

per via iniettiva (Injecting DrugUsers- IDU) da 40 a 42 anni. Ad esclusione della fascia di età 0-14 anni nella quale si riportano pochissimi casi, nelle classi d'età successive la proporzione di maschi aumenta progressivamente all'aumentare dell'età; la classe d'età con maggiore differenza per genere è quella  $\geq 70$  anni con 90,7% di maschi e 9,3% di femmine.

Le più alte proporzioni di MSM si riscontrano nelle fasce di età 20-24 anni e 25-29 anni (rispettivamente 51,9% e 45,8%). Le più alte proporzioni di eterosessuali maschi si osservano invece nelle classi di età 60-69 anni (38,4%) e  $\geq 70$  anni (42,6%). Le classi con la più alta proporzione di eterosessuali femmine sono 15-19 anni (50,0%) e 20-24 anni (26,0%). Le 9 diagnosi riportate nella fascia di età 0-14 anni comprendono 8 casi di trasmissione verticale, di cui 5 bambini di nazionalità straniera (Africa Sub-sahariana) e 3 bambini italiani al di sotto dei 3 anni; la restante diagnosi di cui non è nota la modalità di trasmissione è attribuita ad un bambino di nazionalità straniera (Europa dell'Est). Viceversa, un caso di trasmissione verticale è stato diagnosticato nella fascia di età 15-19 anni in un ragazzo di nazionalità straniera (Africa Sub-sahariana).

Le classi di età numericamente più rappresentate sono state quella di 30-39 anni (27,7% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 10,9 nuovi casi per 100.000 residenti, quella di 40-49 anni (24,2%) dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV con un'incidenza di 7,3 nuovi casi per 100.000 residenti. La classe di età 25-29 anni (13,5% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) ha riportato l'incidenza più alta 11,8 nuovi casi per 100.000 residenti. La distribuzione dell'incidenza per classe di età è simile nei due sessi, con valori di circa 3 volte superiori nei maschi rispetto alle femmine.

#### Modalità di trasmissione.

La distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione mostra da almeno 10 anni che la proporzione maggiore di casi è attribuibile alla trasmissione sessuale (80,2% nel 2018). La percentuale dei casi attribuibili a trasmissione eterosessuale è rimasta sostanzialmente stabile fino al 2017 (46,9% nel 2010 e 45,9% nel 2017) per poi diminuire nel 2018 (41,2%), mentre la proporzione di casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo è gradualmente aumentata dal 31,2% nel 2010 al 39,0% nel 2018. Nel 2018 la modalità "trasmissione verticale" ha contribuito per lo 0,3% (9 casi) del totale dei casi segnalati e la modalità "sangue e/o emoderivati" per lo 0,2% (6 casi dovuti a procedure sanitarie effettuate all'estero). In numeri assoluti e disaggregando per sesso, dal 2010 le diagnosi più numerose sono state riportate in MSM, quindi in eterosessuali maschi e successivamente in eterosessuali femmine. Per tutte le modalità di trasmissione si osserva, dal 2012, una lieve costante diminuzione del numero di casi. Le province di Roma, Milano e Torino hanno registrato un decremento dei casi mentre è in controtendenza la provincia di Napoli con un lieve incremento di casi. Considerando le province con un numero di nuove diagnosi di infezione da

HIV superiore a 50 nel 2018 le incidenze più elevate sono state osservate nella provincia di Milano (7,9 casi per 100.000 residenti) e in quella di Roma (7,6 casi per 100.000 residenti). Proporzioni di MSM (calcolati sui casi residenti nella stessa provincia) superiori al 50% sono state osservate nelle province di Roma, Firenze e Milano, quest'ultima con quasi 2/3 di casi in MSM. Proporzioni elevate di eterosessuali maschi sono riportate nelle province di Brescia, Genova e Bergamo, mentre Palermo riporta proporzioni elevate di eterosessuali femmine.

Numero di linfociti CD4 alla prima diagnosi di HIV e arrivo tardivo alla diagnosi.

I dati sul numero dei linfociti CD4 riportati alla prima diagnosi di infezione da HIV sono disponibili per tutte le regioni e solo parzialmente per il Lazio che ha iniziato a raccogliermi a partire dal 2018 con l'istituzione del nuovo sistema di sorveglianza regionale. Tuttavia, la completezza di questa variabile è diversa tra le regioni e complessivamente nel 2018, l'80,9% dei casi segnalati riportava il numero dei CD4 alla diagnosi. Nel 2018, la proporzione delle persone con un'infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/ $\mu$ L era del 37,8%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cellule/ $\mu$ L era del 57,1%. Tra il 2010 e il 2018 non si sono osservate variazioni sostanziali nella percentuale delle persone con meno di 200 o con meno di 350 linfociti CD4 alla diagnosi.

Nel 2018, il 51,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età >50 anni ha riportato un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/ $\mu$ L, mentre 41,2% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età <25 ha riportato un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cellule/ $\mu$ L. Nel 2018 il 50,1% degli eterosessuali maschi e il 36,2% delle eterosessuali femmine riportava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/ $\mu$ L, mentre il 31,4% degli MSM ha riportato un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cellule/ $\mu$ L. Le percentuali di diagnosi tardive restano sostanzialmente stabili per genere, età e nazionalità. Si osserva solo nel 2018 un incremento della proporzione di diagnosi tardive negli MSM e negli eterosessuali maschi. Gli eterosessuali presentano proporzioni superiori di diagnosi tardive rispetto agli MSM. Da notare, il trend in crescita per eterosessuali e MSM.

