



### Casi di Epatite A tra *Men who have Sex with Men*\* in Puglia Update

Gennaio – Giugno 2017

\*Uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini

**Documento a cura di:** Domenico Martinelli<sup>1</sup>, Francesca Fortunato<sup>1</sup>, Maria Giovanna Cappelli<sup>1</sup>, Giulia Del Matto<sup>2</sup>, Anna Morea<sup>2</sup>, Iulia Turiac<sup>1,3</sup>, Maria Chironna<sup>2</sup>

**Revisione a cure di:** Rosa Prato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Foggia, Foggia, Italia - <sup>2</sup>Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italia - <sup>3</sup>European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control, (ECDC), Stockholm, Sweden

### Riassunto esecutivo

Da agosto 2016 ad oggi, in Europa e in Italia è stato documentato un eccesso di casi di epatite A tra *Men who have Sex with Men* (MSM, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini).

In **Puglia**, dal **1 gennaio al 30 giugno 2017**, sono stati segnalati **251 casi di epatite A**, il 73% in maschi, il 77% di età compresa tra 31 e 50 anni. **Venti casi** hanno riferito di aver avuto **rapporti sessuali con altri uomini** nelle 8 settimane precedenti l'inizio dei sintomi. Le sequenze virali di **86 casi** sono risultate altamente **correlate tra loro** e **direttamente riconducibili** al virus responsabile dei **focolai epidemici tra MSM in Europa** e in **Italia**.

Le misure di prevenzione più efficaci sono la **sorveglianza sanitaria dei casi** e la **vaccinazione dei contatti stretti** (compresi i partner sessuali) di casi probabili e confermati di epatite A.

La vaccinazione preventiva è fortemente raccomandata nei **soggetti HIV+, HBV+ e HCV+** o affetti da **altre malattie sessualmente trasmissibili** e nei **MSM**.

## Informazioni sull'epidemia di epatite A in Italia e in Europa

In Italia, tra agosto 2016 e aprile 2017, sono stati segnalati 1.410 casi di epatite A, rispetto ai 142 osservati nello stesso periodo dell'anno precedente, con un incremento di circa 10 volte (4,1 per 100.000 rispetto a 0,4 per 100.000 nell'anno precedente). L'85,9% dei casi era di sesso maschile, prevalentemente MSM (66,8% dei soggetti per i quali è disponibile l'informazione sulle abitudini sessuali). L'età mediana dei casi era di 35 anni (range: 1-95 anni), maggiore di quella registrata nell'anno precedente (26 anni, range: 0-88 anni) [1].

Eccessi di casi di epatite A sono stati segnalati anche in altri paesi europei. Il Rapid Risk Assessment dell'ECDC "Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting MSM, 28 June 2017" riporta nell'ultimo anno (1 giugno 2016 – 26 giugno 2017) complessivamente 1.500 casi confermati di epatite A in 16 diversi paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Norvegia, Paesi Bassi, Portogallo, Regno Unito, Slovenia, Spagna, Svezia), attribuibili a tre distinti ceppi virali del genotipo IA, la maggior parte dei quali ha riguardato MSM. Ulteriori 2.660 casi di epatite A probabili e sospetti sono stati segnalati da Austria, Danimarca, Grecia, Irlanda, Italia, Malta, Paesi Bassi e Spagna. Il 35% dei casi risultavano direttamente riconducibili a questa epidemia, avendo riferito di essere contatti di casi confermati, di essere MSM, di aver avuto rapporti sessuali con MSM o frequentato comunità MSM; il restante 65% era costituito da maschi di età compresa tra 18 e 45 anni, senza una documentata esposizione a cibo o acqua contaminata. Globalmente, la maggior parte dei casi è stata segnalata da Spagna (78%) e Italia (17%) [2].

## Informazioni generali sulla patologia

L'epatite A è un'infezione acuta del fegato, di solito autolimitantesi, causata dal virus dell'epatite A (HAV). Viene trasmessa prevalentemente per via oro-fecale, attraverso acqua o alimenti contaminati e attraverso il contatto persona-persona. La trasmissione per via sessuale, sebbene rara, è stata associata a epidemie tra MSM. È possibile anche la trasmissione per via parenterale tra tossicodipendenti [3].

L'infezione decorre in maniera asintomatica nei bambini piccoli ma non negli adulti che possono sviluppare ittero e presentare una sintomatologia più o meno severa.

Il periodo di incubazione dura in media 4 settimane (range: 2 – 8 settimane). Il periodo di massima infettività si registra a partire dalla seconda metà del periodo di incubazione (quando il soggetto è ancora in fase asintomatica) e si riduce dopo una settimana circa dalla comparsa dell'ittero. Essendo clinicamente indistinguibile dalle altre epatiti virali acute, l'epatite A viene diagnosticata generalmente attraverso la ricerca delle IgM specifiche nel siero dei pazienti. Anche la presenza di HAV RNA nel siero o nelle feci è indicativa di infezione acuta. La maggior parte dei ceppi di HAV appartengono ai genotipi umani I e III. Il genotipo I è nettamente prevalente (responsabile di almeno l'80% dei casi). Nell'ambito del genotipo I si distinguono due principali sotto genotipi: IA e IB. In Puglia, i ceppi circolanti negli ultimi decenni appartengono al sotto genotipo IA [4-5].

