Assessorato Politiche per la Salute

MALATTIE INVASIVE BATTERICHE IN EMILIA-ROMAGNA

Aggiornamento epidemiologico e impatto delle vaccinazioni

2000-2012

Servizio Sanità Pubblica - Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali - Regione Emilia-Romagna

Il rapporto è stato curato da:

Gabriella Frasca

Maria Grazia Pascucci

Laura Moschella

Bianca Maria Borrini

Alba Carola Finarelli

Servizio Sanità Pubblica – Direzione generale Sanità e Politiche sociali –Regione Emilia-Romagna - Novembre 2013

Si ringrazia per il contributo tutto il personale del Laboratorio regionale (Centro di Riferimento Regionale per le Emergenze Microbiologiche -CRREM-) dell'Unità Operativa di Microbiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola Malpighi.

Un ringraziamento particolare va anche agli operatori dei Servizi di Igiene e Sanità Pubblica dedicati alla Sorveglianza delle malattie infettive, agli operatori delle Pediatrie di Comunità che eseguono le vaccinazioni e al personale dei Laboratori delle Aziende sanitarie.

Indice

Malattie invasive batteriche in Emilia-Romagna **5**

Malattie invasive da meningococco **7**

Andamento temporale e distribuzione per età *7*

Sierotipi e impatto della vaccinazione *8*

Letalità *11*

Malattie invasive da Pneumococco **13**

Andamento temporale e distribuzione per età *13*

Sierotipi e impatto della vaccinazione *14*

Quadro nazionale sulle tipizzazioni *15*

Quadro regionale sulle tipizzazioni *16*

Fattori di rischio *18*

Letalità *18*

Malattie invasive da Emofilo **21**

Andamento temporale e distribuzione per età *21*

Sierotipi e impatto della vaccinazione *22*

Letalità *22*

Osservazioni conclusive **23**

Schede riassuntive **25**

Malattie invasive batteriche in Emilia-Romagna

Aggiornamento epidemiologico e impatto delle vaccinazioni. 2000-2012

Il presente rapporto ha l'obiettivo di fornire un quadro epidemiologico a livello regionale delle Malattie Invasive Batteriche (MIB) al fine di valutare l'andamento del fenomeno e l'impatto dei programmi vaccinali sullo stesso. I dati sono tratti dal sistema di sorveglianza speciale delle MIB[1], che ha subito delle modifiche alla fine del 2006; la sorveglianza, infatti, è stato estesa a tutte le forme invasive batteriche e non riferita più alle sole meningiti. Ciò costituisce un fattore di confondimento importante, in quanto ha portato ad un apparente aumento del numero di malattie segnalate. Fanno eccezione le MIB da meningococco per le quali la sorveglianza ha sempre compreso tutte le sepsi e le altre forme cliniche.

Di seguito è riportato il numero di casi di MIB notificati dal 2000 al 2012, distinti per agente eziologico (Tabella 1). I casi descritti si riferiscono alle malattie che si sono verificate nella popolazione presente sul territorio regionale, a prescindere dalla residenza, per anno di insorgenza dell'evento.

Si evidenzia, in generale, un aumento complessivo dei casi notificati, una riduzione dei casi attribuibili a meningococco e un contestuale aumento di malattie causate da pneumococco e da altri agenti eziologici (Streptococco gruppo A, B, Micobatterio tubercolare, Listeria ed altri microrganismi di minor riscontro). Inoltre, nel tempo, si assiste ad una riduzione dei microrganismi non identificati.

Tabella 1 - Distribuzione dei casi notificati per agente eziologico e per anno. Emilia-Romagna, 2000-2012.

Anno	Pneumococco	Meningococco	Emofilo	Altro^	n.i.^^	Totale
2000	28	25	6	16	13	**88**
2001	29	11	5	5	24	**74**
2002	32	21	4	18	13	**88**
2003	31	23	4	11	20	**89**
2004	37	25	2	13	13	**90**
2005	38	26	2	21	19	**106**
2006	48	10	3	23	24	**108**
2007	75	19	2	35	18	**149**
2008	72	13	1	48	19	**153**
2009	60	15	8	59	20	**162**
2010	109	12	10	63	14	**208**
2011	86	17	9	104	18	**234**
2012	92	15	4	49	17	**177**
Totale	**737**	**232**	**60**	**465**	**232**	**1726**

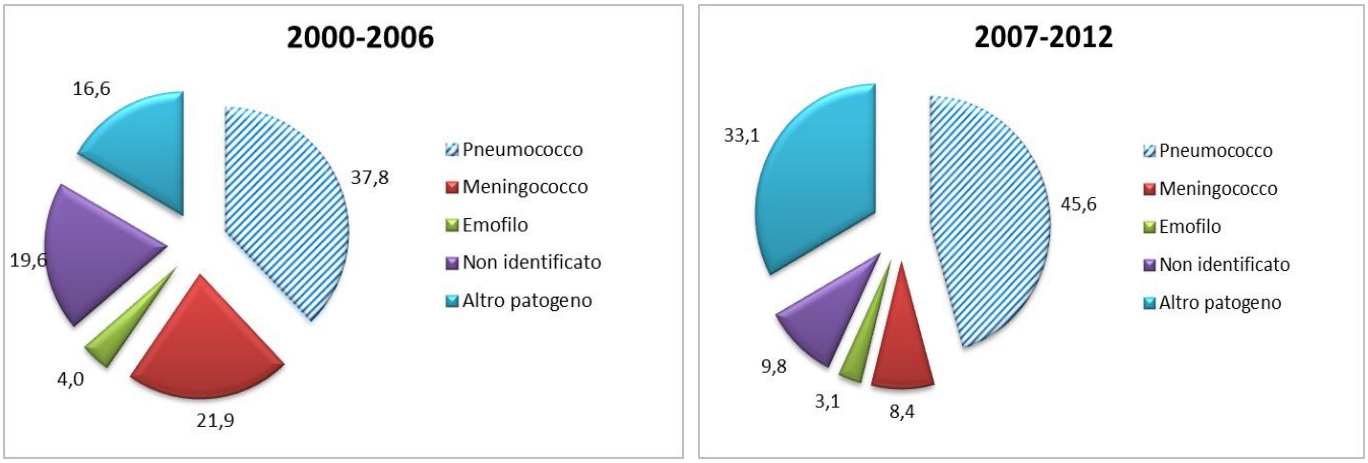
^ Altro = Streptococco gruppo A - B, Micobatterio tubercolare, Listeria, altri microrganismi di minor riscontro
^^ n.i. = agente non identificato

Al fine di evidenziare i cambiamenti occorsi in seguito alla ridefinizione dei criteri di sorveglianza e soprattutto in seguito all'introduzione nel calendario vaccinale regionale, avvenuto nel 2006, delle vaccinazioni contro meningococco C e contro pneumococco, sono state confrontate le distribuzioni percentuali distinte per agente eziologico in due periodi: 2000-2006 e 2007-2012 (Grafico 1). Dal confronto emerge un aumento delle malattie da pneumococco (da 37,8% a 45,6%) e risultano raddoppiate le malattie categorizzate in altro (da

[1] Nota regionale dell'8 febbraio 2006 Prot. 4701 e Circolare del D.G. Sanità e Politiche Sociali del 18 ottobre 2006 n. 1

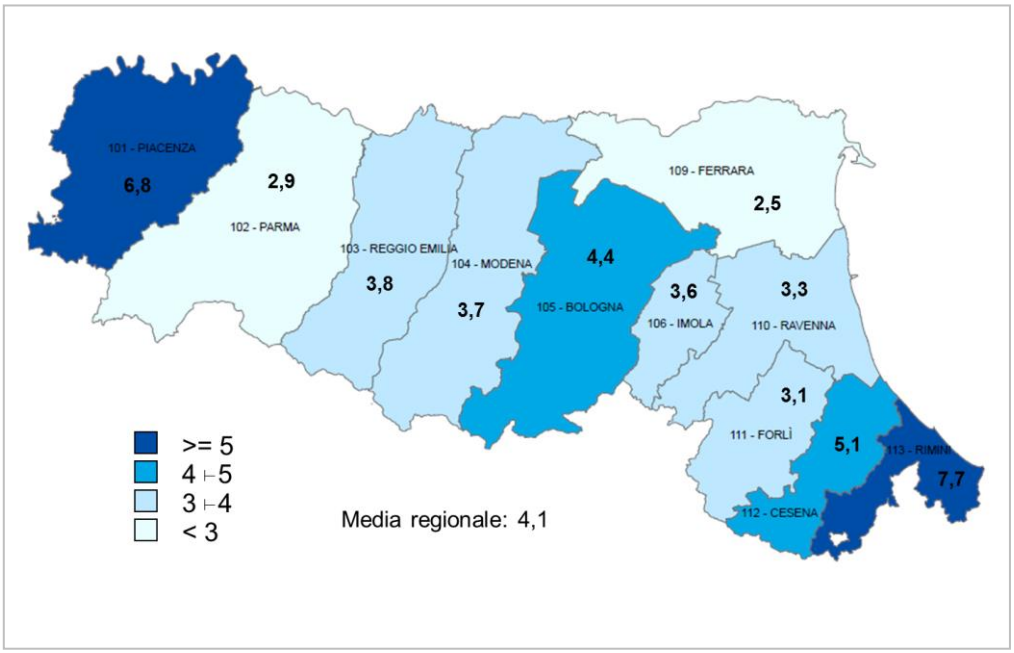
16,6% a 33,1%). In quest'ultima categoria, sono aumentate considerevolmente soprattutto le infezioni da Listeria (da 4,0% a 10,5%) e quelle attribuite ad altri agenti eziologici (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, etc.), anche se tale osservazione risente dell'estensione della sorveglianza verso forme cliniche precedentemente non monitorate. Contemporaneamente si assiste a una riduzione delle forme da meningococco (da 21,9% a 8,4%) e da emofilo (da 4,0% a 3,1%). Da sottolineare, infine, la riduzione nel secondo periodo, delle forme non identificate, che sono passate dal 19,6% al 9,8%, dato che riflette il miglioramento delle capacità diagnostiche di laboratorio.