Stranieri con nuova diagnosi di infezione da HIV.

Dal 2010 al 2018 il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri è rimasto sostanzialmente stabile, a fronte di una evidente diminuzione di casi tra gli italiani, in particolare tra i maschi italiani.

La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi è aumentata gradualmente dal 2012 (27,4%) al 2018 (29,7%), in modo analogo sia tra i maschi che tra le femmine. Nel 2018, il 61,3% dei casi in stranieri era costituito da maschi; l'età mediana alla prima diagnosi di infezione da HIV era di 34 anni (IQR 27-42) per i maschi e di 33 anni (IQR 25-43) per le femmine. I rapporti eterosessuali rappresentavano

la modalità di trasmissione più frequente, il 32,5% degli stranieri era composto da eterosessuali femmine e il 21,0% da eterosessuali maschi. Gli MSM rappresentavano il 24,2% e gli IDU il 2,4% del totale delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri. Queste proporzioni sono rimaste relativamente stabili tra il 2010 e il 2018.

#### Motivo di effettuazione del test.

La percentuale di nuove diagnosi HIV per motivo di effettuazione del test è stata calcolata su 2.215 segnalazioni (77,8%) per le quali è stato riportato il motivo di effettuazione del test.

Nel 2018, un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test HIV per sospetta patologia HIV correlata o presenza di sintomi HIV (32,6%). Altri principali motivi di esecuzione del test sono stati: comportamenti a rischio (14,4%), accertamenti per altra patologia (11,3%), iniziative di screening/campagne informative (9,8%), rapporti sessuali non protetti (9,7%), diagnosi o sospetto di infezione sessualmente trasmessa (4,0%).

In tutte le modalità di trasmissione, la sospetta patologia HIV correlata rimane, come negli anni passati, il motivo di effettuazione del test maggiormente riportato: esso costituisce il motivo più frequente tra gli eterosessuali maschi (41,7%) e tra gli IDU (38,1%).

#### Infezioni recenti

Il Sistema di sorveglianza HIV è basato sulla notifica delle nuove diagnosi di infezione da HIV e non sulle infezioni recenti, come peraltro si evince dall'elevata proporzione di diagnosi segnalate in fase avanzata di malattia (persone con meno di 350 CD4 o con diagnosi di AIDS alla prima diagnosi di HIV positività). Nelle nuove diagnosi di infezione da HIV possono, infatti, essere incluse sia persone che si sono infettate di recente, sia persone che si sono infettate da molto tempo.

Per individuare le infezioni recenti, varie regioni si sono attivate utilizzando test e metodi diversi; alcune regioni utilizzano il test di avidità anticorpale (AI) che permette di identificare le infezioni acquisite nel semestre precedente la diagnosi di sieropositività, mentre altre usano vari altri metodi. L'identificazione delle infezioni recenti fornisce indicazioni attendibili sulla diffusione attuale dell'epidemia, permette di ottenere una stima più precisa della reale incidenza HIV e consente di monitorare la quota di persone con nuova diagnosi HIV che hanno effettuato il test precocemente dopo un'esposizione a rischio.

Nel 2018 il 15,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato testato per infezione recente (n=442) e la maggior parte di esse (87,8%) è stata testata in Piemonte, Campania ed Emilia Romagna. In queste tre regioni è stato eseguito un test per infezione recente rispettivamente, nel 79,7%, 56,5% e 44,1% delle segnalazioni del 2018.

Tra le nuove diagnosi valutate per identificare le infezioni recenti nel 2018, il 13,8% presenta un'infezione recente. La proporzione più alta di infezioni recenti è stata osservata negli MSM (19,3%), mentre nelle altre modalità di trasmissione è risultata pressoché simile: 9,2% nei maschi eterosessuali, 8,9% nelle femmine eterosessuali e 8,3% negli IDU. Differenze si evidenziano anche tra italiani e stranieri per i quali la quota di infezioni recenti è 14,8% nei primi e 11,7% nei secondi. Le persone con infezione recente sono risultate più giovani rispetto alle persone con infezione non recente: l'età mediana alla diagnosi è rispettivamente di 32 anni (IQR 26-46) e di 40 anni (IQR 30-49). Questi risultati possono essere influenzati da alcuni fattori, quali l'offerta del test HIV sul territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio del singolo individuo. Una valutazione più robusta sulla percentuale e distribuzione delle infezioni recenti richiede l'estensione dei metodi per identificarle a tutte le nuove diagnosi HIV.

