dell'anno precedente quando erano stati 100. Il confronto fra casi notificati e ricoverati per questa malattia ha poco senso considerato che i codici ICD IX-CM disponibili includono per definizione anche i casi di ricovero di forme di epatite acuta e/o cronica.

Dal 2013 al 2019 (ultimo anno disponibile) risultano decedute per HBV nella nostra regione 47 persone, in media dunque 7 ogni anno, con un numero variabile compreso tra 3 e 10 decessi ogni anno, indicativo di una generale stabilità degli eventi di maggiore severità che potrebbero includere i decessi per epatopatia cronica HBV correlata. L'analisi per età rivela che oltre il 70% aveva più di 65 anni.

La copertura della vaccinazione anti-epatite B calcolata a 24 mesi di vita, già nel 2003 aveva superato la soglia del 95% raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità per garantire la cosiddetta immunità di gregge, arrivando a sfiorare il 97% tra il 2007 e il 2008. Nel periodo 2013-2016 si era tuttavia assistito in Toscana, come nel resto d'Italia, a un progressivo calo di tutte le coperture vaccinali, tra cui quella contro l'epatite B che aveva raggiunto nel 2016 il suo valore di minimo storico attestandosi a 94,1%. A partire dal 2017, in larga parte per merito dell'introduzione della legge n. 119/2017 che prevede in Italia la somministrazione obbligatoria di dieci vaccini (tra cui quello contro l'epatite B) per i bambini e ragazzi fino a 16 anni di età, la copertura è nuovamente aumentata riportando il dato regionale al 96,6% nel 2018, confermandosi su valori simili negli anni successivi a eccezione del 2021 quando si è fermata a 95,9%.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



6.3 Epatite C

Cristina Stasi, Caterina Silvestri, Francesco Innocenti - Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 3 casi di virus da epatite C (HCV) acuta sintomatica, corrispondenti a un tasso grezzo di 0,1 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è in linea con quello del 2021 quando erano stati 4
- I casi acuti notificati in Toscana nell'ultimo decennio variano tra 1 e 15 ogni anno, tuttavia l'entità di questi valori non è assolutamente rappresentativa della reale prevalenza dell'infezione cronica da HCV nella nostra regione. Il 70% (55-85%) delle persone con infezione acuta (sintomatica o asintomatica) svilupperà infatti un'infezione cronica da HCV. Tra quelli con infezione cronica da HCV, il rischio di evoluzione verso la cirrosi varia dal 15% al 30% entro 20 anni
- Non esiste attualmente un vaccino efficace contro l'infezione da HCV; tuttavia, visti gli elevati tassi di cura degli antivirali ad azione diretta (DAA; risposta virologica sostenuta >95%), la Regione Toscana, a partire dal 2015, ha investito in progetti finalizzati al controllo e all'eradicazione dell'infezione da HCV sul territorio regionale
- Al 31 dicembre 2022 risultavano noti al Sistema sanitario regionale 30.228 pazienti con infezione cronica da HCV, di cui 4.707 sono soggetti mai trattati né con terapie basate su Interferone e Ribavirina, né con DAA
- I soggetti a maggior rischio sono coloro che hanno ricevuto trasfusioni di sangue, prodotti sanguigni o donazioni di organi prima degli anni '90, detenuti, operatori sanitari, tossicodipendenti e bambini nati da donne infette da HCV.

Epidemiologia

Nel 2022 i casi notificati di epatite C acuta sintomatica sono stati 3, corrispondenti a un tasso di 0,1 infezioni ogni 100mila ab. valore in linea con quello del 2021 quando le infezioni erano state 4.

Il tasso di incidenza riferito ai soli casi acuti registrati nel 2021 in Europa (0,3 ogni 100mila ab.), è in linea con quello della Toscana e Italia (0,1 ogni 100mila ab.).

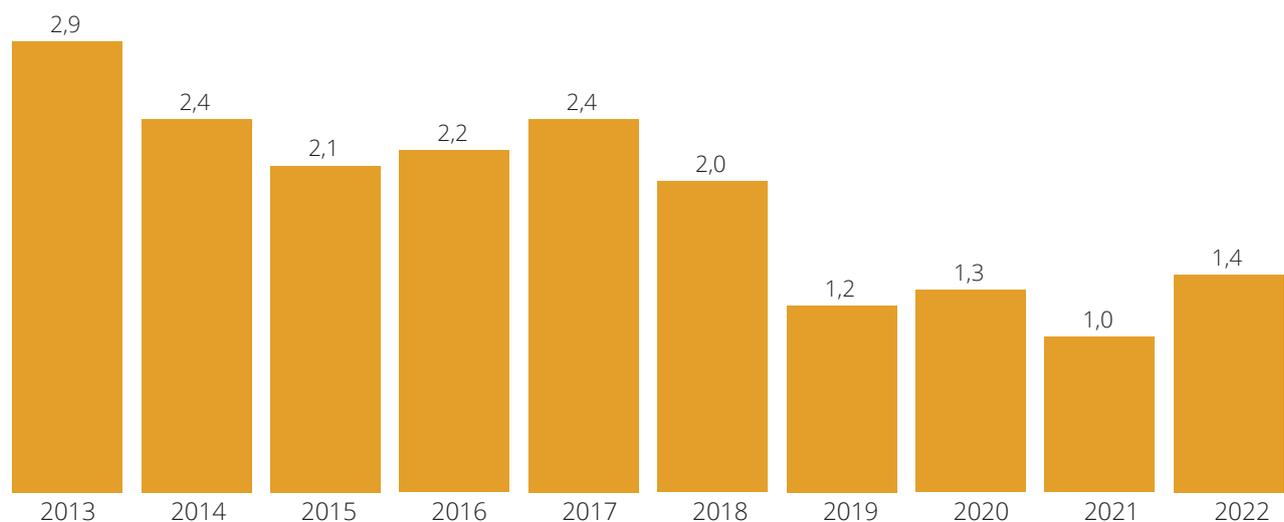
Numero di casi notificati di epatite acuta C sintomatica e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Premal, Seieva ed ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	3	0,1
Toscana 2021	4	0,1
Italia 2021	24	0,1
Europa EEA 2021	987	0,3

L'analisi del trend mostra, nell'ultimo decennio di sorveglianza, una complessiva stabilità dei casi di infezione acuta, con valori compresi tra 1 e 15 infezioni ogni anno.

Il trend dei tassi grezzi di persone ricoverate per epatite acuta C mostra una sensibile riduzione nel tempo, confermando l'andamento delle notifiche, raggiungendo il minimo storico nel 2021 con 37 ricoveri per epatite acuta C, per poi aumentare di nuovo nel 2022 attestandosi su 50 (corrispondenti a un tasso grezzo di 1,4 ricoveri ogni 100mila ab.).

Tassi grezzi ogni 100mila ab. di persone ricoverate per l'epatite acuta C (diagnosi principale e secondarie) in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Schede di dimissione ospedaliera - SDO



L'analisi dei residenti deceduti per epatite C, effettuata a partire dal 2010 quando è entrata in vigore la classificazione ICD X-CM, rivela che a partire da quell'anno e fino all'ultimo disponibile (il 2019), sono stati registrati 12 decessi per HCV acuta, di cui 3 nel 2017 e 1 nel 2018.

È opportuno precisare che in questo numero di decessi non vengono considerati i casi di epatite cronica che evolvono verso la fibrosi avanzata e la cirrosi epatica con le sue principali complicanze, tra cui l'encefalopatia epatica, il sanguinamento da varici esofagee, l'epatocarcinoma, che rappresentano le cause più frequenti di mortalità per questa patologia.

Cenni di Epidemiologia dell'infezione cronica da HCV in Toscana

La bassa numerosità delle notifiche riferite ai casi acuti di HCV non è rappresentativa del reale peso della malattia nella nostra regione, in quanto l'infezione acuta da HCV decorre talvolta in modo asintomatico mentre una percentuale variabile tra 55 e 85% delle persone sviluppa un'infezione cronica da HCV.

Infatti, in base ai dati provenienti dai flussi sanitari correnti, al 31 dicembre 2022 risultavano noti al Sistema sanitario regionale 30.228 pazienti con infezione cronica da HCV, di cui 4.707 sono i soggetti mai trattati né con terapie basate su Interferone e Ribavirina, né con Antivirali ad azione diretta (DAA). In considerazione dell'elevata percentuale di cronicizzazione, e a fronte della bassa percentuale di casi sintomatici nella fase acuta, è particolarmente complicato individuare, senza l'attivazione di uno screening, i soggetti infetti che hanno contribuito anno dopo anno a incrementare la quota di casi di epatopatia cronica nella popolazione generale. L'introduzione dei DAA ha fatto nascere l'esigenza di individuare i soggetti che hanno sviluppato la malattia cronica, non ancora diagnosticati oppure non ancora trattati, con lo scopo di ridurre la diffusione dell'infezione e le sue complicanze. Per tale ragione, nel 2015, la Regione Toscana ha sostenuto (d.g.r.t. n. 647) un programma volto all'eradicazione dell'infezione nella popolazione regionale attraverso l'implementazione del trattamento delle persone con infezione cronica, nuovamente sottoscritto nel 2018 (d.g.r.t. 397). Allo scopo di facilitare l'accesso ai Centri prescrittori dei DAA, è stata avviata una campagna informativa rivolta alla popolazione generale e, contemporaneamente, le Aziende sanitarie della Toscana hanno intrapreso un percorso di chiamata attiva rivolto alle persone con esenzione per epatopatia cronica HCV correlata mai trattati con terapie di vecchia generazione basate sull'utilizzo dell'interferone. Il costante aumento di emersione del sommerso osservata nel corso degli anni sembra confermare il buon esito del processo in corso. A seguito dell'entrata in vigore del decreto legge 30 dicembre 2019, n. 162 (convertito con legge 28 febbraio 2020, n.8), che stabilisce, per gli anni 2020-2021, l'attivazione di uno screening gratuito per

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

la ricerca dell'infezione da HCV destinato ai nati tra il 1968 e il 1989, ai soggetti in carico ai Servizi per le dipendenze (SERD) e alle persone detenute, la Regione Toscana ha provveduto a effettuare una revisione di quanto già in essere sul proprio territorio (SERD. e gli Istituti detentivi), favorendo l'implementazione dello screening rivolto alla popolazione generale (coorte di nascita 1969-1989). La proposta, deliberata (delibera n.1538 del 27-12-2022), si sviluppa su 4 elementi centrali:

1. attivazione di una campagna informativa rivolta alla popolazione target;
2. organizzazione di un sistema di offerta attiva di test per la ricerca degli anticorpi per HCV;
3. consolidamento del sistema di *linkage to care* per la presa in carico dei soggetti con HCV attiva (HCV RNA positivi);
4. informatizzazione dei dati provenienti dall'attività di screening attraverso l'utilizzo di piattaforme già attive sul territorio regionale.

La Toscana, dopo aver attivato lo screening gratuito presso due dei gruppi previsti dal decreto ministeriale (cittadini che accedono ai servizi per le dipendenze e detenuti), il 4 settembre 2023 ha avviato la campagna di screening rivolta all'altra coorte di popolazione, ovvero tutti i cittadini residenti in Toscana nati fra il 1969 e il 1989.

7. MALATTIE BATTERICHE INVASIVE

7.1 Malattie batteriche invasive da Emofilo

Claudia Cosma - Scuola di specializzazione in Igiene, medicina preventiva e sanità pubblica, Università degli Studi di Firenze

Marco Del Riccio - Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 in Toscana sono stati notificati 6 casi di Malattie batteriche invasive (MBI) causate da Emofilo (*Haemophilus influenzae*), corrispondenti a un tasso di 0,16 infezioni ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è maggiore di quello registrato nel 2021 quando era stata segnalata 1 infezione
- Nel corso dell'ultimo decennio, il trend complessivo delle MBI è rimasto stabile, con un numero di casi compreso tra 0 e 8 ogni anno
- *Haemophilus influenzae* si presenta in sei diversi tipi, identificati dalla lettera "a" alla "f" in base alla composizione della capsula batterica
- Negli anni '90 l'Emofilo di tipo b (Hib) era responsabile della maggior parte dei casi di MBI e rappresentava la causa predominante di meningite nei bambini; per questo motivo è stato introdotto in Italia nel 1995 il vaccino anti-Hib, poi reso obbligatorio per i bambini a partire dal 2017. La vaccinazione viene inoltre raccomandata alle persone di tutte le età affette da specifiche forme di immunodepressione

Epidemiologia

Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 6 casi di MBI da Emofilo corrispondenti a un tasso di incidenza di 0,16 infezioni ogni 100mila ab..

Il tasso di notifica della nostra regione è in linea con quello italiano, mentre quello europeo è leggermente superiore (0,38 casi ogni 100mila ab.).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive ed ECDC

Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	6	0,16
Toscana 2021	1	0,03
Italia 2021	66	0,11
Europa EEA 2021	1.698	0,38

Il trend dei casi di MBI da Emofilo è stabile in Toscana negli ultimi 10 anni, con un numero di infezioni che oscilla tra 0 (nel 2019) e 8 (nel 2016 e 2018).

L'analisi per età dei casi notificati nel periodo 2017-2021, mostra che la frequenza più alta di infezioni si registra negli anziani (9 casi, corrispondenti al 50%), di cui 5 casi nella fascia 65-79 anni e 4 casi nella fascia 80+ anni.

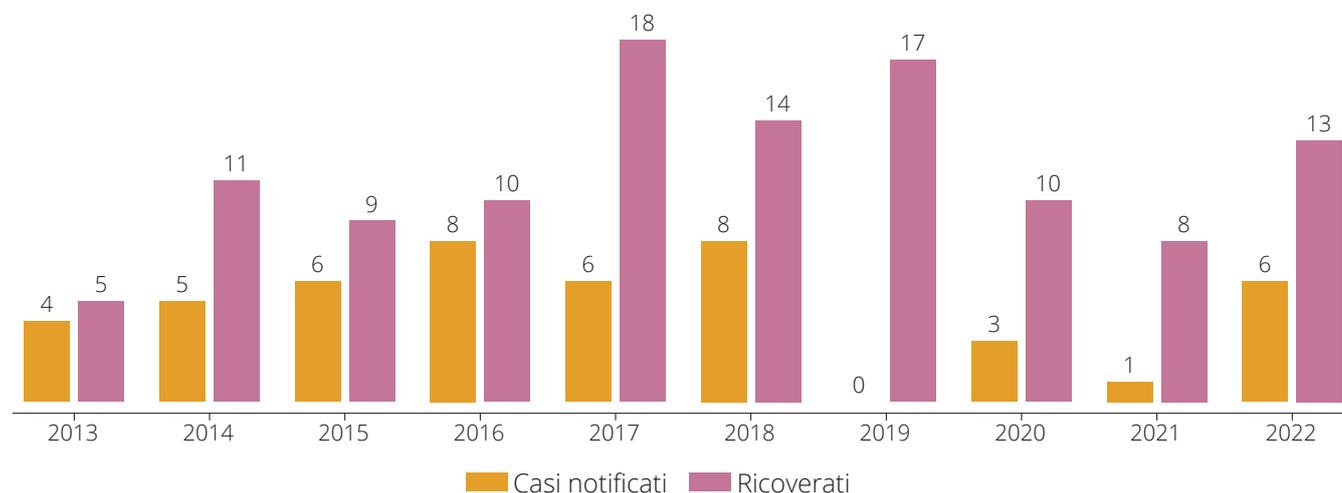
La sierotipizzazione dei casi di malattia risulta sempre fondamentale per classificare la frequenza dei tipi di emofilo in circolazione e per valutare l'impatto della circolazione. In Toscana tale processo è disponibile solo per il 30% dei casi notificati. Sulla base di questi dati, relativamente le 15 infezioni per le quali è stata effettuata la tipizzazione (tra le 47 notificate negli ultimi 10 anni), viene segnalato un unico caso di sierotipo B rilevato nel 2014.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Confrontando il numero dei casi notificati con il numero di ricoverati, è evidente la presenza di un'importante sotto-notifica delle infezioni segnalate in ogni anno di osservazione, particolarmente accentuata nel primo biennio della pandemia (2020-2021) quando a fronte di 4 casi notificati i ricoverati sono stati 18.

Nel 2022 le segnalazioni al Sistema di Sorveglianza della nostra Regione sono state 6 mentre le persone ricoverate risultano nello stesso anno 13 (tasso grezzo di ricovero di 0,4 per 100mila ab.).

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



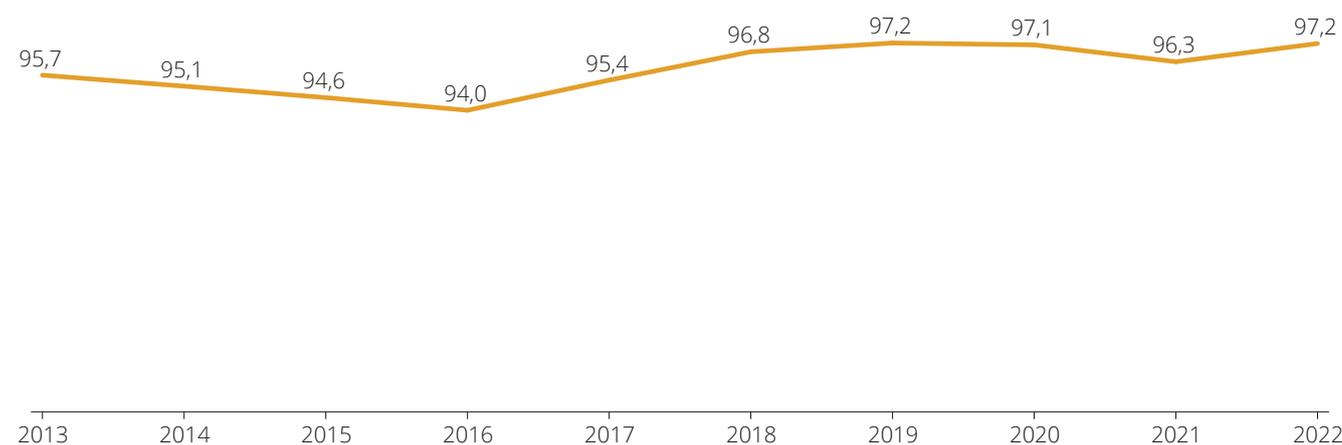
In Toscana dal 1994 al 2019 (ultimo anno disponibile), non sono stati registrati decessi per MBI da emofilo.

Nel 2005, la copertura della vaccinazione contro l'emofilo B in Toscana aveva già superato la soglia del 95%, raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità per garantire l'immunità di gregge, raggiungendo un picco di quasi il 97% tra il 2007 e il 2008.

Successivamente, si è verificato un trend instabile con oscillazioni significative nei tassi di vaccinazione nella nostra regione; in particolare dal 2013, sia in Toscana che nel resto d'Italia, si è assistito a un costante declino nelle coperture vaccinali, compresa quella contro l'emofilo B, che nel 2016 ha raggiunto il 94%.

A partire dal 2017, grazie all'implementazione della legge n. 119/2017 in Italia, che ha reso obbligatoria la somministrazione di dieci vaccini, compreso quello contro l'emofilo B per i bambini e ragazzi fino a 16 anni, la copertura vaccinale è nuovamente aumentata: nel 2018, è stata registrata una copertura del 96,9%, e da allora si è mantenuta stabile con valori superiori al 95%, oscillando tra il 96,3% e il 97,2%.

Copertura vaccinale (*Haemophilus influenzae* tipo B) a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



7.2 Malattie batteriche invasive da Meningococco

Claudia Cosma - Scuola di specializzazione in Igiene, medicina preventiva e sanità pubblica, Università degli Studi di Firenze
 Marco Del Riccio - Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 2 casi di Malattie batteriche invasive (MBI) da Meningococco (*Neisseria meningitidis*), corrispondenti a un tasso di 0,05 infezioni ogni 100mila ab.
- Nel 2021 non vi è stata alcuna notifica di casi
- Il trend della malattia nell'ultimo decennio è stato complessivamente stabile sino al 2019 con un numero di infezioni compreso tra 11 e 18 l'anno (a eccezione del biennio 2015-2016 in cui si è verificato un outbreak da Meningococco C che ha causato 78 casi di infezione); negli ultimi 3 anni i casi totali segnalati sono stati 5
- *Neisseria meningitidis* è un batterio noto per la sua capacità di causare infezioni invasive, tra cui la meningite, con una tendenza a colpire preferenzialmente la popolazione pediatrica e gli individui giovani adulti
- Esistono 13 sierogruppi distinti di *Neisseria meningitidis*, tuttavia, solo i sierogruppi A, B, C, W135, X e Y sono associati alle forme invasive di malattia (in Italia circolano prevalentemente i tipi B e C)
- Sono disponibili vaccini efficaci per la prevenzione delle infezioni da Meningococco C (anche in associazione con i tipi A, W e Y), e per il Meningococco B; tali vaccini sono raccomandati in particolare per l'immunizzazione dei bambini in età pediatrica e dei soggetti con patologie a rischio

Epidemiologia

In Italia, dopo un aumento significativo dei casi di malattie batteriche invasive da Meningococco dovuto principalmente a un outbreak di Meningococco C verificatosi in Toscana tra il 2015 e il 2016, si è osservato un declino dei casi negli anni successivi. L'incidenza di MBI nel nostro Paese è passata infatti da 0,38 casi per 100mila ab. nel 2016 a 0,04 casi per 100mila abitanti nel 2021, dato, quest'ultimo, inferiore a quello di incidenza europeo dello stesso anno (0,14 casi ogni 100mila ab.).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive ed ECDC

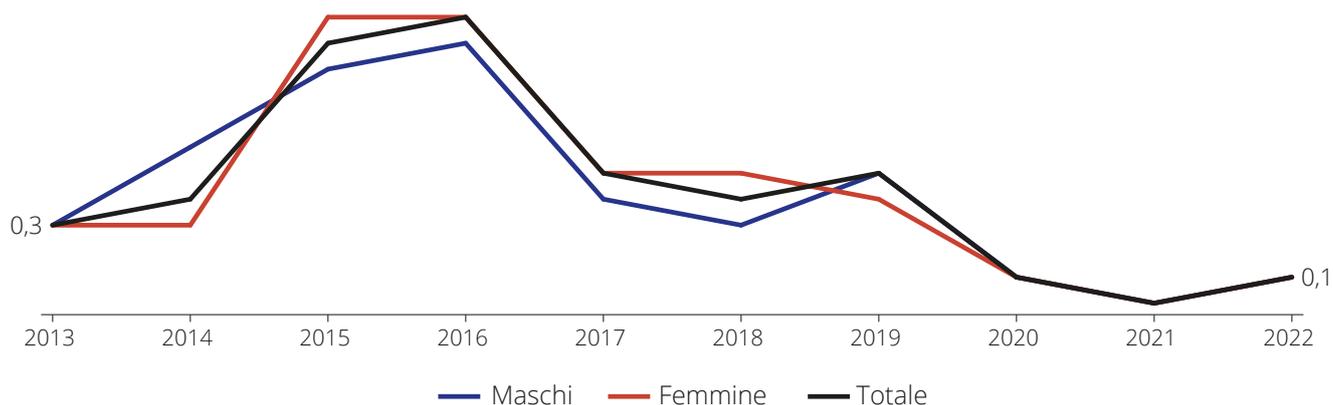
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	2	0,05
Toscana 2021	0	0,00
Italia 2021	25	0,04
Europa EEA 2021	612	0,14

In Toscana, nel 2022 sono stati notificati 2 casi di MBI da Meningococco, corrispondenti a un tasso di 0,05 infezioni ogni 100mila ab. Il trend della malattia nell'ultimo decennio è stato complessivamente stabile sino al 2019 con un numero di casi compresi tra 11 e 18 l'anno. Come anticipato, gli anni 2015 e 2016 sono stati caratterizzati da un outbreak di malattia, attribuibile a un ceppo virulento di MenC, il C:ST-11, che ha riguardato principalmente 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, provocando il decesso di 14 persone, 13 delle quali attribuibili al tipo C ed 1 al tipo B.

Successivamente, il numero di casi si è sensibilmente ridotto fino ad azzerarsi nel 2021 (probabilmente a seguito delle restrizioni legate alla pandemia da COVID che hanno ridotto sensibilmente la generale circolazione di virus e batteri) e ad attestarsi a 2 infezioni nel 2022. A partire dal 2018 il Meningococco B è tornato ad essere il sierogruppo prevalente.

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive



Nell'ultimo anno di sorveglianza, il 2022, le 2 notifiche segnalate al sistema si riferiscono 1 al sierogruppo B e 1 al C, di fatto i due sierogruppi maggiormente responsabili di malattia nell'ultimo decennio.

Numero di casi notificati di malattia per anno e sierogruppo. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive

Anno	A	B	C	W	X	Y	Non tipizzati	Totale
2022	0	1	1	0	0	0	0	2
2021	0	0	0	0	0	0	0	0
2020	0	2	1	0	0	0	0	3
2019	0	9	7	2	0	0	0	18
2018	0	8	5	1	0	0	0	14
2017	0	5	8	1	0	2	1	17
2016	0	7	30	1	1	0	1	40
2015	0	5	30	1	0	0	2	38
2014	1	9	2	0	0	3	1	16
2013	0	9	2	0	0	0	0	11

La malattia viene trasmessa per via respiratoria attraverso le goccioline di saliva e le secrezioni nasali, che possono essere disseminate attraverso colpi di tosse, starnuti e la conversazione tra individui.

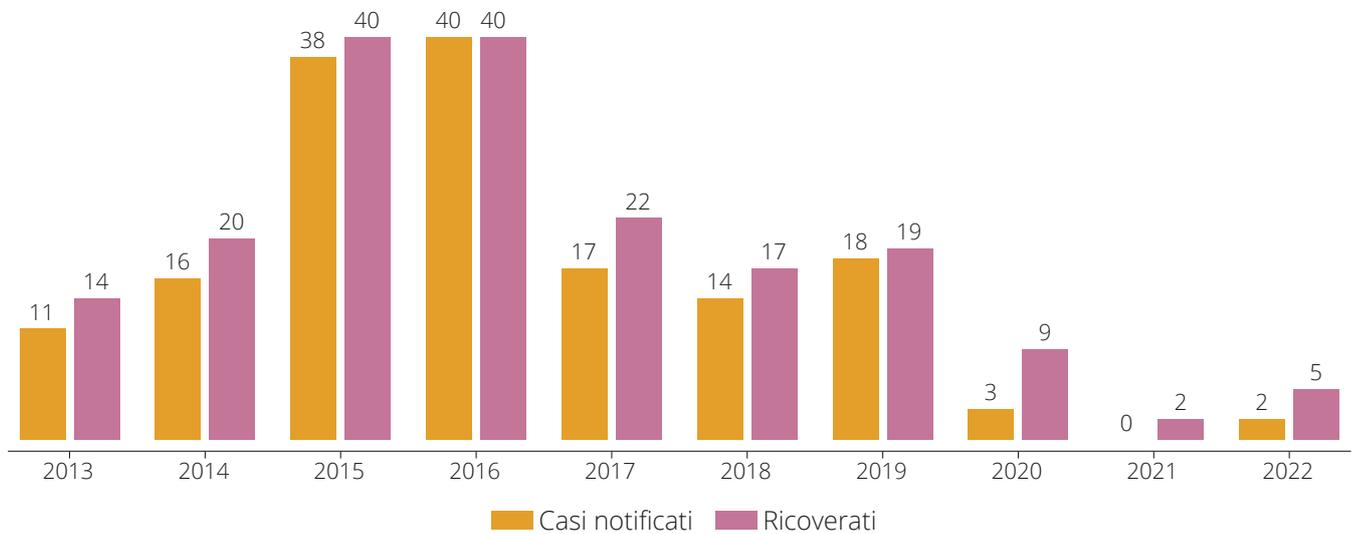
I bambini più piccoli, soprattutto nei primi mesi di vita, così come gli adolescenti e i giovani adulti che risiedono in ambienti densamente popolati, presentano una maggiore suscettibilità alla malattia invasiva da Meningococco.

Le MIB da Meningococco richiedono sempre l'ospedalizzazione, infatti sulla base del confronto tra i casi notificati e quelli ricoverati si osserva una generale corrispondenza fino al 2019, mentre negli ultimi 3 anni, probabilmente per via dell'impegno del personale normalmente preposto alle segnalazioni, in attività correlate alla pandemia in corso si osserva una maggiore discrepanza con un numero di ricoverati maggiore rispetto alle notifiche.

Le MBI da Meningococco possono comportare gravi conseguenze come meningite, sepsi, shock settico, che possono portare i pazienti al decesso. La letalità della malattia è elevata: nel 2021 è stata il 9% in Europa, mentre per quanto riguarda Italia e Toscana l'esiguo numero di casi degli ultimi anni non permette di fornire stime affidabili, tuttavia nella nostra regione, negli anni precedenti erano state osservate elevate percentuali di letalità, il 22,2% nel 2019 e il 21,4% nel 2018.

La prevenzione è fondamentale per evitare queste gravi conseguenze e la vaccinazione ne rappresenta il metodo più efficace.

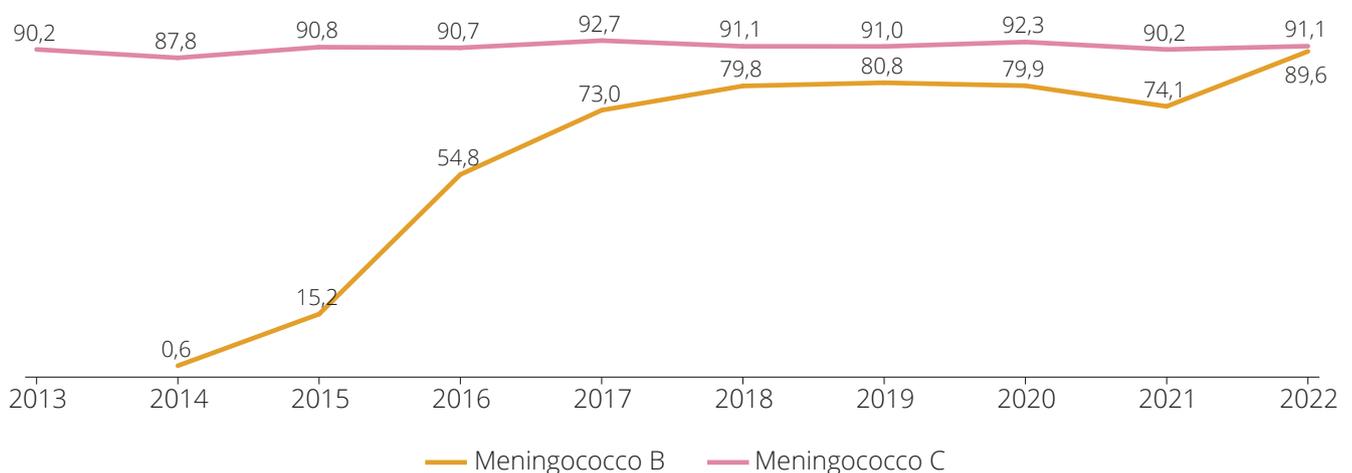
Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive e Schede di dimissione ospedaliera - SDO



La copertura vaccinale a 24 mesi di vita per MenC nel 2022 si è attestata al 91,1%, valore al di sotto della soglia desiderabile del 95%. Si tratta comunque di un dato incrementabile e non trascurabile anche in considerazione della sua "non obbligatorietà" di legge che talvolta viene percepita come indicativa di una minore importanza. I valori sono complessivamente stabili negli ultimi 10 anni risultando compresi tra il 90 e il 93%. È importante segnalare che anche nel periodo di outbreak le coperture vaccinali per Meningococco C non hanno mai superato il 92,7% (dato relativo al 2017 riferito alla coorte di nati nel 2015) nonostante le numerose raccomandazioni promosse durante quel particolare biennio.