## L'epatite A in Puglia

La Puglia è stata a lungo classificata come regione a endemia intermedia per l'epatite A [6]. Dopo l'importante evento epidemico nel biennio 1996-1997 (più di 11.000 casi segnalati, incidenza annuale pari a circa 130 per 100.000 abitanti), è stato avviato un programma di offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-epatite A a tutti i nuovi nati nel secondo anno di vita e agli adolescenti. Dal 1998 al 2015, la vaccinazione è stata complessivamente offerta a 30 coorti di nascita, con una copertura media pari al 65% in bambini e giovani adulti tra 2 e 32 anni (Figura 1), valore di poco superiore a quello ritenuto sufficiente per interrompere a livello locale la trasmissione interumana del virus [7].

L'introduzione della vaccinazione universale di routine ha drasticamente modificato la storia naturale della malattia nella regione. Nel 2015, sono stati segnalati al sistema routinario di notifica delle malattie infettive 39 casi di epatite A (tasso di notifica: 0,96 per 100.000, Figura 2) e sono stati registrati 68 ricoveri (tasso di ospedalizzazione: 1,7 per 100.000). Di 37 casi indagati nel sistema di sorveglianza speciale SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta), l'età media risultava pari a 35,8 anni (Intervallo di Confidenza al 95%: 31,7-39,9), l'89%

riferiva di aver consumato frutti di mare nelle 8 settimane precedenti la malattia e il 19% frutti di bosco freschi o congelati. Nel 2016, sono stati segnalati al SEIEVA solo nove casi.

Figura 1. Copertura vaccinale per epatite A in Puglia nelle coorti di nascita target dell’offerta attiva (1985-2014)

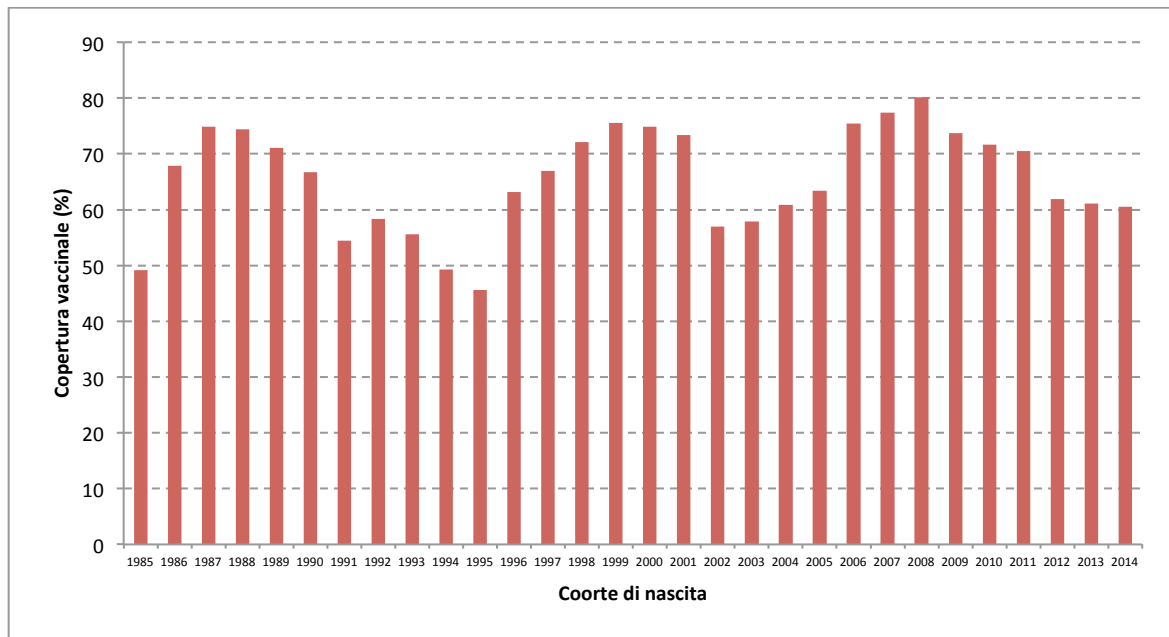
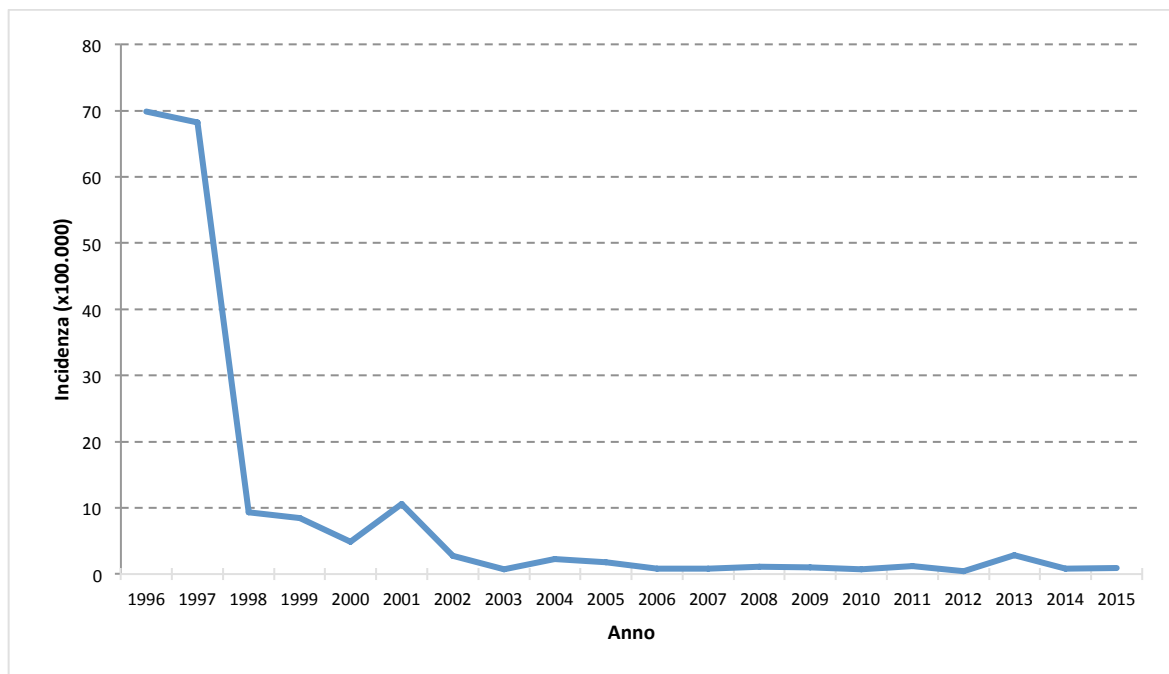