### **Sorveglianza dei casi di AIDS**

*Attività priva di finanziamenti. Dipartimento di Malattie Infettive.*

In Italia, la raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di sorveglianza nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati. Con il Decreto Ministeriale del 28 novembre 1986 (Gazzetta Ufficiale n. 288 del 12 dicembre), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di sorveglianza è gestito dal COA. In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta e archiviazione nel Registro Nazionale AIDS (RNAIDS), all'analisi annuale dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale. I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al 1993, quelli della definizione di caso del WHO/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) del 1987. A partire dal 1° luglio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo del WHO. Tale definizione aggiunge, alla lista iniziale di patologie, altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

Si sottolinea che eventuali pubblicazioni successive alla presente potrebbero presentare differenze in termini di numeri assoluti e percentuali rispetto a quelli presentati di seguito in quanto la base dati è dinamica e viene continuamente aggiornata ed integrata con nuovi dati.

### Ritardo di notifica.

La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la notifica perviene al COA. Ciò determina una sottostima nel numero di nuovi casi, particolarmente evidente nell'ultimo anno di diagnosi. Dal 2013 al 2016 per

aumentare la sensibilità del sistema si è deciso di presentare l'aggiornamento dei casi di AIDS utilizzando le schede ricevute entro giugno dell'anno successivo alla diagnosi.

Dal 2017, al fine di allinearci alle scadenze stabilite dall'ECDC, la scadenza per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata da giugno a maggio. Il numero dei casi viene corretto attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC, che tiene conto del ritardo di notifica.

#### Dati di mortalità AIDS.

La segnalazione di decesso per AIDS al COA non è obbligatoria. Per questo motivo, dal 2006 il COA, in collaborazione con l'ISTAT e il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (IRCCS) effettua un aggiornamento annuale dello stato in vita di tutte le persone incluse nel RNAIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2016 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di 'record linkagÈ, con quelli del Registro di mortalità dell'ISTAT. I dati sulla mortalità in persone con AIDS sono stati validati fino al 2016, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2016 non vengono qui riportati perché non sono ancora disponibili i dati di mortalità dell'ISTAT.

#### Distribuzione temporale dei casi di AIDS.

Nel 2018 sono stati diagnosticati 661 nuovi casi di AIDS segnalati entro maggio 2019, pari a un'incidenza di 1,1 per 100.000 residenti. Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2018 sono stati notificati al COA 70.567 casi di AIDS. Di questi, 54.399 (77,1%) erano maschi, 810 (1,2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 7.452 (10,6%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti ( $\geq 13$  anni), era di 36 anni (min: 13; max: 88 anni) per i maschi e di 33 anni (min: 13; max: 84 anni) per le femmine. Osservando l'incidenza di AIDS per anno di diagnosi si evidenzia un incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione dal 1996 fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione fino al 2018. In totale, 45.347 persone risultano decedute dall'inizio dell'epidemia al 31 dicembre 2016. La stima dei casi cumulativi (viventi e deceduti) di AIDS al 31 dicembre 2018 è di 70.697 casi.

#### Distribuzione geografica.

L'incidenza di AIDS per regione di residenza nell'anno di diagnosi 2018 (dati non corretti per ritardo di notifica) permette il confronto tra aree geografiche a diversa densità di popolazione.

L'incidenza (per 100.000 abitanti) per provincia è calcolata per l'anno di diagnosi 2018.

#### Caratteristiche demografiche: età e genere.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine, infatti, se nel 2000 la mediana era di 39 anni per i maschi e di 35 per le femmine, nel

2018 le mediane sono salite rispettivamente a 48 e 46 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS di genere femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-26%. Il 65,3% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1998, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età  $\geq 40$  anni: per i maschi dal 34,7% nel 1998 al 72,6% nel 2018 e per le femmine dal 20,2% nel 1998 al 68,8% nel 2018.

#### Modalità di trasmissione.

Le modalità di trasmissione, per i casi di AIDS come per le nuove diagnosi di infezione da HIV, vengono attribuite a ogni singolo caso secondo un ordine gerarchico che risponde ai criteri del sistema di sorveglianza europeo dell'AIDS. La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 50,4% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2018 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU). La distribuzione nel tempo indica un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

Nell'ultimo decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 1,2% nel 2007-08 allo 0,5% nel 2017-18 per i maschi, e dal 9,8% nel 2007-08 al 1,4% nel 2017-18 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 97,0% nel 2007-08 al 97,7% nel 2017-18 per i maschi e dal 85,9% nel 2007-08 al 96,9% nel 2017-18 per le femmine).

#### Patologie indicative di AIDS.

I dati relativi alla distribuzione delle patologie indicative di AIDS fanno riferimento ai quadri clinici presenti all'esordio della malattia e non a tutte le patologie diagnosticate durante l'intero decorso clinico. Per ogni caso può essere indicata più di una patologia indicativa di AIDS; pertanto, il numero di patologie riportate in un anno può essere superiore al numero di casi segnalati nello stesso anno. Se l'esordio è caratterizzato da più di una patologia, ne vengono considerate un massimo di sei, diagnosticate entro 60 giorni dalla prima. Rispetto agli anni precedenti al 2007, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di polmonite ricorrente. Viceversa, è aumentata la quota di diagnosi di sarcoma di Kaposi, di linfomi e tubercolosi polmonare. Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma cervicale invasivo, polmonite ricorrente e tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 6,0% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2017-2018. L'andamento dal 2000 al 2018 delle patologie indicative di AIDS è suddiviso in 6 gruppi:

- tumori (linfomi Burkitt, immunoblastico e cerebrale, sarcoma di Kaposi e carcinoma cervicale invasivo);