Grafico 1 - Distribuzione percentuale dei casi notificati per agente eziologico. Emilia-Romagna, 2000-2012



L'analisi della distribuzione geografica dei casi sul territorio regionale mostra una maggiore incidenza di casi di MIB nelle parti estreme della regione: in particolare le aziende di Piacenza e di Rimini registrano i tassi di incidenza più elevati. Anche nelle Aziende di Cesena e Bologna i tassi osservati sono più alti rispetto alla media regionale (4,1 casi per 100.000).

Figura 1 - Casi di MIB per 100.000 abitanti per Ausl di notifica. Emilia-Romagna, 2007-2012

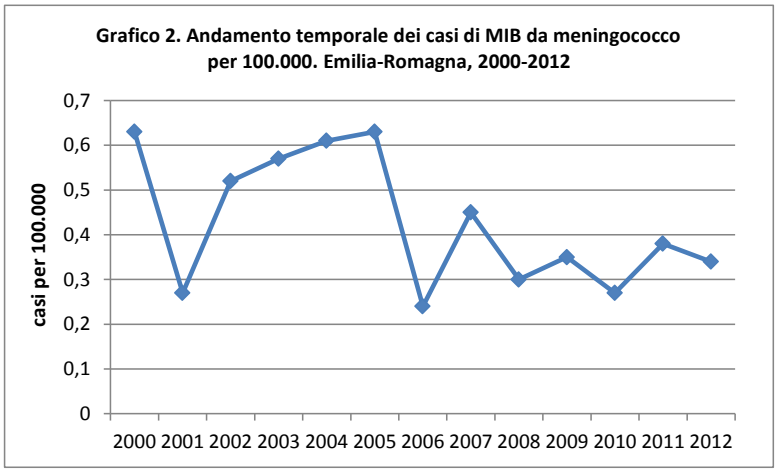


Malattie invasive da Meningococco

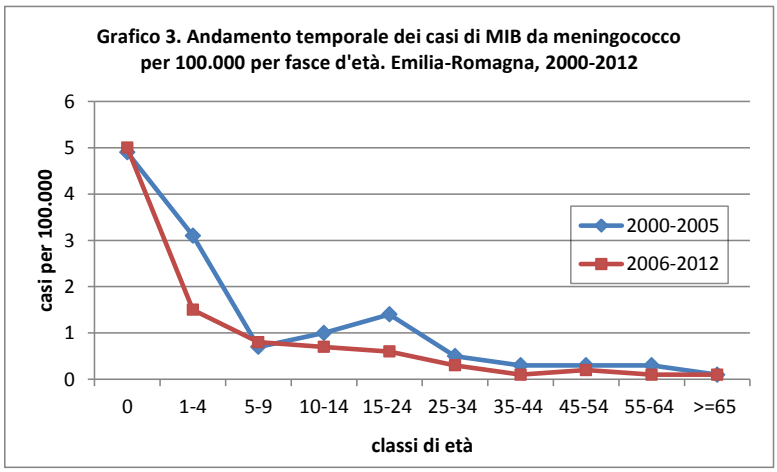
La sorveglianza relativa alle MIB da meningococco ha sempre riguardato sia le meningiti che tutte le altre forme invasive, e pertanto non risente dei cambiamenti relativi alle novità del sistema di sorveglianza. È possibile, quindi, apprezzare i cambiamenti avvenuti dopo l'introduzione, nel 2006, della vaccinazione anti-meningococco C nel calendario vaccinale dell'Emilia-Romagna, offerta in modo attivo e gratuito ai bambini di 12-15 mesi e ai ragazzi di 15-16 anni. Le coperture vaccinali raggiunte sono elevate: nel 2012 la copertura a 24 mesi è del 92,2%, mentre tra gli adolescenti si attesta sull' 80,4%.

Andamento temporale e distribuzione per età

I casi di malattia invasiva batterica dovuti a meningococco sono in media 18 ogni anno, con un minimo di 10 casi nel 2006 e un massimo di 26 nel 2005 (Tabella 1). Nel grafico 2 sono riportati i tassi di incidenza annuali per MIB da meningococco: si osserva una riduzione dei tassi di incidenza complessivi che passano da 0,5 casi ogni 100.000 abitanti nel periodo pre-vaccinazione (2000-2005) a 0,3 casi ogni 100.000 abitanti nel periodo post-vaccinazione (2006-2012).



La distribuzione dei casi di meningococco per fasce d'età e l'analisi dei relativi tassi di incidenza mettono in evidenza due picchi, rispettivamente in corrispondenza dei primi anni di vita e dell'adolescenza (Grafico 3), come ampiamente riportato in letteratura.



Nel tempo, la distribuzione dei casi per classi di età rimane la stessa, sebbene si osservi una riduzione dei tassi di incidenza principalmente in due fasce d'età: in particolare nei bambini tra 1 e 4 anni l'incidenza passa da 3,1 casi ogni 100.000 abitanti nel periodo pre-vaccinazione a 1,5 casi nel periodo post-vaccinazione e nella fascia 15-24 anni passa da 1,4 casi a 0,6 casi ogni 100.000 abitanti. Il picco osservato nel primo di anno di vita rimane, invece, sostanzialmente invariato, con circa 5 casi ogni 100.000 abitanti.

Sierotipi e impatto della vaccinazione

Dal 2000 i casi di malattia da meningococco tipizzati sono stati circa il 78% del totale con un andamento altalenante negli anni; i sierotipi maggiormente diffusi risultano essere quelli di tipo B e C, anche se negli ultimi anni sono stati rilevati anche casi di tipo Y e W135. Nella tabella 2 sono presentati i casi di meningococco per anno e per sierotipo.

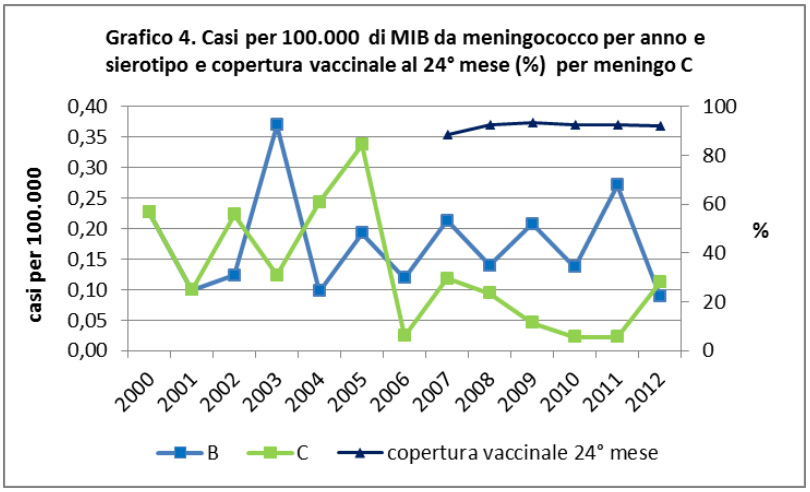
Tabella 2 - Distribuzione dei casi di MIB da meningococco per sierotipo. Emilia-Romagna, 2000-2012.

Anno	B	C	C/W135	W135	Y	A	non tipizzati	Totale
2000	9	9	0	0	0	0	7	**25**
2001	4	4	0	0	0	0	3	**11**
2002	5	9	0	0	0	0	7	**21**
2003	15	5	1	0	0	0	2	**23**
2004	4	10	0	0	1	0	10	**25**
2005	8	14	0	0	0	1	3	**26**
2006	5	1	0	0	0	0	4	**10**
2007	9	5	1	1	0	1	2	**19**
2008	6	4	2	0	0	0	1	**13**
2009	9	2	0	0	0	0	4	**15**
2010	6	1	0	0	2	0	3	**12**
2011	12	1	0	1	1	0	2	**17**
2012	4	5	0	0	2	0	4	**15**
Totale	**96**	**70**	**4**	**2**	**6**	**2**	**52**	**232**

Limitando l'osservazione ai soli casi tipizzati, si nota un graduale aumento, fino al 2005 (con l'eccezione del 2003), della proporzione delle forme attribuite al sierogruppo C rispetto al sierogruppo B, con una prevalenza evidente del tipo C nel biennio 2004-05. Dal 2006 si assiste, in seguito all'introduzione della vaccinazione contro il meningococco C, ad un calo complessivo del numero di casi, relativo ovviamente soprattutto al meningococco C, e quindi a un'inversione del rapporto tra i sierotipi B e C. Nell'ultimo anno, invece, sebbene i numeri siano piccoli, i casi da C hanno superato quelli attribuiti al sierogruppo B.

