

Epidemiologia delle Malattie Invasive Batteriche

Emilia-Romagna, 1999-2016

REPORT EPIDEMIOLOGICO

Il rapporto è stato curato da:

Gabriella Frasca

Mariagrazia Pascucci

Claudio Gualanduzzi

Bianca Maria Borrini

Servizio Prevenzione collettiva e Sanità pubblica - Regione Emilia-Romagna - Aprile 2017

INDICE

<i>Premessa</i>	4
<i>Osservazioni metodologiche</i>	4
<i>La situazione epidemiologica nel mondo, in Europa e in Italia</i>	4
<i>Epidemiologia delle Malattie Invasive Batteriche in Emilia-Romagna</i>	5
<i>Malattie invasive da Meningococco</i>	7
<i>Malattie invasive da Pneumococco</i>	14
<i>Malattie invasive da Emofilo</i>	20
<i>Osservazioni conclusive</i>	24

PREMESSA

Le Malattie Invasive Batteriche (MIB), caratterizzate da quadri clinici di meningite, sepsi, polmoniti batteriemiche - con isolamento di batteri da siti normalmente sterili - rappresentano un'importante causa di morbosità e sono contraddistinte da un'elevata frequenza di gravi complicanze e letalità.

Sono disponibili vaccini in grado di prevenire una quota consistente di tali malattie e pertanto è importante monitorarne la diffusione e caratterizzare esattamente i patogeni che le causano, al fine di stimare la quota di casi prevenibili e l'impatto delle strategie vaccinali su di esse.

Fra gli agenti responsabili di MIB svolgono un ruolo di primo piano Meningococco, Pneumococco ed Emofilo, contro i quali esistono vaccini efficaci e sicuri, inseriti nei calendari vaccinali dell'infanzia da alcuni anni.

OSSERVAZIONI METODOLOGICHE

Questo rapporto ha l'obiettivo di fornire un quadro epidemiologico a livello regionale delle Malattie Invasive Batteriche al fine di valutare l'andamento del fenomeno e l'impatto dei programmi vaccinali sullo stesso.

I dati sono tratti dal sistema di Sorveglianza delle Malattie Infettive (SMI) integrato con le informazioni relative alla Sorveglianza speciale delle MIB.

La sorveglianza delle MIB in Emilia-Romagna ha subito nel tempo notevoli cambiamenti; dal 1999 al 2006 era riferita alle sole meningiti, dal 2007, invece, essa è stata estesa a tutte le forme invasive batteriche. Ciò ha costituito un fattore di confondimento importante, in quanto ha portato ad un apparente aumento del numero di malattie segnalate.

Dal 2014 a oggi la sorveglianza, in accordo anche con quanto previsto dall'Istituto Superiore di Sanità, interessa tutte le forme invasive da Meningococco, da Pneumococco e da Emofilo senza limitazioni legate alla forma clinica (meningiti, sepsi e altre forme batteriemiche) ed è riferita invece alle sole meningiti e meningoencefaliti per gli altri microrganismi. Alla luce di questi cambiamenti le elaborazioni dei dati epidemiologici vengono presentate in modo tale che la lettura consenta di effettuare confronti e valutazioni temporali.

Si ricorda infine che dal 2010 la conferma di laboratorio dei casi di MIB avviene o mediante PCR real time o mediante coltura su liquor e/o su sangue. La sierotipizzazione sia dei meningococchi che degli pneumococchi che degli emofili viene effettuata presso il laboratorio di riferimento regionale (Unità Operativa di Microbiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna) o mediante PCR o a partire dalla coltura utilizzando antisieri specifici.

LA SITUAZIONE EPIDEMIOLOGICA NEL MONDO, IN EUROPA E IN ITALIA

Nel quadro globale l'Europa¹ è considerata a bassa incidenza di malattie invasive da pneumococco, meningococco ed emofilo.

Per quanto riguarda il meningococco, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, i tassi più alti nel mondo si registrano, infatti, nella cosiddetta meningitis belt (cintura della meningite), area che comprende i Paesi dell'Africa sub sahariana, dal Senegal all'Etiopia. In questa zona la malattia è endemica e la stagione secca ne favorisce la diffusione. Nella meningitis belt prima del 2010 e della campagna vaccinale di massa, il meningococco di gruppo A era responsabile di circa l'80-85% di tutti i casi, con epidemie che si verificavano ad intervalli di 7-14 anni.