- infezioni batteriche (micobatteriosi disseminata o extrapolmonare, sepsi da salmonella ricorrente, tubercolosi polmonare e infezioni batteriche ricorrenti);
- infezioni parassitarie (criptosporidiosi intestinale cronica, isosporidiosi intestinale cronica, polmonite da Pneumocystis carinii e toxoplasmosi cerebrale);
- infezioni virali (malattia sistemica da Cytomegalovirus inclusa retinite, infezione grave da Herpes simplex, leucoencefalopatia multifocale progressiva e polmonite interstiziale linfoide);
- infezioni fungine (candidosi polmonare ed esofagea, criptococcosi extrapolmonare, coccidioidomicosi disseminata, istoplasmosi disseminata);
- Wasting Syndrome e altro (encefalopatia da HIV, polmonite ricorrente).

Si osserva che le infezioni parassitarie costituiscono il gruppo più frequente in tutto il periodo considerato, mostrando tra l'altro un aumento di casi dopo il 2011. Nel tempo, si rileva una diminuzione relativa delle infezioni fungine e un aumento delle infezioni virali e dei tumori, mentre la proporzione delle infezioni batteriche è rimasta sostanzialmente stabile.

#### Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS.

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie alcune nuove informazioni sul test HIV, carica virale e trattamento farmacologico (ultimo test HIV negativo, viremia plasmatica alla diagnosi di AIDS, terapia antiretrovirale effettuata prima della diagnosi di AIDS, profilassi delle infezioni opportunistiche effettuata prima della diagnosi di AIDS). Il 63,1% dei casi diagnosticati nel 2000 non aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS (tra un minimo di 17,2% per gli IDU ed un massimo per gli eterosessuali maschi 75,9%), mentre nel 2018 tale proporzione è salita al 74,6% (29,7% IDU e 82,3% eterosessuali maschi).

La proporzione dei non trattati per nazionalità è sostanzialmente stabile per gli stranieri mentre per gli italiani si evidenzia un trend in crescita. Nel 2017-2018 meno del 16% delle persone con modalità di trasmissione sessuale (attraverso contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, mentre tra gli IDU circa il 60,0%. Il quadro delle patologie di esordio è differente tra trattati e non trattati. In particolare si evidenzia tra i trattati una proporzione maggiore di polmonite da Pneumocystis carinii, infezioni da Cytomegalovirus, toxoplasmosi cerebrale, encefalopatia da HIV e una percentuale minore di candidosi, linfomi (Burkitt, immunoblastico, cerebrale), sarcoma di Kaposi, polmoniti ricorrenti, Wasting Syndrome, carcinoma cervicale invasivo e micobatteriosi.

Nel biennio 2017-2018 la principale patologia indicativa di AIDS per MSM, IDU e eterosessuali è stata la polmonite da Pneumocystis carinii; il Sarcoma di Kaposi è la seconda patologia più riportata per gli MSM, Wasting Syndrome per gli IDU e le infezioni da Cytomegalovirus per gli eterosessuali.

#### Diagnosi tardive di AIDS.

La proporzione di persone con una diagnosi di sieropositività vicina alla diagnosi di AIDS (meno di 6 mesi) è in costante aumento, passando dal 48,2% nel 2000 al 74,6% nel 2018. Nell'ultimo quinquennio si è stabilizzata intorno al 70% dei casi. Nel periodo 2000-2018 tale proporzione è stata più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione quella sessuale (eterosessuale 69,3%, MSM 64,3%) e tra gli stranieri (72,1%). Questi risultati indicano che molti soggetti ricevono una diagnosi di AIDS avendo scoperto da poco tempo la propria sieropositività.

#### Casi di AIDS pediatrici.

Nel 2018 è stato diagnosticato un caso di AIDS nella popolazione pediatrica, cioè di età inferiore ai 13 anni. Dall'inizio dell'epidemia e fino al 31 dicembre 2018 fra i 70.567 casi di AIDS diagnosticati, 810 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (758 casi), o con età superiore ai 13 anni ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (52 casi). Dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati in totale 739 (91,2%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 44 (5,4%) ad altro/non riportato. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo ventennio. La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici può considerarsi l'effetto combinato dell'applicazione delle linee guida relative al trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza per ridurre la trasmissione verticale e della terapia antiretrovirale somministrata ai bambini con infezione da HIV che ritarda la comparsa dell'AIDS conclamato. Dei 739 casi pediatrici a trasmissione verticale, 365 (49,4%) sono figli di madre IDU, mentre 277 (37,5%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via.

I dati completi sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online sul sito del Ministero della salute al seguente link:

[www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto)

e sul sito dell'ISS, alla voce Pubblicazioni/Notiziario/anno2019/volume 32 – ottobre 2019.

#### **Sorveglianza dell'infezione da HIV nei soggetti con Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST): dati del Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST basato su centri clinici.**

*Attività priva di finanziamenti. Dipartimento di Malattie Infettive.*

In Italia, le informazioni disponibili sulla diffusione nazionale delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) provengono dal Ministero della Salute e sono relative alle malattie a notifica obbligatoria, cioè gonorrea, sifilide e pediculosi del pube. La notifica obbligatoria dovrebbe garantire una copertura nazionale dei casi per tali patologie ma non sempre viene rispettata, comportando una sottostima del numero di casi per queste tre patologie. Inoltre, la notifica obbligatoria non fornisce dati su altre IST rilevanti.