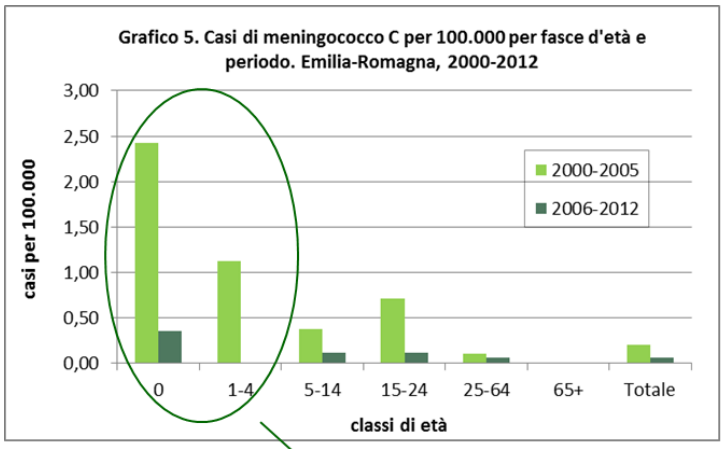
Nel grafico 4 sono riportate le distribuzioni per anno dei casi di meningococco di tipo B e C e la relativa copertura vaccinale, che spiega il corrispondente calo dei casi da C nell'ultimo quinquennio[2].

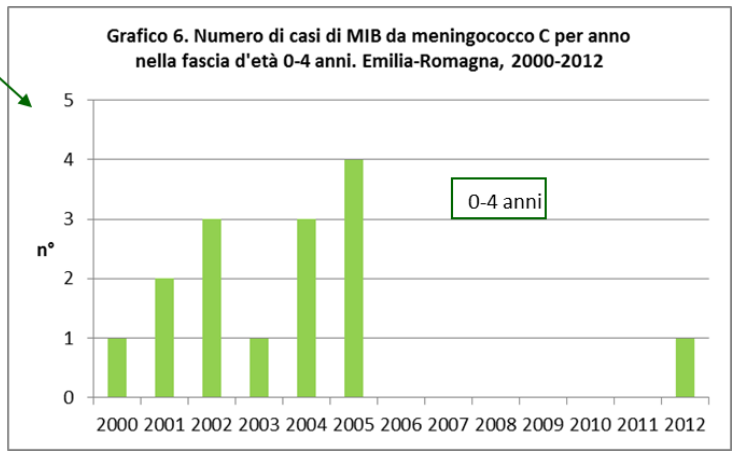
[2] La vaccinazione è stata avviata nel 2006, anche se solo a partire dall'anno 2007 è stato possibile rilevare i primi dati di copertura relativi alla coorte di nascita 2005.



Il calo delle forme di meningococco C è evidente in tutte le fasce d'età; ciò è indice dell'efficacia della vaccinazione non solo tra le coorti target dell'offerta vaccinale (secondo anno di vita e adolescenza), ma anche nelle altre classi di età. Questa riduzione è illustrata nel grafico 5, in cui sono riportati i tassi di incidenza per 100.000 abitanti per classi di età, calcolati prima e dopo l'introduzione della vaccinazione: si passa in termini assoluti da una media annuale di 8,5 casi di meningococco C (range: 4-14) nel periodo pre-vaccinazione (2000-2005) ad una media annuale di 2,7 casi (range: 1-5) nel periodo post-vaccinazione (2006-2012).

Tra i bambini sotto i 5 anni di età si è passati da 14 casi complessivi nel periodo pre-vaccinale ad un unico caso, registrato nel 2012, nel periodo post-vaccinale, riguardante un bambino di 5 mesi, non vaccinato. (Grafico 6).





I risultati sono confortanti, anche se è opportuno segnalare che, nella fascia d'età 0-4 anni, sono presenti 6 casi non tipizzati notificati tra il 2006 e il 2012, tutti guariti senza riportare esiti.

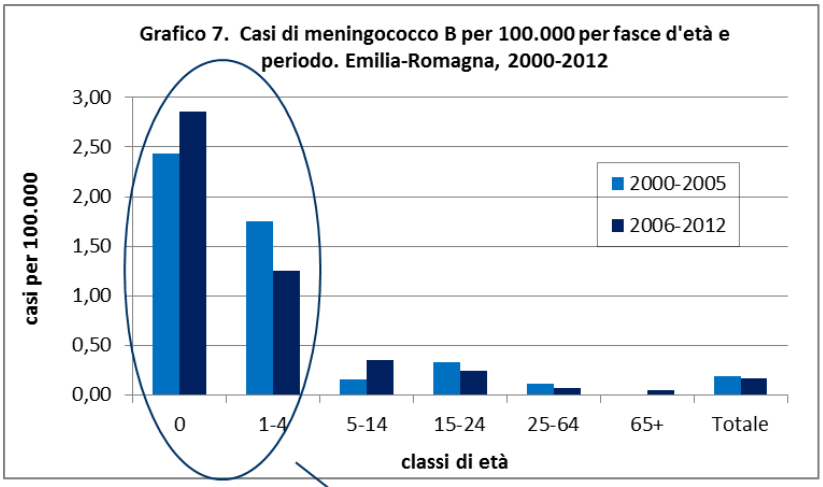
Tutti i casi in cui è stato individuato il sierotipo C non risultavano essere vaccinati, ad eccezione di un ragazzo di 17 anni, affetto da un'immunodeficienza acquisita e vaccinato nel 2006, colpito da sepsi da meningococco C nel 2007; questo caso può essere quindi classificato come fallimento vaccinale.

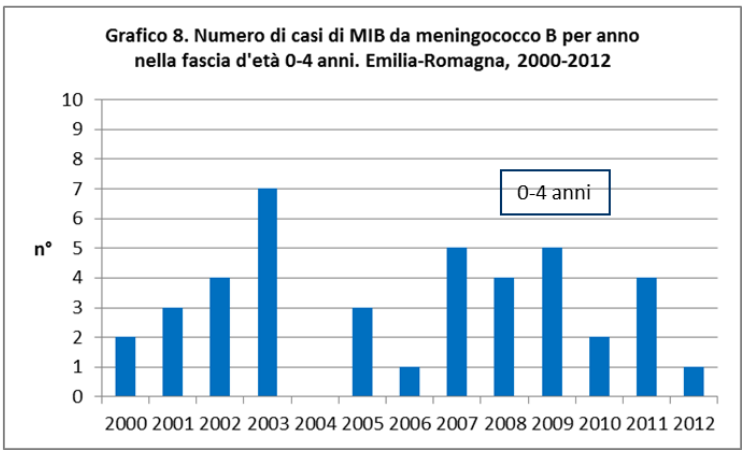
L'andamento temporale dei casi da meningococco di tipo B e di altri sierotipi (Tabella 2), piuttosto variabile, sembra confermare l'assenza di un effetto *replacement*, ovvero il fenomeno in base al quale sierotipi non contenuti nel vaccino possono acquisire una maggiore aggressività, rimpiazzando quelli inclusi.

L'analisi temporale dei casi da meningococco di tipo B per classi di età evidenzia un leggero incremento dei tassi di incidenza sotto l'anno di vita e tra i 5 e i 14 anni, al quale si contrappone un modesto calo nelle altre fasce d'età, che complessivamente rendono stabile il trend generale (Grafico 7).

Si osservano in media, in tutto il periodo considerato 7,4 casi di meningococco B ogni anno (range: 4-15).

L'incidenza è massima nei primi anni di vita ed è pari nella fascia d'età 0-4 anni a 1,7 casi ogni 100.000 abitanti. Sotto i 5 anni si rilevano in media 3,2 casi di malattie invasive batteriche da meningococco B ogni anno (range: 0-7) (Grafico 8).



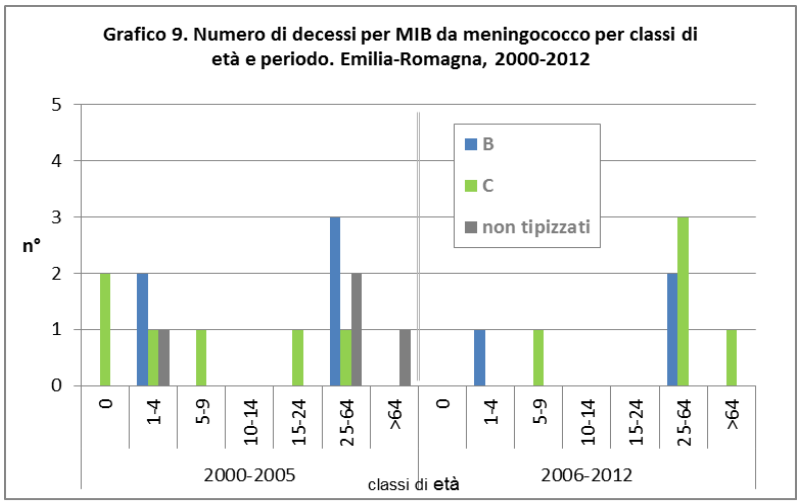


Letalità

I tassi di letalità mostrano, nel periodo 2000-2012, una maggiore aggressività del microrganismo tra i bambini e i giovani adulti e una maggiore letalità del microrganismo C (15,7%) rispetto al B (8,3%).