Dopo tale campagna vaccinale si sono notevolmente ridotti sia il numero complessivo di casi che la proporzione di sierogruppo A.

¹ Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe. Invasive pneumococcal disease, invasive Haemophilus influenzae disease and invasive meningococcal disease: ECDC; 2012.

Nei Paesi ad alto reddito e a clima temperato il numero di casi di meningite è piuttosto sporadico (aumentano in inverno e primavera). In Europa e negli Stati Uniti la maggior parte dei casi è data da meningococco B e C. Negli ultimi dieci anni, l'introduzione in molti Paesi europei della vaccinazione di massa contro il meningococco C ha ridotto significativamente il numero dei casi riportati dovuti a questo sierogruppo.

Nel contesto europeo l'Italia si colloca a sua volta come paese a bassa incidenza di malattie invasive da **meningococco** (tasso di incidenza per 100.000, **2014: Italia 0,3 vs EU/EEA 0,5**). Almeno due terzi dei casi di meningite da meningococco in Italia sono sporadici; si verificano, tuttavia, anche piccoli cluster epidemici. Negli ultimi anni sono stati notificati alcuni focolai nelle Regioni del Centro-Nord, in particolare in Veneto (2007) e In Toscana in cui il focolaio è ancora in atto (2015 e 2016) entrambi da meningococco C. Complessivamente, comunque, dopo l'introduzione del vaccino contro il meningococco C l'incidenza dei casi in Italia è in diminuzione.

Anche le malattie invasive da pneumococco e da emofilo vedono l'Italia in una posizione favorevole rispetto agli altri paesi europei con tassi di incidenza inferiori alla media: **pneumococco, 2014: Italia 1,6 vs EU/EEA 4,8 ; emofilo, 2014: Italia 0,2 vs EU/EEA 0,6 (casi per 100.000)**

Nel contesto nazionale l'Emilia-Romagna e l'intera area dell'Italia Settentrionale rappresentano zone in cui il tasso di incidenza di MIB è leggermente più alto rispetto alla media.

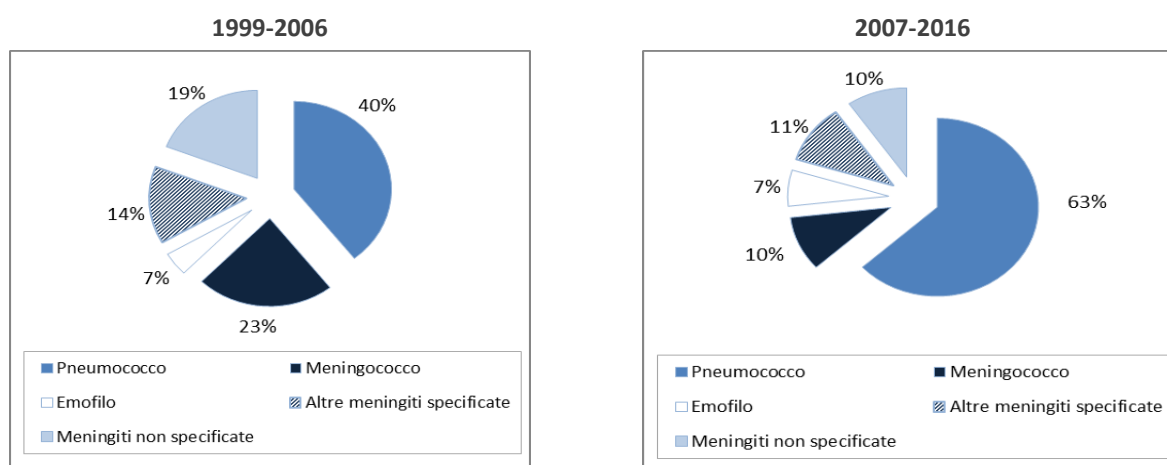
EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE INVASIVE BATTERICHE IN EMILIA-ROMAGNA

Nel periodo 1999-2016 sono pervenute in regione 2.286 notifiche di casi di MIB, di cui mediamente il 55,8% attribuibile a malattie da pneumococco, il 14,0% dovuti a meningococco, il 5,9% riconducibili a emofilo, l'11,8% dovute ad altri agenti patogeni e il 12,6% dovuti a patogeni non identificati.