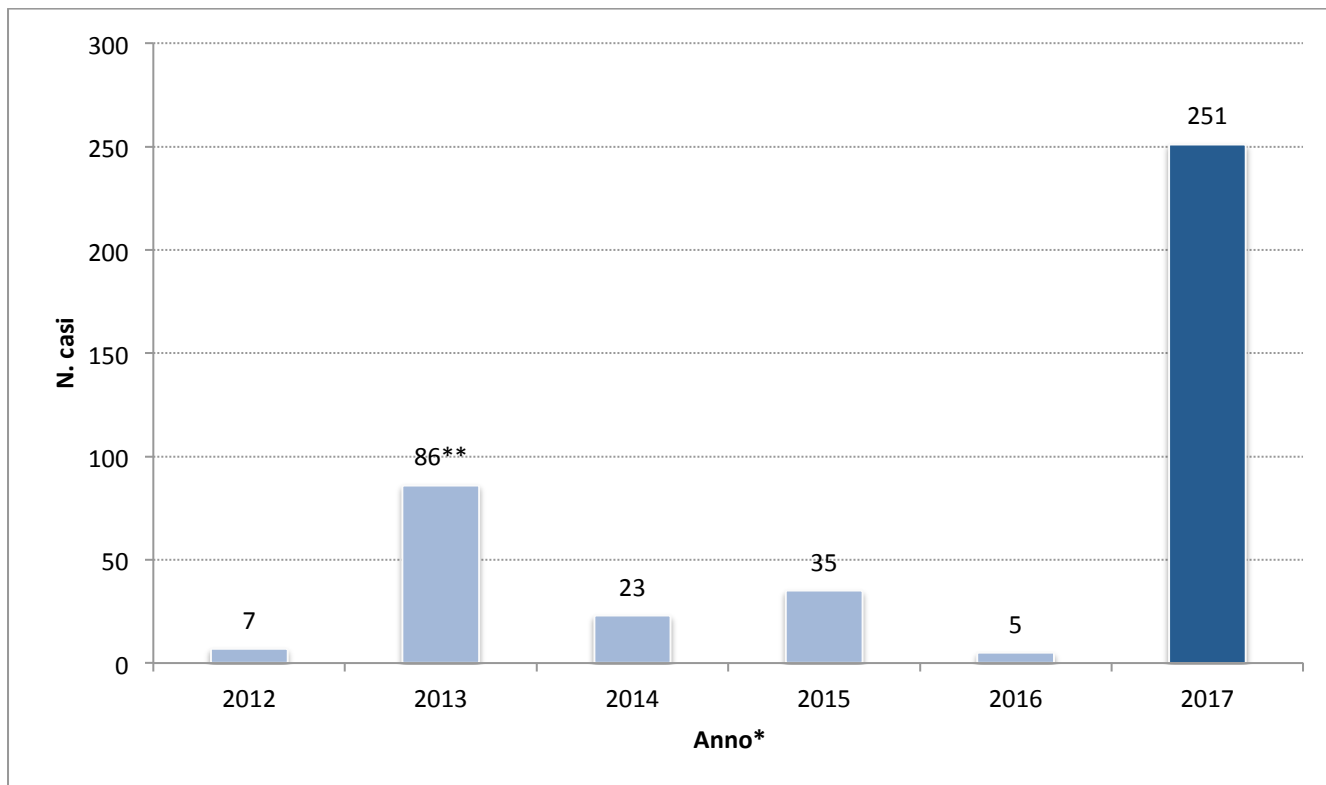
Figura 2. Tasso di notifica (per 100.000 abitanti) dei casi di epatite A segnalati al sistema routinario di notifica delle malattie infettive negli anni 1996-2015 in Puglia



## Aggiornamento dei dati sull'epidemia in Puglia (gennaio – giugno 2017)

Dal **1 gennaio al 30 giugno 2017** sono stati segnalati in Puglia **251** casi di epatite A, con un'incidenza di 6,2 per 100.000 abitanti, più elevata rispetto a quella registrata in media negli stessi mesi dei cinque anni precedenti (0,8 per 100.000 abitanti).