Per sopperire a questa mancanza di dati sulle IST, direttive di organismi internazionali in tema di sorveglianza e controllo delle IST, hanno portato all'attivazione in Italia, così come in altri Paesi Europei, di un Sistema di sorveglianza sentinella delle IST, coordinato dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS. Il sistema di sorveglianza, attivo dal 1991, si basa su centri clinici altamente specializzati nella diagnosi e cura dei soggetti con IST.

Questo sistema di sorveglianza sentinella non ha una copertura nazionale e quindi non segnala il 100% dei soggetti con IST, ma assicura stabilità e costanza nell'invio dei dati, permettendo di misurare nel tempo la frequenza relativa delle singole IST e di valutare i fattori di rischio associati all'acquisizione delle IST.

I centri clinici segnalano tutti i soggetti con una diagnosi confermata di IST, inserendo però solo quelli con una prima diagnosi di IST. Inoltre, raccolgono informazioni sociodemografiche, comportamentali e cliniche individuali e offrono a tutti i soggetti con diagnosi di IST il test HIV, segnalando il sierostato HIV di ciascun testato. La raccolta e l'invio dei dati avviene tramite un sistema di segnalazione online via web. In questi anni, tale sistema ha consentito di conoscere l'andamento delle diagnosi di diversi quadri clinici di IST in Italia, nonché di valutare la diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con una nuova IST, soprattutto in popolazioni più a rischio (ad esempio, stranieri, maschi che fanno sesso con maschi, giovani).

Tutti i centri si attengono alle stesse definizioni di caso e agli stessi criteri diagnostici, allineati alle linee guida europee più recenti, garantendo così l'accuratezza e la confrontabilità dei dati. La standardizzazione e l'omogeneità dei dati raccolti dal sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici permette l'aggregazione e l'analisi dei dati nonché l'invio di questi allo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per integrarli e confrontarli con quelli raccolti dalle altre sorveglianze europee attive per le IST.

Questa Sorveglianza è regolamentata dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (Dpcm) del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (Allegato A: i sistemi di sorveglianza e i registri di rilevanza nazionale e regionale).

Di seguito vengono riportati i principali risultati relativi alla diffusione dell'HIV nei soggetti con una nuova IST aggiornati al 31 dicembre 2018.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2018, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 134.712 nuovi casi di IST. Il numero dei casi di IST è rimasto stabile fino al 2004, con una media di 3.994 casi di IST segnalati per anno; successivamente, dal 2005 al 2018, le segnalazioni hanno subito un incremento pari al 29,0% rispetto al periodo 1991-2004.

a) Soggetti con IST: testati per HIV e prevalenza HIV.

Dei 134.712 soggetti con una nuova IST segnalati dal 1991 al 2018, il 69,5% ha effettuato un test per la ricerca dell'HIV al momento della diagnosi di IST e di questo il 7,9% è risultato HIV positivo. Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV tra i soggetti con IST è risultata più elevata tra gli uomini rispetto alle donne (9,5% vs 3,8%), tra gli italiani rispetto agli stranieri (8,6% vs 6,2%), tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita rispetto a coloro che hanno riferito di non aver consumato tali sostanze (55,8% vs 7,4%), tra i soggetti con precedenti IST rispetto a quelli che hanno riferito di non aver avuto precedenti IST (20,2% vs 4,4%) e tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rispetto agli eterosessuali (23,1% vs 3,7%). In particolare, la prevalenza di HIV aumenta all'aumentare dell'età, dal 2,9% nei soggetti di 15-24 anni al 8,8% di quelli di 25-44 anni e al 10,7% nei soggetti con 45 o più anni. Se si considera l'area di origine si osserva che i soggetti con IST provenienti dalle Americhe hanno mostrato una prevalenza di HIV più alta degli italiani con IST (13,9% vs 8,6%) e di tutti gli altri stranieri con IST non americani (13,9% vs 4,4%). L'82,5% degli americani con IST HIV positivi proveniva dal Sud America.

Inoltre, la prevalenza di HIV è aumentata con l'aumentare del numero dei partner, passando dal 6,3% nei soggetti con nessuno o un partner, al 7,8% nei soggetti con due-cinque partner e al 14,0% nei soggetti con sei o più partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST.

b) Soggetti con IST: nuovi e vecchi HIV positivi.

Dal 1991 al 2018, il 26,4% dei soggetti HIV positivi ha scoperto di essere sieropositivo al momento della diagnosi di IST, configurando, quindi, un soggetto con IST inconsapevole del proprio sierostato HIV (nuovo HIV positivo).

Rispetto ai vecchi HIV positivi, i nuovi HIV positivi, nell'intero periodo (1991-2018), sono risultati più frequentemente giovani (15-24 anni) (15,0% vs 4,8%) (p-value<0,001), stranieri (23,6% vs 11,6%) (p-value<0,001), pluripartner (sei o più partner nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST) (24,1% vs 13,0%) (p-value<0,001) e eterosessuali (42,2% vs 35,5%). Inoltre, la quota di soggetti con IST che riferiva di utilizzare sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita è stata più bassa tra i nuovi HIV positivi rispetto ai vecchi HIV positivi (8,8% vs 24,6%) (p-value<0,001).

c) Soggetti con IST: andamenti temporali dei testati per HIV, della prevalenza HIV, dei nuovi HIV positivi.