La copertura vaccinale per Meningococco di tipo B, introdotta nel 2014, ha mostrato un costante aumento nel corso del tempo. Nel triennio 2018-2020, la copertura si è attestata a valori prossimi all'80%: risultato particolarmente significativo considerato che il calendario vaccinale richiede la somministrazione di tre o quattro dosi durante il primo anno di vita dei bambini. Nell'ultimo anno disponibile la copertura vaccinale ha mostrato un sensibile aumento, passando dal 74,1% del 2021 all'89,6% del 2022.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno e siero-gruppo (B e C). Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



7.3 Malattie batteriche invasive da Pneumococco

Marco Del Riccio - Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

Claudia Cosma - Scuola di specializzazione in Igiene, medicina preventiva e sanità pubblica, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

- Nel 2022 sono stati notificati 23 casi di Malattie batteriche invasive (MBI) da Pneumococco, corrispondenti ad un tasso di 0,6 ogni 100mila ab.
- Il numero di casi è in aumento rispetto al 2021 quando erano stati 13
- Il trend della malattia negli ultimi 10 anni mostra un incremento dei casi dal 2013 al 2016, una generale stabilità dal 2016 al 2020 e un nuovo, leggero incremento tra il 2020 e il 2022
- Lo Pneumococco o *Streptococcus pneumoniae* è un batterio molto diffuso che può essere responsabile di varie malattie, tra cui polmoniti e gravi infezioni invasive come meningiti e sepsi; queste ultime si verificano più frequentemente tra i bambini di età inferiore ai 5 anni e tra i soggetti di età superiore a 65 anni. Sono inoltre considerate a rischio le persone che hanno un sistema immunitario indebolito a causa di malattie croniche quali ad esempio: diabete, cardiopatie, malattie del fegato, insufficienza renale, malattie del sangue, splenectomizzati
- L'incidenza di MBI da Pneumococco mostra un ridotto numero di casi nell'infanzia, per effetto della vaccinazione introdotta a partire dai primi anni 2000, mentre le frequenze maggiori dei casi si registrano in soggetti di età superiore a 65 anni
- Sono disponibili due vaccini: il vaccino 13-valente coniugato (PCV13), e il vaccino 23-valente polisaccaridico (PPSV23)

Epidemiologia

Nel 2022 sono stati notificati in Toscana 23 casi di MBI da Pneumococco, valore in aumento rispetto al 2021 quando erano stati 13, e corrispondenti a un tasso di 0,6 ogni 100mila ab..

Il confronto tra i tassi di incidenza riferiti al 2021, mostra che il dato della Toscana (0,4 ogni 100mila ab.) risulta circa la metà di quello nazionale (0,8 per 100mila ab.) e molto inferiore a quello europeo (2,6 per 100mila ab.).

Numero di casi notificati di malattia e tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab. Toscana, Italia ed Europa. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive ed ECDC

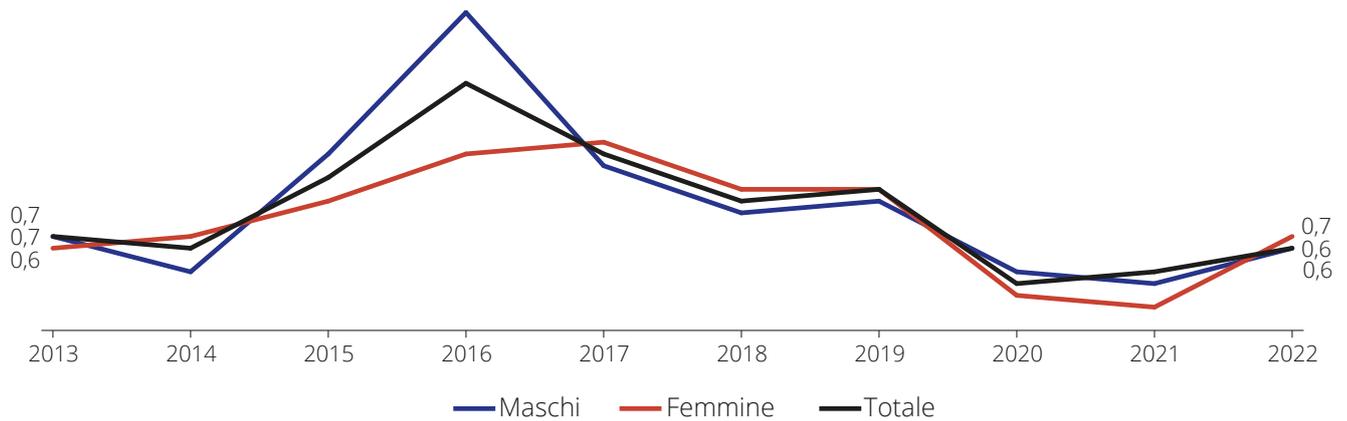
Area - Anno	Casi notificati	Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.
Toscana 2022	23	0,6
Toscana 2021	13	0,4
Italia 2021	472	0,8
Europa EEA 2021	8.962	2,6

La tipizzazione di laboratorio dei casi di malattia, fondamentale per comprendere la corrispondenza o meno tra le infezioni e i sierotipi contenuti nei vaccini disponibili, viene raramente eseguita. L'analisi realizzata sui dati del quinquennio 2018-22 rivela che, tra le 128 infezioni notificate, la tipizzazione è stata eseguita solo in 19 casi (nel biennio 2020-2021 nessun caso è stato tipizzato). L'anno più recente per il quale sono disponibili informazioni minime, il 2019, mostra che dei 42 casi notificati solo 11 infezioni sono state tipizzate come segue:

- 3 relativi al sierotipo 35F;
- 2 al sierotipo NTYP;
- 1 per ciascuno dei seguenti sierotipi: 12F, 15, 23, 35B, 6, NT.

Il trend della malattia negli ultimi 10 anni mostra un incremento dei casi dal 2013 al 2016, una stabilità dal 2016 al 2020 e un nuovo, leggero incremento tra il 2020 e il 2022. Il dato di incidenza di 0,6 casi ogni 100mila ab. nel 2022, è in aumento rispetto all'anno precedente ma in sensibile diminuzione rispetto al picco registrato nel 2016 (2,0 ogni 100mila ab.).

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive



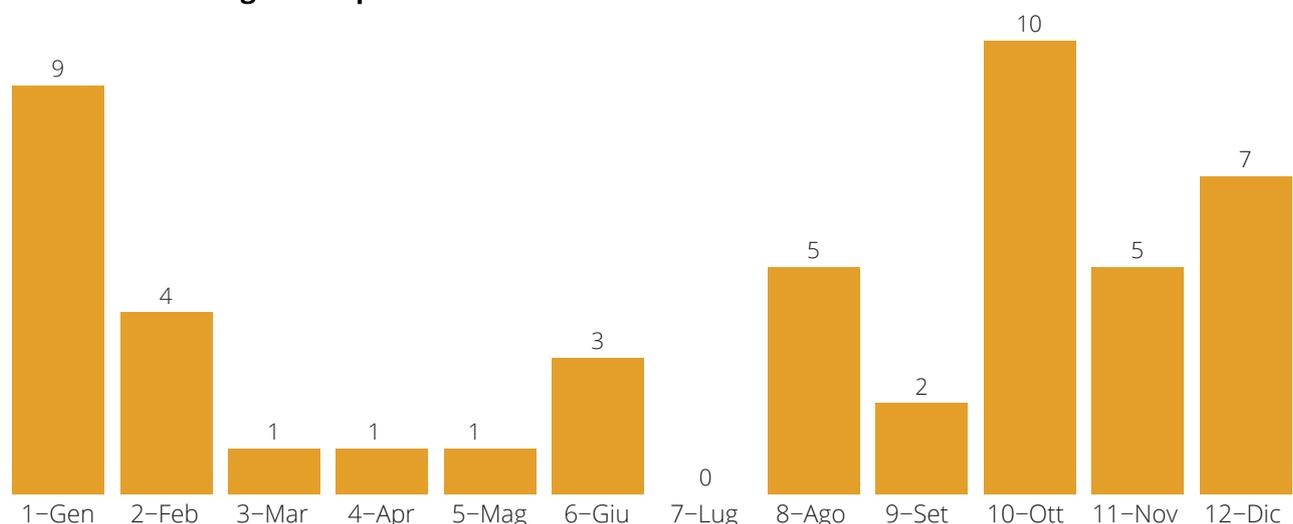
L'incidenza delle MBI da Pneumococco è maggiore nei bambini piccoli e negli anziani; tuttavia, la vaccinazione routinaria dell'infanzia ha permesso anno dopo anno una sensibile riduzione del numero di casi in età pediatrica. Nel triennio 2020-2022, a fronte di un solo caso nell'infanzia (di età inferiore all'anno di vita, e per il quale non è possibile conoscere lo stato vaccinale), sono stati registrati 25 casi di età superiore a 65 anni, con un tasso di incidenza prossimo a 0,9 casi per 100mila ab.

Numero di casi notificati di malattia per classe di età, genere e totale. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive

Classe di età	Casi notificati			Tassi grezzi di notifica ogni 100mila ab.		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
0	1	0	1	2,9	0,0	1,5
1-4	0	0	0	0,0	0,0	0,0
5-14	0	0	0	0,0	0,0	0,0
15-34	1	2	5	0,1	0,2	0,2
35-64	11	5	17	0,5	0,2	0,4
65-79	10	4	16	1,1	0,4	0,8
80+	1	7	9	0,3	1,2	0,9
Totale	24	18	48	0,4	0,3	0,4

Nonostante la malattia si manifesti con maggior frequenza nei mesi invernali, si registra un numero di casi non trascurabile anche nelle altre stagioni.

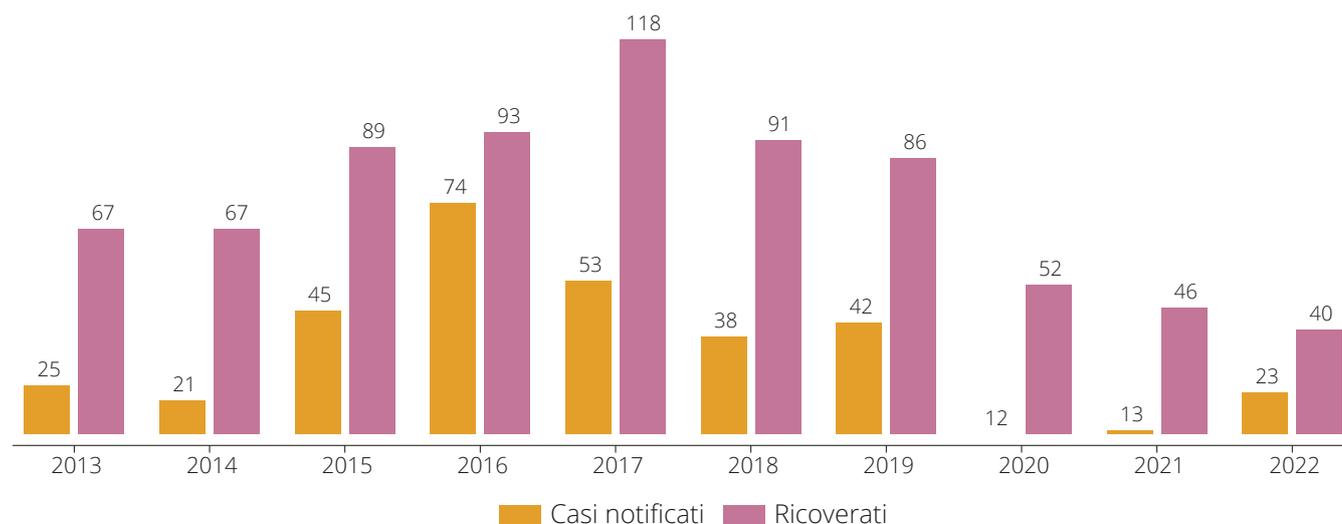
Numero di casi notificati di malattia per mese di insorgenza dei sintomi. Toscana, anni 2020-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Nel 2022 i ricoverati per MBI da Pneumococco in strutture sanitarie della Toscana sono stati 40, valore in linea con quello dell'anno precedente quando erano stati 46. Il confronto tra il numero di casi notificati e ricoverati mostra in tutti gli anni valori delle ospedalizzazioni sensibilmente superiori, confermando l'esistenza di un'importante sotto-notifica delle infezioni, sebbene nell'ultimo anno si sia assistito a un incremento (quasi del 100%) delle notifiche, a fronte di una lieve diminuzione dei ricoveri. La distribuzione suggerisce inoltre che la riduzione osservata per le notifiche nel biennio della pandemia è reale, essendo accompagnata da una riduzione dei ricoverati. Questo risultato è probabilmente dovuto all'adozione di misure anti-SARS-CoV-2, efficaci anche contro altri patogeni a trasmissione prevalente respiratoria.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza speciale malattie batteriche invasive e Schede di dimissione ospedaliera - SDO

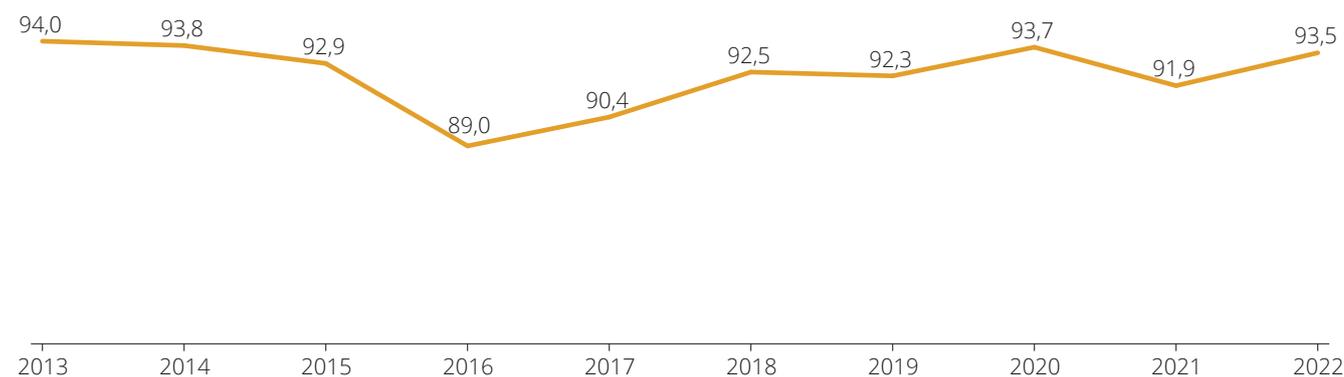


Dal 2013 al 2019 risultano decedute in Toscana per MBI da Pneumococco 33 persone, in media circa 5 l'anno, di cui 12 femmine e 21 maschi. Nel 2019, ultimo anno disponibile, i decessi sono stati 5, valore in linea con i dati del quinquennio 2013-2019.

La copertura vaccinale a 24 mesi di vita per Pneumococco è risultata nel 2022 il 93,5%, valore in linea con quello del 2020 (93,7%), ma superiore a quello dello scorso anno (91,9%).

L'ultimo dato disponibile, sebbene raggiunga valori non trascurabili, rimane comunque al di sotto sia di quello riferito al vaccino esavalente anti difterite-tetano-pertosse-poliomielite-*Haemophilus influenzae B*-epatite B (95,9%) che di quello riferito al vaccino quadrivalente anti morbillo-parotite-rosolia-varicella (95,1%). La non obbligatorietà di legge di questo vaccino, ha certamente un impatto sui livelli di copertura raggiunti che negli ultimi 6 anni sono stabilmente compresi tra 90,4% del 2017 e 93,7% del 2020.

Copertura vaccinale a 24 mesi di vita per anno. Toscana, anni 2013-2022. Fonte: ARS su RT



È infine importante ricordare che da pochi anni questa vaccinazione viene raccomandata, e offerta gratuitamente, anche alla coorte che ogni anno compie 65 anni, a partire dai nati nel 1950, tuttavia le coperture raggiunte sono ancora molto basse.

8. BATTERI ANTIBIOTICO-RESISTENTI

Fabrizio Gemmi, Silvia Forni - Osservatorio per la Qualità e l'equità, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza descrive la capacità acquisita da un microrganismo di resistere all'azione di un antibiotico.

L'antimicrobico-resistenza (AMR) presenta interesse crescente per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Infatti, le infezioni da batteri resistenti sono più difficili da trattare, perché la scelta di farmaci a disposizione è ristretta; inoltre questi batteri tendono a causare infezioni gravi e potenzialmente letali. Il fenomeno è in continua espansione sia come numero di casi che per l'insorgenza di nuovi meccanismi di resistenza.

L'AMR rappresenta un problema globale, ma le differenze epidemiologiche tra le varie aree geografiche sono notevoli, essendo basate su fattori sociali ed epidemiologici, di organizzazione sanitaria, di politica ambientale, sulle strategie di uso degli antibiotici e sulla diffusione delle pratiche di *infection prevention and control*.

Tenuto conto che la resistenza antimicrobica può diffondersi 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. Il 2 febbraio 2023 il Ministero della salute ha pubblicato il Piano nazionale di contrasto all'antimicrobico-resistenza 2022-2025 (PNCAR), La strategia nazionale definisce 6 obiettivi per ridurre l'incidenza e l'impatto delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici¹:

1. Rafforzare l'approccio *One Health*, anche attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell'AMR e dell'uso di antibiotici, e prevenire la diffusione della resistenza agli antibiotici nell'ambiente.
2. Rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) in ambito ospedaliero e territoriale.
3. Promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da batteri resistenti in ambito umano e animale.
4. Promuovere l'innovazione e la ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni resistenti agli antibiotici.
5. Rafforzare la cooperazione nazionale e la partecipazione dell'Italia alle iniziative internazionali nel contrasto all'AMR.
6. Migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali sul contrasto all'AMR.

I principali interventi di prevenzione e controllo dell'AMR nel settore umano, animale e ambientale previsti dal piano sono:

- a. Sorveglianza e monitoraggio integrato dell'AMR dell'utilizzo di antibiotici, delle ICA e monitoraggio ambientale.
- b. Prevenzione delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi.
- c. Uso appropriato degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.

¹ Mantengoli, S. Forni, F. Pieralli. Il Piano nazionale di contrasto all'antimicrobico-resistenza 2022-2025: i 6 obiettivi strategici, principali interventi e azioni di prevenzione e controllo, le novità. 2023 (2 marzo) Infezioniobiettivozero. Info: <https://infezioniobiettivozero.info/10-antibiotico-resistenza/173-piano-nazionale-di-contrasto-antimicrobico-resistenza-2022-2025-i-6-obiettivi-strategici-principali-interventi-e-azioni-di-prevenzione-e-controllo-le-novita.html>

In Toscana il sistema di monitoraggio dell'AMR 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 regione².

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*

Lo stafilococco aureo è un batterio Gram positivo di forma sferica (cocco). Determina tipicamente infezioni della cute, ma talvolta ascessi, osteomielite, polmonite, endocardite, artrite settica e sepsi, oltre a una serie di patologie correlate alla produzione di esotossine. È una frequente causa di ICA, specialmente in soggetti con impianti protesici.

In Toscana (rete SMART) è stato isolato nel sangue in 1.295 pazienti nel 2020, 1.608 nel 2021 e 1.667 nel 2022. Il profilo di antibiotico-resistenza di maggior rilevanza è quello connesso alla resistenza alla meticillina – MRSA (*Methicillin Resistant Staph. Aureus*).

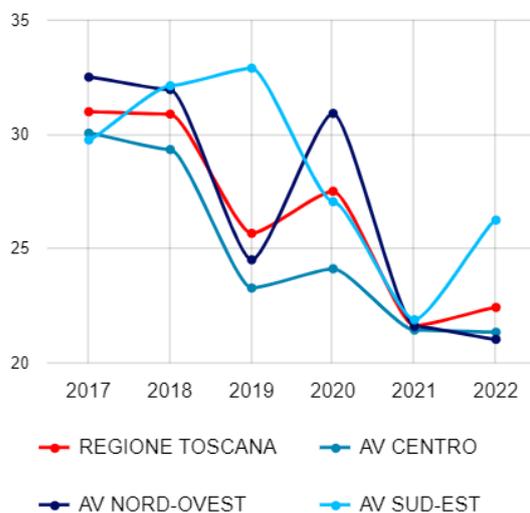
La percentuale di MRSA in Europa è altamente variabile, da valori tra 0,9 e 2% dei paesi scandinavi e dell'Olanda a percentuali superiori al 25% in Portogallo (25,1%), Italia (30%), Croazia (34,8%), Romania (41%), Grecia (41,9%) Cipro (42,9%). In Italia l'andamento è in diminuzione dal 2000 al 2021³.

In Toscana la percentuale di MRSA nel 2022 è del 22,5% con una netta riduzione dal 2017 al 2022, e una discreta variabilità secondo la zona⁴ (figura seguente).

Staphylococcus aureus meticillino resistente (MRSA), Toscana, anni 2017 – 2022. Fonte: ARS-SMART

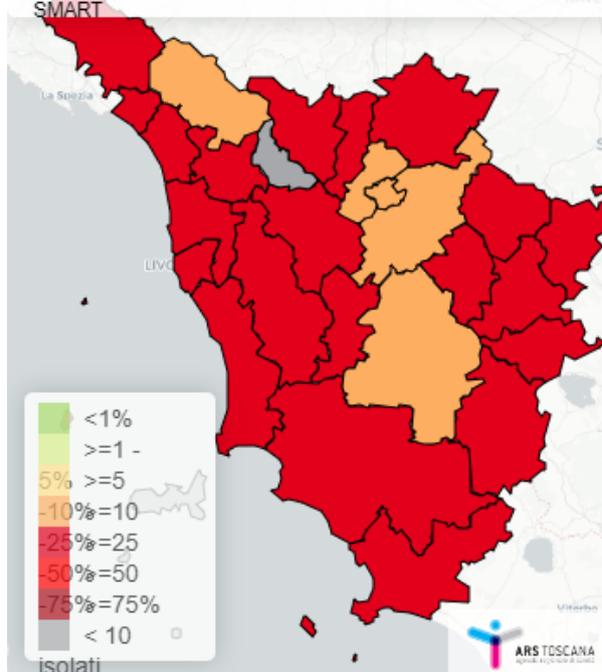
Staphylococcus aureus meticillino resistente (MRSA) - Andamento temporale

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Staphylococcus aureus meticillino resistente (MRSA) - Mappa per zona distretto

Rapporto (x 100) - Anno 2022 - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



2 Forni S, Gemmi F (a cura di). L'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana nel 2022. Giugno 2023 Documenti ARS 121. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4945-antibiotico-resistenza-uso-antibiotici-in-toscana-2022-documento-ars-121.html>

3 ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Consultato in settembre 2023. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>

4 Infezioni Obiettivo Zero. Atlante dell'antibiotico-resistenza. Consultato in settembre 2023. <https://www.infezioniobiettivozero.info>

Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE)

Gli enterococchi sono Gram positivi commensali dell'intestino umano. Possono essere agenti di infezioni incluse endocardite, infezioni urinarie, prostatiti, celluliti, infezioni intra-addominali, di ferite e sepsi. Le specie più importanti in patologia umana sono *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. In Toscana, *E. faecalis* è stato isolato nel sangue in 805 (2020), 952 pazienti (2021) e 979 pazienti (2022), mentre nelle urine è stato isolato in 7.605 (2020), 8.773 (2021) e 11.258 casi (2022).

E. faecium, è stato isolato nel sangue in 457 (2020), 569 (2021) e 623 pazienti (2022) e nelle urine in 1.374 (2020) e 1.521 (2021) e 2.041 casi (2022).

Per entrambe le specie si rileva quindi un aumento di frequenza nei tre anni in esame. *E. faecium* è meno frequente ma presenta i profili di antibiotico-resistenza più severi.

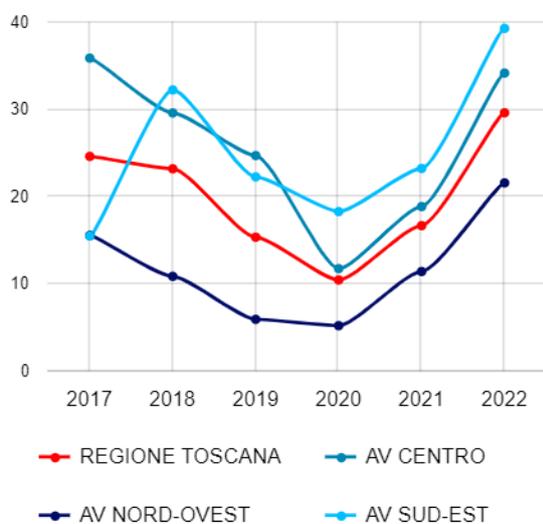
In Europa (2021) la resistenza alla vancomicina in *E. faecium* (VRE) si riscontra in percentuali superiori al 20% in Germania, Irlanda e in quasi tutti i paesi dell'Europa orientale. In Italia la percentuale è del 28,2%, con trend in aumento dal 2009 al 2021.

In Toscana (2022) la percentuale di *E. faecium* resistente alla vancomicina nel sangue è salita al 29,7% dopo una netta riduzione dal 2017 al 2020 e un nuovo aumento nel 2021; si rileva un'alta variabilità secondo la zona (figura seguente).

Enterococcus faecium vancomicino resistente (VRE), Toscana, anni 2017 - 2022. Fonte: ARS-SMART

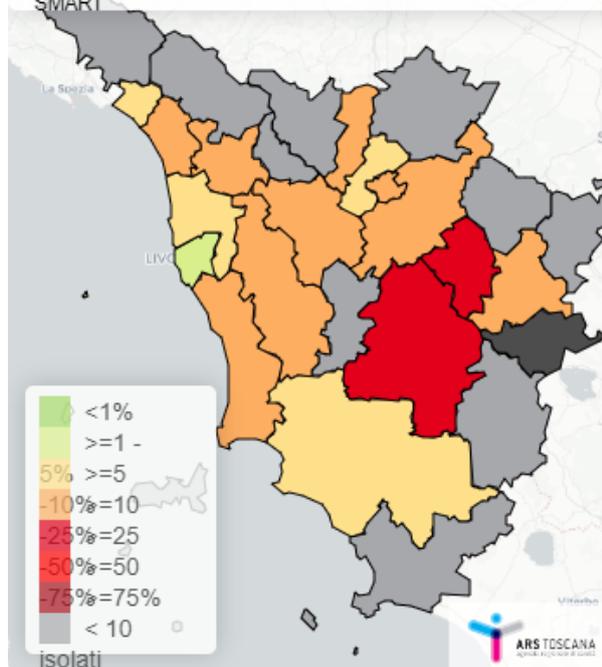
Enterococcus faecium resistente alla vancomicina - Andamento temporale

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Enterococcus faecium resistente alla vancomicina - Mappa per zona distretto

Rapporto (x 100) - Anno 2022 - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Antibiotico-resistenza negli pneumococchi

Streptococcus pneumoniae è un cocco Gram positivo, frequente agente eziologico di polmonite nell'adulto. Può causare patologie non invasive (otite media, bronchite, congiuntivite, sinusite) e anche patologie invasive gravi (sepsi, meningite, polmonite, peritonite).

In Toscana è stato isolato in emocolture in 82 pazienti nel 2020, in 74 nel 2021 e in 104 nel 2022: la frequenza delle emocolture positive per pneumococco si era marcatamente ridotta nel 2020 e 2021, dato che potrebbe rappresentare un effetto indiretto delle misure di contenimento del contagio attuate in corso di pandemia⁵.

5 Lastrucci V, Bonaccorsi G, Forni S, D'Arienzo S, Bachini L, Paoli S, Lorini C, Gemmi F. The indirect impact of COVID-19

Le principali AMR sono verso i macrolidi e le penicilline.

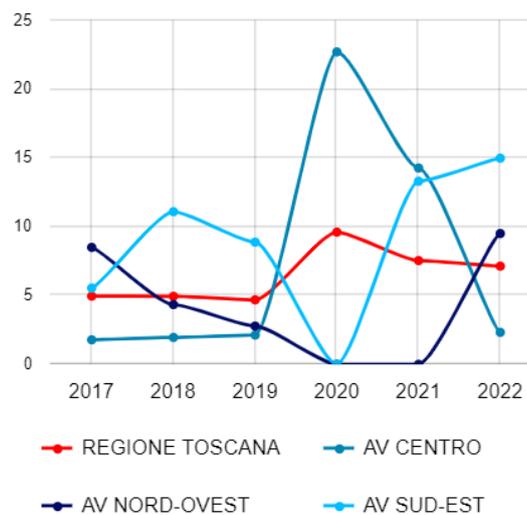
In Europa la resistenza alle penicilline nel 2021 presenta valori inferiori al 9% nella maggior parte dei paesi, mentre è presente in percentuali più elevate in Romania (10,7%). Croazia (12,7%) e Spagna (22,3%). In Italia risulta resistente alle penicilline il 5% degli isolati con un trend in crescita dal 2016. Per la Toscana si registra resistenza nel 7,1% dei casi, con ampia variabilità tra le zone (figura seguente)

***Streptococcus pneumoniae* resistente alle penicilline, Toscana, anni 2017 – 2022. Fonte: ARS-SMART**

Streptococcus pneumoniae resistente alla penicillina - Andamento temporale

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture

Fonte: ARS - Rete SMART



La resistenza all'eritromicina in Europa nel 2021 varia da valori di 3,3% nei Paesi Bassi e Danimarca e 4,8 in Olanda a valori superiori a 25% in Spagna, Lussemburgo, Polonia e Romania. In Italia la percentuale è 24%, sostanzialmente stabile dal 2015.

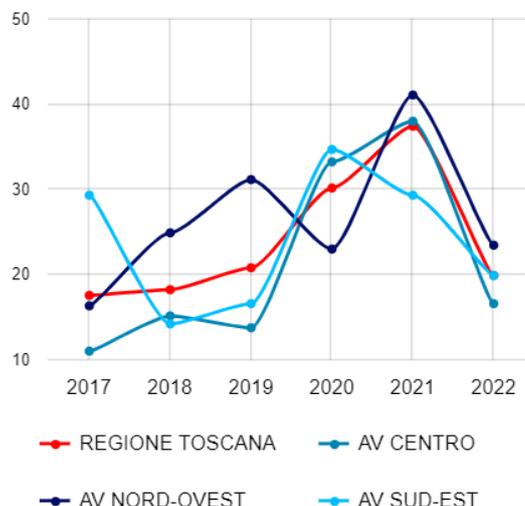
La Toscana registra un valore del 20% nel 2022, valore marcatamente ridotto rispetto al 2021 (figura seguente).

***Streptococcus pneumoniae* resistente all'eritromicina, Toscana, anni 2017 - 2022. Fonte: ARS-SMART**

***Streptococcus pneumoniae* resistente all'eritromicina - Andamento temporale**

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture

Fonte: ARS - Rete SMART



Antibiotico-resistenza negli enterobatteri

Con il termine enterobatteri si indicano le specie comprese nella famiglia *Enterobacteriaceae* (ordine *Enterobacterales*), che comprende molte specie di batteri Gram negativi provvisti di fimbrie (pili) e in molti casi di flagelli, il cui habitat è costituito principalmente dall'intestino di animali, e che in anaerobiosi sono in grado di fermentare gli zuccheri. La famiglia comprende molti generi, tra cui *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*.