Figura 1. Casi di epatite A segnalati al sistema di sorveglianza speciale SEIEVA tra il 1 gennaio e il 30 giugno degli anni 2012-2017 in Puglia



\* Casi segnalati al 30 giugno di ogni anno. \*\*Epidemia da consumo di frutti di bosco surgelati.

Il **72,9%** dei casi pugliesi era di sesso **maschile** (**66%** nei 5 anni precedenti), il 77,3% di età compresa tra 31 e 50 anni (età mediana: 37,3 anni, range: 13 - 75 anni; nei 5 anni precedenti: 58,1% tra 31-50 anni, età mediana 32,5 anni, range 4-61 anni, - Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione per fascia d'età dei casi di epatite A segnalati al sistema di sorveglianza speciale SEIEVA tra il 1 gennaio e il 30 giugno in Puglia. Media anni 2012-2016 vs 2017

Classe d'età (anni)	Media anni 2010-2016*		Anno 2017*	
	Numero casi	%	Numero casi	%
≤20	3	9,7	4	1,6
21-30	9	29	40	15,9
31-40	14	45,2	124	49,4
41-50	4	12,9	70	27,9
>50	1	3,2	13	5,2
<b>Totale</b>	<b>31</b>	-	<b>251</b>	-

\*Casi segnalati al 30 giugno di ogni anno

Sei casi erano residenti fuori regione (uno a Matera, uno a Bellona – CE, uno a Livorno, uno a Castelfranco Emilia – MO, uno a Bologna e uno a Castiglione della Pescaia - GR); sei risultavano residenti in Puglia ma domiciliati in altre regioni: cinque a Milano e uno a Roma.

Nel 2017, in tutte le province pugliesi si sono registrati tassi di incidenza più elevati rispetto alla media dei 5 anni precedenti (Tabella 2).

Tabella 2. Casi e incidenza di epatite A segnalati al sistema di sorveglianza speciale SEIEVA tra il 1 gennaio e il 30 giugno 2017 in Puglia, per provincia. Media anni 2012-2016 vs 2017

Provincia	Media anni 2010-2016*		Anno 2017*	
	Numero casi	Tasso di incidenza per 100.000	Numero casi	Tasso di incidenza per 100.000
Bari	22	1,7	113	8,9
BAT	2	0,3	14	3,6
Brindisi	1	0,2	46	11,5
Lecce	1	0,1	16	2,0
Taranto	2	0,4	32	5,5
Foggia	2	0,5	12	1,9
Altro**	-	-	12**	-
Informazione non disponibile			6	
<b>Puglia</b>	<b>30</b>	<b>0,8</b>	<b>251</b>	<b>6,2</b>

\*Casi segnalati al 30 giugno di ogni anno

\*\*Milano: 5 casi, Bellona: 1 caso, Livorno: 1 caso, Matera: 1 caso, Roma: 1 caso, Castelfranco Emilia: 1 caso, Castiglione della Pescaia: 1 caso; Bologna: 1 caso

Duecento-ventinove/251 casi (91,2%) sono stati ricoverati in un ospedale pugliese, cinque residenti in Puglia sono stati ricoverati in altri ospedali italiani (tre a Matera, uno a Trento e uno a Pisa); due casi hanno rifiutato il ricovero. Tredici casi non sono stati ricoverati; per i rimanenti due casi l'informazione non era disponibile.

Quattro casi erano sieropositivi per HIV, un quinto era HIV+ e HCV+, quattro casi erano HBV+ (di cui due riferivano anche diagnosi di sifilide) e quattro casi erano HCV+ (uno con diagnosi contestuale di sifilide).

Venti/251 casi hanno riferito di aver avuto rapporti sessuali con altri uomini – **MSM** (quattro dei cinque HIV+) nelle 8 settimane precedenti l'inizio dei sintomi (n. medio rapporti sessuali: 4). Di questi, quattro casi hanno riferito anche il consumo di frutti di mare crudi o poco cotti, altri quattro di aver effettuato un viaggio all'estero e 11 di aver viaggiato in Italia. Un caso ha riferito di aver avuto contatti con un altro caso confermato di epatite A. Dieci MSM avevano avuto rapporti occasionali con uomini conosciuti mediante *App* e siti web di *dating*, sette con partner anonimi non più rintracciabili. Nel 90% (n=18) dei casi registrati tra MSM il ceppo virale responsabile è stato sequenziato: in 14 la sequenza era direttamente riconducibile al ceppo VDR\_521\_2016 identificato nell'epidemia tra MSM in Germania, Inghilterra e in altre regioni d'Italia; negli altri quattro casi la sequenza era riconducibile al ceppo RIVM-HAV16-090 isolato anch'esso tra MSM nei Paesi Bassi e in altre regioni italiane.