L'andamento della mortalità appare in diminuzione: dal 2000 al 2005 erano stati registrati complessivamente 15 decessi: 6 dovuti al sierotipo C, 5 imputabili al B e 4 non tipizzati. Nel periodo successivo all'introduzione del vaccino sono stati notificati in tutto 8 decessi (di cui 4 nel corso del 2012) di cui 5 da meningococco C, tutti in soggetti non vaccinati, e 3 da B.

Sotto i 5 anni di età nel periodo pre-vaccinale si registravano 6 decessi (3 C, 2B, 1 non tipizzato) mentre nel periodo post-vaccinale si è osservato un solo decesso in una bambina di 2 anni, da meningococco B.

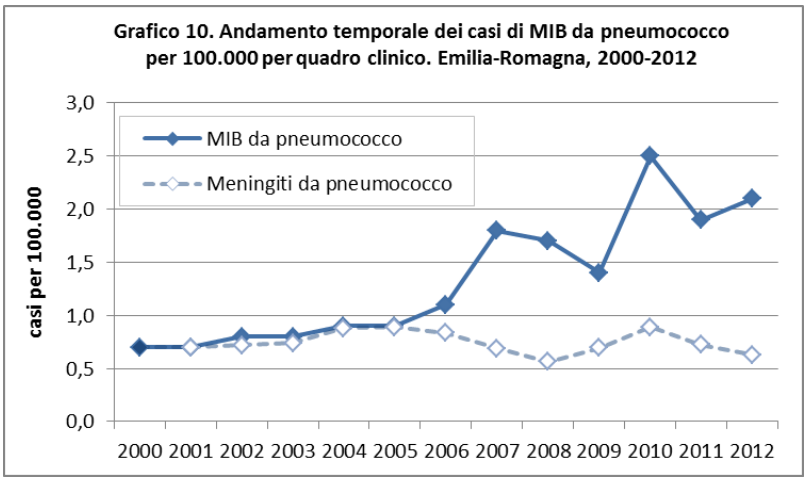


Malattie invasive da Pneumococco

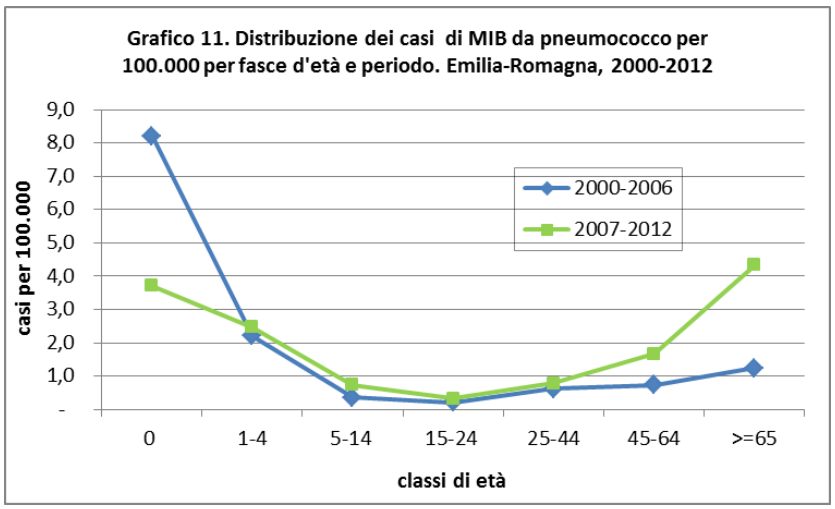
Andamento temporale e distribuzione per età

Le segnalazioni relative alle MIB da pneumococco mostrano negli anni un trend crescente, attribuibile principalmente ai cambiamenti, a partire dalla fine del 2006, dei criteri di definizione di caso con l'estensione della sorveglianza a tutte le forme invasive causate da questo batterio e non più solo alle meningiti.

Si passa da un tasso di incidenza medio registrato nel periodo 2000-2006 di 0,9 casi ogni 100.000 abitanti ad un tasso di 1,9 per 100.000 abitanti negli anni 2007-2012. Se si analizza, invece, solo la serie relativa alle meningiti da pneumococco, da sempre oggetto di rilevazione, si osserva un andamento costante nel tempo, con un tasso di incidenza medio nel periodo di 0,7 casi ogni 100.000 abitanti (Grafico 10).



L'incremento di tutti i casi di MIB da pneumococco dopo il cambiamento del Sistema di Sorveglianza non è omogeneo, ma legato al quadro clinico con cui il batterio si manifesta in relazione all'età. La distribuzione dei tassi di incidenza per fasce d'età mette in evidenza un incremento soprattutto nelle classi d'età più avanzate, attribuibile di fatto alle sepsi, precedentemente non rilevate, che sono più frequenti nell'anziano. Nella fascia d'età 0-4 anni, nonostante l'estensione della sorveglianza verso forme cliniche diverse da meningite, si assiste ad una riduzione dei tassi di incidenza (da 3,4 casi ogni 100.000 abitanti a 2,7 casi ogni 100.000 abitanti), con una riduzione più evidente nel primo anno di vita, in quanto l'effetto delle modifiche del sistema di sorveglianza non è visibile grazie all'effetto della vaccinazione (Grafico 11).



La curva dei tassi di incidenza per fasce d'età mostra che mentre nel primo periodo era individuabile un unico picco in corrispondenza del primi anni di vita, dopo il cambiamento del Sistema di Sorveglianza la curva assume un andamento parabolico con un ulteriore picco tra gli anziani (4,3 casi ogni 100.000 abitanti sopra i 65 anni).

Sierotipi e impatto della vaccinazione

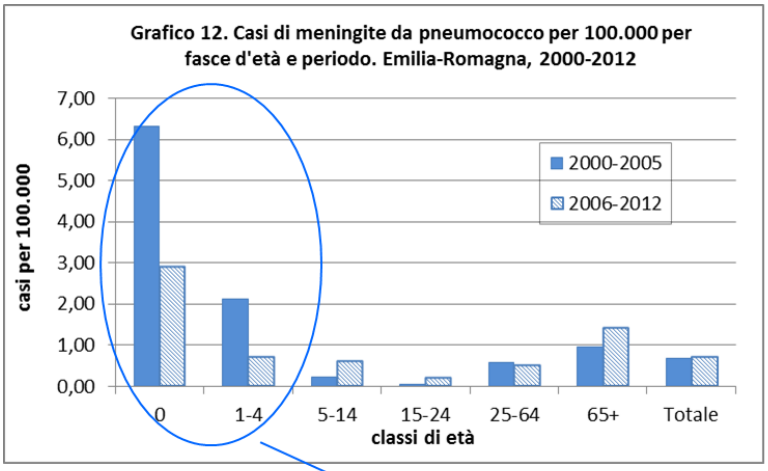
La vaccinazione antipneumococcica è stata inserita nel 2006 nel calendario vaccinale dell'Emilia-Romagna ed è proposta in modo attivo e gratuito ai bambini nel primo anno di vita. Il vaccino adottato, fino a luglio 2010, conteneva solo 7 sierotipi di pneumococco (4 - 6B - 9V - 14 - 18C - 19F - 23F); da agosto 2010 il vaccino 7-valente è stato sostituito dal 13-valente, che contiene 6 ulteriori ceppi (1 - 3 - 5 - 7F - 6A - 19A). L'adesione alla vaccinazione è stata molto alta sin dal primo anno, per il 2012 la copertura a 12 mesi con 2 dosi di vaccino è pari al 95,5% mentre a 24 mesi con 3 dosi di vaccino è del 94,4%.

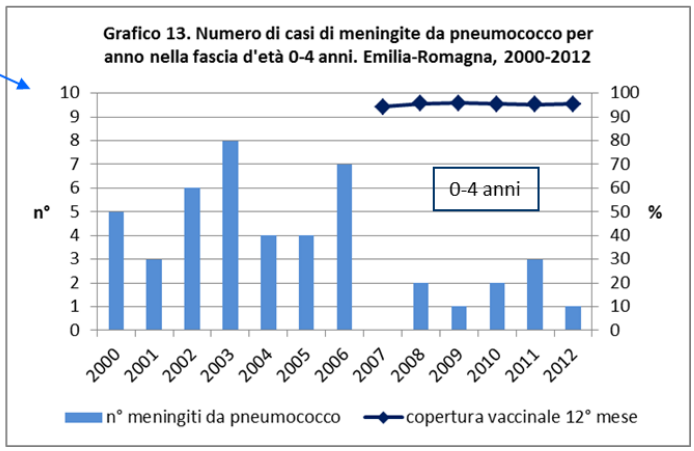
Per valutare l'impatto della vaccinazione sulla malattia è stato analizzato l'andamento delle forme di **meningite** da pneumococco notificate tra il 2000 e il 2012. Per rendere confrontabili i due periodi pre-vaccinazione (2000-2005) e post-vaccinazione (2006-2012), la serie storica delle MIB da pneumococco è stata, infatti, depurata da tutte le forme diverse da meningite, la cui notifica non era obbligatoria prima del 2007.