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è di particolare importanza clinica in *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, frequentemente rilevati come agenti eziologici di ICA (spesso gravi, come polmoniti e sepsi), anche per la capacità di contaminare l'ambiente e gli oggetti (arredi, strumenti) e di causare focolai epidemici legati alla colonizzazione persistente dell'intestino umano, con ceppi portatori di diversi meccanismi di resistenza agli antibiotici.

E. coli risulta il batterio più frequentemente isolato sia nelle emocolture (2.234 pazienti nel 2020, 2.526 nel 2021 e 2.576 nel 2022) che nelle urine (30.624 casi nel 2020, 40.898 nel 2021 e 45.022 nel 2022).

K. pneumoniae è stato isolato nel sangue di 1.168 pazienti nel 2020, 1.416 nel 2021 e 1.626 nel 2022; nelle urinocolture in 8.504 casi nel 2020, 11.189 nel 2021 e 13.274 nel 2022.

Tra le resistenze emergenti, di particolare rilevanza clinica sono quelle legate alla produzione di enzimi (beta lattamasi) attivi contro molte classi di antibiotici beta lattamici, come penicilline, cefalosporine e, in particolare, carbapenemi. La resistenza ai carbapenemi riveste una grande importanza pratica perché questa classe di antibiotici talvolta costituisce l'ultima chance di trattamento per pazienti con polmonite e sepsi, tanto che l'Organizzazione mondiale della sanità ha elaborato specifiche linee guida, tradotte in italiano a cura del Ministero della salute nel 2021⁶.

Gli enterobatteri produttori di carbapenemasi (CRE) sono diffusi in tutto il mondo. In Europa sono

⁶ F. Gemmi. Linee guida per la prevenzione e il controllo di batteri Gram negativi resistenti ai carbapenemi. 2021 Infezioniobiettivozero: <http://www.infezioniobiettivozero.info/9-infection-control/115-linee-guida-prevenzione-e-controllo-batteri-gram-negativi-resistenti-carbapenemi-2021>

particolarmente rappresentati in Italia, Bulgaria, Romania e, con percentuali elevatissime, in Grecia. La sorveglianza delle infezioni da CRE è regolata in Italia da una circolare ministeriale che prevede la trasmissione a Regione, Istituto superiore di sanità e Ministero, di una scheda informativa per ciascun caso d'isolamento da emocoltura⁷.

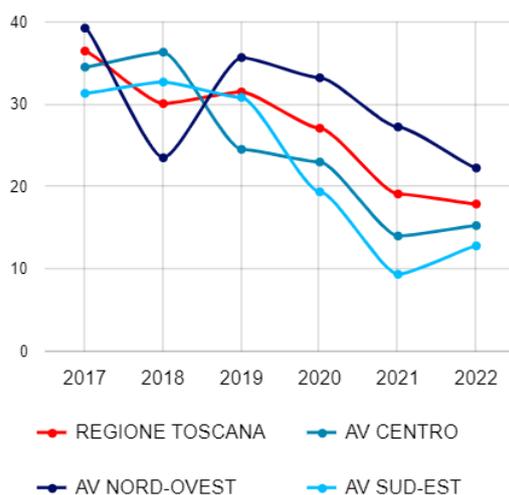
K. pneumoniae produttrice di carbapenemasi è poco frequente in Europa centro settentrionale e in Spagna, mentre raggiunge percentuali preoccupanti (2021) a Cipro (26,2%), in Italia (26,7%), Croazia (32,9%), Bulgaria (46,3%) ed è dilagante in Romania (54,5%) e Grecia (73,7%).

In Italia si è avuta una crescita continua dal 2009 al 2013, mentre dal 2016 il trend è in diminuzione. In Toscana la resistenza ai carbapenemi in *K. pneumoniae* nel 2022 è del 18% dei casi; nel 2021 il livello di resistenza è risultato inferiore rispetto alla media nazionale, con un andamento in diminuzione dal 2017 al 2022 (figura seguente).

***Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, Toscana, anni 2017 - 2022. Fonte: ARS-SMART**

***Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi - Andamento temporale**

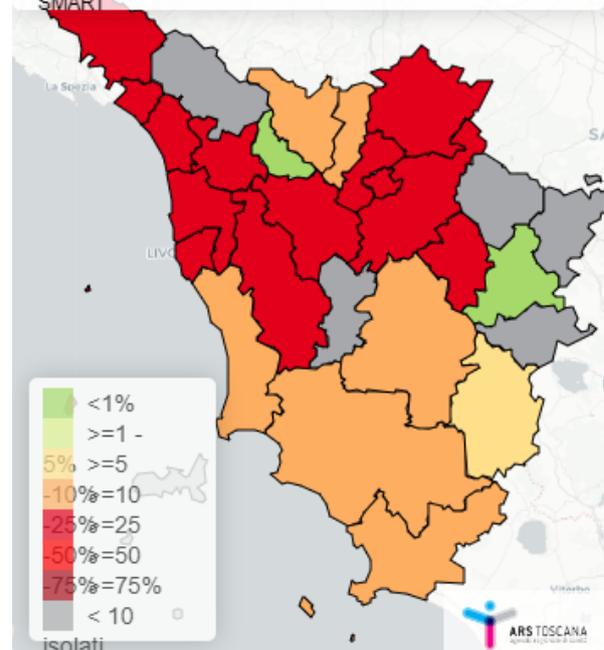
Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



***Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi - Mappa per zona distretto**

Rapporto (x 100) - Anno 2022 - Totale - Emocolture

Fonte: ARS - Rete SMART



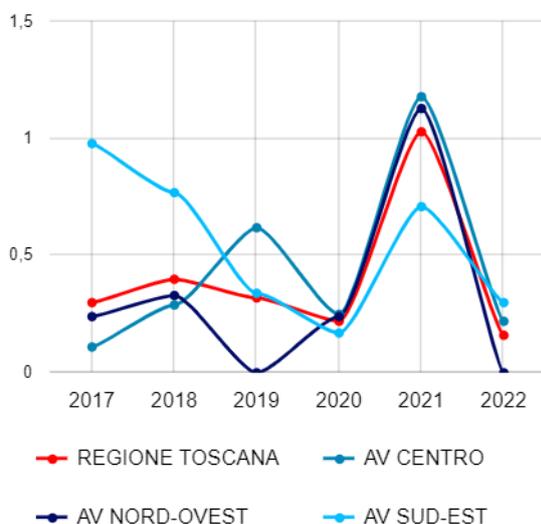
E. coli è resistente ai carbapenemi con percentuali fino all'1% degli isolati in Europa nel 2021. In Italia la proporzione è 0,4%, mentre in Toscana la media regionale 2022 è 0,16% (figura seguente).

⁷ Ministero della salute. Circolare "Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di Carbapenemasi (CPE)". 26 febbraio 2013.

Escherichia coli resistente ai carbapenemi, Toscana, anni 2017 – 2022. Fonte: ARS-SMART

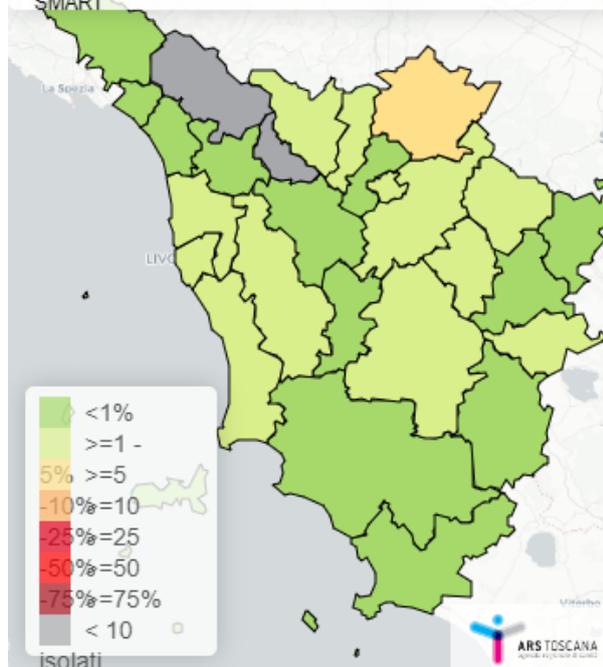
Escherichia coli resistente ai carbapenemi - Andamento temporale

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Escherichia coli resistente ai carbapenemi - Mappa per zona distretto

Rapporto (x 100) - Anno 2022 - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Nel 2019 si è verificato in Toscana, principalmente nell'area Nord-ovest, un *outbreak* di enterobatteri, principalmente *K. pneumoniae*, portatori di un particolare meccanismo di antibiotico-resistenza, legato alla produzione di metallo-beta lattamasi tipo New Delhi (NDM) che è stato oggetto di una *alert report* dell'ECDC, causando apprensione anche a livello del pubblico generale⁸.

Questo *outbreak* è stato oggetto di diverse pubblicazioni e di una sorveglianza attiva da parte delle Aziende sanitarie, monitorato costantemente dall'ARS^{9,10,11}. La problematica ha caratteristiche endemiche nella nostra Regione, con maggiore rilevanza osservata nell'estate del 2019 e successivamente in corrispondenza delle ondate pandemiche (figura seguente).

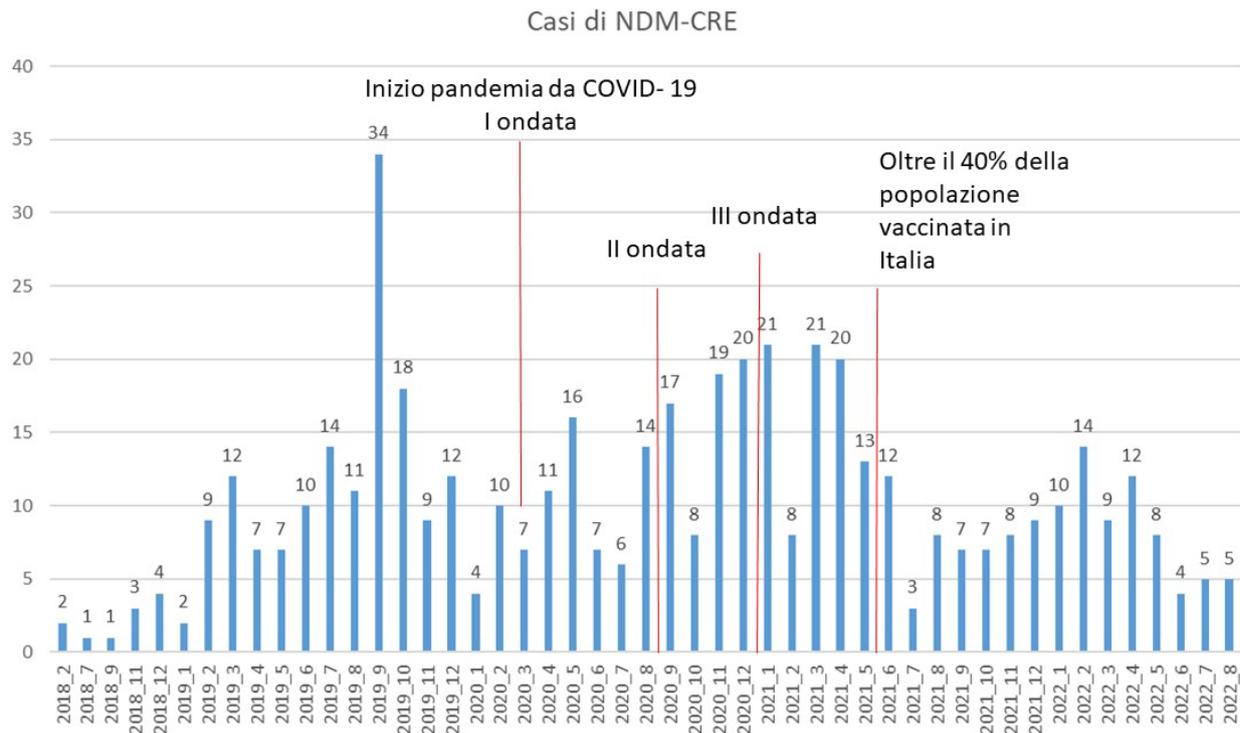
⁸ ECDC. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta lactamase-producing carbapenem-resistant. Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019. 2019(6).

⁹ L.Tavoschi, S.Forni et al. Prolonged outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriales (NDM-CRE), Tuscany, Italy, 2018 to 2019. 2020, Eurosurveillance. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000085>

¹⁰ E. Parisio. Outbreak in Toscana di enterobatteri resistenti ai carbapenemi per produzione metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi (NDM). 2019, Infezioni Obiettivo Zero. <http://www.infezioniobiettivozero.info/10-antibiotico-resistenza/56-diffusione-batterio-new-dehli-toscana>

¹¹ Forni S, Gemmi F. Come sta evolvendo la diffusione di enterobatteri Ndm in Toscana. Sito web ARS Toscana. Approfondimento sul sito ARS Toscana del 6/10/2022. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4817-come-sta-evolvendo-la-diffusione-di-enterobatteri-ndm-in-toscana.html>

Monitoraggio mensile delle batteriemie da enterobatteri NDM in Toscana (2018 - agosto 2022) Fonte: ARS Toscana



Per *E. coli* e *K. pneumoniae* assumono grande rilevanza clinica anche le resistenze alle cefalosporine di III generazione e ai fluorochinoloni.

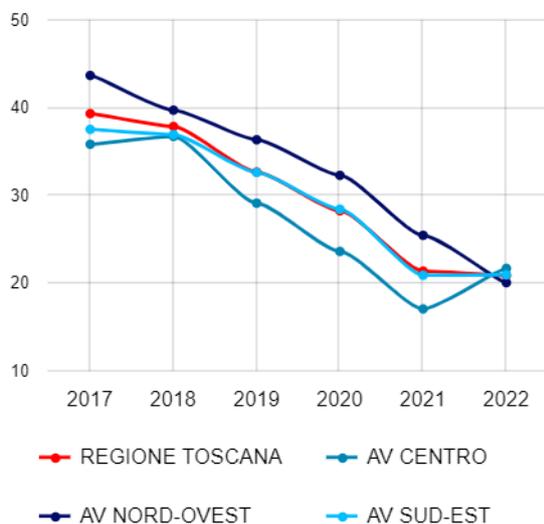
La resistenza alle cefalosporine di III gen. in *E. coli* è diffusa in Europa con livelli superiori al 5% degli isolati, ma nel 2021 raggiunge le percentuali massime a Cipro (32,8%) e in Bulgaria (37,3%). Nel nostro Paese il trend è in continua crescita dal 2001 al 2019, e in riduzione dal 2019 al 2021 (23,8%).

La situazione in Toscana è leggermente migliore della media nazionale (20,9% nel 2022) con trend in diminuzione dal 2017 al 2022 (figura seguente).

Escherichia coli resistente alle cefalosporine di III generazione. Toscana, anni 2017 - 2022. Fonte: ARS-SMART

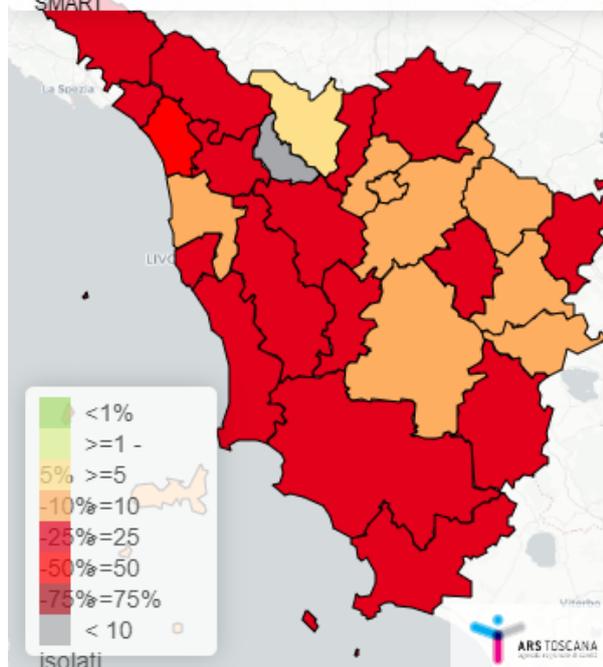
Escherichia coli resistente alle cefalosporine - Andamento temporale

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Escherichia coli resistente alle cefalosporine - Mappa per zona distretto

Rapporto (x 100) - Anno 2022 - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



La resistenza di *K. pneumoniae* alle cefalosporine di III generazione è molto diffusa in Europa, anche se le percentuali variano da quelle inferiori al 15% del Nord Europa, della Germania e dell'Austria, fino a arrivare a livelli elevatissimi in Grecia (80,4%) e Bulgaria (81,4%). In Italia il livello medio (2021) è del 53,3%, con la Toscana che raggiunge una media del 61% nel 2022.

Anche la resistenza ai fluorochinoloni è molto comune, sia in *E. coli* che in *K. pneumoniae*. Soprattutto per *E. coli* questa caratteristica ha grande importanza nella pratica clinica di base, considerando l'ampio uso che viene fatto di questi antibiotici nella terapia empirica delle infezioni urinarie.

Per la resistenza in *E. coli*, l'Europa è divisa in due, con il Nord e la Francia che presentano livelli inferiori al 20% e i Paesi Mediterranei e dell'Est con valori superiori al 25% (2021). L'Italia registra una percentuale complessiva del 32,5%, con un incremento costante dal 2002 al 2017 a cui è seguita una flessione dal 2018 al 2021.

In Toscana (2022) la resistenza ai fluorochinoloni in *E. coli* è del 30,1%, con una netta riduzione dal 2017 al 2022.

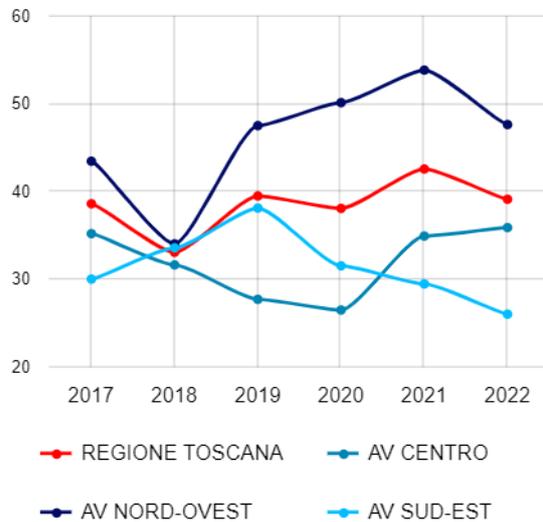
In *K. pneumoniae* la resistenza ai fluorochinoloni raggiunge livelli maggiori che in *E. coli*, con una più ampia variabilità fra i Paesi europei. In Italia la percentuale del 2021 è del 50%, a fronte di valori inferiori al 15% nell'Europa settentrionale, del 25% in Francia e di valori superiori al 60% nei Paesi dell'Est. In Toscana il valore medio 2022 è molto alto (56,9%) con un leggero trend in diminuzione.

Per gli enterobatteri si parla di organismi *Multi Drug Resistant* (MDR) in presenza di resistenza contemporanea a cefalosporine, aminoglicosidi e fluorochinoloni. Nel 2021, nell'Europa settentrionale i valori di MDR in *K. pneumoniae* arrivano al 3%, mentre in Italia il livello è 27,5%; nei Paesi dell'Est si hanno valori superiori al 40%, con un massimo del 67,4% in Grecia. In Toscana la percentuale media è 39,2%, quindi maggiore del valore medio nazionale, con un trend in lieve incremento negli ultimi anni (figura seguente).

Klebsiella pneumoniae MDR. Toscana, anni 2017 - 2022. Fonte: ARS-SMART

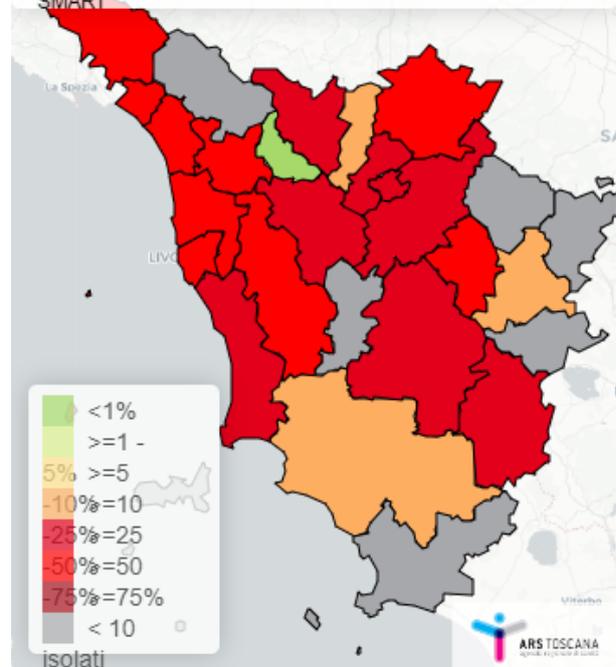
Klebsiella pneumoniae multiresistente (MDR) - Andamento temporale

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Klebsiella pneumoniae multiresistente (MDR) - Mappa per zona distretto

Rapporto (x 100) - Anno 2022 - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



E. coli MDR nel 2021 non raggiunge il 15% in Europa: si rilevano valori inferiori al 5% in tutta l'Europa settentrionale, mentre il massimo si raggiunge in Bulgaria, con il 14,8%. In Italia *E. coli* MDR rappresenta l'8,3% dei casi, con un trend in aumento dal 2002 al 2015, seguito da una flessione fino al 2021. In Toscana (2022) MDR costituisce l'8,6% degli isolati di *E. coli*, con un trend in diminuzione dal 2017 al 2022.

Antibiotico-resistenza in *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram negativo, patogeno opportunisto di origine ambientale (predilige i substrati umidi) che causa frequentemente infezioni correlate all'assistenza, specialmente in pazienti ventilati, ustionati e debilitati.

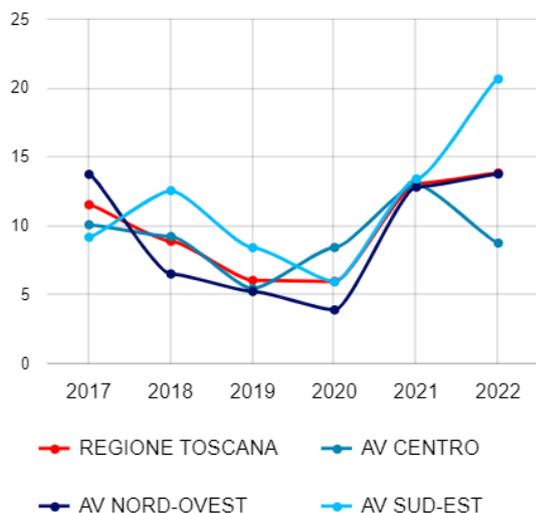
In Toscana è stato isolato in emocolture in 621 pazienti nel 2020, 680 nel 2021 e 675 nel 2022; nelle urine era presente in 2.827 casi nel 2020, 3.643 nel 2021 e 4.399 nel 2022.

Nel 2021, in Europa *Ps. aeruginosa* risulta resistente ai carbapenemi nel 3,5% dei casi in Danimarca e con percentuali dal 4 al 18% in quasi tutta l'area, ma con livelli superiori per l'Europa dell'Est. In Italia la percentuale risulta 16,4%. In Toscana la frequenza nel 2022 è 13,9%, con un decremento dal 2017 al 2020 e una ripresa nel 2021 in tutta la regione (figura seguente).

***Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi, Toscana, anni 2017 - 2022. Fonte: ARS-SMART**

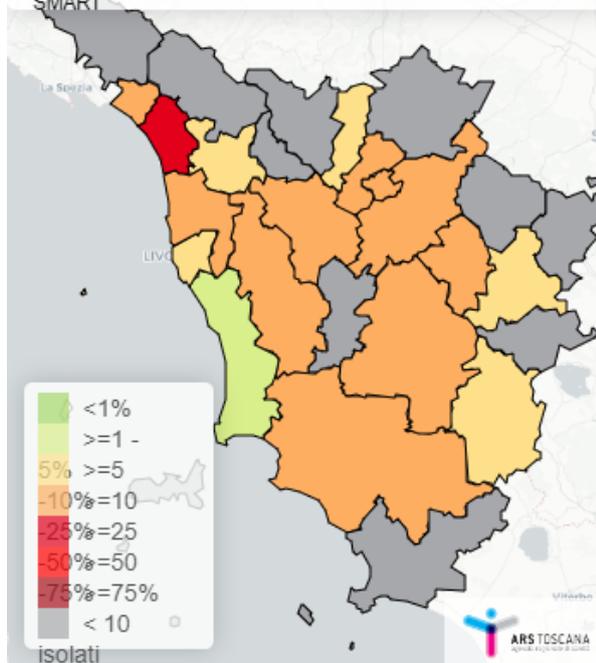
Pseudomonas aeruginosa resistente ai carbapenemi - Andamento temporale

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Pseudomonas aeruginosa resistente ai carbapenemi - Mappa per zona distretto

Rapporto (x 100) - Anno 2022 - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Quando *Ps. aeruginosa* presenta resistenza contemporanea ad almeno tre antibiotici tra piperacillina-tazobactam, ceftazidim, fluorochinoloni e carbapenemi si parla di ceppi MDR (*Multi Drug Resistant*). Questa multiresistenza è riscontrata in meno del 5% dei casi nei Paesi scandinavi e nei Paesi Bassi, mentre le percentuali maggiori si riscontrano in Grecia (31,7%), Slovacchia (34%) e Romania (42,1%); per l'Italia l'ultimo dato disponibile è del 2019, quando la percentuale di MDR era 13,1%.

Ps. aeruginosa in Toscana risulta MDR nel 9,4% dei casi, con una forte riduzione dal 2017 al 2020 e una risalita dal 2021.

Antibiotico-resistenza in *Acinetobacter*

Acinetobacter spp identifica un genere di batteri Gram negativi presenti nell'acqua e nel suolo. È anche un commensale sulla cute umana e può causare infezioni opportunistiche.

In Toscana è stato isolato in emocolture in 195 pazienti nel 2020, 287 nel 2021 e 245 nel 2022; nelle urine era presente in 197 casi nel 2020, 308 nel 2021 e 352 nel 2022. Anche se non molto frequente, risulta estremamente insidioso a causa dell'elevato tasso di resistenza a numerosi antibiotici, tra cui aminoglicosidi, fluorochinoloni e carbapenemi.

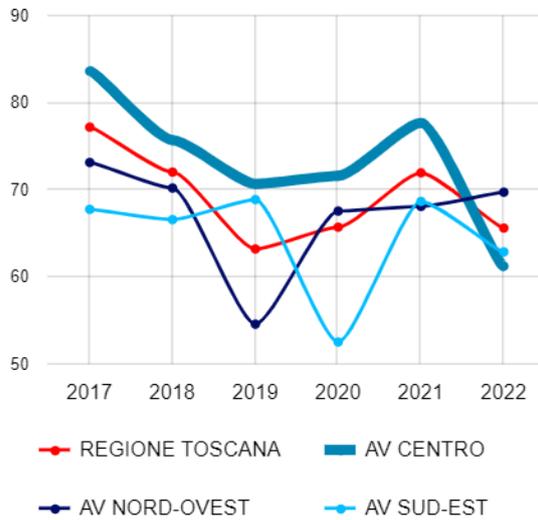
La resistenza ai carbapenemi in *Acinetobacter* è inferiore al 1,5% in numerosi paesi dell'Europa settentrionale (Norvegia, Paesi Bassi, Svezia, Belgio, e Irlanda) mentre raggiunge valori estremi in Italia (86,9%), Cipro (92,1%), Romania (93,5%), Lituania (96,1%), Grecia (96,9%) e Croazia (99,5%).

In Toscana (2022) la percentuale di resistenza ai carbapenemi è del 65,7%, con un trend in diminuzione dal 2017 al 2019 e un netto incremento dal 2020 (figura seguente).

Acinetobacter spp. resistente ai carbapenemi, Toscana, anni 2017 - 2022. Fonte: ARS-SMART

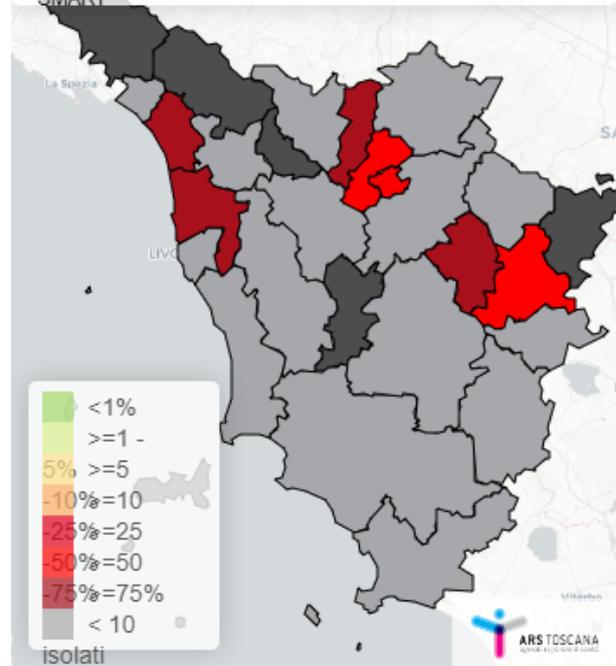
Acinetobacter spp. resistente ai carbapenemi - Andamento temporale

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Acinetobacter spp. resistente ai carbapenemi - Mappa per zona distretto

Rapporto (x 100) - Anno 2022 - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



9. MALATTIE EMERGENTI E RI-EMERGENTI

9.1 Mpox - Vaiolo delle scimmie

Fabrizio Gemmi - Osservatorio per la Qualità e l'equità, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Mpox¹ è una patologia infettiva causata da un Orthopoxvirus (MPXV), simile a quello che causa il vaiolo umano (da cui si differenzia per minore diffusività e gravità) e il vaiolo bovino.

Il vaiolo umano è stato dichiarato eradicato nel 1980 dall'Organizzazione mondiale della sanità (World Health Organization, Risoluzione WHA 33.3)², mentre Mpox è tuttora presente in forma endemica in Paesi dell'Africa centrale e occidentale. Si tratta di una zoonosi che può colpire l'uomo attraverso contatto con animali infetti, in particolare primati e piccoli roditori. L'infezione si trasmette dall'animale all'uomo attraverso la saliva e altri fluidi corporei o il contatto diretto (compresa l'ingestione di carni di selvaggina illegale, *bushmeat*); il contagio interumano risulta scarsamente efficiente e richiede un contatto stretto³.

La malattia umana inizia con sintomi aspecifici (febbre, mal di testa, brividi, astenia, ingrandimento di linfonodi e dolori muscolari). L'eruzione cutanea compare entro tre giorni dall'inizio dei sintomi: nelle forme disseminate interessa prima la faccia, per diffondersi ad altre parti del corpo, mani e piedi compresi. Le lesioni cutanee evolvono in forma di papula, poi vescicola, pustola e infine crosta. Tutte le lesioni cutanee generalmente si presentano allo stesso stadio di evoluzione, diversamente da quanto avviene, per esempio, nella varicella. Per la maggior parte delle persone, Mpox è una malattia autolimitante, che dura da due a quattro settimane, con guarigione completa⁴.

L'attuale epidemia, che si è manifestata in Europa dal mese di maggio 2022 e poi si è diffusa in tutti i continenti, presenta nella maggior parte dei casi caratteristiche cliniche definite "atipiche" dall'ECDC^{5,6}.