Cento-tredici casi di sesso maschile con orientamento sessuale noto (etero/omo/bisessuale) hanno dichiarato di non aver avuto rapporti sessuali con altri uomini nelle 8 settimane precedenti l'inizio della malattia. Di questi, 98 hanno riferito di aver consumato frutti di mare crudi o poco cotti, otto di aver viaggiato all'estero (uno, HIV+, ha riferito di aver avuto un rapporto occasionale con una donna durante il viaggio) e ventotto in altre località italiane; tre casi hanno riportato contatti con un caso confermato. Sette casi non hanno riportato consumo di alimenti a rischio, alcun contatto sessuale o di aver effettuato viaggi. Il virus è stato sequenziato per 42/113 casi (per 31 il sequenziamento è in corso, per 37 non era disponibile il campione biologico per l'esame, in tre casi confermati sierologicamente il virus non è stato isolato nelle feci). Ventuno/42 casi avevano una sequenza riconducibile al ceppo RIVM-HAV16-090 e 19/42 avevano una sequenza riconducibile al ceppo VDR\_521\_2016 (sequenze outbreak tra MSM). In un caso la sequenza è risultata affine a ceppi endemici già circolanti in Puglia in anni precedenti; in un caso la sequenza era affine a quella del virus identificato come responsabile dell'epidemia da consumo di frutti di bosco surgelati (KU570286.1 - IZLER 005) nel 2013.

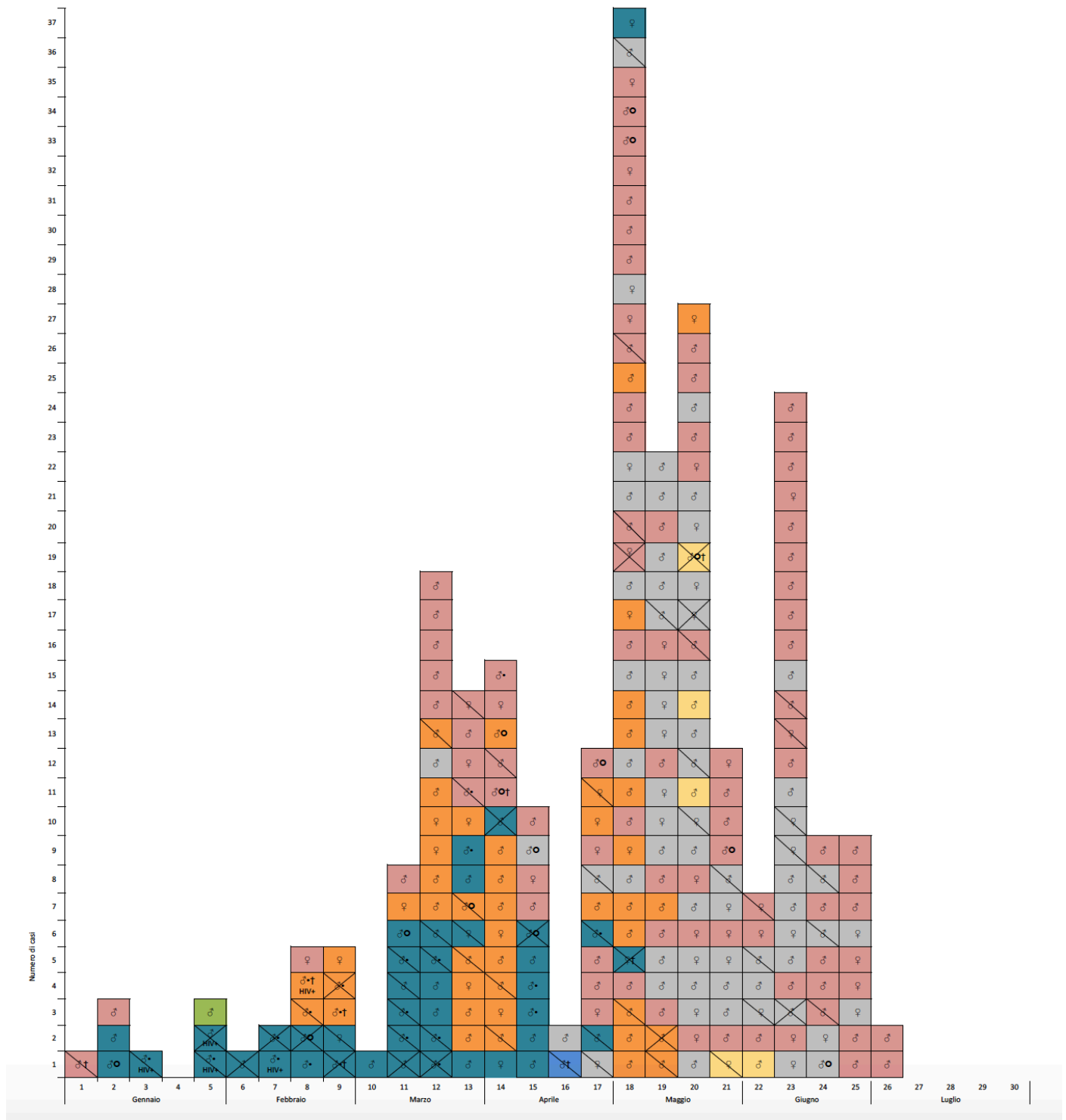
Per 51/251 casi di sesso maschile non è stato possibile recuperare l'informazione sull'orientamento sessuale o sull'aver avuto rapporti sessuali con altri uomini. Dieci/51 casi hanno riferito di aver consumato frutti di mare crudi o















poco cotti, due di aver effettuato viaggi all'estero e due in Italia. Tra questi, sette/51 avevano una sequenza riconducibile al ceppo RIVM-HAV16-090, 5 avevano una sequenza riconducibile al ceppo VDR\_521\_2016; per 10 casi il sequenziamento è in corso, per 28 non era disponibile il campione biologico per l'esame. In un caso, il virus non è stato isolato nelle feci.