Si nota tra i due periodi una stabilità nel numero complessivo di casi, anche se tale andamento non risulta essere omogeneo all'interno delle classi di età: si evidenzia un calo nel numero di meningiti segnalate sotto i 5 anni di età, cioè proprio nella fascia d'età oggetto di vaccinazione.

Nel primo anno di vita il tasso di incidenza scende, infatti, da 6,3 casi per 100.000 abitanti a 2,9 casi ogni 100.000 abitanti, mentre nella fascia d'età che va da 1 a 4 anni passa da 2,1 a 0,7 casi ogni 100.000 abitanti (Grafico 12). In termini assoluti si passa, nella classe d'età 0-4 anni, da una media di 5 casi a 2 casi l'anno (Grafico 13).

Si assiste, invece, ad un lieve incremento dei tassi di incidenza nei bambini al di sopra dei 5 anni di età, tra i giovani fino a 24 anni e tra gli anziani. Un leggero calo è individuabile nella fascia centrale 25-64 anni.





Quadro nazionale sulle tipizzazioni

Le valutazioni sulle eventuali variazioni dei sierotipi di pneumococco circolanti in seguito all'introduzione del vaccino sono state effettuate sui dati riguardanti le tipizzazioni compiute dall'ISS, relative ai casi osservati su tutto il territorio nazionale[3].

I dati evidenziano che negli anni 1997-2005, nella fascia d'età 0-4 anni, i sierotipi isolati più frequentemente erano quelli contenuti nel vaccino 7-valente (63,9%); negli anni successivi 2006-2007, tale quota iniziava a mostrare un calo raggiungendo il 42,0%; si rileva, dunque, la diminuzione dei sierotipi contenuti nel vaccino 7-valente e l'aumento relativo di quelli contenuti solo nel 13-valente (28,4%).

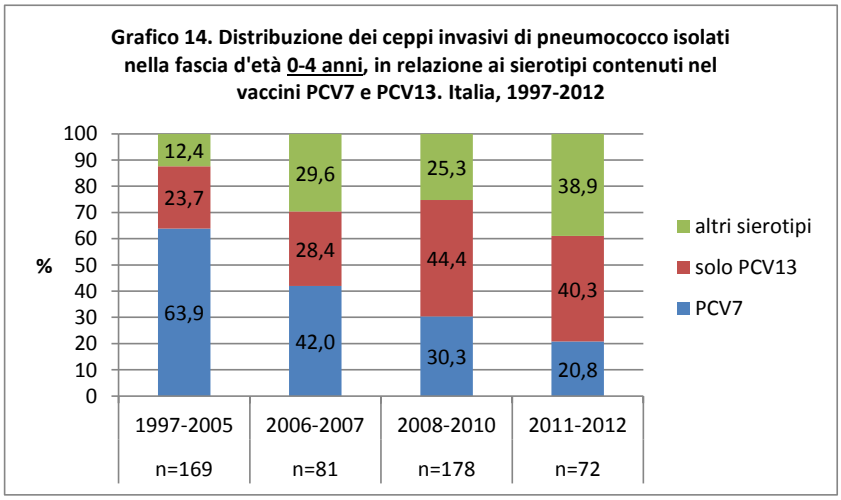
Si ricorda che nel biennio 2006-2007 solo nove regioni, tra cui l'Emilia-Romagna, avevano inserito nel calendario vaccinale dell'infanzia la vaccinazione antipneumococcica, mentre dal 2008 la vaccinazione è stata introdotta nei calendari di quasi tutte le regioni.

Negli anni più recenti, in particolare nel triennio 2008-2010, i dati nazionali evidenziano un ulteriore calo, nella fascia d'età 0-4 anni, dei sierotipi contenuti nel 7-valente (30,3%) e un contestuale aumento dei ceppi presenti solo nel 13-valente (44,4%). Questo andamento è confermato anche dai dati relativi all'ultimo biennio 2011-2012, successivi all'introduzione del vaccino 13-valente, in cui si assiste ad un ulteriore calo dei ceppi

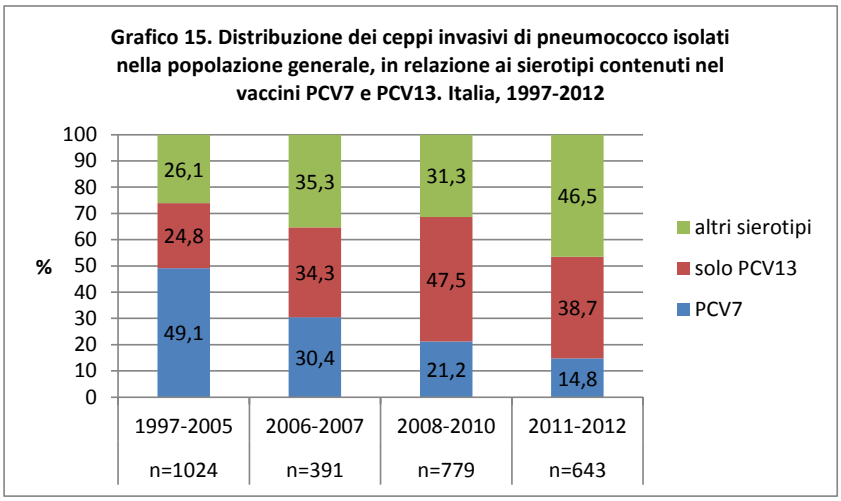
[3] I dati elaborati sono tratti dai 'Report del sistema di sorveglianza delle meningiti batteriche 1994-2006' e 'Report delle malattie batteriche Invasive in Italia' a cura dell'ISS, disponibili su http://www.simi.iss.it/dati.htm

presenti nel 7-valente (20,8%) a cui si associa una lieve diminuzione anche dei sierotipi contenuti solo nel 13-valente (40,3%) e un parallelo relativo aumento dei ceppi non contenuti nei vaccini.

La stima dei casi prevenibili dal vaccino 13-valente, attualmente utilizzato, nella fascia d'età **0-4 anni** a **livello nazionale** si attesta, dunque, nell'ultimo biennio attorno al **61,1%** (Grafico 14).



Lo stesso andamento, anche se con un effetto replacement meno rapido, si osserva sulle tipizzazioni relative alla **popolazione complessiva**: dai dati dell'ultimo biennio si stima che il vaccino potrebbe prevenire, a livello nazionale, il **53,3%** dei casi di MIB da pneumococco (Grafico 15).



Quadro regionale sulle tipizzazioni

I dati regionali non permettono di fare valutazioni sul lungo periodo: non si dispone infatti di una serie storica abbastanza lunga per tracciare l'andamento temporale dei sierotipi circolanti, ma si riesce a fornire un quadro dei ceppi isolati negli anni successivi all'introduzione della vaccinazione.

La sierotipizzazione dei casi di MIB da pneumococco in Emilia-Romagna è notevolmente migliorata negli ultimi anni, grazie alla realizzazione nel 2009 del laboratorio di riferimento regionale (Centro di Riferimento Regionale per le Emergenze Microbiologiche -CRREM- dell'Unità Operativa di Microbiologia dell'Azienda

Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola Malpighi) a cui giungono campioni biologici inviati dai laboratori presenti su tutto il territorio regionale.

Il numero di tipizzazioni effettuate dal CRREM è in costante aumento e supera talvolta anche il numero di segnalazioni di MIB da pneumococco notificate ai Servizi di Sanità Pubblica, sebbene la corrispondenza tra dati di laboratorio e dati di sorveglianza stia migliorando negli anni e sia quasi del tutto sovrapponibile per le fasce d'età giovani.

Nei grafici successivi sono presentate le distribuzioni di tutti i ceppi isolati dal 2009 al 2012 nella fascia d'età 0-4 anni e nella popolazione generale.

Per rendere le osservazioni più consistenti, i dati presi in considerazione riguardano tutte le tipizzazioni effettuate dal laboratorio di riferimento regionale, sia quelle effettuate sui casi segnalati al Servizio di Sanità Pubblica, sia quelle eseguite su casi per i quali non è stata fatta la segnalazione.

Nei bambini sotto i 5 anni, nel periodo 2009-2012, si evidenzia una bassa circolazione dei ceppi contenuti nel 7-valente pari all'11,1% e una più alta quota di ceppi contenuti, invece, solo nel 13-valente (61,1%). È possibile, dunque, stimare in **Emilia-Romagna** nella fascia d'età **0-4 anni** una proporzione complessiva di casi di MIB da pneumococco prevenibili con l'attuale vaccino pari al **72,2%** (Grafico 16), quota più alta quindi rispetto a quella riscontrata a livello nazionale.