Casi nell'uomo dal 1970 a oggi

Nel 1970, il primo isolamento di MPXV è stato ottenuto da un bambino nella regione equatoriale della Repubblica democratica del Congo (RDC), dopo l'eradicazione del vaiolo umano in quel Paese. In seguito sono stati segnalati casi sporadici nelle aree della foresta pluviale dell'Africa centrale e occidentale e sono stati identificati grandi focolai principalmente in RDC, dove la malattia è attualmente considerata endemica. Nel 1996-1997, in RDC sono stati identificati 511 casi umani.

La prima epidemia di Mpox registrata in regioni non endemiche si è verificata negli USA nel 2003 (87 casi in sei differenti Stati); è stata causata dall'importazione di roditori provenienti dal Ghana, come animali da compagnia; questi, all'arrivo negli Stati Uniti, sono stati stabulati vicino a cani della prateria, anch'essi utilizzati come *pet*, una volta a destinazione. Tutti i casi umani sono avvenuti in seguito al contatto con i cani della prateria infetti.

1 In una nota diffusa il 28 novembre 2022, l'Organizzazione mondiale della sanità ha raccomandato l'utilizzo del termine mpox, al posto di monkeypox e delle sue traduzioni ('vaiolo delle scimmie' in italiano), allo scopo di contrastare atteggiamenti razzisti e stigma che si erano manifestati all'inizio della recente epidemia. <https://www.who.int/news/item/28-11-2022-who-recommends-new-name-for-monkeypox-disease>

2 <https://www.who.int/publications/i/item/WHA33-3>

3 https://www.who.int/health-topics/monkeypox#tab=tab_1

4 European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC. Factsheet for health professionals on monkeypox [https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals#:~:text=Human%20monkeypox%20\(MPX\)%20is%20a,at%20the%20EU%20FEEA%20level](https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals#:~:text=Human%20monkeypox%20(MPX)%20is%20a,at%20the%20EU%20FEEA%20level)

5 Vaughan AM et al. A large multi-country outbreak of monkeypox across 41 countries in the WHO European Region, 7 March to 23 August 2022, *Eurosurveillance*, 27, 2200620 (2022), <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.36.2200620>

6 Gemmi F. Mpox: come è andata e cosa dovremmo imparare dalla nuova epidemia del 2022. 2023 (15 marzo) *Infezioniobiettivozero*: <https://www.infezioniobiettivozero.info/8-infezioni/169-mpox-come-e-andata-e-cosa-dovremmo-imparare-dalla-nuova-epidemia-del-2022.html>

Dal 2016 sono stati diagnosticati casi da Repubblica Centrafricana, Liberia, Nigeria (132 casi confermati nel 2017), Repubblica del Congo e Sierra Leone.

A settembre 2018, a tre pazienti nel Regno Unito è stata diagnosticata mpox; due erano rientrati dalla Nigeria di recente e il terzo caso era un operatore sanitario che aveva curato uno dei due. Quest'ultimo caso ha fornito la prima prova inconfutabile della possibilità di contagio interumano.

L'attuale epidemia nella Regione europea dell'OMS e nel mondo

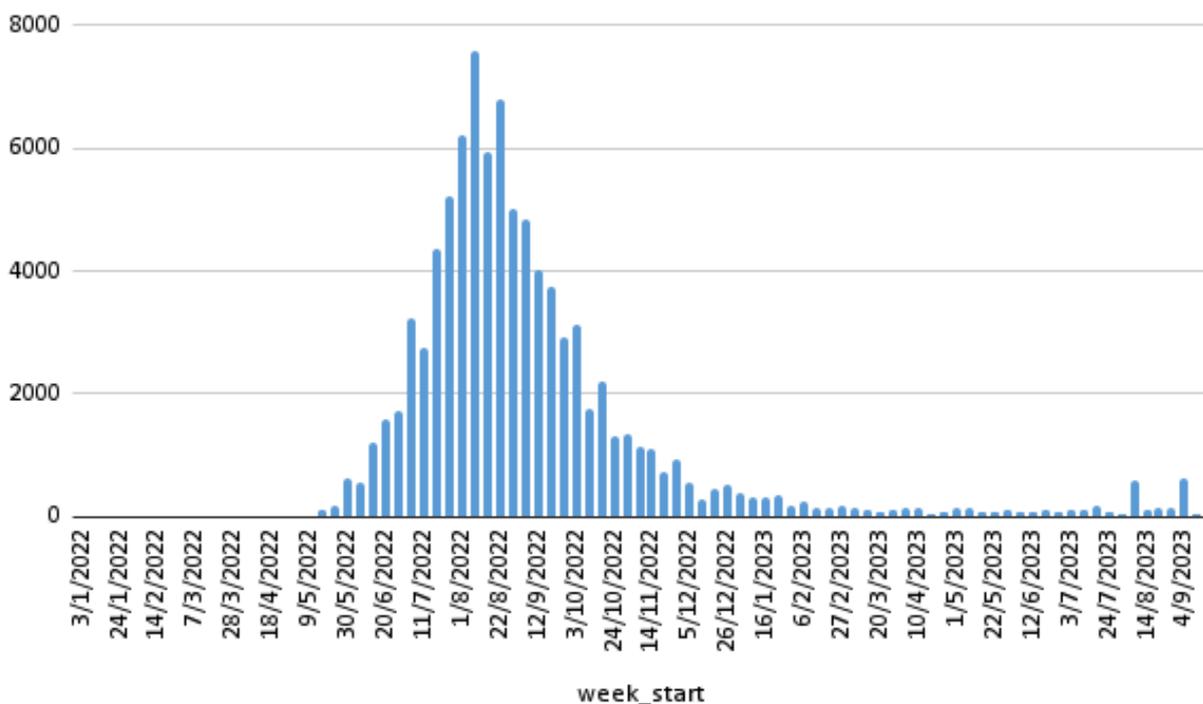
Il 13 maggio 2022, nel Regno Unito è stato identificato un cluster familiare di casi di MPX non associati ai viaggi. Successivamente, in UK e altri Paesi, tra cui, in ordine cronologico, Portogallo, Svezia, Belgio, Germania, Spagna, Francia, Italia, Paesi Bassi e Austria, hanno iniziato a rilevare e segnalare casi di Mpox da virus MPX clade II (ex clade dell'Africa occidentale), principalmente tra gli uomini che avevano rapporti sessuali con uomini (MSM). I successivi test retrospettivi di un campione residuo nel Regno Unito hanno fatto risalire il primo caso noto al 7 marzo 2022.

L'OMS il 23 luglio 2022 ha dichiarato l'epidemia di Mpox una "emergenza di Sanità pubblica di rilevanza internazionale" (PHEIC) e pubblicato raccomandazioni agli Stati membri sulla gestione dell'outbreak⁷.

Il 10 maggio 2023, l'OMS ha decretato che Mpox non costituisce più un'emergenza di salute pubblica di interesse internazionale in occasione del *Fifth Meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee on the Multi-Country Outbreak of Mpox*⁸.

I casi confermati al 19 settembre 2023 sono 90.465 (figura successiva) con 157 decessi e un totale di 115 nazioni coinvolte⁹.

Distribuzione mondiale dei nuovi casi, settimanale, da 3/1/2022 a 19/9/2023 - Fonte: WHO



Fino alla fine di luglio 2022, l'Europa ha costituito l'epicentro di questa epidemia, in seguito esplosa in tutti i continenti (tabella e figura successive).

7 [https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox)

8 [https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-\(mpox\)](https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-(mpox))

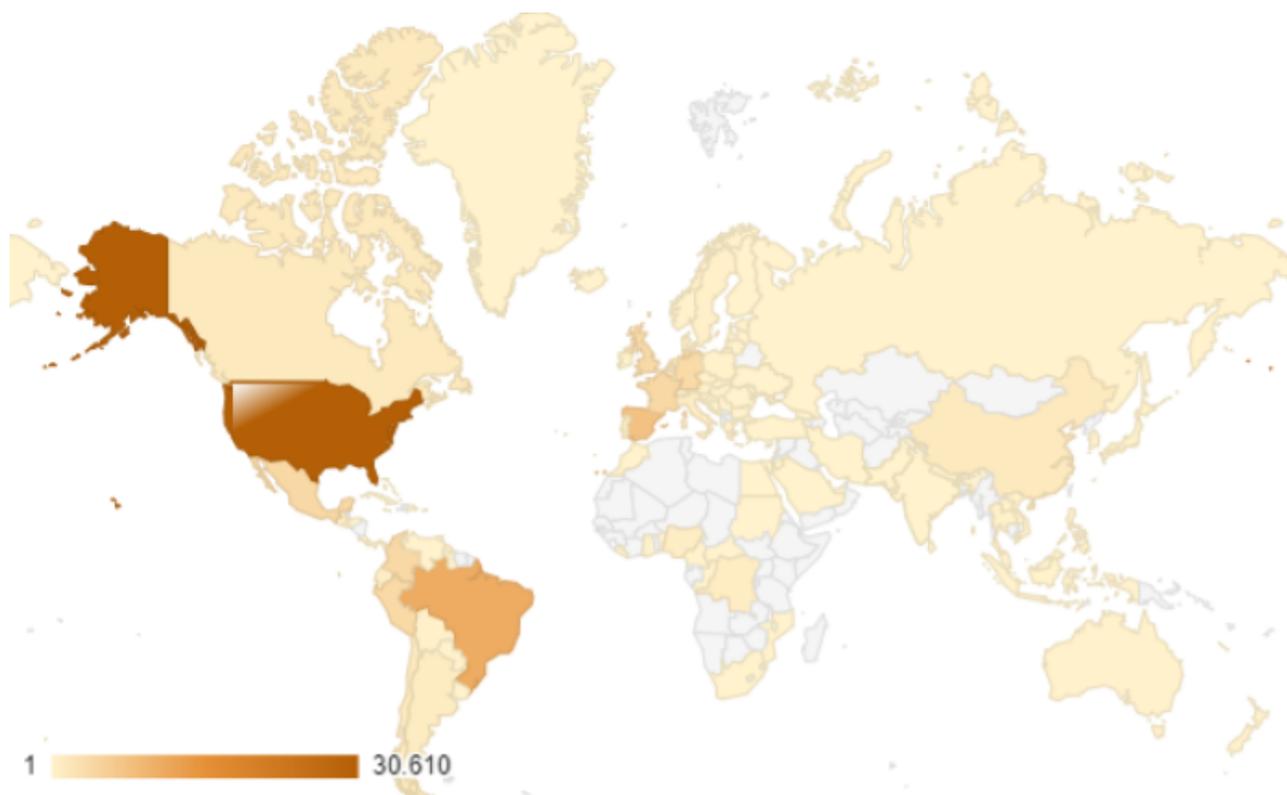
9 https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/ visitato 22 settembre 2023

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi totali confermati e decessi totali per Regione OMS

Regione OMS	Casi totali confermati	Decessi totali
<i>Region of the Americas</i>	59.919	127
<i>European Region</i>	26.114	7
<i>Western Pacific Region</i>	2.024	0
<i>African Region</i>	1.964	20
<i>South-East Asia Region</i>	353	2
<i>Eastern Mediterranean Region</i>	91	1

Distribuzione dei casi totali, da 3/1/2022 a 19/9/2023 - Fonte: WHO



Le caratteristiche dei casi sono riassunte di seguito:

Il 96,3% dei casi con dati disponibili sono maschi, l'età media è di 34 anni (IQR: 29 - 41).

I maschi di età compresa tra 18 e 44 anni rappresentano il 79,3% dei casi. Di tutti i casi con dati disponibili, il 3,7% sono donne

Tra i casi con dati noti sull'orientamento sessuale, l'83,0% (27.842/33.561) si identificava come uomini che avevano rapporti sessuali con uomini. Di questi, 2.103/27.842 (7,6%) sono stati identificati come bisessuali. Tra quelli con stato noto di HIV, il 52,8% (18.115/34.325) era positivo all'HIV. Si noti che le informazioni sullo stato dell'HIV non sono disponibili per la maggior parte dei casi e, per quelli per cui sono disponibili, è probabile che siano distorte a favore di coloro che riportano risultati positivi all'HIV.

1.297 casi sono stati segnalati come operatori sanitari. Tuttavia, la maggior parte è stata esposta nella comunità e sono in corso ulteriori indagini per determinare se l'infezione rimanente fosse dovuta all'esposizione professionale.

Di tutti i tipi di trasmissione segnalati, quello più comunemente segnalato è stato un incontro sessuale, con 18.013 su 21.832 (82,5%) di tutti gli eventi di trasmissione segnalati.

Di tutti gli ambienti in cui i casi sono stati probabilmente esposti, il più comune è stato durante feste con contatti sessuali, con 4.102 su 6.437 (63,7%) di tutti gli eventi di esposizione segnalati.

Per l'Italia, la situazione aggiornata al 6 settembre 2023 dal Ministero della salute riporta 960 casi confermati (950 nel 2022; 10 nel periodo gennaio-settembre 2023)¹⁰, 254 dei quali collegati a viaggi all'estero, età mediana 37 anni (range 14-71), genere maschile in 946 casi, con la seguente distribuzione regionale (tabella seguente):

Numero di casi totali confermati per regione. Italia, situazione aggiornata al 6 settembre 2023, dati riferiti al periodo 1 gennaio 2022-6 settembre 2023

Regione	Numero di casi
Lombardia	411
Lazio	162
Emilia-Romagna	89
Veneto	66
Toscana	48
Campania	47
Piemonte	34
Liguria	28
Puglia	21
Sicilia	16
Friuli - Venezia Giulia	14
Marche	8
Sardegna	6
Abruzzo	5
PA. Trento	3
PA. Bolzano	2
Italia	960

Rischio per gli operatori sanitari

La probabilità di trasmissione di MPX tra gli operatori sanitari che indossano indumenti protettivi e DPI (camice monouso, guanti, sovrascarpe, occhiali e protezione respiratoria FFP2) è molto bassa.

L'OMS, a livello mondiale, riporta 1.297 casi in operatori sanitari al 19 settembre 2023. Tuttavia, la maggior parte di questi risulta infettata in comunità e sono in corso ulteriori indagini per determinare se l'infezione rimanente fosse dovuta all'esposizione professionale⁹.

Il rischio per il personale sanitario con un contatto ravvicinato non protetto con casi di MPX (ad es. contatto faccia a faccia per un tempo prolungato, contatto con lesioni aperte senza guanti, intubazione o altra procedura medica invasiva) è valutato come moderato, equivalente a quello di un contatto ravvicinato.

Il rischio di esposizione professionale è giudicato basso per personale di laboratorio adeguatamente formato a seguire appropriate procedure di bio-sicurezza. L'esposizione professionale non protetta in laboratorio, in particolare con fuoriuscita o aerosolizzazione e esposizione della mucosa, comporta un'elevata probabilità di infezione e un rischio moderato di malattia. Il rischio per il personale di laboratorio non protetto è valutato elevato.

¹⁰ <https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioSchedeMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=254&area=Malattie%20infettive&menu=indiceAZ&tab=1>

consultato 25 settembre 2023

9.2 Arbovirosi

Michele Spinicci, Lorenzo Zammarchi, Valentina Petrini, Alessandro Bartoloni - Dipartimento Medicina sperimentale e clinica, Università degli Studi di Firenze, SOD Malattie infettive e tropicali, Azienda ospedaliero-universitaria Careggi, Firenze

Le arbovirosi sono un ampio gruppo di malattie infettive di origine zoonotica trasmesse all'uomo attraverso morso o puntura di artropodi vettori, come per esempio zanzare, zecche e flebotomi.

Il termine arbovirus deriva dall'inglese (Arthropode-Borne Virus) e include oltre 100 virus in grado di causare malattia nell'uomo, appartenenti a famiglie e generi tra i quali i Togaviridae (alphavirus), i Flaviridae (flavivirus) e i Bunyaviridae (bunyavirus e phlebovirus). In Italia, gli arbovirus possono essere causa di infezioni sia importate sia autoctone e possono causare malattie con presentazioni cliniche diverse. Le arbovirosi soggette a sorveglianza speciale in Italia includono le infezioni da virus Dengue, Chikungunya, Zika, West Nile, Usutu, l'encefalite da zecche (*Tick-Borne Encephalitis*, TBE) e le infezioni neuro-invasive da virus Toscana.

A livello globale, la febbre Dengue è oggi la più importante arbovirosi, soprattutto in considerazione dell'incremento esponenziale di incidenza mostrato negli ultimi 50 anni. L'infezione è endemica in molte aree tropicali e subtropicali; è causata da 4 sierotipi di virus Dengue ed è trasmessa all'uomo attraverso la puntura di zanzare infette appartenenti al genere *Aedes*. Attualmente si stima in circa 50-100 milioni il numero di casi annui di Dengue, con circa 2,5 miliardi di persone che vivono in aree a rischio. L'introduzione in Europa a partire dagli anni '90 di un potenziale vettore come *Aedes albopictus*, meglio conosciuta come zanzara tigre, ha fornito i presupposti affinché anche alle nostre latitudini si possano generare casi autoctoni. In Italia, nel periodo dal 2012 al 18 settembre 2023 sono stati notificati 1.365 casi di Dengue, la maggioranza dei quali importati da aree endemiche come Sud-est asiatico e Caraibi. Di rilievo è l'identificazione per la prima volta nel nostro Paese di casi autoctoni nel periodo estivo del 2020 e nuovamente nel 2023. In agosto 2020 sono stati segnalati in Veneto 10 casi autoctoni appartenenti a uno stesso cluster, mentre proprio tra agosto e settembre 2023, sono stati segnalati ben 27 casi trasmessi localmente in Italia (i numeri potrebbero ancora aumentare). Questi casi sono riferiti a tre episodi di trasmissione non collegati tra loro in provincia di Lodi (21 casi confermati), in provincia di Latina (2 casi) e in provincia di Roma (4 casi con esposizioni in diverse parti della città metropolitana di Roma per cui sono in corso indagini per verificare eventuali collegamenti epidemiologici). Nel 2023, focolai di Dengue autoctona sono stati notificati anche in Francia. Negli anni passati focolai di questo tipo erano stati confermati, nel periodo estivo-autunnale, in diversi altri Paesi europei tra cui Croazia, Francia, Spagna.

La presentazione clinica della febbre Dengue varia da forme asintomatiche fino a quadri di sindromi emorragiche e shock. Le forme gravi, che nel complesso sono meno dell'1% di tutti i casi, sono estremamente più frequenti nelle popolazioni che vivono a costante rischio di trasmissione piuttosto che nei viaggiatori, poiché il principale fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze è costituito dalle pregresse infezioni da virus Dengue di sierotipo diverso.

Il termine Chikungunya - letteralmente "ciò che contorce" nella lingua Makonde parlata nel Nord del Mozambico e nel Sud-est della Tanzania - venne coniato in seguito all'epidemia del 1952, durante la quale avvenne il primo isolamento del virus omonimo, per descrivere la sindrome febbrile acuta, associata a violenti sintomi articolari, causata dalla puntura di zanzare infette del genere *Aedes*. Il virus è endemico in parte dell'Africa, nel Sud-est asiatico e nel Subcontinente indiano, tuttavia l'interesse internazionale verso questa arbovirosi è progressivamente incrementato a partire dal 2005, quando eventi epidemici di entità anomala si sono susseguiti nelle isole dell'Oceano indiano (la più imponente sull'isola di Réunion con circa 266.000 contagi) e successivamente in India. A partire dalla fine del 2013

l'epidemiologia mondiale dell'infezione da virus Chikungunya ha subito una trasformazione radicale in seguito alla diffusione epidemica prima nei Caraibi e successivamente in ampie regioni delle Americhe, con milioni di casi registrati negli anni successivi. In Italia, due focolai epidemici, responsabili di centinaia di casi autoctoni si sono verificati a distanza di 10 anni nelle estati 2007 e 2017, rispettivamente in Emilia-Romagna e tra Lazio e Calabria. Negli ultimi anni i casi di importazione sono stati in numero abbastanza contenuto: 25 nel 2019, 6 nel 2020, nessuno nel 2021-2022, 3 nel 2023.

La malattia si manifesta tipicamente con febbre elevata e imponenti artromialgie che sfociano talvolta in vere e proprie poliartriti a distribuzione simmetrica, con edema delle sedi colpite e segni di tenosinovite, localizzate a carico di estremità distali o articolazioni prossimali. Le manifestazioni artritiche, dovute alla persistenza del virus a livello del tessuto sinoviale o più probabilmente alla formazione di crioglobuline, possono tornare a comparire in forma continua o di episodi ricorrenti entro 2-3 mesi dalla risoluzione della fase acuta, con frequenza significativa; 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.

Anche l'infezione da virus Zika è trasmessa principalmente per via vettoriale, dalla puntura di zanzare appartenenti al genere *Aedes*. Tuttavia, a differenza di Dengue e Chikungunya, questa infezione può essere trasmessa anche per via sessuale – principalmente da un maschio infetto ai suoi partner, sia maschi che femmine, sia nel caso di malattia sintomatica che asintomatica - e per via verticale durante la gravidanza, attraverso la placenta e/o nel periodo perinatale. Dalla sua prima identificazione nel 1947, per molti anni il virus Zika è stato considerato responsabile di una malattia esotica estremamente rara e di scarsa rilevanza clinica. In anni recenti, il virus Zika ha attirato l'attenzione dell'opinione pubblica per essersi diffuso in forma epidemica nelle isole del Pacifico (2007 e 2013/14) e nel Sud America (a partire dal 2015), dove ha causato milioni di contagi e ha fornito la prova definitiva che l'infezione si associa a sindrome di Guillain-Barré e, quando trasmessa per via verticale, ad anomalie del sistema nervoso centrale (compresa la microcefalia) del feto. Le complicanze neurologiche e le potenziali conseguenze della trasmissione materno-fetale rimangono le principali minacce di un'infezione a decorso altrimenti benigno, asintomatica in circa l'80% dei casi oppure caratterizzata da sintomi come rash cutaneo (maculare o maculo-papulare, a evoluzione centrifuga), febbre e artralgie, iniezione congiuntivale ed edemi periarticolari. In Italia si sono registrati alcuni casi sporadici di trasmissione autoctona dovuta a trasmissione sessuale e materno fetale, mentre fino ad oggi non sono mai stati registrati casi di trasmissione autoctona vettoriale, cosa che invece è avvenuta nel sud della Francia nell'estate del 2019. Negli ultimi anni i casi di infezione da virus Zika di importazione sono stati in numero abbastanza contenuto: 4 nel 2019, 3 nel 2020, nessuno nel 2021, 1 nel 2022, 6 nel 2023.

Le infezioni da virus Toscana, West Nile, Usutu e da virus dell'encefalite da zecche (TBE) sono invece endemiche in Italia, provocando ogni anno, soprattutto durante la stagione calda, un certo numero di sindromi febbrili, quadri di meningite asettica, e, in alcuni casi, meningoencefalite e paralisi flaccida. Va inoltre considerato che nella maggior parte dei casi, questi virus possono causare manifestazioni subcliniche e/o aspecifiche, portando a una notevole sottostima della reale incidenza di queste sindromi. Il virus Toscana (TOSV), appartenente al genere *Phlebovirus*, è endemico in molte regioni italiane, dove la presenza del vettore (flebotomi della specie *Phlebotomus perniciosus* e *Phlebotomus perfiliewi*) è ben nota. TOSV, isolato per la prima volta nel 1971 da flebotomi raccolti sul Monte Argentario, e successivamente nel 1983 dal liquor di un malato di meningite, è responsabile di contagi nel periodo maggio-ottobre, rappresentando la terza causa di meningite a liquor limpido nel Centro Italia. Le manifestazioni possono spaziare da gravi sintomi neurologici (meningite con o senza coinvolgimento encefalitico) a quadri subclinici (infezione paucisintomatica con sintomi simil-influenzali come febbre, cefalea, nausea, vomito, mialgie). Considerato che la gran parte dei pazienti con forme autolimitanti lievi

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

e aspecifiche non arrivano alla diagnosi eziologica, è prevedibile che il numero di segnalazioni costituisca una notevole sottostima della reale quantità di infezioni. Negli ultimi due anni i casi appaiono aumentati, con Emilia-Romagna e Toscana che riportano la maggior parte dei casi. Nel 2019 erano stati segnalati 56 casi in Italia, 36 nel 2020, 56 nel 2021, mentre siamo passati ai 100 casi del 2022 e 87 nel 2023.

Durante il 2021 Sistema di sorveglianza nazionale integrata delle arbovirosi ha segnalato 56 casi confermati di infezione da TOSV, (tutti autoctoni, con un'età mediana di 52 anni, 71% di sesso maschile, nessun decesso).

Il virus West Nile (WNV), appartenente al genere *Flavivirus*, è stato segnalato in Europa a partire dal 1958. In Italia il primo focolaio di WNV è stato identificato nell'estate del 1998 nell'area circostante il Padule di Fucecchio in Toscana, con alcuni casi clinici nei cavalli. WNV viene trasmesso tra zanzare ornitofile (soprattutto *Culex spp.*) con alcune specie di uccelli selvatici che servono da serbatoio e amplificatore dell'infezione virale. Le persone e gli equidi costituiscono ospiti a fondo cieco, incapaci di alimentare la circolazione del virus, a causa della brevità e della scarsa entità della viremia che si genera nei soggetti infetti. L'infezione da WNV decorre in maniera asintomatica nella maggior parte dei casi. Tuttavia in meno dell'1% dei casi, e soprattutto in soggetti con fattori di rischio, quali età avanzata, immunodepressione e patologie croniche, l'infezione può manifestarsi in forma neuro-invasiva, con quadri clinici potenzialmente letali, che includono encefalite, meningo-encefalite o paralisi flaccida. Dall'inizio di maggio a fine settembre 2023 sono stati segnalati ben 263 casi di infezione umana da WNV in Italia, tra i quali 166 forme neuroinvasive e 17 decessi, la maggior parte dei casi nelle regioni del Nord Italia. Nel 2022 tra giugno e novembre erano stati segnalati in Italia 588 casi nell'uomo, di cui 295 in forma neuro-invasiva (3 in Toscana), e 37 decessi.

Il virus Usutu (USUV), anch'esso appartenente al genere *Flavivirus*, condivide alcune caratteristiche del ciclo biologico con WNV, come la trasmissione da parte di zanzare ornitofile (soprattutto *Culex spp.*), e il ruolo di serbatoio e amplificatori di alcune specie di uccelli selvatici. Tuttavia, i due virus differiscono sostanzialmente per il loro impatto clinico, dal momento che la capacità di indurre forme neuro-invasive da parte di USUV sembra essere, a oggi, limitata a pochi casi sporadici. Nel periodo giugno-novembre 2022 sono stati segnalati in Italia 6 casi di USUV di cui 4 asintomatici in donatori di sangue tra Friuli-Venezia Giulia e Piemonte e 2 con sindrome febbrile in Emilia-Romagna e Lombardia. Nel 2023 i casi sono stati per il momento 5 (2 in Piemonte e 3 in Lombardia), tra i quali è stata segnalata una forma neuro-invasiva.

Il virus della TBE viene generalmente trasmesso alle persone attraverso la puntura di zecche infette; tuttavia l'infezione può avvenire anche tramite il consumo di prodotti a base di latte non pastorizzato o per via verticale dalla madre al feto. Il sottotipo europeo del virus è trasmesso dalla zecca *Ixodes ricinus*, endemica nelle aree rurali e nelle foreste dell'Europa centrale, orientale e settentrionale. La malattia ha un andamento stagionale, verificandosi principalmente da giugno-luglio a settembre-ottobre. Circa due terzi delle infezioni umane sono asintomatiche. L'andamento della malattia può essere spesso bifasico: a una prima fase caratterizzata da sintomi aspecifici (febbre, affaticamento, mialgia, nausea) può seguire dopo un intervallo asintomatico di circa una settimana la comparsa di sintomi specifici dovuti all'interessamento del sistema nervoso centrale, quali meningite, meningoencefalite, mielite, paralisi, radicolite. Nell'anno in corso sono stati segnalati finora 30 casi di infezione da virus della TBE di cui un caso in Emilia-Romagna e gli altri in Trentino-Alto Adige, Veneto e Friuli-Venezia Giulia. Lo scorso anno i casi erano stati 40 con una diffusione geografica simile, sebbene sporadici casi fossero stati segnalati anche in Lazio e Liguria (un caso ciascuno).

La diagnostica delle arbovirosi prese in esame si basa su tecniche sierologiche e di biologia molecolare.

Per nessuna di queste infezioni sono disponibili farmaci ad azione antivirale specifica, pertanto il trattamento si basa su terapia sintomatica e di supporto. Per quanto riguarda l'infezione da virus Dengue è utile ricordare che è sconsigliato l'utilizzo di antinfiammatori non steroidei che possano aggravare il rischio emorragico. Le misure di profilassi includono le tecniche di prevenzione individuale delle punture di insetti e i morsi di zecca, particolarmente raccomandate per limitare il rischio di infezione durante un soggiorno in aree a rischio. Per quanto riguarda la TBE, è disponibile un vaccino efficace e ben tollerato, raccomandato nel Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025 per soggetti professionalmente esposti, in particolare lavoratori in aree endemiche e in zone rurali e boschive (es. contadini, corpo forestale, militari, volontari del soccorso alpino e volontari della Protezione civile) ma anche per la popolazione residente in determinate aree rurali a rischio (stabilite valutando la situazione epidemiologica).

Per quanto riguarda il virus Dengue esistono già due vaccini approvati. Il primo (Dengvaxia; Sanofi Pasteur) è un vaccino ricombinante chimerico tetravalente, costruito sulla base del virus vaccinale della febbre gialla che richiede la somministrazione di 3 dosi (ai mesi 0, 6 e 12). È stato approvato negli Stati Uniti per l'uso nelle persone di età compresa tra 9 e 16 anni con conferma di laboratorio di una precedente infezione da virus Dengue e che vivono in un territorio statunitense endemico per la Dengue (Samoa americane, Guam, Porto Rico o Isole Vergini americane). L'efficacia del vaccino contro l'infezione sintomatica in questo gruppo è di circa il 76%. Dengvaxia è inoltre approvato in circa 20 Paesi endemici per la Dengue (tra cui Brasile, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Indonesia, Messico, Paraguay, Perù, Singapore e Thailandia) per soggetti di età compresa tra 9 e 45 anni che vivono in queste aree. Anche AIFA e EMA hanno autorizzato l'uso di Dengvaxia in persone di età compresa tra 9 e 45 anni con precedente infezione da virus Dengue confermata in laboratorio. In Australia, Dengvaxia è disponibile con rilascio speciale per l'uso in persone di età compresa tra 9 e 45 anni che vivono in aree endemiche. Dati significativi mostrano che le persone che ricevono Dengvaxia e che non sono state infettate dal virus della Dengue prima della vaccinazione hanno (a partire da circa 30 mesi dopo la prima dose) un rischio più elevato (simile a quello delle persone sieropositive non vaccinate) di malattie più gravi e di ospedalizzazione a causa della Dengue, rispetto alle persone sieronegative non vaccinate. L'OMS raccomanda specificamente che i Paesi con Dengue endemico istituiscano programmi in cui vengano vaccinate solo le persone sieropositive per il virus della Dengue.