La percentuale di soggetti con IST testati per HIV è diminuita dal 1991 al 2000, passando dal 76,0% al 52,0%, successivamente è aumentata raggiungendo il picco massimo nel 2005 (79,3%), infine ha mostrato un lieve declino fino al 2012 e una ripresa fino al 75,8% del 2014. Dal 2014 al 2018, si è assistito ad una diminuzione della percentuale di soggetti con IST testati per HIV che è passata dal 75,8% del 2014 al 64,5% del 2018. La percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata sempre

più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella degli eterosessuali sia uomini che donne; in particolare, nel 2018 la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata pari all'88,3%, mentre quella degli uomini eterosessuali è stata pari al 70,1% e quella delle donne è stata pari al 70,4%. Inoltre, la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto alla percentuale degli italiani, fino ad arrivare a un valore simile nel 2018, rispettivamente 66,8% e 64,2%. Nei soggetti con IST si osserva un decremento della prevalenza HIV con alcuni picchi specifici. In particolare, la più alta prevalenza di HIV si è osservata nel 1997 (11,0%), mentre la più bassa si è osservata nel 2008 (4,7%). Dopo il 2008, si è assistito a un incremento della prevalenza HIV fino all'11,7% del 2016. Successivamente, c'è stato un lieve decremento della prevalenza HIV che è passata dall'11,7% del 2016 all'8,8% del 2018. Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV negli MSM è stata sempre più alta rispetto agli altri gruppi, negli eterosessuali è diminuita progressivamente e negli italiani è stata sempre più elevata rispetto agli stranieri fino al 2009; dal 2009 la prevalenza di HIV tra italiani e stranieri si è uniformata.

Durante l'intero periodo (1991-2018), nei soggetti con IST testati per HIV si è osservato un aumento della percentuale dei nuovi HIV positivi che ha raggiunto un massimo nel 2000 (4,8%), per poi diminuire fino all'1,3% nel 2018. L'andamento della percentuale dei vecchi HIV positivi ha mostrato tre picchi, uno nel 1996 (8,5%), uno nel 2003 (8,0%) e uno nel 2016 (9,2%).

Sintesi finale.

I dati raccolti dal Sistema di sorveglianza delle IST basato su centri clinici indicano una diminuzione della percentuale di soggetti con IST saggiati per HIV negli ultimi anni evidenziando come anche nei centri altamente specializzati per la diagnosi e terapia delle IST l'effettuazione del test HIV non riesce a raggiungere la massima adesione da parte dei pazienti. La prevalenza di HIV mostra un evidente aumento dopo il 2008; i soggetti segnalati dopo il 2008 sono costituiti prevalentemente da MSM e da persone che già sapevano di essere HIV positive, suggerendo un'augmentata esposizione a rapporti sessuali non protetti in questi gruppi. Nel 2018, la prevalenza di HIV tra le persone con una IST confermata è stata circa cinquantacinque volte più alta di quella stimata nella popolazione generale italiana. Questi risultati sottolineano l'urgenza di una proposta attiva del test HIV alle persone che afferiscono ai centri IST.

I dati sulla diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con IST saranno disponibili online consultando il Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità che sarà pubblicato nell'estate 2020 ([www.iss.it/notiziario](http://www.iss.it/notiziario)).

**Piano Nazionale di interventi contro l'HIV/AIDS (PNAIDS).**

Il Piano Nazionale AIDS 2017-2019, stilato e approvato nel 2017, si propone di delineare il miglior percorso possibile per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali (ECDC, UNAIDS, OMS), rendendoli praticabili nella nostra nazione. Tutto questo senza disperdere quanto fino ad ora capitalizzato in termini di formazione e con il necessario arricchimento dato da interventi volti al miglioramento della qualità della vita delle persone con HIV. In particolare, si è focalizzata l'attenzione sulla lotta contro la stigmatizzazione e sulla prevenzione altamente efficace basata sulle evidenze scientifiche e ancorata a principi ed azioni che oltre a comprendere le campagne di informazione, l'impiego degli strumenti di prevenzione e gli interventi finalizzati alla modifica dei comportamenti, si estendano all'uso delle terapie ARV come prevenzione (TasP), con conseguente ricaduta sulla riduzione delle nuove infezioni nel rispetto dei diritti delle popolazioni maggiormente esposte all'HIV.

Obiettivi prioritari degli interventi previsti nel Piano sono:

- Delineare e realizzare progetti finalizzati alla definizione di modelli di intervento per ridurre il numero delle nuove infezioni.
- Facilitare l'accesso al test e l'emersione del sommerso.
- Garantire a tutti l'accesso alle cure.
- Favorire il mantenimento in cura dei pazienti diagnosticati e in trattamento.
- Migliorare lo stato di salute e di benessere delle persone PLWHA.
- Coordinare i piani di intervento sul territorio nazionale.
- Tutelare i diritti sociali e lavorativi delle persone PLWHA.
- Promuovere la lotta allo stigma.
- Promuovere l'Empowerment e coinvolgimento attivo delle popolazioni chiave.