I pazienti in cui sono stati isolati sierotipi contenuti nel vaccino risultavano tutti non vaccinati ad eccezione di un bambino di un anno che aveva correttamente effettuato l'intero ciclo vaccinale (3 dosi di 7-valente) e in cui è stato isolato il sierotipo 19F. Si è trattato di un fallimento vaccinale, avvenuto nel 2010, in un caso che ha comunque sviluppato una forma di malattia clinicamente lieve, che si è risolta senza esiti.

Vi sono stati nel corso degli anni dal 2008 al 2012 altri 5 casi di MIB da pneumococco in bambini vaccinati (3 dei quali con ciclo vaccinale completo, altri 2 vaccinati con due sole dosi), dei quali non è stato possibile eseguire la sierotipizzazione, che a 15 giorni dalla segnalazione risultavano tutti guariti e dimessi dalle strutture ospedaliere.

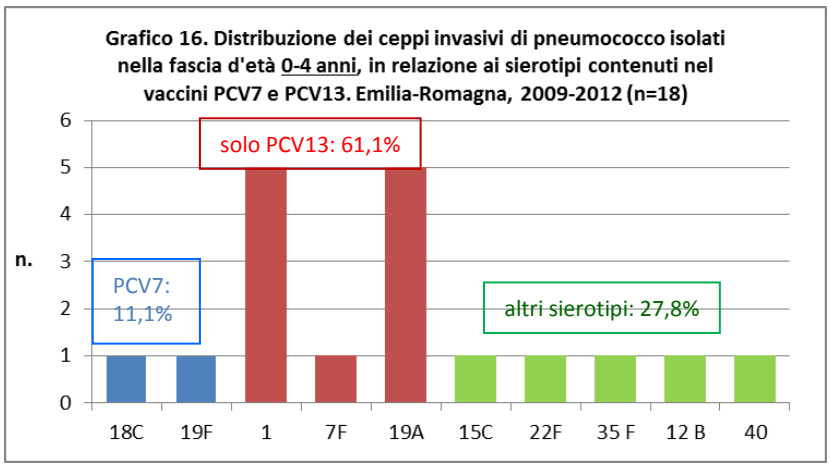


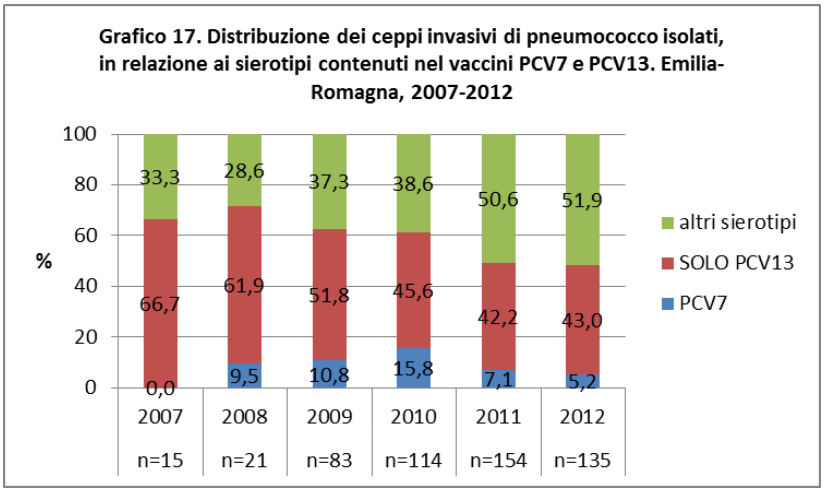
Grafico 16. Distribuzione dei ceppi invasivi di pneumococco isolati nella fascia d'età 0-4 anni, in relazione ai sierotipi contenuti nel vaccini PCV7 e PCV13. Emilia-Romagna, 2009-2012 (n=18)

Nella popolazione generale è stato tracciato un quadro annuale relativo alle tipizzazioni effettuate. I dati disponibili mettono in evidenza che le quote di sierotipi isolati contenuti nei vaccini 7-valente e 13-valente sono

diminuite nel tempo, mentre è la aumentata la quota restante, riconducibile a sierotipi non contenuti nei due vaccini (Grafico 17).

Nell'ultimo biennio 2011-2012, successivo all'introduzione del vaccino 13-valente, i casi di malattia invasiva da pneumococco prevenibili da vaccino 13-valente nella popolazione generale rappresentano il **48,8%** dei casi totali, di cui solo il 5,2% relativo a sierotipi contenuti nel vaccino 7-valente.

I sierotipi maggiormente diffusi sono il 3, il 19A, l'1 e il 7F contenuti nel vaccino 13-valente e il 22F e l'8 che invece non sono presenti nel vaccino.



Fattori di rischio

Come ampiamente riportato in letteratura, la presenza di determinate patologie croniche aumenta il rischio di sviluppare malattie invasive da pneumococco con relative complicanze. Proprio per questa ragione tali persone, di qualunque età, dovrebbero essere vaccinate contro lo pneumococco.

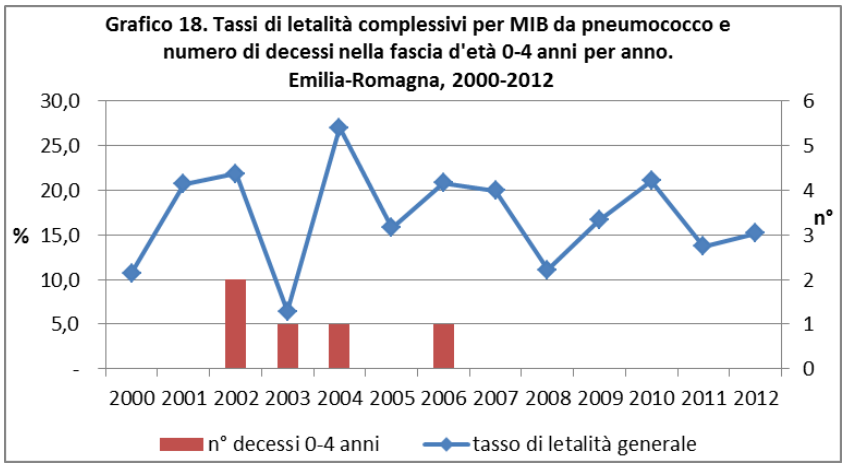
Il 60,3% dei casi di MIB da pneumococco notificati dal 2007 al 2012 in Emilia-Romagna, presenta almeno una patologia cronica di base che costituisce un fattore di rischio. Le patologie predisponenti più frequenti sono le cardiopatie (15,6%), le neoplasie (11,3%), il diabete mellito (9,9%) e l'epatopatia (8,5%). Tra i bambini e i giovani sotto i 24 anni i fattori di rischio sono meno frequenti e interessano il 14,5% dei casi: le condizioni di rischio maggiormente riscontrate tra i giovani sono la presenza di fistole liquorali e le patologie neoplastiche.

Letalità

La letalità complessiva per MIB da pneumococco nel periodo 2000-2012 risulta essere del 17,0%. I tassi di letalità mostrano una maggiore aggressività del microrganismo nei primissimi anni di vita e tra gli adulti e gli anziani. L'andamento temporale della letalità, abbastanza altalenante (Grafico 18), risente negli ultimi anni dell'estensione del sistema di sorveglianza verso età e forme cliniche precedentemente non rilevate, che nell'anziano possono essere più frequentemente letali.

Negli anni precedenti alla vaccinazione, tra i bambini, in particolare nella fascia d'età 0-4 anni, veniva rilevato in media quasi un decesso l'anno. Dal 2006 in poi, nella stessa fascia d'età, è stato registrato un solo

decesso nel 2006. (Grafico 15). Il calo d'incidenza di malattia nella classe di età 0-4 anni e l'assenza di decessi negli ultimi sei anni nella stessa classe d'età, rappresentano un chiaro effetto della vaccinazione.

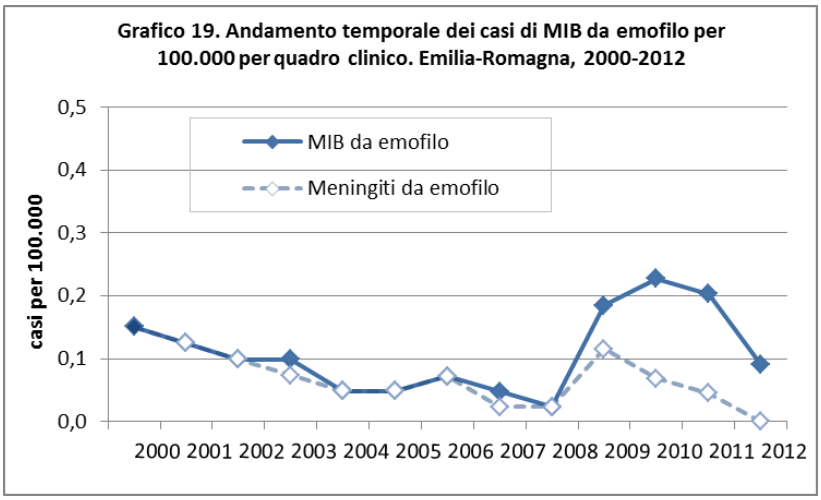


Malattie invasive da Emofilo

Andamento temporale e distribuzione per età

Le malattie invasive da emofilo mostrano nel tempo un calo evidente in corrispondenza dell'aumento delle coperture vaccinali; la vaccinazione contro l'emofilo *b* è stata introdotta nel calendario vaccinale regionale nel 1996, con livelli di copertura al 24° mese superiori al 90% da ormai diversi anni (95,4% nel 2012).