Nel tempo la distribuzione percentuale dei microrganismi ha subito notevoli cambiamenti, dovuti all'introduzione delle vaccinazioni contro alcuni microorganismi - meningococco C e pneumococco (2006), alla ridefinizione dei criteri di sorveglianza (2007) e al miglioramento delle capacità diagnostiche di laboratorio. Sono aumentate in termini percentuali le malattie da pneumococco, che negli ultimi anni costituiscono più del 63% delle segnalazioni, sono in calo le MIB da meningococco e si assiste ad una riduzione dei casi attribuibili a microrganismi non identificati (Grafico 1).

Grafico 1 - Casi di MIB per agente eziologico.

Emilia-Romagna 1999-2016. Distribuzione percentuale

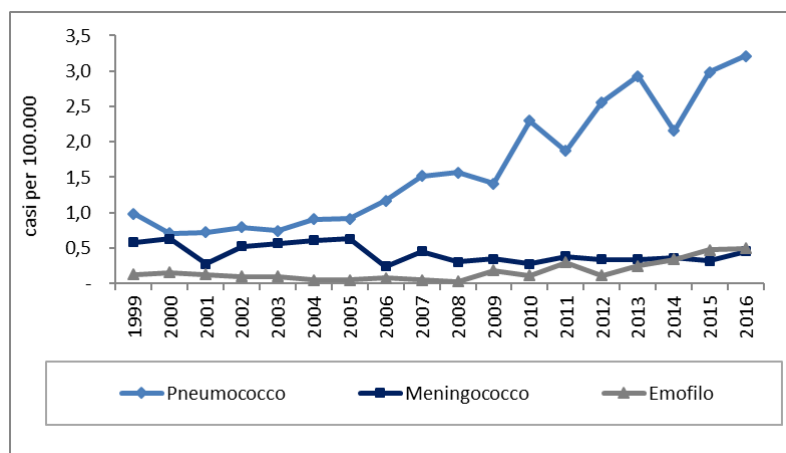


Anche i tassi di incidenza mostrano nel tempo un aumento delle forme invasive da pneumococco con un valore che nel 2016 si attesta attorno a 3,2 casi per 100.000 (1,0 per 100.000 nel 1999). Tale incremento è da mettere in relazione sia al cambiamento del sistema di sorveglianza ma anche ad un effettivo aumento di malattia.

Contestualmente si assiste ad una riduzione delle MIB da meningococco dopo l'introduzione della vaccinazione contro il meningococco C, con un tasso di incidenza al 2016 di 0,4 casi per 100.000 abitanti (0,6 per 100.000 nel 1999) e ad un calo delle forme di meningite batteriche non specificate. In aumento le malattie da emofilo (da 0,1 nel 1999 a 0,5 casi nel 2016 per 100.000), dovuto alla diffusione di forme non capsulate non prevenibili con vaccinazione. (Grafico 2)

Grafico 2 - Andamento temporale dei casi di MIB per agente eziologico.

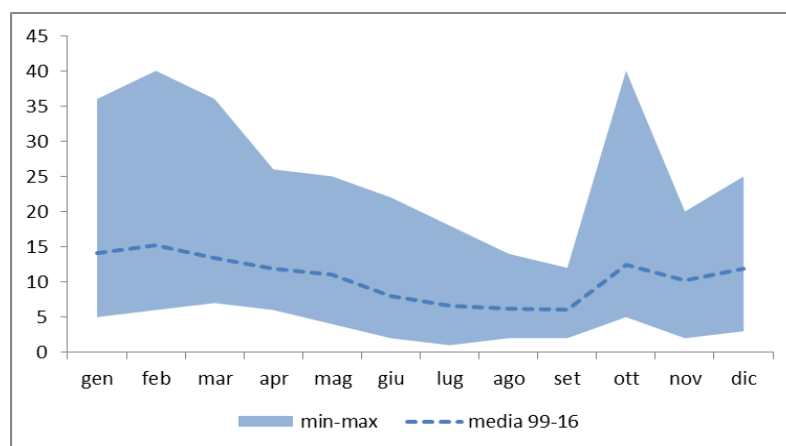
Emilia-Romagna 1999-2016. Casi per 100.000 abitanti



Le malattie invasive batteriche sono caratterizzate da una chiara distribuzione stagionale dei casi tipica di tutte le malattie respiratorie, con picchi durante i mesi invernali e cali nella stagione estiva.