Il secondo vaccino disponibile è commercializzato da Takeda con il nome di Qdenga. Si tratta di un vaccino ricombinante chimerico tetravalente vivo attenuato, costruito sulla base del virus Dengue sierotipo 2 e prevede la somministrazione di 2 dosi (ai mesi 0 e 3). È stato recentemente approvato da EMA e AIFA per soggetti dai 4 anni di età. L'efficacia è stata valutata fino a 54 mesi dopo la prima dose. I risultati indicano un'efficacia variabile a seconda di tre fattori: il tempo intercorso dalla vaccinazione, il sierostato basale del soggetto e il sierotipo di Dengue. In particolare l'efficacia globale nel prevenire episodi virologicamente confermati è risultata essere dell'80% dopo 1 anno dalla vaccinazione e del 62,8% dopo 4 anni. L'efficacia globale nei confronti dell'ospedalizzazione al contrario è risultata più conservata (>95%) anche al quarto anno dopo il completamento della vaccinazione. Considerando invece i pazienti sieronegativi al *baseline*, invece, l'efficacia è dimostrata solo nei confronti dei sierotipi 1 e 2, mentre il vaccino non appare proteggere nei confronti dei sierotipi Dengue 3 e 4 (né per quanto riguarda l'outcome di infezione né quello di ospedalizzazione). Per quanto riguarda i pazienti sieropositivi al basale, l'efficacia è risultata maggiore nei confronti del sierotipo 2 rispetto agli altri sierotipi.

C'è da sottolineare tuttavia che, a differenza dell'altro vaccino licenziato, non è stato riscontrato un aumento del rischio di forme gravi nei soggetti sieronegativi vaccinati. Inoltre un'analisi condotta a 3 mesi dalla prima somministrazione (ovvero prima della somministrazione della seconda dose) ha dimostrato che il vaccino conferisce una protezione da infezione virologicamente confermata paragonabile a quella che si ha a 12 mesi dopo la seconda dose di vaccino (pari a circa l'80%). Questo suggerirebbe un possibile

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

impiego della vaccinazione anche in quei viaggiatori non in grado di completare la vaccinazione prima della partenza (c'è comunque da considerare che la protezione del vaccino inizia solo dopo 2 settimane dalla prima dose). Anche per Chikungunya esiste un vaccino in fase avanzata di sviluppo il cui dossier è attualmente in valutazione presso la Food and Drug Administration.

Considerato il rischio di importazione da aree endemiche/epidemiche di casi di Dengue, Chikungunya e Zika, è necessario mantenere un elevato livello di attenzione verso queste infezioni al fine di contrastarne la possibile diffusione epidemica. La strategia di prevenzione si fonda sulla sorveglianza entomologica e lotta alla zanzara tigre, perseguendo la massima riduzione possibile della densità di popolazione delle zanzare, e l'individuazione più precoce possibile dei casi, per attuare immediatamente le misure di controllo finalizzate a impedire la trasmissione del virus dalla persona infetta alle zanzare e da queste a un'altra persona. Un terzo obiettivo è costituito dall'implementazione di misure per prevenire la trasmissione di queste infezioni attraverso altre vie quali le donazioni di sangue, organi, tessuti e cUn terzo obiettivo è costituito dall'implementazione di misure per prevenire la trasmissione di queste infezioni attraverso altre vie quali le donazioni di sangue, organi, tessuti e cellule staminali emopoietiche e quella sessuale.

9.3 Malaria

Lorenzo Zammarchi, Michele Spinicci, Valentina Petrini, Alessandro Bartoloni - Dipartimento Medicina sperimentale e clinica, Università degli Studi di Firenze; SOD Malattie infettive e tropicali, Azienda ospedaliero-universitaria Careggi, Firenze

La malaria è una malattia potenzialmente letale causata da protozoi del genere *Plasmodium* e trasmessa all'uomo attraverso la puntura di zanzare del genere *Anopheles*. Oltre a costituire un vero flagello per le popolazioni di molte aree tropicali e subtropicali, in particolare bambini dell'Africa Subsahariana, la malaria riveste un ruolo importante anche nei paesi non endemici come patologia di importazione.

In Italia la malaria si configura come una delle più frequenti cause di febbre di rientro da paese tropicale o subtropicale, interessando sia italiani che immigrati. La consapevolezza del rischio di contrarre la malaria in occasione di un viaggio all'estero permette di mettere in atto adeguate contromisure di profilassi comportamentale e farmacologica, mentre l'adeguata conoscenza dei segni clinici della malattia è fondamentale per poter giungere a una diagnosi rapida e, conseguentemente, a un trattamento mirato. La maggior parte dei decessi per malaria nei viaggiatori è conseguenza di una diagnosi tardiva.

Quasi la metà della popolazione mondiale risiede in aree a rischio di malaria, distribuite in 87 paesi soprattutto dell'Africa Sub-sahariana. L'OMS stima che nel 2021 vi siano stati 247 milioni di casi 619 mila decessi, per lo più nella fascia di età al di sotto dei 5 anni. Purtroppo, la pandemia ha determinato un'interferenza a vari livelli (ridotta attività di distribuzione di rete impregnate, ridotta erogazione di insetticidi e ridotta attività di diagnostica e trattamento) con i programmi di controllo della malaria determinando nel biennio 2020-2021 un aumento sia dei casi che delle morti per malaria rispetto al periodo precedente. L'impatto della pandemia si è andato ad aggiungere a altre sfide comparse di recente nello scenario globale quali la resistenza agli insetticidi da parte dei vettori, la diffusione progressiva di *Anopheles stephensi*, un vettore ben adattato all'ambiente urbano, la diffusione di ceppi mutanti di *P. falciparum* difficilmente rilevabili dai test diagnostici rapidi immunocromatografici e la resistenza ai farmaci derivati dell'artemisinina.

La malaria quindi continua a generare drammatiche conseguenze economiche rappresentate dai costi diretti delle terapie antimalariche che gravano direttamente sulle famiglie (in una famiglia ci sono molti bambini e ognuno ha diversi attacchi malarici ogni anno), dalla ridotta produttività per la perdita di giorni di lavoro, dalle ripercussioni sul livello di istruzione per la perdita di giorni di scuola e dalle disabilità permanenti soprattutto di tipo neurologico.

L'Italia è stata dichiarata indenne da malaria dall'OMS nel 1970. Gli ultimi casi furono infatti osservati nei primi anni '60. Da allora la quasi totalità degli eventi notificati sono di importazione.

In Italia, nel periodo subito precedente la pandemia, si registravano tra i 700 e gli 800 casi annuali. Nel 2020 i casi riportati sono crollati a 181, raggiungendo i 433 casi nel 2021 e 571 nel 2022. Il tasso di letalità in Europa si attesta all'1%.

Ad ammalarsi sono principalmente gli immigrati al loro primo arrivo o che tornano al paese d'origine per visitare parenti o amici (quasi il 90% dei casi) o gli italiani che per i motivi più disparati (volontariato, lavoro, turismo ecc.) visitano le zone a rischio. Negli ultimi anni vi sono stati inoltre rarissimi casi di malaria autoctona "introdotta" (da *P. vivax*), dovuta cioè a trasmissione legata a vettori presenti sul nostro territorio (anofelismo residuo) e altri a trasmissione "indotta" attraverso vie di trasmissione artificiali come trapianto d'organo, trasfusione di sangue, punture accidentali con materiale contaminato e, infine, casi "criptici".

La malaria nell'uomo è dovuta a 5 specie differenti di plasmodi (se si escludono altre specie il cui riscontro è più che altro eccezionale). *Plasmodium falciparum*: è la specie più pericolosa e più diffusa, responsabile di circa il 90% dei casi nel mondo e di quasi la totalità dei decessi per malaria. La malaria da *P. falciparum*,

che spesso all'inizio si manifesta come una forma non complicata, evolve, in caso di ritardo diagnostico, verso una forma grave a elevata letalità.

Plasmodium vivax e *Plasmodium ovale*: sono specie raramente letali. Hanno la particolarità comune di poter dare recidive anche a distanza di anni per la capacità di rimanere annidati nel fegato sottoforma di forme latenti dette "ipnozoiti".

Plasmodium malariae: specie generalmente responsabile di una forma benigna ma che, in caso di trattamento incompleto o scorretto, può cronicizzare e complicarsi con una sindrome nefrosica e un danno renale irreversibile.

Plasmodium knowlesi: specie un tempo ritenuta responsabile della malaria solo nei primati (macachi dalla coda lunga). Recenti osservazioni hanno evidenziato un ruolo molto importante di questo plasmodio come causa di malaria nell'uomo, soprattutto in alcune zone del Sud-est Asiatico (Borneo, Malaysia, Myanmar, Filippine, Thailandia, Singapore). Questa specie è morfologicamente indistinguibile da *P. malariae*, per cui in passato le due specie sono state molte volte confuse. *P. knowlesi* è responsabile talvolta di forme gravi e fatali.

Nel 2022, l'85% dei casi osservato in Italia era dovuto a *P. falciparum* e il 92% dei casi è stato importato dall'Africa Sub-Sahariana.

Se si escludono le modalità di trasmissione più inconsuete (transplacentare, trapianto d'organo, trasfusione di sangue e puntura con aghi contaminati) la malaria è una malattia trasmessa da uomo a uomo per mezzo di un artropode vettore, una zanzara femmina del genere *Anopheles*. Dopo la puntura da parte di una zanzara infetta (di solito alla sera o di notte) i plasmodi inoculati con la saliva entrano nel torrente circolatorio e raggiungono il fegato. Dopo una fase di moltiplicazione a livello epatico (schizogonia epatica) i parassiti si immettono nuovamente nel circolo ematico dove invadono i globuli rossi, dando inizio a un nuovo ciclo replicativo (schizogonia eritrocitaria).

Dopo un certo numero di cicli di moltiplicazione alcuni plasmodi evolvono in una forma sessuata, detta gametocita, che rappresenta la forma infettante per la zanzara. Infatti, una zanzara che punge un soggetto infetto e ingerisce le forme sessuate può vedere realizzato al suo interno un ciclo di replicazione sessuata (sporogonia) dei plasmodi. Al termine del ciclo, la zanzara è in grado di trasmettere a un nuovo ospite i parassiti con la saliva in occasione di una nuova puntura.

La sintomatologia iniziale della malaria è rappresentata da febbre che non ha caratteristiche specifiche. Questa è accompagnata da una varietà di sintomi aspecifici come cefalea, dolori muscoloscheletrici, stanchezza, diarrea, tosse che possono farla erroneamente interpretare come una banale sindrome influenzale. La febbre compare generalmente dopo un periodo di incubazione compreso tra 7 e 30 giorni. Nel caso di malaria da *P. falciparum*, nel giro di ore o giorni le condizioni cliniche possono rapidamente peggiorare fino allo sviluppo della cosiddetta malaria grave, caratterizzata dalla comparsa di una o più delle seguenti complicanze: deterioramento dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni, ipoglicemia, shock, anemia, insufficienza renale, edema polmonare acuto, ittero, acidosi, sanguinamenti, decesso. I sintomi possono essere più sfumati negli immigrati che abbiano vissuto fino a poco tempo prima in un paese ad alta endemia. I residenti in queste aree infatti sviluppano negli anni (dopo circa 5-10 anni) una semi-immunità che consente loro di tollerare meglio la malattia. Tuttavia questa semi-immunità è progressivamente persa una volta che essi non sono più esposti all'infezione, ovvero quando migrano nel nostro o in altri paesi indenni da malaria. La malaria grave, se non tempestivamente trattata, è inevitabilmente fatale e la sua letalità rimane alta (15-25%) anche nel caso di adeguato trattamento. Gli esami per la diagnosi di malaria sono lo striscio sottile e la goccia spessa. Sono esami semplici e poco costosi: vengono allestiti due vetrini col sangue prelevato dopo puntura di un polpastrello. Questi in seguito verranno colorati ed esaminati al microscopio ottico. La goccia spessa è l'esame più sensibile, in quanto consente di esaminare una quantità maggiore di sangue anche se difficilmente permette

di identificare la specie di plasmodio. Per tale motivo la goccia spessa è particolarmente utile in caso di basse parassitemie. Lo striscio sottile invece è l'esame più specifico (cioè consente di identificare la specie di plasmodio). Con esso è possibile determinare la parassitemia (cioè la percentuale di eritrociti parassitati), valore che correla con la gravità dell'infezione (un valore maggiore del 2% è considerato indicativo di malaria grave in aree a bassa endemia o >10% in aree ad alta endemia). Quest'ultimo esame deve essere ripetuto una volta iniziato il trattamento per documentare la diminuzione della parassitemia in risposta alla terapia.

Una goccia spessa e uno striscio sottile negativi per malaria non escludono la diagnosi nella totalità dei casi. Potrebbero in effetti verificarsi parassitemie estremamente basse (per esempio in caso di profilassi scorretta o incompleta o in fasi precocissime di malattia) difficilmente rilevabili al microscopio. Se il sospetto clinico è alto, il medico farà ripetere a distanza di 12–24 ore la goccia spessa (sono teoricamente necessarie 3 gocce spesse negative per escludere la malaria con ragionevole certezza).

Altri strumenti per la diagnosi di malaria sono i test rapidi immunocromatografici. Essi sono estremamente facili da eseguire e interpretare e possono essere d'aiuto per la diagnosi a fianco di goccia spessa e striscio sottile, soprattutto nei laboratori dove non vi sia personale con adeguata formazione specifica nella lettura e interpretazione di un esame microscopico.

Inoltre, esistono metodiche di biologia molecolare (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) da riservare a casi selezionati (infezioni miste, basse parassitemie, studi epidemiologici). Relativamente più di recente è entrata a far parte dell'armamentario dei laboratori di microbiologia la *Loop Mediated Isothermal Amplification* (LAMP) che è una tecnica molecolare rapida ad alta sensibilità (≤ 2 parassiti/ μl) che permette la diagnosi di *Plasmodium spp.* i tempi di refertazione sono di circa 50 minuti.

Infine, va sottolineato che la ricerca di anticorpi antiplasmodio nel siero non è utile e, quindi, non utilizzabile per la diagnosi di malaria acuta, tuttavia il suo impiego è raccomandato in Italia nell'ambito dello screening dei donatori di sangue ed emocomponenti con storia di soggiorno in paesi a rischio.

La terapia della malaria varia a seconda della specie di plasmodio in causa e della gravità del quadro clinico [3]. Inoltre, deve essere considerata, di volta in volta, la presenza di fattori che possono controindicare l'uso di alcuni farmaci nel singolo paziente come età, gravidanza, comorbilità e assunzione di altri farmaci.

Malaria non complicata da *P. falciparum*: il *P. falciparum*, senz'altro la specie più pericolosa, è diventato negli anni resistente a molti antimalarici. Attualmente le linee guida dell'OMS indicano come terapia di prima scelta della forma non complicata un trattamento orale costituito dalle combinazioni terapeutiche basate sui derivati dell'artemisinina (*Artemisinin-based Combination Therapies* – ACTs), ovvero dalla combinazione di un derivato dell'artemisinina (sostanza estratta dalla pianta *Artemisia annua*) associato a un secondo farmaco di classe diversa. I derivati dell'artemisinina sono caratterizzati da un'elevata efficacia con rapidissimo abbattimento della parassitemia, regressione dei sintomi e ottima tollerabilità. Purtroppo negli ultimi 15 anni è comparso e andato ad ampliarsi il fenomeno dell'a resistenza per *clearance* ritardata ai derivati dell'artemisinina. Il fenomeno è ormai diffuso nella sottoregione del grande Mekong che include Cambogia, Myanmar, Laos, Thailandia Vietnam e la provincia dello Yunan, Cina dove spesso si associa a fenomeni di resistenza al farmaco "partner". Inoltre stanno emergendo evidenze di estensione di questo fenomeno anche in alcuni paesi dell'Africa orientale (Uganda, Ruanda e Eritrea). In Italia è commercializzato un solo prodotto a base di ACT che contiene diidroartemisinina e piperachina. Nel caso che le ACT non siano disponibili o controindicati possono essere utilizzate terapie orali contenenti altri principi attivi come l'associazione atovaquone/proguanile.

Malaria complicata da *P. falciparum*: questa forma di malaria si sviluppa quasi sempre in caso di ritardo diagnostico. Raramente può essere dovuta ad altre specie di plasmodio. La letalità è molto elevata; nonostante una terapia ottimale, è destinato a morire circa il 15–25% di coloro che la sviluppano. Nella malaria complicata è indicato il trattamento parenterale (preferibilmente endovenoso). Attualmente

il farmaco più efficace in assoluto è l'artesanato (uno dei derivati dell'artemisinina) da usare per via endovenosa. Le formulazioni ad oggi disponibili sul mercato europeo non soddisfano gli standard di *Good Manufacturing Practice* (GMP). Alcuni produttori (ad esempio l'azienda cinese Guilin) sono stati pre-qualificati dall'OMS, ovvero hanno ottenuto un parziale riconoscimento che ne dovrebbe garantire la qualità del prodotto. Sono comunque ormai disponibili numerosi studi anche di *real life* condotti in Europa che documentano l'efficacia di artesunato.

Malaria da *P. vivax* e *P. ovale*: la terapia standard è la cloroquina per via orale. Una volta terminato il trattamento con cloroquina è necessario sottoporre il paziente a un ciclo di primachina per eliminare le eventuali forme dormienti a livello epatico (ipnozoiti) che potrebbero causare recidive a distanza di tempo. Alcuni ceppi di *P. vivax* provenienti da Papua Nuova Guinea, Indonesia e Vanuatu sono resistenti alla cloroquina; in questi casi, si utilizzeranno gli stessi farmaci usati per il trattamento di *P. falciparum*. L'OMS recentemente ha indicato la possibilità di utilizzare gli ACT anche per il trattamento dei casi di malaria non da *falciparum*.

Malaria da *P. malariae*: è sufficiente il trattamento con cloroquina per via orale.

Malaria da *P. knowlesi*: sebbene questa specie risulti sensibile alla cloroquina, gli esperti tendono a consigliare un trattamento analogo a quello per la malaria da *P. falciparum* (complicata o non complicata a seconda del quadro clinico) per la relativa frequenza con cui si sviluppano complicanze.

In caso si programmi un viaggio sarebbe buona norma consultare un centro di Medicina dei viaggi per avere delle indicazioni precise e personalizzate a seconda delle caratteristiche del viaggiatore e del viaggio. I fattori dipendenti dal viaggiatore sono: età, eventuale gravidanza (in generale è sempre da sconsigliare un viaggio in zona a endemia malarica per bambini piccoli e donne in gravidanza per l'alto rischio di sviluppare forme gravi), presenza di patologie croniche, allergie, assunzione di altri farmaci. I fattori dipendenti dal viaggio sono: meta (paese, zona urbana o rurale ecc.), durata, tipo di viaggio (più o meno avventuroso), tipo di accomodazione, vicinanza a strutture ospedaliere. Il medico consiglierà a riguardo quali vaccini eseguire, quali norme igienico-comportamentali adottare, quale profilassi antimalarica eseguire se indicata e quali farmaci portare con sé.

Per quanto riguarda la malaria ci sono essenzialmente due misure da adottare per evitare di ammalarsi:

1. Prevenzione delle punture di zanzara: è sempre da consigliare anche in caso di rischio di trasmissione di malaria molto basso. Sono da consigliare innanzitutto mezzi barriera come vestiti lunghi e chiari soprattutto dal crepuscolo all'alba. È assolutamente indicato dormire sotto una zanzariera, meglio se trattata con insetticidi piretroidi (ad esempio, permetrina). Le zanzariere sono generalmente reperibili (ma non sempre) nei paesi endemici. Talvolta quelle che si trovano nelle strutture in cui si soggiorna possono essere vecchie e presentare dei buchi (a seconda del "livello" della struttura). Quindi in alcuni casi è meglio portarsi la zanzariera da casa. Anche dormire in ambiente con aria condizionata diminuisce il rischio di essere punti da zanzare. In caso di viaggio molto avventuroso, può essere consigliato il trattamento dei vestiti con permetrina che è possibile eseguire prima della partenza, dato che il prodotto si mantiene efficace per alcune settimane anche dopo 2-3 lavaggi dell'indumento. Oltre all'utilizzo di mezzi barriera sono indicati i repellenti cutanei a base di picaridina 20% o DEET 30% da spruzzare sulla cute scoperta dai vestiti almeno ogni 8 ore. C'è da sottolineare che tutte queste misure sono efficaci anche per ridurre le punture da altri artropodi con potenziale ruolo di vettori di malattie infettive (dengue, tripanosomiasi americana e africana, filariosi, leishmaniosi, borreliosi, rickettsiosi, etc.) o patogeni di per sé (ragni velenosi, coleotteri urticanti, mosche che causano miasi ecc.).
2. Chemioprolifassi antimalarica: la scelta della profilassi più opportuna varia a seconda delle caratteristiche del paziente e del viaggio (zona visitata, durata). In generale vengono identificate zone a differente rischio in base ai dati epidemiologici locali. Alcune raccomandazioni come quelle

della Società italiana di Medicina tropicale e salute globale considerano l'API (*Annual Parasite Index*) per stimare il rischio di malaria. In zone con API >10 generalmente è indicata la chemioprolifassi. In zone in cui l'API ha valore tra 1 e 10 può essere raccomandato il trattamento temporaneo di emergenza, mentre in aree con API <1 la raccomandazione è limitata alle misure di prevenzione dai vettori e a una diagnosi rapida in caso di sintomi sospetti.

I farmaci disponibili in Italia e utilizzabili per la profilassi di *P. falciparum* sono atovaquone/proguanile, meflochina e doxiciclina. Sono inoltre utilizzabili, previo dosaggio ematico di G6PDH primachina e tafenoquina, due prodotti che tuttavia non sono in commercio in Italia. Limitatamente alle zone dove *P. falciparum* resta sensibile a cloroquina (Repubblica Dominicana e Haiti) può essere utilizzata anche la cloroquina. Nelle aree in cui *P. vivax* è prevalente può essere utilizzata teoricamente cloroquina (la cui efficacia è tuttavia limitata nei confronti di *P. vivax* per l'assenza di attività sugli ipnozoiti), primachina o tafenoquina.

È da sottolineare che se la profilassi non è eseguita correttamente (inizio troppo a ridosso della partenza, pastiglie dimenticate o interruzione precoce per effetti collaterali o altri motivi), la sua efficacia diminuisce notevolmente.

Nel 2021 l'OMS ha espresso per la prima volta una raccomandazione a favore dell'utilizzo del vaccino RTS,S/AS01 basato sull'antigene circumsporozoitico. In un progetto pilota su larga scala il farmaco è già stato somministrato a quasi un milione di bambini in Africa a partire dal 2019. I dati indicano che il vaccino può prevenire fino al 50% dei casi di malaria nel primo anno dopo la somministrazione e circa il 40% dei casi nei 4 anni successivi. Probabilmente la sua efficacia aumenta se somministrato poco prima dell'inizio della stagione a intensa trasmissione. Questo vaccino, pur non rappresentando da solo la soluzione del problema, costituisce tuttavia uno strumento da affiancare agli altri per ridurre i casi e le morti da malaria nei paesi endemici. È invece recentissima la diffusione di ulteriori buone notizie riguardanti un nuovo vaccino (R21/Matrix-M) basato anch'esso sull'antigene circumsporozoitico. In base a dati disponibili al momento come *pre-print*, il vaccino presenterebbe una efficacia del 75% nei primi 12 mesi dopo la vaccinazione e del 74% a 18 mesi, dopo dose *booster*. Il vaccino sembra avere costi di produzione più contenuti rispetto a RTS,S/AS01, necessitando inoltre di dosi più basse. In base a tali dati l'OMS ha già deciso di raccomandarne l'uso.

Come anticipato, l'OMS ha dichiarato ufficialmente l'Italia indenne da malaria nel 1970. L'ultimo sporadico caso di malaria autoctono introdotto (cioè dovuto a un plasmodio di importazione, ma trasmesso da una zanzara *Anopheles* "italiana") risale al 1997 nella campagna della provincia di Grosseto: un'anziana signora fu infettata da *P. vivax* per mezzo di una femmina di *Anopheles* che precedentemente aveva punto una bambina di 7 anni, indiana, anch'essa affetta da malaria che abitava in un casolare a 500 m di distanza dalla casa della signora.

Questo caso ci ha dimostrato che il territorio italiano ha ancora un certo "potenziale malariogeno". Ciò si definisce tramite tre caratteristiche del territorio: recettività, cioè presenza di zanzare *Anopheles* e loro caratteristiche biologiche (anofelismo residuo); infettabilità, cioè la capacità della zanzara di infettarsi e trasmettere il parassita; vulnerabilità, cioè la presenza di soggetti parassitemici che fungono da serbatoi di infezione. Le specie di *Anopheles* rilevanti ancora presenti sono: *Anopheles labranchiae* (capace di trasmettere *P. vivax*) e *Anopheles superpictus* (in grado probabilmente di trasmettere anche *P. falciparum*). Quindi, la reintroduzione della malaria in Italia rimane un evento possibile anche se molto poco probabile data la bassa percentuale di soggetti infetti. Ciò nonostante risulta essere importante la sorveglianza ambientale ed entomologica (studio della composizione, distribuzione e stagionalità degli insetti) grazie alla quale è possibile prendere decisioni come l'effettuazione di bonifiche, disinfestazioni ecc. in caso di rilevazione di dati allarmanti. Più recentemente sono stati segnalati altri casi in soggetti

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

senza storia di recente viaggio in area endemica né storia suggestiva di malaria indotta di cui 2 da *P. vivax* (uno in Lazio nel 2009, l'altro a Cosenza ne 2011) e 5 casi da *P. falciparum* in migranti provenienti dall'Africa (4 in Puglia nel 2017 e 1 in Toscana nel 2018). Molti esperti ritengono tuttavia che tali casi siano da considerarsi criptici e non introdotti. Recentemente piccoli focolai di malaria sono stati osservati anche in altre aree temperate. Sono meritevoli di menzione i casi autoctoni da *P. vivax* registrati in Grecia soprattutto tra il 2009 e il 2013 (con picco di 42 casi autoctoni nel 2011) e i casi registrati recentemente negli Stati Uniti di cui sette casi di malaria da *P. vivax* nella contea di Sarasota, Florida, un caso da *P. vivax* nella Contea di Cameron, Texas, e un caso di malaria da *P. falciparum* in un residente del Maryland che vive nella regione della capitale nazionale.

Questi episodi devono far mantenere l'attenzione sempre alta nei confronti di questa temibile malattia.

9.4 Influenza aviaria

Andrea Guida, Angela Bechini, Polo Bonanni, Sara Boccalini - Sezione di Igiene, medicina preventiva, infermieristica e sanità pubblica, Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

Introduzione

L'influenza aviaria, causata da virus influenzali di tipo A, può colpire una vasta gamma di specie di uccelli, con conseguenze che vanno da forme lievi a epidemie altamente patogene. La minaccia di una possibile pandemia dovuta al passaggio del virus aviario all'essere umano ha spinto il mondo ad adottare misure preventive straordinarie. Inoltre, la natura instabile dei virus influenzali di tipo A, soggetti a mutazioni e riassortimenti genetici, rende cruciale la sorveglianza e la scelta accurata della composizione vaccinale.

Questi virus vengono classificati in due categorie principali: l'influenza aviaria a bassa patogenicità (LPAI) e l'influenza aviaria ad alta patogenicità (*High Pathogenic Avian Influenza* - HPAI). La differenza tra queste categorie si basa sulla capacità del virus di causare mortalità e morbosità nelle popolazioni di avicoli o sulla valutazione mediante sequenziamento genetico. La *Low Pathogenic Avian Influenza* - LPAI - provoca una morbosità lieve nelle popolazioni avicole, ma ne riduce la produzione e può circolare inosservata. Tuttavia, il virus influenzale a bassa patogenicità può mutare, in particolare per quanto riguarda i ceppi H5 e H7, virando verso forme ad alta patogenicità, capaci di causare malattie gravi e morte. I modelli di migrazione di serbatoi asintomatici, quali uccelli acquatici selvatici (come anatre, oche e cigni) e uccelli costieri, possono favorire la trasmissione dei virus dell'influenza aviaria ad altre specie di uccelli selvatici e agli animali avicoli, contribuendo alla diffusione globale di tali virus. Inoltre, il commercio internazionale di specie avicole (come polli e tacchini, allevati per fini alimentari) può aumentare ulteriormente la diffusione dell'influenza aviaria nel mondo.

Nonostante le rigorose misure di controllo adottate, le epidemie di influenza aviaria persistono su scala globale, causando la morte o l'abbattimento di milioni di uccelli e aumentando il rischio di riassortimento virale tra uccelli e mammiferi non umani, come maiali e visoni. Le epidemie di HPAI hanno anche un impatto economico rilevante in quanto possono comportare restrizioni commerciali, costi elevati nel settore avicolo con abbattimento degli animali infetti, problemi di sicurezza alimentare e la perdita di mezzi di sussistenza. Da un punto di vista zoonotico, i virus dell'influenza aviaria possono provocare un'elevata mortalità e hanno la capacità di ricombinarsi con i virus dell'influenza di tipo A umana, rendendoli così più facilmente trasmissibili tra le persone. Una diffusione efficace e sostenuta di tali virus tra gli esseri umani potrebbe innescare una pandemia influenzale con tassi significativi di malattia e mortalità. Dal 1997, sono stati registrati migliaia di casi di infezione da virus dell'influenza aviaria nell'uomo, principalmente associati ai sottotipi H5, H7 e H9.

Epidemiologia

I virus influenzali aviari patogeni costituiscono una seria fonte di preoccupazione per l'umanità, principalmente a causa del loro potenziale rischio pandemico. Questo rischio è associato a diversi meccanismi: prima di tutto, le mutazioni spontanee in un virus influenzale aviario possono agevolare la sua trasmissione tra gli esseri umani attraverso il contagio per via aerea; in secondo luogo, l'infezione simultanea di una cellula da parte di due virus influenzali differenti, come un virus influenzale aviario H5N1 e un virus influenzale umano H3N2 o H1N1, può portare alla ricombinazione dei segmenti di RNA, dando origine a un nuovo virus 'riassortante' con nuove proteine superficiali, nei confronti delle quali la popolazione umana ha scarsa immunità. Infine, i suini possono svolgere un ruolo chiave nell'evoluzione di ceppi pandemici umani, poiché le cellule epiteliali delle loro vie respiratorie contengono recettori per

i virus influenzali aviari e umani, permettendo la replicazione simultanea dei virus di entrambe le specie di provenienza.

Finora, due sottotipi di influenza aviaria, H5 e H7, hanno dimostrato la capacità di diventare altamente patogeni. Questo si verifica generalmente quando i virus a bassa patogenicità si diffondono dagli uccelli selvatici ai polli. In questa situazione, le modifiche nella proteina H aumentano la loro patogenicità, causando gravi malattie, focolai diffusi e un'elevata mortalità tra gli animali infetti.

La trasmissione del virus dell'influenza aviaria dagli uccelli agli esseri umani avviene tramite secrezioni ed escrezioni degli uccelli infetti e può verificarsi quando il virus entra in contatto con le mucose o viene inalato. Nel caso dell'H5N1, il rischio maggiore di infezione riguarda coloro che hanno contatti ravvicinati con uccelli infetti o oggetti contaminati dalle loro secrezioni, in assenza di protezione. L'esposizione a uccelli malati o morti rappresenta il rischio più comune. Per quanto riguarda l'H7N9, il virus è stato isolato in uccelli, tra cui anatre, polli e piccioni, e nei mercati di uccelli vivi in Cina, con la maggior parte dei casi umani associati all'esposizione a questi mercati. La trasmissione all'uomo è probabilmente avvenuta attraverso secrezioni o escrezioni di uccelli infetti.