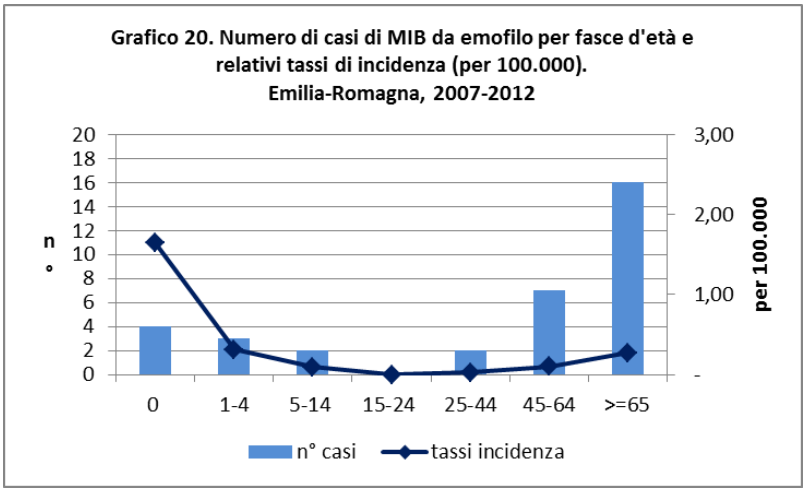
Si è passati da 12 casi nel 1996 a 1 caso nel 2008. Dal 2009, invece, si è assistito ad un nuovo incremento. Tale aumento è in parte attribuibile all'estensione del sistema di sorveglianza verso altre forme di malattie invasive diverse da meningite, in precedenza senza obbligo di rilevazione: si contano, infatti, dal 2009 a 2012, 31 casi di malattia da emofilo di cui solo 10 con quadro clinico di meningite, 18 con sepsi e 2 con quadro clinico non specificato. Nel grafico 19 è mostrata la serie storica dei casi di malattia invasiva da emofilo, distinti per quadro clinico, a partire dal 2000, che evidenzia negli ultimi anni l'aumento di casi di emofilo con forme diverse da meningite.



Al cambiamento nel sistema di sorveglianza si associa anche la diffusione di ceppi non prevenibili mediante vaccinazione, ossia forme di emofilo capsulate diverse dal b e ceppi non capsulati che contribuiscono a spiegare l'incremento dei casi registrati.

Il vaccino agisce esclusivamente contro l'emofilo di tipo *b*, il quale risultava essere, prima dell'introduzione della vaccinazione, il più frequente sierotipo circolante e causa del maggior numero di meningiti tra i bambini sotto l'anno di vita. Esistono comunque altri sierotipi capsulati, oltre a forme non capsulate, in grado di sviluppare malattie invasive batteriche, il cui aumento è riportato a livello europeo.

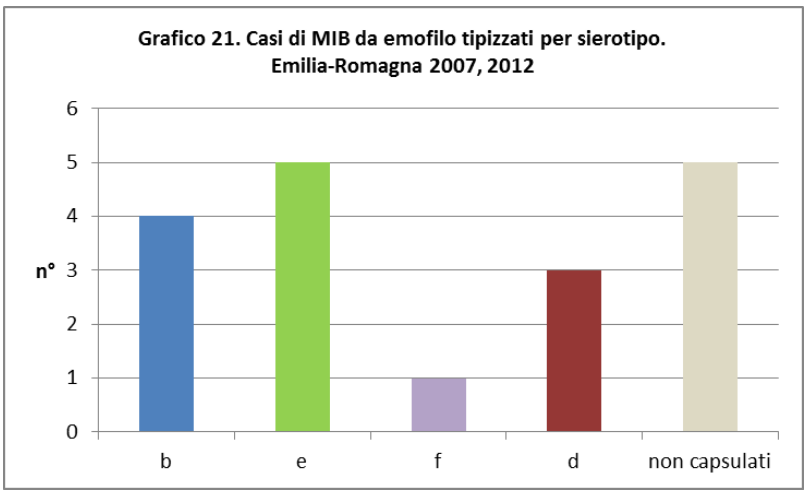
La vaccinazione contro l'emofilo di tipo *b* ha permesso di ridurre moltissimo i casi di malattia invasiva nei bambini al di sotto dei 5 anni, sebbene l'incidenza di MIB da tutti i tipi di emofilo continui ad essere massima nel corso del primo anno di vita. In termini assoluti, invece, i casi attualmente notificati interessano prevalentemente gli anziani. Nel grafico successivo sono riportati i casi per fasce d'età e i relativi tassi di incidenza nel periodo 2007-2012, dopo la ridefinizione del sistema di sorveglianza.



Sierotipi e impatto della vaccinazione

La tipizzazione sui casi di emofilo occorsi nella nostra regione è ancora parziale ed è disponibile a partire dal 2007; per i casi notificati tra il 2007 e il 2012 è pari circa al 53%. Si evidenzia la diffusione anche in Emilia-Romagna di altri sierotipi diversi da *b*. Dal 2007 al 2012 sono state individuate oltre a 4 forme di emofilo di tipo *b,* 5 forme capsulate di tipo *e*, 3 forme capsulate di tipo *d,* 1 forma capsulata di tipo *f* e 5 forme non capsulate.

Tutti i casi in cui è stato isolato il sierotipo b (due bambini di 1 e 3 anni e due donne di 51 e 79 anni) risultavano non vaccinati.



Letalità

La letalità complessiva nel periodo 2000-2012 per emofilo è pari al 10,0%. Dal 2000 al 2012 in Emilia-Romagna sono stati registrati 6 decessi, uno dei quali nel 2003 in un bambino immigrato al di sotto dei 5 anni, non vaccinato, gli altri in pazienti con più di 65 anni (2 dei quali da sierotipo *d* , 3 non tipizzati).

Osservazioni conclusive

L'impatto della vaccinazione contro il meningococco C, dopo 7 anni di osservazione, appare molto positivo: è stato segnalato un solo caso di meningococco C nella fascia d'età 0-4 anni e si è assistito ad un calo significativo anche nelle altre fasce di età. Questo conferma che la strategia vaccinale con l'offerta alla doppia coorte (bambini a 13-15 mesi e adolescenti) e il rapido raggiungimento di elevate coperture vaccinali, si dimostrano efficaci nel prevenire le malattie invasive sia nei soggetti vaccinati che in quelli non vaccinati. Si instaura cioè una forte immunità di gregge (herd immunity) e si conferma l'efficacia del vaccino anche verso lo stato di portatore.

Non si è verificato, contestualmente, un aumento di casi da meningococco B e non si è quindi riscontrato il fenomeno di *replacement*. Sono stati rilevati, invece, negli ultimi anni alcuni casi di tipo Y.

Tali dati sono ampiamente in linea con quelli europei: il report epidemiologico annuale dell'ECDC afferma che i casi confermati di malattia invasiva da meningococco continuano a calare nei Paesi dell' EU/EEA; prosegue infatti il declino che ha preso avvio intorno al 2000 con l'introduzione della vaccinazione contro il meningococco C nei programmi vaccinali di diversi paesi dell'EU.

Per quanto riguarda lo pneumococco, dopo l'introduzione del vaccino 7-valente (sostituito dal 13-valente nell'agosto 2010), vi è stato un calo del 61% circa dei casi di meningite nella fascia di età 0-4 anni. cioè nei soggetti vaccinati, con una conseguente riduzione anche della mortalità nella stessa fascia d'età; nelle altre classi d'età i tassi di incidenza si sono mantenuti stabili e non hanno risentito della vaccinazione. Pertanto, nel caso dello pneumococco, non si osserva il fenomeno di herd immunity evidente invece per il meningococco C. Occorre tuttavia ricordare ancora una volta che, nel caso dello pneumococco, la modifica del sistema di sorveglianza con l'estensione a tutte le forme invasive e la maggiore sensibilità acquisita dal sistema stesso con il passare degli anni, va in parte a mascherare il risultato dell'intervento vaccinale.