#### **Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.**

*Attività priva di finanziamenti nel 2019. Centro Nazionale Salute Globale.*

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2001 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di monitorare a livello nazionale la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV in gravidanza.

L'applicazione di precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza e nei neonati, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo in presenza di carica virale rilevabile nel plasma, e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione dell'infezione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, al parto e per i loro

neonati nelle prime settimane di vita. Tuttavia, per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti. A questo scopo è stato avviato nel 2001 in Italia il Progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale.

I dati raccolti da questo progetto, relativi ormai ad oltre 3500 gravidanze, hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. I risultati ottenuti indicano inoltre che anche nel nostro Paese, in linea con altri paesi europei, l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a neonato a livelli inferiori al 2% (1.1% nella presente sorveglianza al dicembre 2019), senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

La sorveglianza ha peraltro identificato alcuni punti che si ripropongono all'attenzione anche per il corrente anno:

- permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza: in circa il 20% dei casi delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza. Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, dall'altra evidenzia la necessità di un maggiore svolgimento del test fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione;
- il tasso di gravidanze non pianificate rimane elevato fra le donne con HIV, pari a non meno della metà delle gravidanze, e si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci di incerta sicurezza per il nascituro ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza, alle visite e al counselling preconcezionale;
- continuano a verificarsi anche nel nostro Paese, sia pure in numero limitato, casi di trasmissione dell'HIV da madre a neonato, attribuibili a vari motivi, per lo più prevenibili, fra cui prevale il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. La acquisizione dell'infezione alla nascita rappresenta una situazione grave che richiederà trattamento a vita per il neonato ed è al tempo stesso una condizione oggi sostanzialmente prevenibile. È quindi indispensabile assicurare a tutte le donne la disponibilità del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

Da un punto di vista operativo, si confermano alcuni punti di auspicabile intervento già segnalati nelle precedenti relazioni: insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, incoraggiare ed implementare una più diffusa e tempestiva

applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. Per le donne con infezione da HIV già nota, è importante incrementare le strategie di counselling per ridurre il numero di gravidanze non pianificate e consentire alle donne con HIV una gestione più sicura della propria salute riproduttiva.

Sarà importante raccogliere informazioni sulla sicurezza d'uso in gravidanza di numerosi nuovi antiretrovirali recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV. Fra questi si segnalano etravirina, rilpivirina e doravirina (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), raltegravir, elvitegravir, dolutegravir e bictegravir (inibitori dell'integrasi) e maraviroc (inibitore del corecettore CCR5).

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza ed è una fra le maggiori in abito europeo, con decine di pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, diverse collaborazioni internazionali e partecipazione dei referenti del progetto alla definizione delle linee guida nazionali per la gestione dell'infezione da HIV.

Nonostante la sua rilevanza nazionale e internazionale, l'intero progetto di sorveglianza, come già ripetutamente segnalato, è da diversi anni privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi temporanei di finanziamento, per lo più legati a bandi di ricerca. La mancanza di finanziamenti stabili sta pesantemente condizionando le attività del progetto ed il mantenimento di una efficace sorveglianza in questa situazione è quindi incerto.

#### **ATTIVITÀ DI SERVIZIO**

##### *Dipartimento di Malattie Infettive*

Nell'area Comunicazione dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione si collocano due Servizi di informazione scientifica per la prevenzione dell'infezione da HIV/AIDS/IST, rispettivamente il Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse – 800 861061 (intervento di counselling – comunicazione personalizzata) e il Sito Uniti contro l'AIDS (comunicazione online), come di seguito riportato.

#### **HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolto dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, Dipartimento Malattie Infettive.**

L'attività di counselling telefonico sull'HIV, sull'AIDS e sulle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), a livello istituzionale, viene svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF), che opera all'interno del Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso il Servizio Nazionale Telefono

Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (TV AIDS e IST) – 800 861061. Tale Servizio, istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l’AIDS e co-finanziato dal Ministero della Salute e dall’Istituto Superiore di Sanità, ha rappresentato la prima esperienza di AIDS Help-line pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell’infezione da HIV e delle altre IST rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. A tutt’oggi l’intervento di counselling telefonico continua a rappresentare una delle risposte più efficaci nelle strategie di prevenzione dell’infezione da HIV e delle IST, promosse dal Ministero della Salute. L’impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell’opportunità di erogare alla persona/utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la riduzione dei comportamenti a rischio. Il gruppo di esperti del TV AIDS e IST è costituito da ricercatori con diverse professionalità (medici, psicologi, esperti in comunicazione e legali), nonché da collaboratori tecnici enti di ricerca. L’HIV/AIDS/IST counselling telefonico è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00; gli esperti rispondono anche in lingua inglese. Tale intervento, permette all’utente di esprimere dubbi, perplessità, paure e, al contempo, di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni, rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un ricercatore con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una persona/utente che esprima una richiesta, un bisogno, una necessità.

Dal 2012, il Servizio, nei giorni di lunedì e giovedì dalle ore 14.00 alle ore 18.00, si avvale della presenza di un consulente in materia legale.