Quaranta-quattro/68 casi di sesso femminile hanno riferito di aver consumato frutti di mare crudi o poco cotti, tre casi di aver viaggiato all'estero e dodici in altre località italiane; dieci casi hanno riportato contatti con un caso confermato. Due casi non hanno riportato consumo di alimenti a rischio, alcun contatto con casi confermati o di aver effettuato viaggi. Il virus è stato sequenziato in 18/68 casi di sesso femminile (per 24 il sequenziamento è in corso, per 25 non era disponibile il campione biologico per l'esame). Tredici/18 avevano una sequenza riconducibile al ceppo RIVM-HAV16-090 e 5/16 avevano una sequenza riconducibile al ceppo VDR\_521\_2016 (sequenze outbreak tra MSM). In un caso confermato sierologicamente il virus non è stato isolato nelle feci.

L'andamento temporale dei casi è descritto in Figura 2.

Figura 2. Andamento dei casi di epatite A (curva epidemica) segnalati al sistema di sorveglianza speciale SEIEVA in Puglia dal 1 gennaio al 30 giugno 2017



	Sesso maschile
	Sesso femminile
	Sequenza virale Cluster VRD_521_2016 riconducibile a focolaio in MSM
	Sequenza virale Cluster RIVM-HAV16-090 riconducibile a focolaio in MSM
	Sequenza tipica ceppo endemico
	In attesa di sequenziamento
	Sequenza non disponibile
	Sequenza IA frutti di bosco: KU570286.1 (IZLER 005)
	Virus non isolato nelle feci
	Contatto MSM
	Contatto MSM non noto
	Soggetto domiciliato fuori regione
	Viaggio in Italia
	Viaggio all'estero



## Indagini virologiche e caratterizzazione molecolare

Sono stati caratterizzati 88 ceppi di HAV provenienti da casi registrati in Puglia nei primi 6 mesi del 2017. I ceppi sono stati analizzati nella regione VP1/P2A di circa 500 nucleotidi mediante sequenziamento genico.

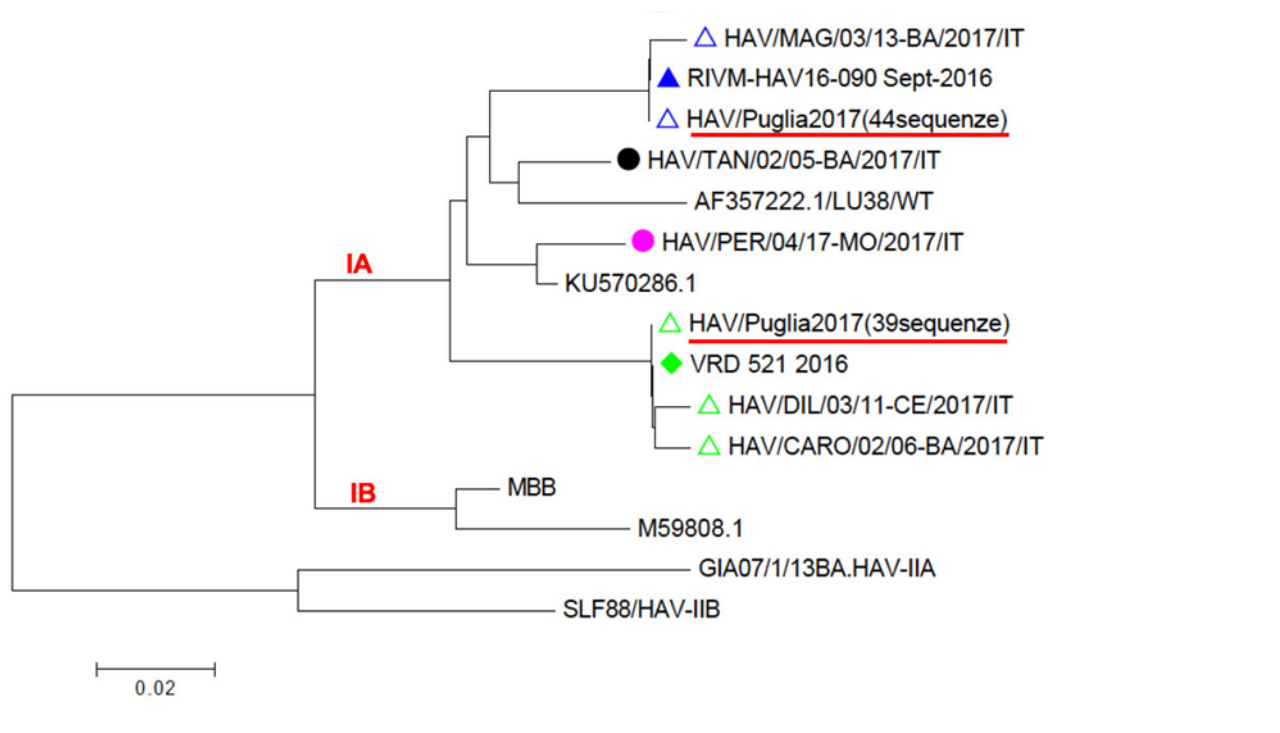
Tutti i ceppi sono risultati appartenenti al sotto genotipo IA (Fig.4).