I dati relativi alla sierotipizzazione evidenziano, allo stato attuale, la circolazione prevalente di ceppi contenuti nel vaccino 13-valente. Pertanto, la quota di casi di MIB da pneumococco prevenibili nella fascia 0-4 anni risulta pari al 72,2% contro l' 11,1% dei casi prevenibili con il vaccino 7-valente. Nella popolazione complessiva nell'ultimo anno la quota di casi prevenibili con il 13-valente è pari al 48,2% contro il 5,2% dei casi prevenibili con il 7-valente

Le valutazioni sull'andamento temporale dei sierotipi, basate su dati nazionali relativi ad un periodo di osservazione più lungo, mettono in evidenza nel lungo periodo un calo graduale dei sierotipi presente nel 7-valente ed un contestuale aumento dei sierotipi contenuti solo nel 13-valente e di ceppi non vaccinali. E' evidente quindi a livello nazionale l'effetto rimpiazzo da parte dei sierotipi non presenti nel vaccino 7-valente, che inizia ad intravedersi anche nella nostra regione.

Per quel che riguarda la malattia da emofilo si nota che, dopo un trend in calo per diversi anni si assiste negli ultimi anni ad un aumento dei casi di meningite e di sepsi. I dati di sierotipizzazione, seppure parziali, mostrano la presenza, oltre che di forme capsulate di tipo b, di forme non capsulate e di capsulati di tipo e ed f. Anche a livello europeo viene segnalato un aumento delle malattie invasive da sierotipi capsulati tipo e e f e

soprattutto da non capsulati, che prevalgono nella fascia di età >65 anni e sono causa del maggior numero di decessi.

In Emilia-Romagna non si registrano fallimenti vaccinali, poichè tutti i i casi da emofilo b non erano vaccinati.

È sempre più importante anche per l'emofilo la tipizzazione esaustiva dei casi segnalati, in modo tale da poter individuare eventuali forme invasive emergenti dovute ad altri ceppi diversi da b.

Schede riassuntive

Meningococco

MIB da MENINGOCOCCO

PERIODO		2000-2005	2006-2012
Casi totali	N(casi/anno)	131 (21,8)	101(14,4)
Incidenza annua	N per 100.000	0,54	0,33
Decessi totali	N(casi/anno)	15 (2,5)	8 (1,1)
Tasso di letalità	N per 100	11,4%	7,9%
Per classi di età:			
0-1	N(casi/anno)	10 (1,7)	14 (2,0)
1-4	N(casi/anno)	25 (4,2)	17 (2,4)
5-14	N(casi/anno)	16 (2,7)	18 (2,6)
15-24	N(casi/anno)	29 (4,8)	15 (2,1)
25-64	N(casi/anno)	46 (7,7)	29 (4,1)
65 +	N(casi/anno)	5 (0,8)	8 (1,1)
Per sierotipo:			
Casi Meningococco B	N(casi/anno)	45 (7,5)	51 (7,3)
Casi Meningococco C	N(casi/anno)	51 (8,5)	19 (2,7)
Casi altri sierotipi	N(casi/anno)	3 (0,5)	11 (1,6)
Casi non tipizzati	N(casi/anno)	32 (5,3)	20 (2,9)
Decessi:			
Decessi Meningococco B	N(casi/anno)	5 (0,8)	3 (0,4)
Decessi Meningococco C	N(casi/anno)	6 (1,0)	5 (0,7)
Decessi altri sierotipi	N(casi/anno)	0 (0,0)	0 (0,0)
Decessi non tipizzati	N(casi/anno)	4 (0,6)	0 (0,0)

IMPATTO DEL VACCINO ANTI-MENINGOCOCCO C (introdotto nel 2006)

MIB da MENINGOCOCCO

PERIODO		2000-2005	2006-2012
Casi	N(casi/anno)	51 (8,5)	19 (2,7)
Incidenza annua	N per 100.000	0,21	0,06
Per classi di età:			
0-1	N(casi/anno)	5 (0,8)	1 (0,1)
1-4	N(casi/anno)	9 (1,5)	0 (0,0)
5-14	N(casi/anno)	7 (1,2)	3 (0,4)
15-24	N(casi/anno)	15 (2,5)	3 (0,4)
25-64	N(casi/anno)	15 (2,5)	11 (1,6)
65 +	N(casi/anno)	0 (0,0)	1 (0,1)
Decessi:			
0-1	N	2	0
1-4	N	1	0
5-14	N	1	1
15-24	N	1	0
25-64	N	1	3
65 +	N	0	1
Fallimenti vaccinali:			
Fallimenti vaccinali	N	/	1

Pneumococco

RISULTATI DEL CAMBIAMENTO DI SORVEGLIANZA (ottobre 2006: estensione della sorveglianza ad altri quadri clinici oltre che alle sole meningiti)

MIB da PNEUMOCOCCO

PERIODO		2000-2006	2007-2012
Casi totali	N(casi/anno)	243 (34,7)	494 (82,3)
Incidenza annua	N per 100.000	0,9	1,9
Decessi totali	N(casi/anno)	44 (6,3)	81 (13,5)
Tasso di letalità	N per 100	18,1%	16,4%
Casi per classi di età:			
0-1	N(casi/anno)	20 (2,9)	9 (1,5)
1-4	N(casi/anno)	21 (3,0)	26 (4,3)
5-14	N(casi/anno)	8 (1,1)	20 (3,3)
15-24	N(casi/anno)	5 (0,7)	7 (1,2)
25-64	N(casi/anno)	110 (15,7)	177 (29,5)
65 +	N(casi/anno)	79 (11,3)	255 (42,5)
Decessi per classi di età:			
0-1	N	1	0
1-4	N	4	0
5-14	N	1	0
15-24	N	0	0
25-64	N	22	23
65 +	N	16	58
Casi per quadro clinico:			
Meningite	N(casi/anno)	188 (26,9)	164 (27,3)
Sepsi	N(casi/anno)	16 (2,3)	270 (45,0)
Meningite + Sepsi	N(casi/anno)	14 (2,0)	18 (3,0)
Altro quadro clinico/ non specificato	N(casi/anno)	25 (3,6)	42 (7,0)

IMPATTO DEL VACCINO ANTI-PNEUMOCOCCO (introdotto nel 2006) valutato sul quadro clinico di 'Meningite'

MENINGITI da PENUMOCOCCO

PERIODO		2000-2005	2006-2012
Casi totali di meningite	N(casi/anno)	167 (27,8)	217 (31,0)
Incidenza annua	N per 100.000	0,7	0,7
Decessi totali di meningite	N(casi/anno)	29 (4,8)	27 (3,9)
Tasso di letalità	N per 100	17,4%	12,4%
Casi per classi di età:			
0-1	N(casi/anno)	13 (2,2)	8 (1,1)
1-4	N(casi/anno)	17 (2,8)	8 (1,1)
5-14	N(casi/anno)	4 (0,7)	14 (2,0)
15-24	N(casi/anno)	1 (0,2)	6 (0,9)
25-64	N(casi/anno)	82 (13,7)	85 (12,1)
65 +	N(casi/anno)	50 (8,3)	96 (13,7)
Decessi per classi di età:			
0-1	N	1	0
1-4	N	2	0
5-14	N	0	1*
15-24	N	0	0
25-64	N	14	12
65 +	N	12	14
Sierotipi circolanti inclusi nel vaccino 13-valente:			
Tutte le età	N per 100	/	55,2%**
Casi 0-4 anni	N per 100	/	72,2%***
Fallimenti vaccinali:			
Fallimenti vaccinali	N	/	1

* avvenuto nel 2006

* * Il dato è riferito agli anni 2007-2012

** *Il dato è riferito agli anni 2009-2012

Emofilo

RISULTATI DEL CAMBIAMENTO DI SORVEGLIANZA (ottobre 2006: estensione della sorveglianza ad altri quadri clinici oltre che alle sole meningiti; la vaccinazione contro l'emofilo b è stata introdotta nel 1996)

MIB da EMOFILO

PERIODO		2000-2006	2007-2012
Casi totali	N(casi/anno)	26 (3,7)	34 (5,7)
Incidenza annua	N per 100.000	0,09	0,13
Decessi totali	N(casi/anno)	1 (0,1)	5 (0,8)
Tasso di letalità	N per 100	3,8%	14,7%
Casi per classi di età:			
0-1	N(casi/anno)	3 (0,4)	4 (0,7)
1-4	N(casi/anno)	4 (0,6)	3 (0,5)
5-14	N(casi/anno)	2 (0,3)	2 (0,3)
15-24	N(casi/anno)	0 (0,0)	0 (0,0)
25-64	N(casi/anno)	13 (1,9)	9 (1,5)
65 +	N(casi/anno)	4 (0,6)	16 (2,7)
Decessi per classi di età:			
0-1	N	0	0
1-4	N	1	0
5-14	N	0	0
15-24	N	0	0
25-64	N	0	0
65 +	N	0	5
Per quadro clinico:			
Meningite	N(casi/anno)	25 (3,6)	12 (2,0)
Altro quadro clinico/ non specificato	N(casi/anno)	1 (0,1)	24 (4,0)
Per sierotipo:			
Emofilo b	N	n.d.	4
Emofilo e	N	n.d.	5
Emofilo f	N	n.d.	1
Emofilo d	N	n.d.	3
Emofilo non capsulati	N	n.d.	5
Emofilo non tipizzati	N	26	16
Fallimenti vaccinali:			
Fallimenti vaccinali	N	n.d.	0