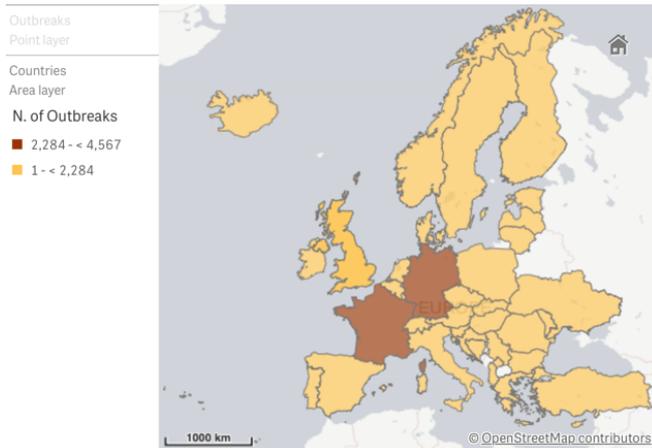
Per quanto riguarda la trasmissione ad altri animali, l'H5N1 può infettare uccelli, gatti, cani e visoni, con la trasmissione possibile tra gatti o da uccelli a gatti attraverso il consumo di uccelli infetti. Un focolaio di infezione da H5N1 è stato segnalato in una fattoria di visoni in Spagna. La trasmissione da persona a persona è stata limitata per entrambi i ceppi, con la trasmissione verticale osservata per l'H5N1. Alcuni piccoli focolai di infezione umana sono stati segnalati per l'H7N9, ma non c'è evidenza di una trasmissione diretta tra esseri umani.

Sorveglianza

A livello europeo, la sorveglianza dei casi di influenza aviaria è gestita dalla *European Food Safety Authority* (EFSA) congiuntamente al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (ECDC), il Laboratorio di riferimento dell'UE sull'influenza aviaria (EURL, cui fa capo l'Istituto zooprofilattico sperimentale delle Venezie) e le autorità degli Stati membri. Le analisi includono l'identificazione dei focolai di HPAI e LPAI in Europa, il monitoraggio del rischio di introduzione e diffusione di virus ad alta patogenicità, le misure di prevenzione e controllo applicate, oltre che le caratteristiche degli allevamenti interessati. Il monitoraggio si basa sulle notifiche ufficiali dei Paesi sui focolai. In particolare, le informazioni relative alla positività verso ceppi HPAI sono fornite dagli Stati membri tramite un sistema di notifica per le malattie degli animali dell'Unione europea (ADIS - *Animal Disease Information System*).

Dall'inizio del monitoraggio nel 2016 ad oggi sono stati registrati 15.192 focolai di influenza aviaria in 41 Paesi, di cui 9.639 in uccelli selvatici e 5.553 in uccelli da allevamento o domestici. Gli Stati maggiormente coinvolti sono stati Francia e Germania. Nello specifico, in Italia sono stati registrati 758 focolai, di cui 307 in uccelli selvatici e 451 in uccelli da allevamento. Il sottotipo virale maggiormente riscontrato è l'H5N1, ma sono stati segnalati anche H5N5, H5N8 e H7N7.

Casi di influenza aviaria in Europa (2016-2023).
Fonte: EURL | *Avian Flu Data Portal*

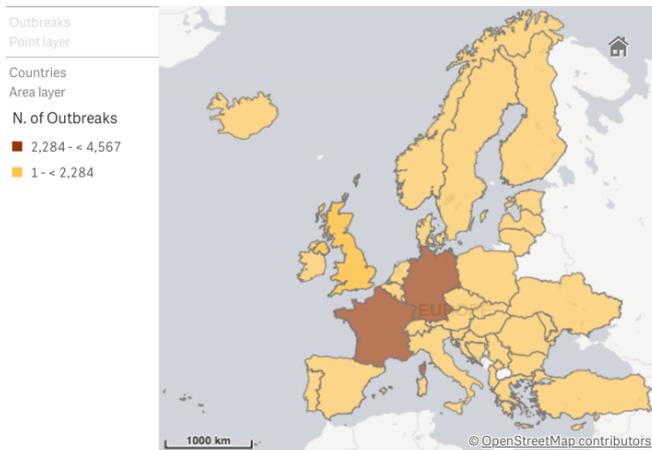


Casi di influenza aviaria in Italia (2016-2023).
Fonte: EURL | *Avian Flu Data Portal*



Nel periodo 2022-2023, i Paesi europei coinvolti sono stati 34, per un totale di 5.058 casi, di cui 3.886 tra i volatili selvatici e 1.172 tra i volatili domestici. La maggior parte dei casi sono stati provocati dal sottotipo virale H5N1. Nello stesso periodo, in Italia si sono registrati 294 focolai, di cui 252 tra uccelli selvatici e 42 tra uccelli domestici.

Casi di influenza aviaria in Europa (2022-2023).
Fonte: EURL | *Avian Flu Data Portal*

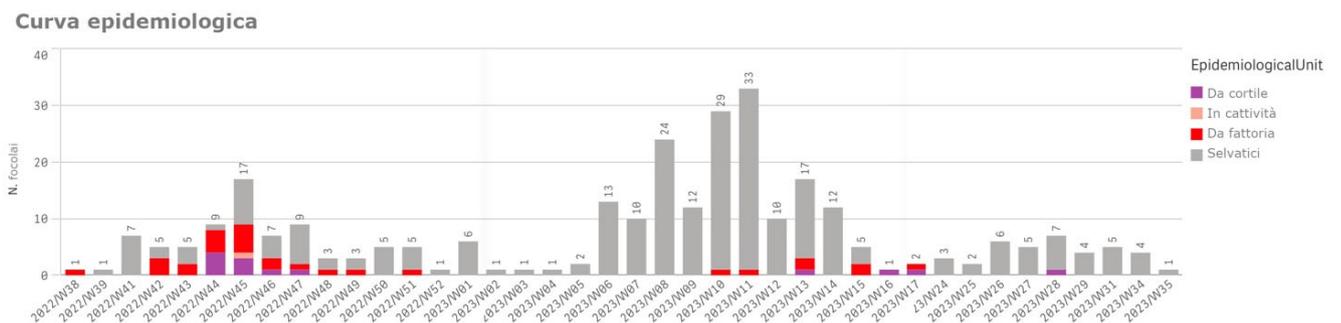


Casi di influenza aviaria in Italia (2022-2023).
Fonte: EURL | *Avian Flu Data Portal*



Nel grafico che segue si può osservare l'andamento dei casi in Italia nel periodo 2022-2023. La curva epidemologica è mostrata per settimana di sospetto e per unità epidemiologiche interessate.

Curva epidemologica dell'influenza aviaria in Italia, 2022-2023. Fonte: EURL | *Avian Flu Data Portal*



Valutazione del rischio nell'uomo

Secondo l'ultimo rapporto congiunto sull'influenza aviaria realizzato da EFSA, ECDC e EURL, in Europa il rischio di infezione per l'uomo derivante da sottotipi virali attualmente in circolazione rimane basso per la popolazione generale, ma risulta essere ad un livello da basso a moderato per i gruppi esposti a uccelli o mammiferi, sia per motivi professionali che non.

I virus continuano a diffondersi e diversificarsi a livello globale, causando focolai tra uccelli domestici e selvatici, nonché trasmissione in diverse specie di mammiferi. Nonostante alcune mutazioni mostrino una potenziale associazione per l'adattamento nei mammiferi, i virus continuano a risultare maggiormente affini per i recettori delle cellule degli uccelli. La trasmissione da mammifero a uomo rimane rara, ma il rischio persiste quando le persone sono a contatto diretto con animali infetti o si trovano in un ambiente contaminato. Sebbene siano stati osservati casi gravi al di fuori dell'UE, al momento non ci sono segnalazioni di trasmissione dall'animale all'uomo: anche se sono state riportate numerose esposizioni umane a questi virus, non sono stati identificati casi di infezione sintomatica.

La maggior parte dei virus rimane suscettibile agli antivirali autorizzati, ma è emersa una resistenza ai farmaci per un numero di virus maggiore rispetto al passato, il che richiede attenzione e monitoraggio. Inoltre, sebbene non siano attualmente disponibili vaccini contro i virus A(H5) per gli esseri umani, sono in corso attività per sviluppare vaccini pandemici basati sui virus maggiormente circolanti, come il sottotipo H5N1. Nel frattempo, si consiglia una sorveglianza mirata basata sul rischio per individuare eventuali focolai o casi gravi durante l'epidemia annuale dei virus respiratori.

Riferimenti bibliografici

- Szablewski, C. M., Iwamoto, C., Olsen, S. J., Greene, C. M., Duca, L. M., Davis, C. T., Coggeshall, K. C., Davis, W. W., Emukule, G. O., Gould, P. L., Fry, A. M., Wentworth, D. E., Dugan, V. G., Kile, J. C., & Azziz-Baumgartner, E. (2023). Reported Global Avian Influenza Detections Among Humans and Animals During 2013-2022: Comprehensive Review and Analysis of Available Surveillance Data. *JMIR public health and surveillance*, 9, e46383. <https://doi.org/10.2196/46383>
- Charostad, J., Rezaei Zadeh Rukerd, M., Mahmoudvand, S., Bashash, D., Hashemi, S. M. A., Nakhaie, M., & Zandi, K. (2023). A comprehensive review of highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1: An imminent threat at doorstep. *Travel medicine and infectious disease*, 55, 102638. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102638>
- Wille, M., & Barr, I. G. (2022). Resurgence of avian influenza virus. *Science (New York, N.Y.)*, 376(6592), 459-460. <https://doi.org/10.1126/science.abo1232>
- Kilpatrick, A. M., Chmura, A. A., Gibbons, D. W., Fleischer, R. C., Marra, P. P., & Daszak, P. (2006). Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(51), 19368-19373. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609227103>
- European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control, European Union Reference Laboratory for Avian Influenza. EFSA Journal published by Wiley-VCH GmbH on behalf of European Food Safety Authority. (2023) <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/avian-influenza-overview-june-september-2023>

9.5 Difterite

Fabrizio Gemmi - Osservatorio per la qualità ed equità, ARS Toscana
 Simona Barnini - Rete SMART, Azienda ospedaliero universitaria pisana

L'OMS (WHO - *European Region*¹¹) in un recente rapporto riepiloga la situazione nell'area di competenza dal 2012 al 2022¹²: secondo questo documento, nel 2022 è stato segnalato un numero insolitamente elevato di casi di difterite, la maggior parte dei quali si è verificata nel periodo giugno-ottobre. Si tratta di 391 casi segnalati da nove paesi (Austria, Rep. Ceca, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Norvegia, Svizzera e Regno Unito).

Di questi, 272 (70%) sono stati confermati in laboratorio come difterite tossigena: 241 da *Corynebacterium diphtheriae* e 31 da *Corynebacterium ulcerans*. Il 74% (292 casi) è rappresentato dalla forma cutanea, in 6 casi la diagnosi era difterite respiratoria classica. Sono stati accertati 4 decessi.

In questa casistica, 74 soggetti (19%) erano residenti locali, con 7 casi di infezione acquisita in viaggi all'estero, mentre 317 (81%) risultavano richiedenti asilo, rifugiati o altri migranti appena arrivati, principalmente originari dell'Afghanistan (169 casi) o di altri Paesi, come Algeria, Bangladesh, Camerun, Iran, Iraq, Marocco, Pakistan, Federazione Russa, Siria, Tunisia e Turchia.

Il 6 ottobre 2022 l'ECDC ha pubblicato un *Rapid Risk Assessment*, rappresentando l'incremento dei casi di difterite nella popolazione immigrata in Europa¹³. La maggior parte delle diagnosi è stata fatta nei centri di accoglienza. In prevalenza, questi casi presentavano difterite cutanea causata da *C. diphtheriae*. Sono state segnalate anche forme respiratorie, compreso un caso fatale. Inoltre, è stato rilevato un caso di difterite cutanea in un membro del personale di un centro di accoglienza in Svizzera.

Il numero di casi segnalati finora nel 2022 rappresenta un aumento rispetto alla media dei casi importati osservati negli ultimi anni. Questo potrebbe essere spiegato da un aumento del volume di migranti provenienti da paesi dove la difterite è endemica, da una maggiore circolazione dell'agente patogeno nei paesi di origine o da un incremento del rischio di trasmissione in contesti specifici come i centri di accoglienza per migranti.

L'ECDC non ha rilevato focolai dovuti all'aumento dei casi importati nella popolazione europea. Il rischio di contrarre la difterite per la comunità è ritenuto molto basso per chi ha completato il ciclo vaccinale. Si stima un rischio moderato per non vaccinati o immunodepressi che vivono o lavorano in centri di accoglienza.

Dall'inizio del 2023 al 12 settembre 2023, sono stati segnalati 74 casi di difterite nell'UE/SEE: 49 causati da *C. diphtheriae* e 25 da *C. ulcerans*. I casi sono stati segnalati in Germania (44), Paesi Bassi (10), Belgio (6), Repubblica Ceca (5), Lettonia (3), Slovenia (3), Norvegia (1), Slovacchia (1) e Svezia (1)¹⁴.

Tra tutti i casi segnalati nel 2023, 63 avevano una presentazione clinica cutanea, 9 casi una presentazione respiratoria e 2 casi avevano una presentazione cutanea e respiratoria. Due i casi mortali, ambedue da *C. diphtheriae* con presentazione respiratoria: uno in Belgio e uno in Lettonia.

Tra i 74 casi di difterite del 2023, 17 sono stati accertati come importati (Siria, Afghanistan, Etiopia, Indonesia, Filippine e casi per cui il paese di origine era sconosciuta).

11 La Regione Europea dell'OMS comprende 53 Stati, ed è molto più ampia dell'area geografica descritta nei rapporti ECDC. <https://www.who.int/countries>

12 WHO, 2023. Vaccine-preventable disease update: reported diphtheria cases in the WHO European Region, 2022 <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2023-6208-45973-68002>

13 European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: Stockholm; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-reported-diphtheria-cases-among-migrants-europe-due-corynebacterium>

14 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-10-16-september-2023-week-37>

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Nel rapporto ECDC aggiornato al 10 gennaio 2023¹⁵, i casi riportati in migranti dall'inizio del 2022 erano 331: Germania (116), Regno Unito (73), Austria (63), Belgio (25), Svizzera (25), Francia (14), Norvegia (7) Paesi Bassi (5), Italia (2)¹⁶ e Spagna (1).

Tra questi, la maggioranza dei casi (230) presentava la forma cutanea, 46 la respiratoria, 6 malattia respiratoria e cutanea, 30 erano asintomatici, mentre per 19 casi mancavano informazioni. In tutti i casi l'agente eziologico era *C. diphtheriae* tossigeno, per la maggior parte sono stati colpiti maschi, di età compresa tra 8 e 49 anni.

La difterite è una grave infezione, potenzialmente letale, causata da batteri Gram positivi (*C. diphtheriae* e, più raramente, altre specie di *Corynebacterium*, come *C. ulcerans* e *C. pseudotuberculosis*) che producono una tossina, la tossina difterica, causa della gravità della patologia^{17,18,19}.

C. diphtheriae è un bacillo aerobio. Prende il nome dal greco antico *diftera*, che significa pelle, cuoio, o anche tenda militare, per le caratteristiche pseudomembrane che produce al sito di infezione. Ceppi non tossigeni di *C. diphtheriae* e altri membri del genere *Corynebacterium* sono considerati patogeni emergenti, in quanto capaci di provocare malattia non prevenibile mediante il vaccino. La malattia infatti è prevenibile con un vaccino costituito dalla tossina modificata (tossioide), comunemente somministrato insieme ai vaccini antitetanico e antipertosse.

C. diphtheriae viene distinto in quattro biotipi o biovar, basandosi sulla morfologia della colonia e sulle caratteristiche biochimiche: *gravis*, *mitis*, *intermedius* e *belfanti*, quest'ultimo raramente tossigeno. Gli altri tre biotipi sono chiamati così in assonanza con la gravità della malattia che sono capaci di evocare. La diffusione interpersonale dei batteri della difterite avviene di solito attraverso goccioline respiratorie (*droplets*), soprattutto tramite colpi di tosse o starnuti, essendo il naso la porta d'entrata del batterio nell'ospite e la bocca la porta d'uscita. Le persone possono anche ammalarsi per contatto diretto con ferite o ulcere infette o con oggetti contaminati. Quelle a maggior rischio di contagio includono:

- persone conviventi di malati;
- persone con una storia di contatto stretto con il paziente;
- persone direttamente esposte alle secrezioni dal sito sospetto di infezione del paziente.

La difterite può localizzarsi alle vie respiratorie e alla cute. I sintomi dipendono dalla sede interessata, con periodo di incubazione da 2 a 5 giorni.

L'apparato respiratorio rappresenta la sede più frequentemente colpita. I batteri aderiscono alle mucose, causando debolezza, febbre, ingrandimento dei linfonodi cervicali e mal di gola. La tossina prodotta ha effetto necrotizzante sui tessuti colpiti, precedentemente sani. Entro due o tre giorni, la necrosi tissutale causata dalla tossina forma uno spesso rivestimento, denominato pseudomembrana, che può accumularsi nei tessuti del naso, delle tonsille, del laringe e della gola, rendendo molto difficile respirare e deglutire. Se la tossina entra nel torrente ematico può causare danni al cuore, ai nervi e ai reni.

Anche la cute può essere infettata, con manifestazioni di piaghe aperte o ulcere. Tuttavia, le infezioni difteriche cutanee raramente provocano una malattia grave.

La tossina difterica (DT) riconosce come bersaglio il fattore di allungamento 2 (EF-2), attivo nella sintesi proteica della cellula ospite, che viene ADP-ribosilato²⁰. DT è il principale fattore di patogenicità per il

15 ECDC. Weekly Communicable Disease Threats Report, Week 2, 9- 15/2023 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-9-13-january-2023-week-2>

16 Nei rapporti ECDC delle settimane 48 e 49, per l'Italia sono riportati 3 casi, mentre dalle edizioni seguenti sono riferiti solo 2 casi, perché in uno dei tre la produzione di tossina non è stata confermata dall'Istituto Superiore di Sanità.

17 <https://www.cdc.gov/diphtheria/about/causes-transmission.html> visitato 25 settembre 2023

18 <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/bacilli-gram-positivi/difterite> visitato 25 settembre 2023

19 S. Barnini, F. Gemmi. A volte ritornano! La difterite, patologia riemergente negli anni Venti del Duemila. 2023, Infezioni Obiettivo Zero. <https://infezioniobiettivozero.info/8-infezioni/167-a-volte-ritornano-la-difterite-patologia-riemergente-negli-anni-venti-del-duemila.html>

20 Holbourn, K.P., Shone, C.C. and Acharya, K.R. (2006), A family of killer toxins. The FEBS Journal, 273: 4579-4593. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05442.x>

bacillo difterico. L'assorbimento della DT attraverso il sangue circolante provoca principalmente danni al miocardio e ai nervi periferici: miocardite e neuropatie sono le complicanze più frequenti, infatti, e la miocardite è causa di decesso nel 60-70% dei casi, durante la fase acuta della difterite. La DT risulta letale per l'uomo a dosi bassissime: una sola molecola è sufficiente a uccidere una cellula umana.

C. ulcerans causa la forma cutanea di difterite sia nell'uomo che negli animali, i quali possono trasmetterla all'uomo anche se asintomatici. I ceppi tossigeni di *C. ulcerans* sono lisogeni per un batteriofago diverso da quello di *C. diphtheriae*. *C. ulcerans* è geneticamente più affine a *C. pseudotuberculosis* che a *C. diphtheriae*, dal quale diverge anche per il gene *tox*, che può anche non essere trascritto e del quale esistono cinque varianti, in questa specie. *C. pseudotuberculosis* viene trasmesso all'uomo soprattutto dagli animali e provoca spesso linfadenite; può essere lisogeno per lo stesso fago di *C. diphtheriae*.

Il vaccino anti difterico viene somministrato insieme ad altri vaccini in varie combinazioni: contiene la tossina inattivata (tossioide) assorbita su un adiuvante, solitamente idrossido di alluminio o fosfato di alluminio. La formulazione comunemente utilizzata in Italia è la DTPa (Difterite-Tetano-Pertosse acellulare)²¹.

Esistono due diverse formulazioni di questa associazione di vaccini:

- quella pediatrica (DTPa) che si somministra fino ai 6 anni;
- quella da adulti (dTpa), nella quale le componenti inattivate per la difterite e la pertosse sono presenti in forma ridotta.

La potenza del tossioide è misurata in Unità internazionali (UI) mediante saggio di provocazione o saggio sierologico su cavia. Secondo le raccomandazioni dell'OMS, la potenza del vaccino contro la difterite utilizzato per l'immunizzazione dei bambini fino a 6 anni di età non deve essere inferiore a 30 UI per dose. Nella formulazione impiegata a partire dai 7 anni di età, la riduzione della potenza del tossioide difterico riduce al minimo la reattogenicità nel sito di iniezione, ma è sufficiente a provocare una risposta anticorpale nei bambini più grandi e negli adulti²².

La diagnosi clinica di difterite, basata sui segni tipici della malattia, come il collo taurino, provocato dai linfonodi ingrossati, la presenza di spesse pseudomembrane nel faringe posteriore, o le tipiche lesioni rotonde e rilevate nel caso della forma cutanea, deve essere confermata dall'isolamento e dall'identificazione dell'agente eziologico, ossia una delle tre specie di *Corynebacterium* (*diphtheriae*, *ulcerans*, *pseudotuberculosis*) che producono DT.

La coltura rappresenta il gold standard per l'identificazione: i tamponi vanno eseguiti dai siti della sospetta infezione; nel caso di pseudomembrane, il tampone va eseguito sotto la membrana stessa, oppure si può prelevare un frammento di membrana. Il terreno di trasporto dovrebbe essere tipo Amies, addizionato di carbone. La coltura si effettua su agar sangue o su agar tellurito. Su agar sangue le colonie hanno aspetto convesso, traslucido e colorito grigiastro: possono risultare difficili da riconoscere, a causa soprattutto della scarsa consuetudine di questa osservazione nei Paesi dove la vaccinazione è largamente diffusa.

Sui terreni al tellurito il riconoscimento presuntivo è facilitato dalla colorazione nerastra delle colonie, dovuta alla riduzione intracellulare del tellurito a tellurio. Va sottolineato, tuttavia, che l'impiego di agar tellurito da parte del laboratorio di Microbiologia sarà possibile solo se è stato manifestato il sospetto clinico e che difficilmente, in ogni caso, il laboratorio avrà a disposizione questo tipo di terreno.

Le colonie di *C. ulcerans* e di *C. pseudotuberculosis* possono dare beta-emolisi su agar sangue. Le colonie possono poi essere impiegate per test di conferma presuntiva con test enzimatici che evidenzino caratteristiche biochimiche differenziali fra le specie, ma questi procedimenti, ancora in uso nei paesi dove la difterite è endemica, sono stati soppiantati dall'uso della spettrometria di massa MALDI-TOF, che ha

21 Nicolai G, Porchia B, Bonanni P, Capolongo A (2017). Vaccino DTPa (Difterite-Tetano-Pertosse acellulare). <https://www.vaccinarsintoscana.org/scienza-conoscenza/vaccini-disponibili/vaccino-dtpa>

22 WHO (2017). Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/diphtheria>

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

un'accuratezza tra il 97 e il 100% per l'identificazione delle tre specie in questione.

Le colonie isolate possono essere impiegate per la rilevazione del gene *tox* mediante saggi in PCR e per i saggi di produzione di tossina. Il test impiegato è il test di immunoprecipitazione di Elek, nel quale due ceppi di controllo, uno tossigeno e uno no, e il ceppo da saggiare vengono seminati su una piastra di agar sangue perpendicolarmente a una striscia di carta bibula imbevuta di antitossina difterica. Se il ceppo in esame è tossigeno, si formeranno legami antigene-anticorpo determinando un precipitato alla linea di equivalenza. Mentre la ricerca del gene *tox*, in caso di esito negativo, determina la fine delle indagini, la sua presenza non implica necessariamente la produzione di tossina difterica, per accertare la quale va eseguito il test di Elek. Una volta individuate le colonie, le conferme mediante PCR e test di Elek, nonché la determinazione del biovar, saranno eseguite dal laboratorio di riferimento dell'Istituto superiore di sanità, a cui va inviato il ceppo.

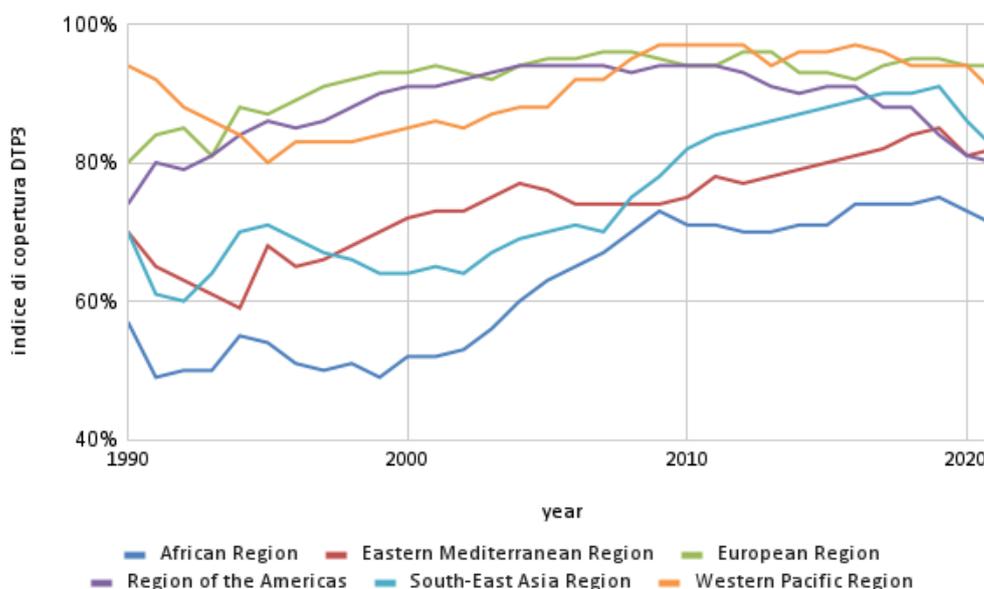
La vaccinazione contro la difterite ha ridotto drasticamente la mortalità e la morbilità della patologia, che tuttavia costituisce ancora un problema per la salute dei bambini nei paesi con una scarsa copertura vaccinale infantile. Nei paesi in cui è endemica, la malattia si verifica principalmente in casi sporadici o piccoli focolai.

La difterite risulta fatale nel 5-10% dei casi, con letalità più elevata nei bambini piccoli. Il trattamento prevede la somministrazione di antitossina difterica per neutralizzare gli effetti della tossina e di antibiotici per combattere l'infezione²³.

L'OMS riporta, a livello globale, tassi di incidenza annuali compresi tra 0,7 e 2 casi per milione di abitanti tra il 2000 e il 2017, corrispondenti a circa 4.300-11.000 casi; nel 2018-2019 l'incidenza è aumentata a 2,4 (16.911 casi) e 3,4/1.000.000 (22.986 casi), rispettivamente.

Il controllo della malattia su scala mondiale è dovuto principalmente alla vaccinazione con il tosoide difterico, in particolare dopo l'introduzione, nel 1974, dello schema di immunizzazione con tre dosi di vaccino comprendente la combinazione antidifterite, antitetanica e antipertosse (DTP3), che ha raggiunto l'86% di copertura globale nel 2016 (figura seguente).

Indici di copertura con 3 dosi di vaccino per difterite, tetano e pertosse (DTP3), per regione OMS, anni 1990 - 2021. Fonte: WHO

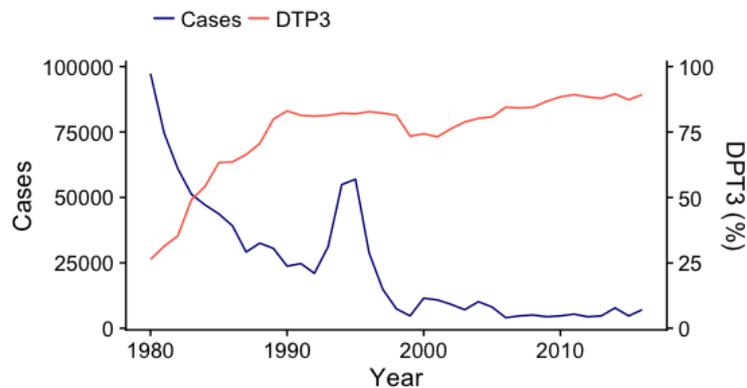


Il grafico seguente confronta l'andamento a livello mondiale del numero di casi segnalati e della copertura DTP3, negli anni 1980-2015. Il marcato aumento dei casi a metà degli anni '90 è dovuto all'epidemia, già

²³ <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/diphtheria#:~:text=WHO%20recommends%20a%203%2Ddose,of%204%20weeks%20between%20doses> visitato il 27 dicembre 2022.

ricordata, nei nuovi stati indipendenti dell'ex Unione Sovietica, durata dal 1990 al 1999, che ha causato 157.000 casi e 5.000 morti²⁴.

Numero di casi di difterite e copertura globale con 3 dosi di vaccino per difterite, tetano e pertosse (DTP3), anni 1980 - 2015



Un tempo la difterite rappresentava una delle principali cause di mortalità infantile e di ospedalizzazione in età pediatrica. In diversi ospedali pediatrici era presente un sistema di allarme acustico interno per far accorrere i medici quando un bambino rischiava di soffocare a causa del *croup*. L'estensione globale delle campagne vaccinali ha fatto crollare i casi da oltre un milione all'anno (metà del ventesimo secolo) a 5-10.000. La difterite non è più considerata una grave minaccia per la salute pubblica ed è stata in gran parte dimenticata, con conseguente diminuzione del livello di attenzione e delle capacità diagnostiche in molte istituzioni.

Negli anni '90, in Europa orientale un'epidemia di durata decennale causò 157.000 casi e 5.000 morti. In tempi più recenti ci sono state epidemie in molte parti del mondo, spesso associate a disordini politici: 8.640 casi con 45 morti a Kutupalong (Bangladesh, 2017-2019); 1.904 casi sospetti con 164 morti in Venezuela e 808 casi probabili con 107 morti ad Haiti (2018); 1.907 casi sospetti con 98 morti in Yemen (2018).

Queste epidemie sottolineano la necessità di rinnovare gli sforzi per comprendere meglio la difterite e migliorare le strategie di risposta dei sistemi sanitari.

L'aumento dei casi segnalati in Europa nella popolazione immigrata è ritenuto meritevole di attenzione dall'ECDC, e deve essere monitorato; inoltre sono necessarie misure di sanità pubblica per evitare la diffusione. È necessario il retraining del personale medico e un aggiornamento delle capacità diagnostiche che devono essere in grado di rispondere tempestivamente e con competenza a quesiti clinici spesso aspecifici.

La probabilità di sviluppare la malattia è molto bassa per la popolazione generale, se la copertura vaccinale con cicli completi è elevata e lo stato di immunizzazione aggiornato. Tuttavia, la possibilità di infezioni secondarie nella comunità non può essere esclusa e la difterite grave è possibile in soggetti non vaccinati o immunodepressi, con particolare attenzione per chi lavora nei centri di accoglienza per migranti.

Determinati *sequence type* mostrano un profilo genomico indicativo di resistenza antimicrobica²⁵. Sono necessarie ulteriori valutazioni per le implicazioni potenziali di queste osservazioni, compreso l'adattamento dei regimi di trattamento antibiotico attualmente indicati.

L'ECDC raccomanda una serie di azioni, in risposta all'incremento di casi rilevato in Europa, nella popolazione migrante, tra cui:

²⁴Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, Chaisson LH, Macher E, Azman AS, Lessler J. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71(1):89-97. doi: 10.1093/cid/ciz808.