Quarantacinque sequenze (Figura 4, triangoli blu vuoti) sono risultate altamente correlate tra loro con una similarità variabile dal 99,7% al 100% rispetto al ceppo RIVM-HAV16-090 responsabile dei focolai epidemici di epatite A tra MSM in Europa e in altre regioni d'Italia. Le sequenze di altri 41 casi (triangoli verdi vuoti) formano un clade distinto con una similarità variabile dal 99,3% al 100% con il ceppo di riferimento VRD\_521\_2016, anch'esso responsabile della vasta epidemia di epatite A in altri paesi europei e in Italia.

Il ceppo isolato in un caso di febbraio 2017 (TAN, pallino nero), invece, mostrava una sequenza distinta in VP1/P2A con un grado di similarità elevato rispetto a sequenze endemiche già circolanti in Puglia in anni precedenti [4-5]. Inoltre, il ceppo di un caso verificatosi ad aprile 2017 (PER, pallino fucsia) ha mostrato un'identità del 98,8% con il ceppo KU570286.1 correlato all'epidemia da frutti di bosco verificatasi in Europa, in Italia e anche in Puglia nel 2013.

È in corso il sequenziamento di ulteriori 65 ceppi.

Figura 4. Analisi filogenetica (regione VP1/P2) dei ceppi HAV isolati dai casi di epatite A segnalati in Puglia tra il 1 gennaio e il 31 maggio 2017



## Livello di rischio per la Salute Pubblica

In Puglia, la quasi totalità dei casi di epatite A segnalati nei primi sei mesi del 2017 per cui è disponibile il dato di genotipizzazione è stata causata da ceppi virali riconducibili ai focolai riportati in Europa e in Italia tra MSM.

Lo status di MSM ha rappresentato, nelle prime fasi dell'epidemia, il fattore di rischio più comune, insieme a quello di HIV+.

L'età dei casi compresa tra 30 e 50 anni evidenzia come gli adulti in questa fascia anagrafica siano risultati più a rischio di contrarre l'infezione verosimilmente perché non immuni naturali (a causa del progressivo abbassamento del livello di endemia nella regione) e perché non target di offerta attiva della vaccinazione.

Come in Italia, anche in Puglia, negli ultimi mesi, i dati mostrano un incremento del numero dei casi tra le donne (gennaio – aprile: 21, maggio – giugno: 42). Tale andamento, così come quello tra i non MSM, dovrà essere monitorato nei prossimi mesi per verificare in che misura si tratti di casi secondari [1].

Dovrà inoltre essere approfondito il ruolo del consumo di frutti di mare, il fattore di rischio più comunemente riportati dai casi non MSM in Puglia. Le note abitudini alimentari della popolazione pugliese fanno sussistere il rischio del passaggio del virus nella catena alimentare, sebbene la vaccinazione estensiva dell'infanzia eserciti un notevole effetto di protezione di massa ("*herd effect*") [8].

Continua a sussistere anche il rischio di diffusione dell'infezione tra gli MSM. Risulta infatti complesso identificare i contatti stretti dei casi (in particolare i partner sessuali) e offrire loro tempestivamente la vaccinazione post-esposizione a causa della reticenza dei casi nel fornire informazioni di carattere privato o di altri fattori, già evidenziati nei focolai internazionali, quali: l'estrema mobilità di questo gruppo di popolazione, l'aver avuto rapporti con più partner, con partner anonimi e/o conosciuti per mezzo di *App* / siti web di *dating* [9-11].

Dal 1 gennaio 2016, il vaccino anti-epatite A è inserito nella lista dei farmaci carenti dell'Agenzia Italiana del Farmaco [12]. Anche in Puglia, il vaccino formulazione per adulti non è al momento disponibile nella ASL BT e nell'area sud della ASL Lecce. Con Nota Circolare prot n. 0023039-26/07/2017-DGPRES-DGPRES-P "Aggiornamento delle raccomandazioni di prevenzione e immunoprofilassi in relazione alla epidemia di Epatite A", il Ministero della Salute ha comunicato la possibilità di utilizzo di due dosi di vaccino pediatrico per l'immunizzazione degli adulti.

## Misure di controllo da adottare

In questa fase dell'epidemia è indispensabile potenziare al massimo le misure di sorveglianza epidemiologica. In particolare, è necessario:

- ✓ Segnalare in modo tempestivo tutti i nuovi casi che si presentino all'osservazione degli operatori sanitari.
- ✓ Indagare accuratamente i casi, utilizzando il questionario predisposto dall'Osservatorio Epidemiologico Regionale (Allegato), con particolare riferimento alle domande sui comportamenti sessuali e sul consumo di alimenti.
- ✓ In caso di sospetta contaminazione dei frutti di mare, verificare attentamente il ruolo delle diverse matrici alimentari presumibilmente coinvolte, effettuare il *tracing back*, il campionamento e i test sugli alimenti per verificare la presenza del virus.