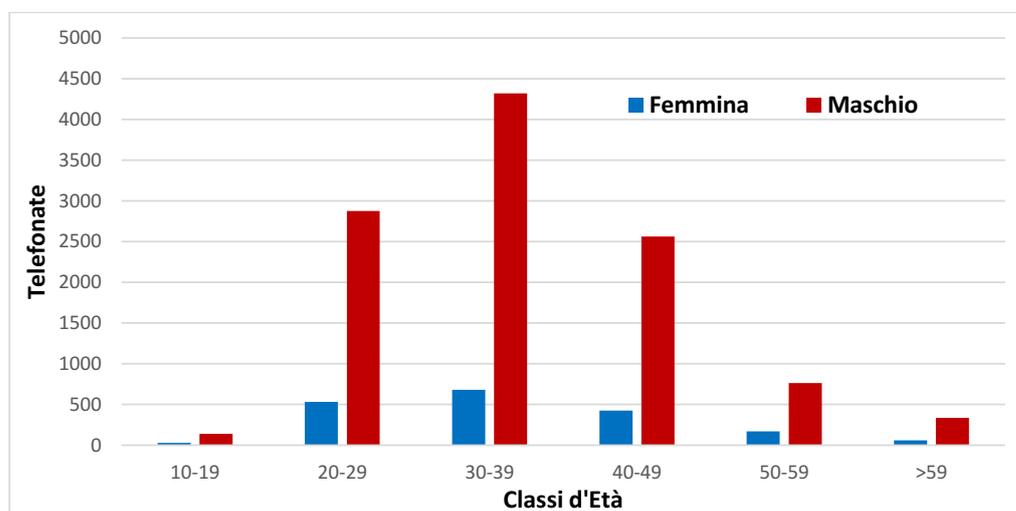
Da luglio 2014 in occasione dell’avvio del Semestre di Presidenza italiano in Europa è stato attivato il contatto Skype *uniticontrolaids* (venerdì ore 14.00 - 17.00) per erogare un intervento di counselling telefonico anche a coloro i quali vivano all’estero.

Il TV AIDS e IST, dal 2008 coordina il Network Italiano *ReTe AIDS\** composto da 14 Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico (compreso lo stesso TV AIDS e IST), appartenenti a strutture pubbliche e non governative, presenti in diverse Regioni del Nord, Centro e Sud Italia. Nell’anno 2019, sono pervenute al Network *ReTe AIDS* complessivamente un totale di 20.448 telefonate.

Inoltre, dal 1° dicembre 2017 è stata avviata una collaborazione integrata tra il Dipartimento di Studi Linguistici e Culturali Comparati dell’Università Cà Foscari Venezia e l’UO RCF, che ha consentito l’attivazione di un canale informativo mirato alle persone sorde, attraverso l’istituzione di un Servizio e-mail dedicato <tvalis@iss.it>, al quale accedere per un intervento di prevenzione personalizzato, gratuito e basato sulla scrittura.

Nell'arco del lungo periodo di attività (1987 – 2019) i ricercatori esperti del TV AIDS e IST hanno risposto a 804.548 telefonate, effettuando interventi di counselling all'interno dei quali è stata data risposta a un totale di 2.224.934 quesiti. Nello specifico dal 1° gennaio al 31 dicembre 2019, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 12.895 telefonate, di queste 10.998 (85,3%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.896 (14,7%) da persone di sesso femminile e 1 (0,0%) da persone transessuali. La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 20 e i 39 anni (65,0%) a rivolgersi al Servizio e, in particolare, il 26,3% fra i 20 e i 29 anni ed il 38,7% tra i 30 e i 39 anni. L'età mediana degli utenti è di 35 anni (range interquartile 29-42) (Figura 1).

**Figura 1 - Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età – Frequenze assolute**



\*Servizi della ReTe AIDS: ANLAIDS Sez. Laziale – Roma; ANLAIDS Sez. Lombarda G.V.M.A.S. – Milano; ASA-Associazione Solidarietà AIDS Onlus – Milano; Associazione / Verein Pro Positiv Südtiroler AIDS HILFE – Bolzano; Associazione ARCOBALENO AIDS – Torino; Associazione Spazio Bianco AIDS – Perugia; Centro Giusy InformAIDS – Salerno; Filo diretto-TELEFONO VERDE AIDS Emilia Romagna – Bologna; Linea Telefonica HIV/MTS – Milano; Linea Verde AIDS - ASL Napoli 1 Centro – Napoli; S.O.S. Salute - ALA – Milano; Segreteria AIDS-Caritas Ambrosiana – Milano; Telefono Verde AIDS e IST dell'Istituto Superiore di Sanità – Roma; Unità HIV – Fondazione Villa Maraini Onlus – Roma, Telefono Verde AIDS e IST Istituto Superiore di Sanità, Roma

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 5.353 telefonate (41,5%), dal Centro 3.633 (28,2%), dal Sud 2.869 (22,2%), dalle Isole 1.007 (7,8%), per 33 (0,3%) tale dato risulta mancante. Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti<sup>4</sup> si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

**Figura 2 - Distribuzione delle telefonate per aree geografiche, Tassi per 100.000 abitanti**

<sup>4</sup> Calcolati sulla Popolazione residente al 1° gennaio 2019– dati ISTAT