²⁵S. Barnini. *Corynebacterium*, un genere generoso di varietà: dalla difterite all'infezione disseminata alla coabitazione con l'uomo e gli animali, con tante sfumature di antibiotico-resistenza. In S. Forni, F. Gemmi (a cura di) L'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana nel 2022. 2023. Documenti ARS, n.121. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4945-antibiotico-resistenza-uso-antibiotici-in-toscana-2022-documento-ars-121.html>

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

- *identificazione e vaccinazione delle persone residenti nei centri per migranti con stato vaccinale incompleto;*
- *informazioni agli operatori dei centri per migranti, per la rapida identificazione e isolamento di possibili casi in attesa di conferma diagnostica;*
- *attuazione di precauzioni per la diffusione da droplets in tutti i casi confermati o sospetti di difterite respiratoria;*
- *precauzioni da contatto per casi confermati e sospetti di difterite cutanea;*
- *isolamento di tutti i casi confermati (presentazione respiratoria e cutanea) fino a dimostrazione dell'eliminazione del microrganismo (due colture negative ottenute ad almeno 24 ore di distanza dopo il completamento del trattamento antimicrobico);*
- *tracciamento dei contatti stretti, compresi gli operatori sanitari, soprattutto se hanno operato senza adeguati dispositivi di protezione individuale;*
- *profilassi antimicrobica post-esposizione e vaccinazione di contatti stretti non completamente vaccinati o non vaccinati;*
- *allertare i medici sulla difterite cutanea e respiratoria tra migranti e viaggiatori di ritorno da aree endemiche;*
- *raccolta di dati sul paese di origine e sulla rotta migratoria di tutti i casi sospetti di difterite;*
- *aggiornamento dello stato vaccinale per tutto il personale che opera nei centri di accoglienza per migranti;*
- *limitazione dell'affollamento nei centri per migranti;*
- *verifica della disponibilità di laboratori diagnostici in ciascun paese;*
- *segnalazione tempestiva alle autorità dei casi confermati;*
- *sorveglianza, compresa la tipizzazione molecolare e il sequenziamento dell'intero genoma degli isolati, per migliorare la comprensione e il monitoraggio dei modelli di diffusione.*

9.6 Malattie invasive da *Candida auris*

Erica De Vita, Guglielmo Arzilli, Lara Tavošchi, Simona Barnini, Giulia Gemignani, Antonella Lupetti, Angelo Baggiani, Andrea Davide Porretta, Caterina Rizzo - Dipartimento di ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia, Università degli Studi di Pisa; Azienda ospedaliero-universitaria Pisana, Pisa

Le infezioni fungine sono sempre più riconosciute come una minaccia mondiale per la salute umana. Circa 1,7 miliardi di persone in tutto il mondo soffrono di infezioni fungine, la maggior parte delle quali sono infezioni superficiali della pelle e delle mucose (1). Le specie del genere *Candida* sono la causa predominante di infezioni fungine nosocomiali e sono la quarta causa principale di tutte le infezioni nosocomiali (2). Ogni anno si verificano circa 400.000 infezioni del sangue causate dalle specie *Candida* in tutto il mondo, con tassi di mortalità superiori al 40% (1). La specie di *Candida* più frequentemente riscontrata è *Candida albicans*; tuttavia, l'incidenza delle specie non-*albicans*, come *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*, è aumentata negli ultimi decenni a causa dell'uso a lungo termine e delle opzioni limitate dei farmaci antifungini (3,4). In un approccio *one-health*, non si escludono anche ipotesi che legano l'emergere di queste infezioni al riscaldamento globale (5).

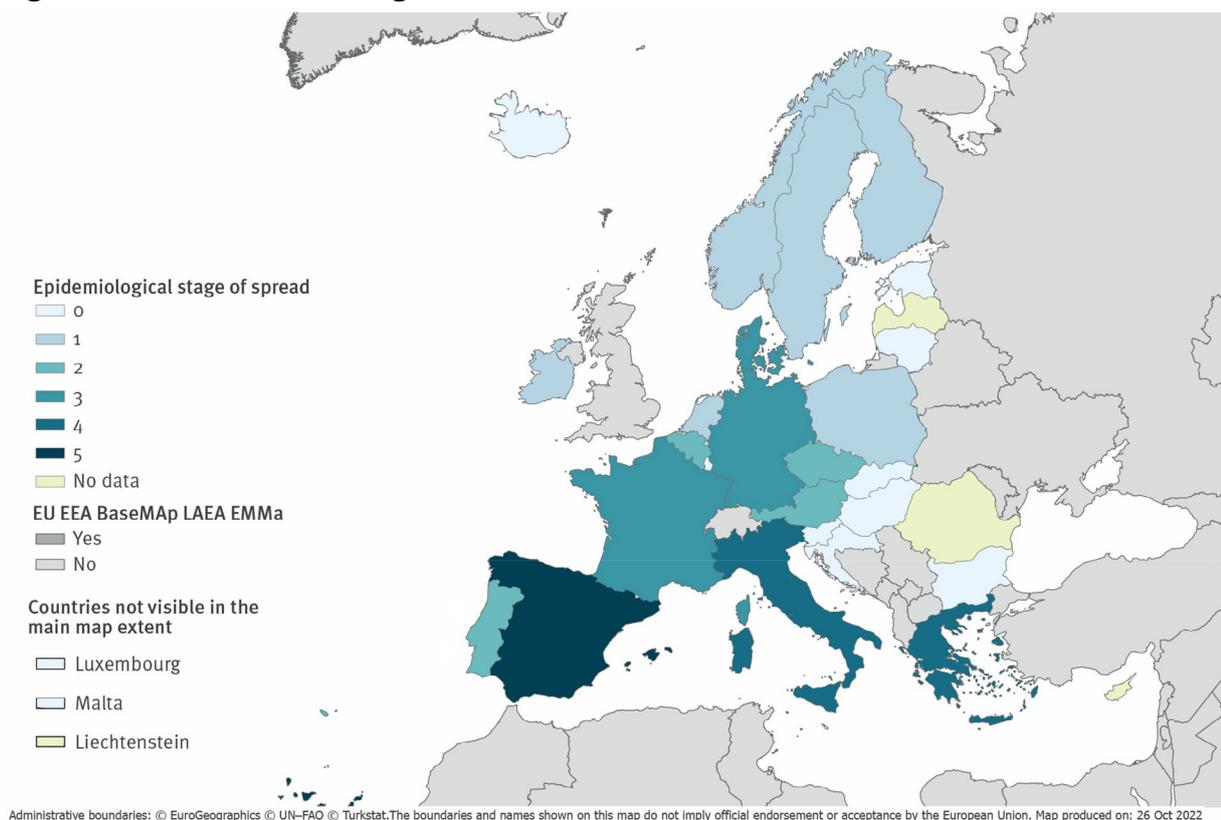
Tra le diverse specie di *Candida* emerse in ambito sanitario nel mondo, *Candida auris* sembra essere unica nella sua propensione a essere trasmessa tra pazienti, a contaminare l'ambiente ospedaliero e ad originare focolai epidemici in ambienti sanitari, rappresentando una minaccia emergente in sanità pubblica (6). Proprio in virtù della sua prolungata persistenza sulle superfici e del pattern di antimicrobico resistenza, nonché alla sua letalità elevata (circa 30-70% nelle forme invasive), rappresenta una grave minaccia per la sicurezza del paziente.

C. auris è un fungo isolato per la prima volta nel 2009 in Giappone dall'orecchio di una donna (da cui il nome '*auris*', ovvero orecchio in latino). Tuttavia il patogeno è stato identificato in un campione prelevato da un paziente nel 1996 in Corea (7). L'analisi retrospettiva di un'ampia collezione di ceppi a livello internazionale comprendente decine di migliaia di isolati di *Candida* invasiva dal 2004 al 2015 ha rilevato solo sei isolati di *C. auris*, il più precoce dei quali risale al 2009 e i due più recenti al 2016 (8). Sono quindi stati identificati cinque cladi ('antenati') di *C. auris*: il Sud-asiatico, identificato in India e Pakistan (I), l'Est-asiatico, identificato in Giappone (II), il ramo Sud-africano (III), il Sud-americano, identificato in Venezuela (IV) e un ramo recentemente identificato in Iran (V). I cladi I e III sono quelli prevalenti in Europa (9). Dalla sua scoperta nel 2009, *C. auris* ha iniziato a diffondersi al livello ospedaliero causando numerose epidemie e, ad oggi, è stato isolato da tutti i continenti tranne l'Antartide (8). Nel corso del 2022, negli USA sono stati riportati 2.377 casi di infezione e 5.754 colonizzazioni (10). Questi risultati suggeriscono che l'aumento del rilevamento di *C. auris* nelle strutture sanitarie è dovuto principalmente a una recente comparsa e diffusione di questo patogeno, e non solo al miglioramento delle procedure diagnostiche.

L'aumento del numero di casi potrebbe essere dovuto a diversi motivi, tra cui una scarsa prevenzione e controllo generale delle infezioni nelle strutture sanitarie. Inoltre, anche la pandemia da COVID-19 potrebbe aver avuto un ruolo, a causa del carico che ha determinato sui sistemi sanitari (11,12).

In Europa, i primi focolai si sono verificati a partire dal 2015 in Francia, e il numero di casi sia di infezione che di colonizzazione continua ad aumentare. Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) registrava, nel 2020, 335 casi di infezione/colonizzazione da *C. auris* in 8 paesi e, nel 2021, 655 casi in 13 paesi, per un totale di 1.812 casi (di cui il 63% colonizzati) segnalati da 15 membri dell'Unione europea/Spazio economico europeo (UE/SEE) dal 2013 al 2021. Tra questi paesi, Danimarca, Francia e Germania avevano registrato focolai sporadici, Grecia e Italia focolai multipli, mentre la Spagna riportava una situazione di endemicità regionale (13).

Incremento del numero di casi e outbreak causati da *Candida auris* in EU/EEA, dal 2020 al 2021
(Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021) - Fonte: **Eurosurveillance**, 27, 2200846 (2022), <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200846> (immagine estratta da Kohlenberg et al.)



In Italia, il primo caso di infezione invasiva da *C. auris* è stato identificato nel 2019, ed è stato seguito da un focolaio nelle Regioni settentrionali (Liguria ed Emilia-Romagna) nel biennio 2020-2021 (14), anche se sono numerose le evidenze in letteratura che riportano una massiccia sotto-notifica (superiore al 55%) (15–18). Il cluster più grande che si è verificato in Italia è quello ligure, il cui primo caso è stato segnalato al Ministero della salute nel gennaio 2020 e altri casi sono stati rintracciati in pubblicazioni scientifiche (15–18). Questo ha portato a un'indagine retrospettiva su impulso del Ministero della salute, che ha consentito di identificare 277 casi infetti o colonizzati da *C. auris* verificatisi tra novembre 2020 e ottobre 2021 in 8 strutture sanitarie liguri. L'indagine è stata oggetto di un *Risk assessment* europeo, nel quale si evidenzia come la riorganizzazione dei reparti ospedalieri e le modifiche apportate alle procedure che hanno caratterizzato soprattutto le ondate pandemiche potrebbero aver avuto un impatto negativo sulla capacità del personale di mantenere le precauzioni standard e favorito la diffusione dell'*outbreak* (14). La situazione italiana ha visto un'ulteriore diffusione, tanto che, successivamente, sono stati notificati altri casi (circa 40), con l'interessamento di due regioni (Lazio e Toscana) che non avevano notificato casi in precedenza (19). Tuttavia, è necessario aspettare che i dati di sorveglianza relativi agli anni 2022 e 2023 siano consolidati per avere un quadro preciso a livello regionale e nazionale.

In Toscana, il primo caso è stato notificato nel marzo 2023 presso l'Azienda ospedaliero universitaria Pisana. Si trattava di un caso di candidemia da *C. auris* in un paziente ricoverato in un reparto clinico, trasferito in terapia intensiva solo dopo l'insorgenza di complicanze legate al quadro di base, che hanno portato al decesso del paziente. Attualmente, non sono stati diagnosticati nuovi casi di *C. auris* in Toscana. Dato l'elevato numero di casi di *C. auris* identificati, la diffusione a diverse strutture sanitarie e la difficoltà di contenere l'*outbreak*, nel febbraio 2022 l'ECDC ha definito l'Italia ad alto il rischio di ulteriore diffusione all'interno del Paese (14).

C. auris si trasmette attraverso il contatto con superfici, oggetti, o dispositivi medici contaminati, e il contatto con pazienti con infezione invasiva, o con soggetti colonizzati in assenza di manifestazioni cliniche. Questo patogeno fungino può sopravvivere sulle superfici anche per oltre 3 settimane (20), può essere resistente ai trattamenti antimicotici di uso comune, anche a causa della capacità di formare biofilm. Il CDC ha rilasciato raccomandazioni specifiche per *Candida spp.* per le procedure di decontaminazione, la sanificazione e la disinfezione dei diversi setting (dialisi, ambulatori, degenze, abitazioni) (21).

Le infezioni correlate all'assistenza da *C. auris*, consistono in candidemie a carico di pazienti con gravi patologie di base o immunosoppressione, come pazienti con diabete mellito, malattia renale cronica, infezione da HIV, tumori solidi e neoplasie ematologiche; casi si sono verificati anche in neonati (23). Tuttavia, anche pazienti con un quadro clinico meno compromesso sono esposti al rischio di malattia invasiva in corso di focolai intra-ospedalieri e a seconda del reparto interessato. Tra i fattori di rischio identificati nei pazienti che hanno sviluppato un'infezione da *C. auris* si menzionano: l'esposizione a procedure e dispositivi medici, tra cui cateteri venosi centrali e urinari, chirurgia, trattamento con antibiotici ad ampio spettro e ricovero in unità di terapia intensiva, trattamento con antimicotici sistemici. Nelle persone sane, compreso il personale sanitario, il rischio di infezione da *C. auris* è molto basso, ma è possibile la colonizzazione cutanea (es. mani e narici) (22). Per questo è fondamentale una corretta igiene delle mani da parte del personale sanitario, dei caregiver e del paziente, e l'applicazione delle misure dal isolamento da contatto (22).

Dal momento che *C. auris* si sta rapidamente diffondendo nelle strutture sanitarie sia a livello globale che a livello nazionale, l'applicazione delle misure di prevenzione e controllo specifiche indicate nelle circolari ministeriali (19) è fondamentale. Al momento in cui scriviamo, infatti, è raccomandato identificare e sottoporre a screening tutti i soggetti che hanno condiviso la stanza con un paziente infetto/colonizzato, anche se questi sono stati dimessi dalla struttura. Inoltre, è indicato lo screening per *C. auris* al momento del ricovero nei soggetti con storia di degenza ospedaliera o attività di riabilitazione, nei precedenti 12 mesi, in strutture di assistenza situate nelle regioni maggiormente interessate. Qualora in un reparto si continuino a registrare nuovi casi, bisogna inoltre considerare l'opportunità di sottoporre a screening il personale sanitario, oltre alle procedure di sanificazione ordinarie e straordinarie. È raccomandato il tracciamento dei contatti stretti di un caso al fine di identificare quanto prima ulteriori soggetti positivi a *C. auris* (colonizzati o infettati). I pazienti potenzialmente positivi devono essere ricoverati in stanza singola e devono essere rispettate le misure di isolamento da contatto (igiene mani, camice e guanti monouso, decontaminazione apparecchiature medicali). In caso di caso probabile o confermato, è in vigore la raccomandazione di contattare il Laboratorio nazionale di riferimento come indicato nella Circolare ministeriale del 22 luglio 2022 e di inviare i ceppi per la loro conservazione e per la rilevazione delle resistenze circolanti. Inoltre, tutti i casi confermati devono continuare a essere notificati tempestivamente al Ministero della salute attraverso la apposita scheda di notifica (19).

In conclusione, i casi e la trasmissione di *C. auris* sono aumentati negli ultimi anni e hanno mostrato profili di resistenza preoccupanti soprattutto nei confronti dei farmaci che rappresentano la terapia di prima linea per le infezioni invasive da candida, inclusa la *C. auris*. Questi risultati evidenziano la necessità di migliorare le pratiche di rilevamento e controllo delle infezioni per prevenire la diffusione di questo patogeno.

Riferimenti bibliografici

1. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Sci Transl Med* [Internet]. 19 dicembre 2012 [citato 7 ottobre 2023];4(165). Disponibile su: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3004404>
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clinical Infectious Diseases*. 1 agosto 2004;39(3):309-17.
3. Pfaller MA. Epidemiology of candidiasis. *Journal of Hospital Infection*. giugno 1995;30:329-38.

4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev.* gennaio 2007;20(1):133–63.
5. Ellwanger JH, Chies JAB. Candida auris emergence as a consequence of climate change: Impacts on Americas and the need to contain greenhouse gas emissions. *The Lancet Regional Health - Americas.* luglio 2022;11:100250.
6. About Candida auris (C. auris) | Candida auris | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2023 [citato 3 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-qanda.html>
7. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunology.* gennaio 2009;53(1):41–4.
8. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997–2016. *Open Forum Infectious Diseases.* 15 marzo 2019;6(Supplement_1):S79–94.
9. Sharma C, Kadosh D. Perspective on the origin, resistance, and spread of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *PLOS Pathogens.* 23 marzo 2023;19(3):e1011190.
10. Tracking Candida auris | Candida auris | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2023 [citato 3 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>
11. Nelson R. Emergence of resistant *Candida auris*. *The Lancet Microbe.* giugno 2023;4(6):e396.
12. Lyman M, Forsberg K, Sexton DJ, Chow NA, Lockhart SR, Jackson BR, et al. Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann Intern Med.* aprile 2023;176(4):489–95.
13. Kohlenberg A, Monnet DL, Plachouras D, Group C auris survey collaborative. Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021. *Eurosurveillance.* 17 novembre 2022;27(46):2200846.
14. Rapid risk assessment: *Candida auris* outbreak in healthcare facilities in northern Italy, 2019–2021 [Internet]. 2022 [citato 3 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-candida-auris-outbreak-healthcare-facilities-northern-italy>
15. Di Pilato V, Codda G, Ball L, Giacobbe DR, Willison E, Mikulska M, et al. Molecular Epidemiological Investigation of a Nosocomial Cluster of *C. auris*: Evidence of Recent Emergence in Italy and Ease of Transmission during the COVID-19 Pandemic. *JoF.* 15 febbraio 2021;7(2):140.
16. Piatti G, Sartini M, Cusato C, Schito AM. Colonization by *Candida auris* in critically ill patients: role of cutaneous and rectal localization during an outbreak. *Journal of Hospital Infection.* febbraio 2022;120:85–9.
17. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and *Candida auris* during the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship? *Microorganisms.* 3 gennaio 2021;9(1):95.
18. Codda G, Willison E, Magnasco L, Morici P, Giacobbe DR, Mencacci A, et al. In vivo evolution to echinocandin resistance and increasing clonal heterogeneity in *Candida auris* during a difficult-to-control hospital outbreak, Italy, 2019 to 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 6 aprile 2023 [citato 7 ottobre 2023];28(14). Disponibile su: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.14.2300161>
19. Ministero della Salute. Aggiornamento della situazione epidemiologica e delle indicazioni relative ai casi di *Candida auris*, 25 maggio 2023 [Internet]. 0019076 giu 19, 2023. Disponibile su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=95361&parte=1%20&serie=null>
20. Dire O, Ahmad A, Duze S, Patel M. Survival of *Candida auris* on environmental surface materials and low-level resistance to disinfectant. *Journal of Hospital Infection.* luglio 2023;137:17–23.
21. Infection Prevention and Control for *Candida auris* | Candida auris | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2023 [citato 3 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>
22. CDC, *Candida auris* Colonization - Information for Patients, 2020 [citato 30 settembre 2023]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/fact-sheets/c-auris-colonization.html>.
23. Chandramati J, Sadanandan L, Kumar A, Ponthenkandath S. Neonatal *CANDIDA AURIS* infection: Management and prevention strategies – A single centre experience. *J Paediatrics Child Health.* ottobre 2020;56(10):1565–9.

9.7 Malattie invasive da Streptococco beta emolitico di gruppo A (iGAS)

Fabrizio Gemmi - Osservatorio per la Qualità e l'equità, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Nel dicembre 2022, l'OMS e l'ECDC hanno pubblicato la notizia di un aumento delle segnalazioni, soprattutto nella seconda metà dell'anno, di Infezioni invasive da streptococco di gruppo A (iGAS) e scarlattina causate da diversi sierotipi *emm* in Francia, Irlanda, Paesi Bassi, Svezia e Gran Bretagna, con decessi associati^{26,27}. Il gene *emm* codifica la proteina di superficie M, responsabile della circolazione di almeno 100 sierotipi di *Streptococcus pyogenes*. La tipizzazione *emm* si basa sull'analisi della sequenza della porzione del gene che determina il sierotipo M.

Lo *Streptococcus pyogenes*, noto anche come Streptococco di gruppo A (GAS), è un cocco Gram-positivo che può essere presente nella faringe o sulla pelle umana; è responsabile di oltre 500.000 morti ogni anno in tutto il mondo.

La trasmissione avviene per contatto stretto con una persona infetta e può essere trasmessa attraverso la tosse, gli starnuti o il contatto con una ferita.

GAS è considerato la causa più comune di faringite batterica nei bambini. L'incidenza raggiunge solitamente il picco durante i mesi invernali e all'inizio della primavera. Vengono segnalati frequentemente focolai negli asili e nelle scuole.

L'infezione GAS causa comunemente malattie lievi come tonsillite, faringite, impetigine, cellulite e scarlattina. Le infezioni GAS sono facilmente trattabili con antibiotici e una persona con una malattia lieve smette di essere contagiosa dopo 24 ore di trattamento.

Tuttavia, in rari casi, l'infezione da GAS può portare una malattia invasiva, potenzialmente letale, come fascite necrotizzante, sindrome da shock tossico streptococcico e altre infezioni gravi, nonché sequele immunomediate, come la glomerulonefrite post streptococcica, febbre reumatica e cardiopatia reumatica.

Una revisione dei dati di sorveglianza ha mostrato un aumento dei casi sia di infezioni faringee da GAS, sia di iGAS dall'inizio del 2022 in alcuni paesi europei, soprattutto Francia, Irlanda, Paesi Bassi e Danimarca. Altri paesi, al di fuori dell'Europa, hanno rilevato recenti aumenti di iGAS tra i bambini. I gruppi di età più colpiti sono stati i bambini di età inferiore a 10 anni e gli adulti di età superiore a 65 anni. Le infezioni iGAS non sono soggette a notifica nell'UE, tuttavia i paesi che hanno osservato aumento di incidenza dei casi hanno intensificato il monitoraggio dal 2022.

In Italia è prevista la notifica dei casi di scarlattina, trattata in un paragrafo specifico del presente rapporto. A livello nazionale, una prima Circolare ministeriale è stata emessa il 15 dicembre 2022²⁸.

Il Ministero della salute, in una nuova Circolare di aprile 2023²⁹, riporta un aumento dei casi di scarlattina a partire da gennaio 2023, soprattutto nei bambini di età inferiore a 15 anni, che poteva riflettere un inizio anticipato della stagione delle infezioni da GAS, insieme a un aumento della circolazione di virus respiratori e a possibili co-infezioni virali che aumentano il rischio di malattia invasiva da GAS. Nella Circolare si raccomanda di sottoporre a sorveglianza sanitaria i conviventi e i contatti stretti (inclusi compagni di classe ed insegnanti) per 7 giorni dall'ultimo contatto con il caso ed eseguire indagini colturali (tamponi faringei) nei soggetti sintomatici. L'esecuzione sistematica di tamponi faringei è

26 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-4-10-december-2022-week-49>

27 <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>

28 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_eventiEpidemici_2493_comunicato_itemComunicato0_files_itemFiles0_fileAzione.pdf

29 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=93073&parte=1%20&serie=null>

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

indicata nelle situazioni epidemiche e in quelle ad alto rischio (più casi di febbre reumatica nello stesso gruppo familiare o collettività ristretta, casi di febbre reumatica o di nefrite acuta in ambito scolastico, focolai di infezioni di ferite chirurgiche, infezioni invasive da streptococco emolitico di gruppo A).

Alcuni paesi (Irlanda, Danimarca, Regno Unito) hanno continuato a rilevare nella primavera del 2023 aumento dei casi di iGAS rispetto a prima della pandemia, mentre altri, come la Francia, rilevano una stabilizzazione del numero dei casi³⁰.

Le disomogeneità nei sistemi di sorveglianza nazionali rendono difficile la rilevazione di aumento della circolazione di GAS. Per il controllo della trasmissione rimangono fondamentali diagnosi precoce e misure igieniche.

L'OMS e l'ECDC stimano attualmente che il rischio rappresentato da iGAS per la popolazione generale sia basso, dato che l'attuale aumento dei casi di iGAS è complessivamente contenuto e la malattia è curabile con antibiotici.

I dati di tipizzazione del 2022 e del 2023 suggeriscono che l'aumento dei casi di iGAS non è correlato a un ceppo specifico o a un aumento della resistenza agli antibiotici. I sierotipi più comuni riportati sono *emm* 1 ed *emm* 12.

L'ECDC ha invitato i paesi dell'EU/EEA e il Regno Unito a condividere informazioni sulle infezioni GAS e iGAS.

³⁰ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-7-13-may-2023-week-19>

9.8 Virus respiratorio sinciziale

Vieri Lastrucci*, Francesco Nieddu[§], Maria Moriondo[§], Marina Vignoli[§], Martina Pacifici[#], Monia Puglia[#], Giorgia Alderotti*, Matteo Bastiani*, Chiara Azzari^{§^}

* SOSA Epidemiologia, Azienda ospedaliero-universitaria Meyer IRCCS, Firenze

Osservatorio di epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze

[§] Laboratorio di Immunologia, Azienda ospedaliero-universitaria Meyer IRCCS, Firenze

[^] Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Firenze

La malattia in breve

Il Virus respiratorio sinciziale (VRS) è un virus a RNA, appartenente alla famiglia *Pneumoviridae* del genere *Orthopneumovirus*, ed è la principale causa di infezione delle basse vie aeree nei bambini, soprattutto nei neonati e lattanti fino a due anni di età^{1,2}.

Le epidemie da VRS si verificano annualmente in tutto il mondo con una stagionalità che varia a seconda dell'area geografica e del clima; nei climi temperati l'epidemia di VRS inizia con la stagione autunnale (ottobre/novembre) e si conclude con la stagione primaverile (marzo/aprile)^{2,3}.

Il VRS è un virus ubiquitario e altamente contagioso, si stima infatti che oltre il 60% dei bambini contragga l'infezione entro il compimento del primo anno di vita, e che quasi tutti i bambini si infettino almeno una volta entro il compimento dei due anni di età⁴⁻⁶.

La trasmissione dell'infezione da VRS può avvenire per via aerea o per contatto diretto con secrezioni nasali o orofaringee di individui infetti, inoltre il virus può sopravvivere molte ore nell'ambiente. L'infezione ha un tempo di incubazione che varia da due a otto giorni e gli individui possono diffondere il virus mediamente per circa otto giorni⁷.

A seguito dell'infezione, il VRS si diffonde rapidamente verso le vie aeree inferiori, raggiungendo spesso i bronchioli terminali, dove la sua replicazione è più efficiente. Può dare origine a quadri clinici notevolmente variabili in termini di gravità, da un decorso asintomatico o con sintomi lievi ascrivibili alle vie aeree superiori, a quadri clinici severi con coinvolgimento delle vie aeree inferiori, come bronchiolite e polmonite, che possono richiedere il ricovero ospedaliero e anche il ricorso alla terapia intensiva.

In particolare, i bambini di età inferiore a un anno sono maggiormente a rischio di sviluppare quadri clinici più gravi, mentre nei bambini più grandi e negli adulti sani, la malattia è più frequentemente asintomatica o lieve, con manifestazioni tipiche del tratto respiratorio superiore⁷. Quadri più gravi di malattia si riscontrano inoltre con maggiore frequenza in particolari gruppi di soggetti a rischio, come i bambini nati prematuri, soprattutto se nati prima della 29^a settimana di gravidanza, e i bambini di età inferiore ai due anni con sistema immunitario depresso o con sottostanti patologie cardiache e respiratorie (come ad esempio le cardiopatie congenite, la displasia broncopolmonare e malattie respiratorie croniche)².

Infine, è da sottolineare come la pregressa infezione da VRS comporti un aumentato rischio di conseguenze a lungo termine: si stima che fino al 50% dei bambini che hanno avuto una bronchiolite vada incontro a broncospasmo ricorrente e sviluppi asma nei successivi 20 anni di vita⁸.

Ad oggi non esistono terapie specifiche per contrastare le infezioni gravi da VRS. Il trattamento al momento è sintomatico e può avvalersi della somministrazione di ossigenoterapia, anche ad alti flussi, in caso di difficoltà respiratoria con ipossiemia. La somministrazione di un farmaco antivirale, la Ribavirina, è raccomandata soltanto nei bambini con problemi gravi del sistema immunitario^{9,10}. L'unica misura di prevenzione specifica dell'infezione in uso è la profilassi con l'anticorpo monoclonale Palivizumab, indicato per prevenire le forme più gravi di malattia nei bambini ad alto rischio di sviluppare quadri clinici più severi¹¹. Attualmente sono in studio o in via di approvazione vaccini e anticorpi monoclonali che potrebbero rivoluzionare le strategie di prevenzione dell'infezione da VRS, come il caso del Nirsevimab¹²⁻¹⁴ che sarà descritto più avanti in questo paragrafo.

Epidemiologia del virus respiratorio sinciziale e impatto della pandemia da COVID-19

A livello globale, nei bambini sotto l'anno di età, il VRS rappresenta la seconda causa di morte dopo la malaria, la prima causa di morte per le infezioni respiratorie e la prima causa di ospedalizzazione^{4,15}. L'Epidemiologia delle infezioni da VRS è stata fortemente influenzata dalla pandemia da COVID-19 e dalle relative misure di contenimento. In epoca pre-COVID-19, nei bambini di età inferiore ai 5 anni l'impatto stimato del VRS in un anno a livello globale è stato di circa 33 milioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore, 3,2 milioni di ospedalizzazioni, e di 120.000 decessi^{4,18}.

A livello europeo, tra il 2006 e il 2018 è stata riportata una media annuale di 245.244 ricoveri ospedalieri associati al VRS nei bambini di età inferiore ai 5 anni, con la maggior parte dei casi (75%) verificatisi tra i bambini di età inferiore ad un anno¹⁹.

Con l'arrivo della pandemia da COVID-19, i tassi di infezione e ospedalizzazione da VRS registrati a livello mondiale si sono significativamente ridotti: la bassa diffusione è stata determinata dall'implementazione di misure di sanità pubblica volte al contenimento della pandemia - come il lockdown, le restrizioni degli spostamenti, l'utilizzo di mascherine, il distanziamento sociale, la chiusura delle scuole - che hanno ostacolato notevolmente la circolazione del virus^{20,21}.

Con il graduale ritiro delle misure di contenimento, svariati paesi hanno riportato un rapido e drastico aumento dei casi di infezione e delle ospedalizzazioni da VRS, anche rispetto alle medie stagionali del periodo pre-pandemico. In alcuni paesi sono state inoltre registrate modifiche nella consueta stagionalità del virus²¹⁻²⁹, con la comparsa di focolai anche in periodi inter-epidemici. Questa repentina recrudescenza delle infezioni è probabilmente ascrivibile al prolungato periodo di mancata esposizione al virus a seguito dell'implementazione delle misure di contenimento della pandemia, che ha lasciato quindi una gran parte della popolazione suscettibile all'infezione^{21,24}. Questo 'debito immunitario' è stato particolarmente rilevante nel caso del VRS in quanto l'immunità al virus - ottenibile attraverso l'infezione o tramite gli anticorpi materni - è di breve durata³⁰.