Grafico 3 - Andamento stagionale dei casi di MIB per mese di insorgenza dei sintomi.

Emilia-Romagna 1999-2016. Valori assoluti



Nelle sezioni successive saranno analizzate in modo più approfondito le malattie invasive da meningococco, da pneumococco e da emofilo.

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 riguardanti il sistema di sorveglianza.

È possibile, quindi, evidenziare senza distorsioni i cambiamenti avvenuti dopo l'introduzione nel 2006 della vaccinazione antimeningococco 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. Nel 2015 il vaccino contro il meningococco C è stato sostituito da quello tetravalente contro i ceppi A, C, W e Y. Le coperture vaccinali raggiunte sono elevate, sebbene abbiano subito un calo negli ultimi anni: nel 2016 al 24° mese la copertura è pari all'87,7%, mentre tra gli adolescenti si attesta sull'84,2%.

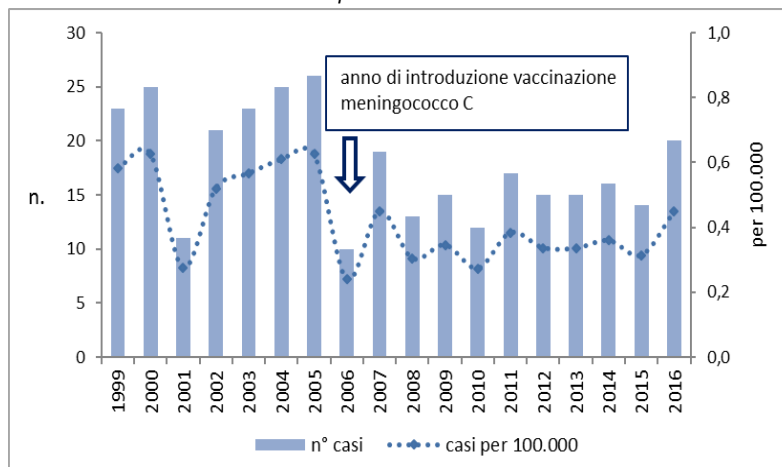
Da gennaio 2017 è stata inserita nel calendario vaccinale dell'Emilia-Romagna la vaccinazione contro il meningococco B, con l'offerta attiva e gratuita per tutti i nuovi nati nel corso del primo anno di vita.

Andamento temporale, distribuzione per età e per AUsl

In tutto il periodo considerato 1999-2016 sono stati segnalati in regione 320 casi di MIB da meningococco, corrispondenti ad una media di 18 casi l'anno con un minimo di 10 casi nel 2006 e un massimo di 26 casi nel 2005. Come detto precedentemente, si osserva nel tempo, per effetto della vaccinazione contro il meningococco C, una riduzione dei casi complessivi; di seguito è riportato l'andamento del numero di casi e dei tassi di incidenza. Si passa da un'incidenza media di 0,5 casi per 100.000 nel periodo 1999-2005 a 0,3 casi per 100.000 nel periodo 2006-2016.

Grafico 4 - Meningococco: andamento temporale

Emilia-Romagna 1999-2016. Valori assoluti e casi per 100.000 abitanti

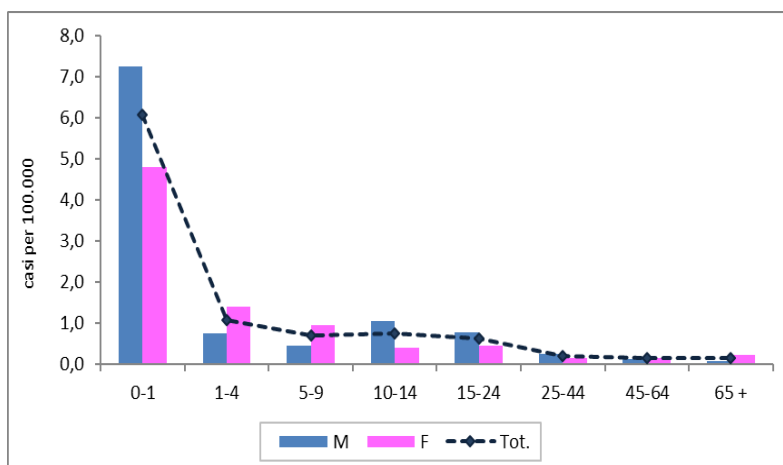


La distribuzione dei casi per classi di età mostra un picco evidente nel primo anno di vita, come ampiamente riportato in letteratura, con un tasso di incidenza calcolato nel periodo post vaccinale pari a 6,1 casi per 100.000. Nelle età successive si assiste ad un rapido calo dell'incidenza che si attesta attorno a 1,1 casi per 100.000 fino ai 4 anni di età per poi calare ulteriormente e avere un altro lieve innalzamento dell'età adolescenziale. I tassi di incidenza tra gli adulti e gli anziani sono più bassi e non superano i 0,2 casi per 100.000 (Grafico 5).