La misura di prevenzione più efficace dell'epatite A è rappresentata dalla vaccinazione. Sono fortemente raccomandati:

- ✓ L'offerta attiva della vaccinazione ai contatti (compresi i partner sessuali) di casi probabili e confermati di epatite A.
- ✓ Il *depistage* immunologico e la promozione della vaccinazione anti-epatite A nei soggetti HIV+, HBV+ e HCV+ o affetti da altre malattie sessualmente trasmissibili (sifilide, gonorrea, ecc.).
- ✓ L'offerta della vaccinazione anti-epatite A ai MSM residenti in Puglia (come previsto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 e dal Calendario Vaccinale per la Vita 2017 della regione Puglia), utilizzando come veicoli dell'informazione *social media*, siti web di incontri e *gay-dating App* (es. GayRomeo, Grindr, Tinder, Bearww, ecc.), in particolare per coloro che prevedono: i.) di recarsi in paesi dove si registrano casi o ii.) di partecipare a Pride, eventi ludici e festival di media/grande portata, dove la probabilità di contatto con casi in fase di incubazione della malattia è elevata.

E' raccomandato, inoltre, di estendere e intensificare le attività di sensibilizzazione dei MSM, con il coinvolgimento delle associazioni LGBT,

- ✓ a una corretta igiene personale (accurato lavaggio delle mani e delle aree genitali, prima e dopo un rapporto sessuale),
- ✓ all'uso dei dispositivi di protezione: preservativo nei rapporti oro-genitali e ano-genitali, e dental dam nei rapporti oro-anali,
- ✓ alla segnalazione di tutti i potenziali contatti.

È attiva e regolarmente in funzione una *info-line* ([numeroverde.vaccini@unifg.it](mailto:numeroverde.vaccini@unifg.it)) a cui richiedere informazioni sulle modalità di vaccinazione e sulle altre misure per la prevenzione del contagio.

Infine, va fortemente ribadita l'importanza di aumentare le coperture vaccinali nelle coorti target dell'offerta attiva in Puglia, nell'ottica di massimizzare l'effetto protettivo indiretto della vaccinazione anti-epatite A e arginare la trasmissione della malattia nella popolazione.

## Bibliografia

1. Tosti V et al. Epidemia di Epatite A in MSM: aggiornamento della situazione italiana al 13/07/2017.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – third update, 28 June 2017. Stockholm: ECDC; 2017.
3. ECDC Hepatitis A virus in EU/EEA, 1975-2014. Stockholm: ECDC, 2016
4. Chironna M, Grottola A, Lanave C, Barbuti S, Villa E, Quarto M. Genetic analysis of HAV strains recovered from patients with acute hepatitis from Southern Italy. *J Med Virol* 2003;70:343-34.
5. Chironna M, Prato R, Sallustio A, Martinelli D, Tafuri S, Quarto M, Germinario C. Hepatitis A in puglia (South Italy) after 10 years of universal vaccination: need for strict monitoring and catch-up vaccination. *BMC Infect Dis* 2012;12(1):271.
6. D'Amelio R, Mele A, Mariano A, Romanò L, Biselli R, Lista F, Zanetti A, Stroffolini T. Hepatitis A, Italy. *Emerg Infect Dis* 2005;11(7):1155–6.
7. Martinelli D, Bitetto I, Tafuri S, Lopalco PL, Mininni RM, Prato R. Control of hepatitis A by universal vaccination of children and adolescents: an achieved goal or a deferred appointment? *Vaccine* 2010;28(41):6783-8.
8. Scavia G, Alfonsi V, Taffon S, Escher M, Bruni R, De Medici D, Di Pasquale S, Guizzardi S, Cappelletti B, Iannazzo S, Losio NM, Pavoni E, Decastelli L, Ciccaglione AR, Equestre M, Tosti ME, Rizzo C. A large prolonged outbreak of hepatitis A associated with consumption of frozen berries, Italy, 2013-14. *J Med Microbiol*. 2017 Jan 13.
9. Beebeejaun K, Degala S, Balogun K, Simms I, Woodhall SC, Heinsbroek E, Crook PD, Kar-Purkayastha I, Treacy J, Wedgwood K, Jordan K, Mandal S, Ngui SL, Edelstein M. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* 2017;22(5):pii=30454
10. Werber D, Michaelis K, Hausner M, Sissolak D, Wenzel J, Bitzegeio J, Belting A, Sagebiel D, Faber M. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill* 2017;22(5):pii=30457.
11. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, Friesema IH, van Rijckevorsel GG, Ruijs WL, van Schie F, Siedenburg EC, Yang J, Vennema H. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017;22(8):pii=30468
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'Elenco delle segnalazioni di Medicinali Carenti. Available at: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco\\_medicinali\\_carenti\\_27.02.2017.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco_medicinali_carenti_27.02.2017.pdf), accessed 06/03/2017