Il virus respiratorio sinciziale in Toscana

In Toscana, prima dell'arrivo della pandemia da COVID-19, la stagione epidemica del VRS generalmente aveva inizio tra la fine di ottobre e l'inizio di novembre, un picco tra la fine di gennaio e l'inizio di febbraio, e una conclusione nel mese di maggio, come descritto nella tabella seguente.

Stagionalità delle epidemie da Virus respiratorio sinciziale (VRS) in Toscana; numero dei ricoveri e dei ricoveri severi per cause VRS-correlate

	Stagione epidemica					
	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022	2022/2023
Inizio stagione	Fine ottobre (43 ^a settimana)	Fine ottobre (44 ^a settimana)	Inizio novembre (45 ^a settimana)	-	Metà agosto (32 ^a settimana)	Metà settembre (37 ^a settimana)
Fine stagione	Metà maggio (20 ^a settimana)	Metà maggio (20 ^a settimana)	Inizio maggio (19 ^a settimana)	-	Inizio febbraio (5 ^a settimana)	Fine aprile (17 ^a settimana)
Picco di casi	Inizio febbraio (6 ^a settimana) N=31	Fine gennaio (4 ^a settimana) N=34	Fine gennaio (4 ^a settimana) N=31	-	Metà dicembre (49 ^a settimana) N=103	Inizio gennaio (1 ^a settimana) N=148
Totale ricoveri	317	314	301	2	750	950
Ricoveri (N)	246	253	237	2	576	777
Ricoveri severi (N)	71	61	64	-	174	173

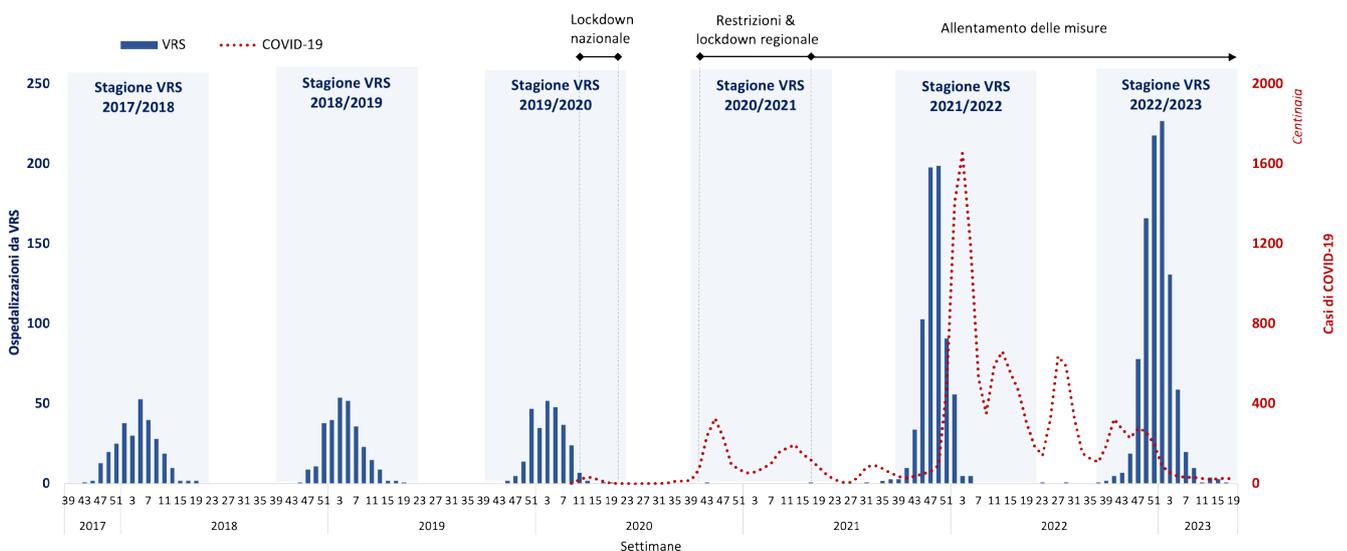
Nelle stagioni 2017-2018 e 2018-2019 si sono verificati in media circa 315 ricoveri da VRS a stagione, di cui circa 65 sono i ricoveri severi, ovvero quei ricoveri che hanno richiesto il ricorso alla terapia intensiva, ossigenoterapia o ventilazione meccanica (vedi tabella). Queste due stagioni pre-pandemiche hanno riportato un numero simile di ricoveri.

Dati simili sono stati registrati nella stagione 2019-2020, durante la quale è iniziata la pandemia da COVID-19 (vedi figura seguente). Il primo caso di COVID-19 in Toscana si è verificato il 25 febbraio 2020, a cui ha fatto seguito il primo lockdown in data 9 marzo, quando ormai i ricoveri per VRS erano già in diminuzione. Pertanto, la stagione 2019-2020 è stata solo marginalmente influenzata dalla pandemia e riporta numeri quasi paragonabili alle stagioni epidemiche precedenti.

La stagione epidemica successiva (2020-2021) ha invece fortemente risentito delle restrizioni di sanità pubblica. Infatti, la seconda ondata di casi di COVID-19 iniziata a ottobre del 2020, ha comportato l'implementazione di ulteriori lockdown e restrizioni che sono durati per tutta la stagione epidemica del VRS. Durante questa stagione sono stati osservati solo due ricoveri di VRS (vedi tabella).

Successivamente, la stagione epidemica 2021-2022 si è verificata durante il graduale allentamento delle restrizioni per COVID-19 iniziato ad aprile 2021: a fine giugno 2021 la Toscana entra in zona bianca e ad agosto si registrano i primi ricoveri per VRS, anticipando di circa due mesi la normale stagionalità del virus. La stagione epidemica ha poi registrato un picco di casi più precoce (a metà dicembre) e nettamente più alto (N=103) rispetto alle stagioni pre-pandemiche, concludendosi precocemente ad inizio febbraio (vedi figura seguente). Complessivamente nella stagione 2021-2022 si sono verificati quasi il triplo dei ricoveri per VRS rispetto alla media pre-pandemica. Nell'ultima stagione (2022-2023) si è verificato un elevato numero di ricoveri e di ricoveri severi da VRS in maniera simile a quanto osservato nella stagione 2021-2022 (vedi tabella); tuttavia, dal punto di vista temporale, la stagionalità dell'ultima stagione sembra essersi riavvicinata, almeno in parte, alle stagioni pre-pandemiche: questa stagione è iniziata a metà settembre, ha registrato un picco di casi durante la prima settimana di gennaio e si è conclusa a fine aprile (vedi figura seguente e tabella). Se l'incremento dei casi evidenziato nella prima stagione post-pandemica può essere almeno in parte spiegato con il debito immunologico sopra citato, per quanto riguarda la stagione 2022-2023, seconda stagione post-pandemica, un ruolo importante è giocato dal miglioramento della diagnosi e della sorveglianza. Per quanto riguarda la Regione Toscana, dal 2021 è attivo un progetto di sorveglianza di tutti i casi di malattie infettive prevenibili con immunizzazione (tra cui VRS), progetto NETVAC, coordinato dal Laboratorio di Immunologia dall'Ospedale Meyer, che ha incrementato significativamente le possibilità di diagnosi e la capacità della sorveglianza.

Cronologia dei ricoveri per VRS e dei casi notificati di COVID-19 (dati bisettimanali, stagioni epidemiche dalla 2017/2018 alla 2022/2023) e principali misure di sanità pubblica per COVID-19 attuate in Toscana



L'impatto del virus respiratorio sinciziale sui servizi sanitari e nuove prospettive

Considerando un'intera coorte di nascita, si stima che oltre il 20% dei bambini sviluppi un'infezione severa da VRS con necessità di assistenza medica ambulatoriale, e che quasi il 4% della coorte nel primo

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

anno di vita richieda assistenza ospedaliera^{31,32}. Infine, si stima che dei bambini ospedalizzati, circa il 20% abbia necessità di ricovero in reparti di terapia intensiva^{33,34}.

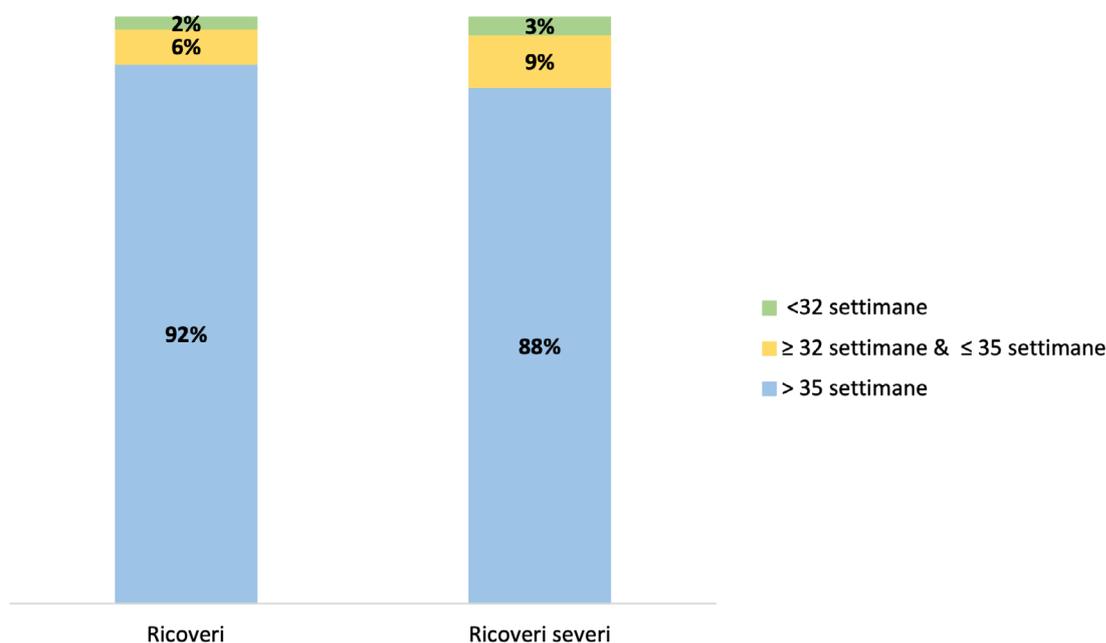
Da questi dati è facile intuire come le infezioni da VRS siano anche un notevole problema per l'erogazione dei servizi di assistenza ospedaliera. Infatti, durante la stagione epidemica, i ricoveri per cause VRS-correlate contribuiscono notevolmente al sovraccarico delle strutture sanitarie pediatriche, fenomeno che spesso comporta la mancanza di posti letto ospedalieri e la necessità di riprogrammare le attività elettive, compresi gli interventi chirurgici. Questo problema, comunque già presente anche nei periodi pre-pandemici, è stato particolarmente severo durante la recente recrudescenza dei ricoveri da VRS a seguito del rilascio delle misure di contenimento da COVID-19.

Fino ad oggi la sola misura preventiva efficace nei confronti di VRS è stata l'anticorpo monoclonale Palivizumab, indicato per la prevenzione delle più gravi forme di malattia del tratto respiratorio inferiore. Le indicazioni al suo utilizzo sono però limitate ai bambini nati pretermine prima della 35^a settimana di gravidanza, anche se spesso, per valutazioni di costo-efficacia, tale profilassi è riservata solo ai bambini nati prima della 32^a o 29^a settimana di gravidanza.

Tuttavia, le ospedalizzazioni nei bambini nati pretermine rappresentano una percentuale molto ridotta dei ricoveri causati da VRS. In Toscana, nelle ultime stagioni, in media, più del 90% dei ricoveri per cause VRS-correlate e più del 85% dei ricoveri che hanno richiesto la terapia intensiva, si sono verificati in bambini nati a termine o comunque dopo la 35^a settimana di gravidanza (vedi figura seguente). A questo va aggiunto che, di tutti i bambini ospedalizzati per VRS che hanno una storia di nascita pretermine, non tutti vengono ricoverati nella prima stagione dopo la nascita (stagione in cui potrebbero aver diritto alla profilassi). Dati del Registro di sorveglianza per VRS mantenuto dal Laboratorio di Immunologia dell'Ospedale Meyer confermano che l'età media dei bambini con storia clinica di nascita pretermine è di oltre 3 anni al momento del ricovero per infezione da VRS. Questo dato, se da un lato riduce il numero dei pretermine ricoverati nella loro prima stagione VRS, porta a dover considerare la necessità di effettuare profilassi anche negli anni successivi in quei bambini che, nati fortemente pretermine, mantengono un problema di fragilità.

Questi dati sono in linea con la letteratura in cui è riportato che fino all'85% dei ricoveri per VRS avviene in bambini sani e nati a termine^{1,4,35}.

Distribuzione per età gestazione dei ricoveri per cause VRS-correlate in Toscana (Media stagionale ultime sei stagioni dal 2017-2018 al 2022-2023)



Inoltre, la profilassi con Palivizumab pone il problema di una corretta organizzazione e adesione del paziente, in quanto il farmaco prevede una somministrazione intra-muscolare e una dose conferisce una protezione della durata di circa un mese, pertanto si possono rendere necessarie fino a cinque-sei iniezioni nel corso di una sola stagione epidemica, a seconda del periodo di nascita.

Recentemente si sono aperte nuove prospettive di prevenzione che potrebbero avere un considerevole impatto sull'andamento dell'epidemia stagionale di VRS e sui ricoveri a esso correlati. Vari vaccini e anticorpi monoclonali sono in studio o in via di approvazione. Certamente, se si considera che la maggioranza dei casi di ospedalizzazione da VRS in Pediatria si verifica nel primo trimestre di vita, un approccio con vaccinazione del bambino risulta impossibile, perché sarebbe comunque un approccio tardivo. Resta pertanto solo l'opzione di una immunità passiva, ottenibile o con vaccinazione materna o con somministrazione di anticorpi monoclonali. Per quanto riguarda la vaccinazione materna, è necessario ricordare che gli anticorpi materni permangono nel torrente sanguigno del bambino per un massimo di 6 mesi. La vaccinazione materna lascerebbe dunque non protetti tutti i bambini che affrontano la loro prima stagione VRS dopo il 6° mese di vita. Il monoclonale avrebbe da questo punto di vista maggior opportunità di prevenire l'infezione perché potrebbe essere somministrato al momento della nascita del bambino (per i bambini nati durante la stagione epidemica) o all'inizio della stagione per i bambini nati nei mesi precedenti.

A fine del 2022 è stato approvato dall'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) un nuovo anticorpo monoclonale, Nirsevimab, che è idoneo per essere somministrato a tutti i bambini e non solo alle categorie a maggior rischio di forme severe.

Negli studi pre-registrativi, tale presidio ha dimostrato di poter ridurre del 79,5% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono assistenza medica, del 77% quelle che richiedono ospedalizzazione, e del 86% le ospedalizzazioni severe³⁶. Inoltre, dai trial clinici Nirsevimab ha dimostrato di offrire una protezione per almeno cinque/sei mesi³⁶, questa lunga emivita permetterebbe di coprire l'intera stagione epidemica del VRS: con una singola dose sarebbe quindi possibile offrire una protezione completa per tutta la stagione. Viste le caratteristiche del farmaco si apre quindi la possibilità di pianificare strategie di profilassi da VRS che interessino l'intera coorte di nuovi nati, alla stregua di un programma vaccinale con la collaborazione di diverse figure pediatriche. La somministrazione di Nirsevimab, infatti, potrebbe essere effettuata dal pediatra neonatologo direttamente in ospedale al momento della dimissione dalla maternità per tutti i bambini nati durante la stagione epidemica, mentre i servizi territoriali di vaccinazione e/o pediatri di libera scelta potrebbero effettuare la somministrazione ai bambini nati prima dell'inizio della stagione, richiamandoli nel mese precedente il suo inizio. Al momento sono in valutazione le più adeguate strategie di utilizzo di tale presidio preventivo, comunque è già possibile sin da ora affermare che l'introduzione del Nirsevimab si configura come una novità di grande rilevanza per la sanità pubblica e una possibilità di dare risposta ad un bisogno di salute finora insoddisfatto attraverso strategie di prevenzione universale. È fondamentale che questo presidio venga inserito anche nel calendario nazionale di immunizzazione, così come auspicato dal board del Calendario per la vita e dalla Società italiana di Neonatologia (SIN)³⁷.

Riferimenti bibliografici

1. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016;5(3):271-298. doi:10.1007/s40121-016-0123-0
2. Barbati F, Moriondo M, Pisano L, et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization Over a 5-Year Period in Italy: Evaluation of Seasonality and Age Distribution Before Vaccine Introduction. *Vaccines.* 2020;8(1):15. doi:10.3390/vaccines8010015
3. Medici MC, Arcangeletti MC, Rossi GA, et al. Four year incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy: the "Osservatorio VRS" Study (2000-2004). *New Microbiol.* 2006;29(1):35-43.

4. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):198. doi:10.1186/s13052-021-01148-8
5. Centers for Disease Control and Prevention. RSV in infants and young children. 2020.
6. Public Health England. Respiratory syncytial virus (RSV): symptoms, transmission, prevention, treatment. 2008.
7. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519-530. doi:10.1542/pir.35.12.519
8. Jartti T, Mäkelä MJ, Vanto T, Ruuskanen O. The Link Between Bronchiolitis and Asthma. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(3):667-689. doi:10.1016/j.idc.2005.05.010
9. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1917-1928. doi:10.1056/NEJM200106213442507
10. Welliver RC. Immunologic mechanisms of virus-induced wheezing and asthma. *J Pediatr.* 1999;135(2 Pt 2):14-20.
11. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE, Brady MT, Byington CL, et al. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415-420. doi:10.1542/peds.2014-1665
12. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846. doi:10.1056/NEJMoa2110275
13. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-425. doi:10.1056/NEJMoa1913556
14. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-894. doi:10.1056/NEJMc2112186
15. Cutrera R, Wolfler A, Picone S, et al. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics recommendation and of the resulting limited financial coverage by the Italian Medicines Agency for palivizumab prophylaxis on the RSV-associated hospitalizations in preterm infants during the 2016–2017 epidemic season: a systematic review of seven Italian reports. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):139. doi:10.1186/s13052-019-0736-5
16. Janet S, Broad J, Snape MD. Respiratory syncytial virus seasonality and its implications on prevention strategies. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(1):234-244. doi:10.1080/21645515.2017.1403707
17. Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):888-900. doi:10.1016/S2213-2600(15)00255-6
18. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet.* 2017;390(10098):946-958. doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8
19. Del Riccio M, Spreeuwenberg P, Osei-Yeboah R, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *J Infect Dis.* 2023;jjad188. doi:10.1093/infdis/jiad188
20. Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2021052089. doi:10.1542/peds.2021-052089
21. Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021;51(5):418-423. doi:10.1016/j.idnow.2021.05.004
22. Van Brusselen D, De Troeyer K, Ter Haar E, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr.* 2021;180(6):1969-1973. doi:10.1007/s00431-021-03968-6
23. Hatter L, Eathorne A, Hills T, Bruce P, Beasley R. Respiratory syncytial virus: paying the immunity debt with interest. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(12):e44-e45. doi:10.1016/S2352-4642(21)00333-3
24. Li Y, Wang X, Cong B, Deng S, Feikin DR, Nair H. Understanding the Potential Drivers for Respiratory Syncytial Virus Rebound During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Infect Dis.* 2022;225(6):957-964. doi:10.1093/infdis/jiab606
25. Weinberger Opek M, Yeshayahu Y, Glatman-Freedman A, Kaufman Z, Sorek N, Brosh-Nissimov T. Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(29). doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100706
26. Ujiie M, Tsuzuki S, Nakamoto T, Iwamoto N. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections during COVID-19 Pandemic, Tokyo, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(11):2969-2970. doi:10.3201/eid2711.211565
27. Indolfi G, Resti M, Zanobini A, et al. Outbreak of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Italy. *Clin Infect Dis.* 2022;75(3):549-550. doi:10.1093/cid/ciac120
28. Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(48):30547-30553. doi:10.1073/pnas.2013182117
29. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, et al. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019–Related Public Health Measures. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2829-e2830. doi:10.1093/cid/ciaa1906
30. Moss crop LG, Williams TC, Tregoning JS. Respiratory syncytial virus after the SARS-CoV-2 pandemic - what next? *Nat Rev Immunol.* 2022;22(10):589-590. doi:10.1038/s41577-022-00764-7
31. Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, et al. Respiratory Syncytial Virus–Associated Outpatient Visits Among Children Younger Than 24 Months. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2019;8(3):284-286. doi:10.1093/jpids/piz011
32. Heppe Montero M, Gil-Prieto R, Walter S, Aleixandre Blanquer F, Gil De Miguel Á. Burden of severe bronchiolitis in children up to 2 years of age in Spain from 2012 to 2017. *Hum Vaccines Immunother.* 2022;18(1):1883379. doi:10.1080/21645515.2021.1883379

33. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-598. doi:10.1056/NEJMoa0804877
34. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9725):1545-1555. doi:10.1016/S0140-6736(10)60206-1
35. Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. Risk Factors for Hospital Admission with RSV Bronchiolitis in England: A Population-Based Birth Cohort Study. Schildgen O, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89186. doi:10.1371/journal.pone.0089186
36. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180-189. doi:10.1016/S2352-4642(22)00321-2
37. Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI), Società Italiana di Pediatria (SIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), Coordinamento Scientifico Board del Calendario per la Vita, Società Italiana di Neonatologia (SIN). Posizione del Board del Calendario Vaccinale per la Vita e della Società Italiana di Neonatologia sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da virus respiratorio sinciziale (VRS o RSV) nel neonato. Ultimo accesso 22 settembre, 2023. https://sip.it/wp-content/uploads/2023/02/Position-Paper_Anticorpo-monoclonale-per-VRS.pdf

APPENDICE STATISTICA

Numero di casi notificati di TETANO per anno, genere e totale. Toscana, anni 2008-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	2	4	6
2020	0	1	1
2021	2	6	8
2022	2	6	8

Numero di casi notificati di PERTOSSE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	16	23	39
2020	12	13	25
2021	0	0	0
2022	2	0	2

Nota: nel 2004 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Numero di casi notificati di MORBILLO per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	45	72	117
2020	2	5	7
2021	0	1	1
2022	0	2	2

Nota: nel 1997 due record non riportano l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di PAROTITE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	19	13	32
2020	8	10	18
2021	2	1	3
2022	14	4	18

Numero di casi notificati di ROSOLIA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	1	1	2
2020	0	1	1
2021	0	0	0
2022	0	0	0

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di VARICELLA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	412	333	0	745
2020	128	104	0	232
2021	64	55	0	119
2022	85	101	0	186

Numero di casi stimati e incidenza di INFLUENZA STAGIONALE per 1.000 ab. per settimana nella stagione influenza 2022-2022 in Toscana e Italia. Fonte: ARS su InFluNet ISS

Settimana	Toscana		Italia	
	N° casi stimati	Incidenza * 1.000 ab.	N° casi stimati	Incidenza * 1.000 ab.
2021-42	12.949	3,5	259.733	4,4
2021-43	14.774	4,0	267.997	4,5
2021-44	18.247	5,0	306.957	5,2
2021-45	24.337	6,6	412.621	7,0
2021-46	36.260	9,9	570.821	9,7
2021-47	48.763	13,3	769.753	13,0
2021-48	66.492	18,1	927.954	15,7
2021-49	67.197	18,3	922.641	15,6
2021-50	68.320	18,6	904.932	15,3
2021-51	60.324	16,4	828.193	14,0
2021-52	48.152	13,1	727.251	12,3
2022-01	35.392	9,6	633.984	10,7
2022-02	43.256	11,8	608.010	10,3
2022-03	37.797	10,3	546.619	9,3
2022-04	37.797	10,3	518.285	8,8
2022-05	36.702	10,0	504.117	8,5
2022-06	36.063	9,8	486.999	8,3
2022-07	35.195	9,6	476.373	8,1
2022-08	37.888	10,3	478.144	8,1
2022-09	36.076	9,8	441.545	7,5
2022-10	30.669	8,4	407.308	6,9
2022-11	26.474	7,2	353.590	6,0
2022-12	22.932	6,3	336.472	5,7
2022-13	19.465	5,3	302.825	5,1
2022-14	19.619	5,3	273.310	4,6
2022-15	17.495	4,8	262.094	4,4
2022-16	14.527	4,0	242.614	4,1
2022-17	10.637	2,9	204.244	3,5
Totale	963.796	--	13.975.384	--

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di LEGIONELLOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	222	87	309
2020	128	70	198
2021	166	78	244
2022	228	138	366

Numero di casi notificati di TUBERCOLOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

Anno	Maschi	Femmine	Totale
1994	209	123	332
1995	245	138	383
1996	213	160	373
1997	211	163	374
1998	280	158	438
1999	233	123	356
2000	242	159	401
2001	217	143	360
2002	239	171	410
2003	240	158	398
2004	225	175	400
2005	208	118	327
2006	197	149	346
2007	200	134	334
2008	179	124	303
2009	213	123	336
2010	227	160	387
2011	193	145	338
2012	179	126	305
2013	159	112	271
2014	143	122	265
2015	183	83	266
2016	190	80	270
2017	200	84	284
2018	176	89	265
2019	199	103	302
2020	89	43	132
2021	106	49	155
2022	155	57	212

Nota: nel 2005 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

Numero di casi notificati di MICOBATTERIOSI NON TUBERCOLARE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	4	1	5
2020	4	9	13
2021	4	15	19
2022	8	11	19

Numero di casi notificati di SCARLATTINA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	462	379	0	841
2020	117	72	0	189
2021	17	6	0	23
2022	66	53	0	119

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di SIFILIDE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	37	7	0	44
2020	13	5	0	18
2021	13	2	0	15
2022	22	2	0	24

Numero di casi notificati di HIV per anno, genere e totale. Toscana, anni 2009-2022. Fonte: ARS su dati Sistema sorveglianza HIV

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2009	243	59	302
2010	276	89	365
2011	237	63	300
2012	250	53	303
2013	251	80	331
2014	269	74	343
2015	229	63	292
2016	304	57	361
2017	218	65	283
2018	185	52	237
2019	153	33	186
2020	129	27	156
2021	111	47	158
2022*	124	33	157

* Nota: dati provvisori

Numero di casi notificati di AIDS per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. 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	95	29	124
2003	95	22	117
2004	87	24	111
2005	85	21	106
2006	82	21	103
2007	93	29	122
2008	95	25	120
2009	88	28	116
2010	79	19	98
2011	77	7	84
2012	61	17	78
2013	72	24	96
2014	59	19	78
2015	75	13	88
2016	65	19	84
2017	63	21	84
2018	52	15	67
2019	58	11	69
2020	34	14	48
2021	42	11	53
2022*	47	15	62

* Nota: dati provvisori

Numero di casi di CAMPILOBATTERIOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 2010-2022. Fonte: ARS su Cerrta/Premal

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
2019	64	44	108
2020	47	28	75
2021	45	33	78
2022	50	24	74

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di LISTERIOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	12	9	21
2020	9	1	10
2021	7	3	10
2022	22	19	41

Numero di casi notificati di SALMONELLOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	110	101	211
2020	64	58	122
2021	60	78	138
2022	120	76	196

Nota: 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

Numero di casi notificati di LEISHMANIOSI CUTANEA per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	3	0	3
2020	2	0	2
2021	0	0	0
2022	3	3	6

Numero di casi notificati di LEISHMANIOSI VISCERALE per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	3	0	3
2020	3	2	5
2021	10	4	14
2022	19	7	26

Numero di casi notificati di BORRELIOSI (MALATTIA DI LYME) per anno, genere e totale. Toscana, anni 2019-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2019	5	4	9
2020	5	4	9
2021	3	5	8
2022	6	3	9

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di RICKETTIOSI per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	0	3	3
2020	0	3	3
2021	1	0	1
2022	0	0	0

Numero di casi notificati di EPATITE ACUTA A per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	35	34	69
2020	12	9	21
2021	9	7	16
2022	10	7	17

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di EPATITE ACUTA B per anno, genere e totale. Toscana, anni 1994-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	22	8	30
2020	16	9	25
2021	14	6	20
2022	20	6	26

Nota: nel 2007 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Numero di casi notificati di EPATITE ACUTA C per anno, genere e totale. Toscana, anni 2000-2022. Fonte: ARS su SIMI/Premal

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
2019	6	3	9
2020	1	0	1
2021	4	0	4
2022	3	0	3

Nota: nel 2011 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Numero di casi notificati di MALATTIE BATTERICHE INVASIVE DA EMOFILO per anno, genere e totale. Toscana, anni 2007-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2007	2	0	2
2008	1	0	1
2009	3	2	5
2010	1	3	4
2011	1	1	2
2012	2	4	6
2013	1	3	4
2014	2	3	5
2015	2	4	6
2016	7	1	8
2017	1	5	6
2018	2	6	8
2019	0	0	0
2020	2	1	3
2021	0	1	1
2022	4	2	6

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Numero di casi notificati di MALATTIE BATTERICHE INVASIVE DA MENINGOCOCCO per anno, genere e totale. Toscana, anni 2007-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2007	8	8	16
2008	8	7	15
2009	10	5	15
2010	7	9	16
2011	6	6	12
2012	16	2	18
2013	5	6	11
2014	10	6	16
2015	17	21	38
2016	18	22	40
2017	7	10	17
2018	5	9	14
2019	9	8	18
2020	1	2	3
2021	0	0	0
2022	1	1	2

Numero di casi notificati di MALATTIE BATTERICHE INVASIVE DA PNEUMOCOCCO per anno, genere e totale. Toscana, anni 2007-2022. Fonte: ARS su Sorveglianza Speciale Malattie Batteriche Invasive

Anno	Maschi	Femmine	Totale
2007	13	13	26
2008	3	9	12
2009	7	8	15
2010	12	11	23
2011	17	17	34
2012	10	10	21
2013	13	12	25
2014	7	14	21
2015	25	20	45
2016	46	28	74
2017	24	29	53
2018	16	22	38
2019	18	22	42
2020	8	3	12
2021	6	2	13
2022	10	13	23

Nota: nel 2012 un record non riporta l'informazione sul genere, pertanto la somma di maschi e femmine è diversa dal totale

Elenco dei codici ICD-9CM e ICD-10-CM utilizzati per la selezione dei ricoveri e decessi per ciascuna malattia

Malattia	ICD-IX	ICD-X
Morbillo	055	B05
Parotite	072	B26
Pertosse	033	A37
Rosolia	056	B06
Tetano	037	A35
Varicella	052	B01
Influenza stagionale	487, 488	J09-J11
Legionellosi	48284	A481-A482
Tubercolosi	010-018	A15-A19
Micobatteriosi non tubercolari	031	A31
Scarlattina	0341	A38
Sifilide	090-097	A50-A53
HIV	042-044	B20-B24
AIDS	--	--
Campylobacter	00843	A045
Listeriosi	0270	A32
Salmonellosi	003	A02
Epatite virale A	0700, 0701	B15 (B150, B159)
Epatite virale B	07020, 07030	B162, B1911, B169, B1910
Epatite virale C	07041, 07051	B1711, B1710
Leishmaniosi cutanea	0851, 0852, 0853, 0854, 0855, 0859	B551, B552, B559
Leishmaniosi viscerale	0850	B550
Borreliosi (Malattia di Lyme)	08881	A692
Rickettiosi	083	A79
MBI da Emofilo	3200, 03841	G000, A413
MBI da Meningococco	036	A39
MBI da Pneumococco	3201, 0382	G001, A403