L'analisi per sesso dei casi non evidenzia complessivamente differenze significative di genere; nella distribuzione per classi di età si nota, invece, che nel corso del primo anno di vita i tassi di incidenza sono più alti tra i maschi che tra le femmine, mentre nelle età successive fino ai 10 anni il sesso femminile risulta essere più colpito; nelle classi adolescenziali il rapporto si inverte nuovamente a discapito del sesso maschile.

Grafico 5 - Meningococco: distribuzione per fasce d'età e sesso.

Emilia-Romagna 2006-2016. Casi per 100.000 abitanti

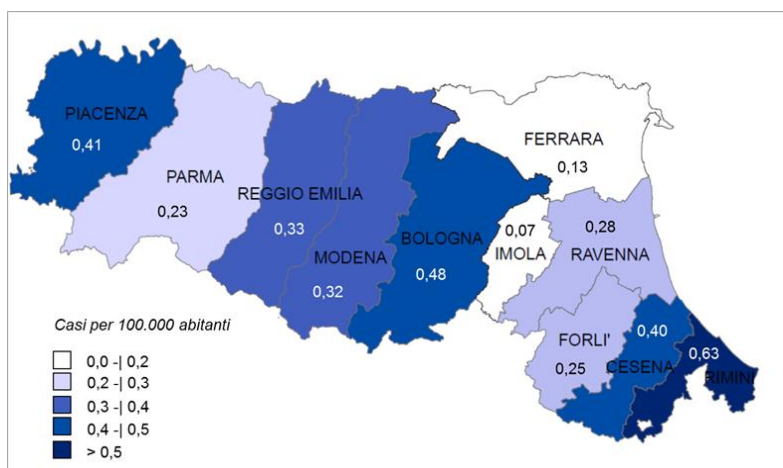


La percentuale di casi di malattia da meningococco verificatisi nella popolazione con cittadinanza straniera negli ultimi 10 anni è pari al 9,6% dei casi, da rapportare ad una presenza di cittadini stranieri in popolazione pari al 10,5%. Ne consegue che anche in termini di incidenza di malattia, il tasso costruito sulla popolazione italiana è sovrapponibile a quello relativo alla popolazione straniera (0,3 vs 0,3 casi per 100.000).

La distribuzione dei casi notificati di meningococco per AUsl evidenzia alcune differenze territoriali. Nel periodo 2006-2016 si osservano tassi di incidenza sensibilmente più elevati rispetto al valore regionale (0,3 casi per 100.000 abitanti) negli ambiti territoriali delle AUsl di Rimini (0,7), Bologna (0,5) Piacenza e Cesena (0,4).

Figura 1 - Meningococco: distribuzione per Ausl di notifica.

Emilia-Romagna 2006-2016. Casi per 100.000 abitanti



Fattori di rischio

Le infezioni delle prime vie respiratorie o alcune immunodeficienze possono determinare un maggior rischio di malattia meningococcica. La presenza di condizione predisponenti tra i casi notificati è comunque minima e riguarda circa il 14% dei casi e aumenta al crescere dell'età; si tratta per lo più persone affette da malattie neoplastiche, malattie polmonari e cardiopatie croniche. La maggior parte dei casi, invece, non presenta alcun fattore di rischio evidente: i casi di età inferiore ai 14 anni registrati non presentavano alcuna patologia predisponente nota.

Distribuzione per sierogruppo

I ceppi maggiormente diffusi in Emilia-Romagna sono sempre stati il B e il C; dopo l'introduzione della vaccinazione contro il meningococco C si assiste ad un cambiamento nella distribuzione dei sierogruppi.

È visibile una riduzione dei casi di tipo C che nel periodo post-vaccinale rappresentano il 22% di tutti i meningococchi, ad una stabilità nei casi da sierogruppo B che costituiscono il 46% e ad un aumento dei tipi Y e W135, che raggiungono rispettivamente il 13% e il 6% di tutti i meningococchi (Grafico 7).

Negli ultimi anni si assiste, inoltre, ad un decisivo miglioramento della diagnosi di laboratorio, infatti la percentuale di casi non tipizzati è in netta diminuzione.

Di seguito sono riportati il numero di casi per sierogruppo e il trend temporale dei relativi tassi di incidenza.

Tabella 1 - Meningococco: distribuzione per sierogruppo

Emilia-Romagna 1999-2016. Valori assoluti e incidenza per 100.000 abitanti

Sierogruppo	Anno di segnalazione																		
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	1999-16
A	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B	6	9	4	6	14	4	8	5	9	6	9	6	12	4	4	7	5	10	118
C	7	9	4	9	5	10	14	1	5	4	2	1	1	5	2	3	4	7	86
C/W135	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4
W135	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3	3	0	0	8
Y	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	3	6	3	4	3	20
non tipizzato	10	7	3	6	3	10	3	4	3	1	4	3	2	3	0	1	0	0	63
totale	23	25	11	21	23	25	26	10	19	13	15	12	17	15	15	16	14	20	320
incidenza	0,58	0,63	0,27	0,52	0,57	0,61	0,63	0,24	0,45	0,30	0,35	0,27	0,38	0,34	0,34	0,36	0,31	0,45	0,42

Grafico 6 - Meningococco: andamento temporale per sierogruppo.

Emilia-Romagna 1999-2016. Casi per 100.000 abitanti

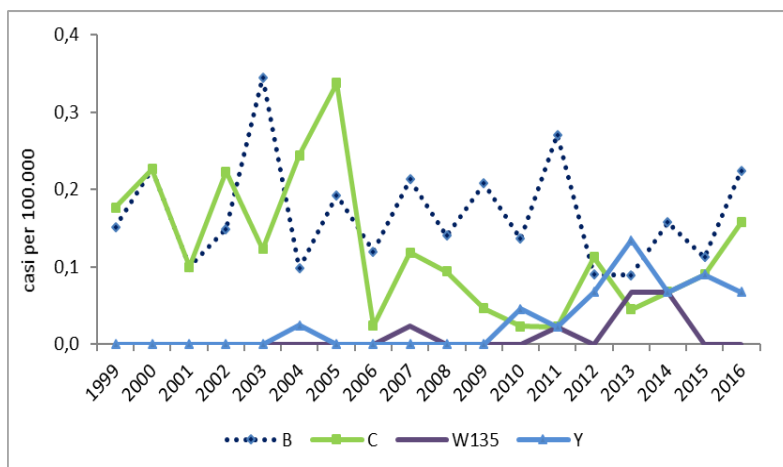
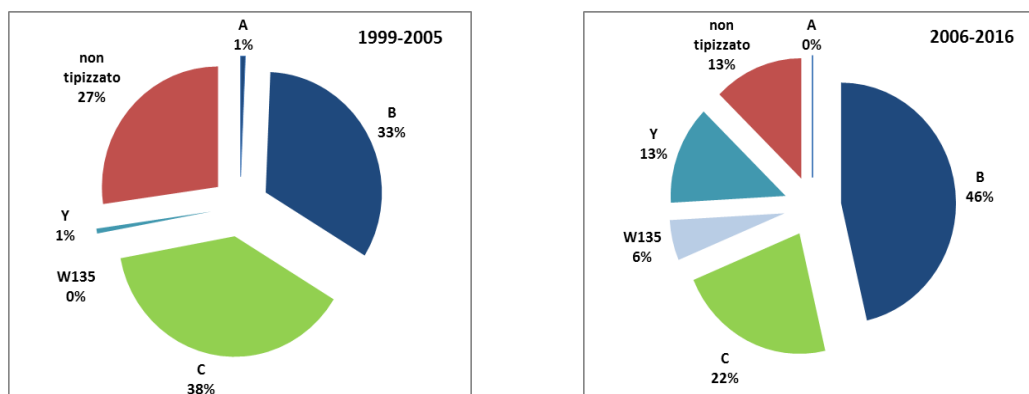


Grafico 7 - Meningococco: distribuzione percentuale per sierogruppo.

Confronto periodi: 1999-2005 (pre-vaccino) e 2006-2016 (post-vaccino): distribuzione percentuale



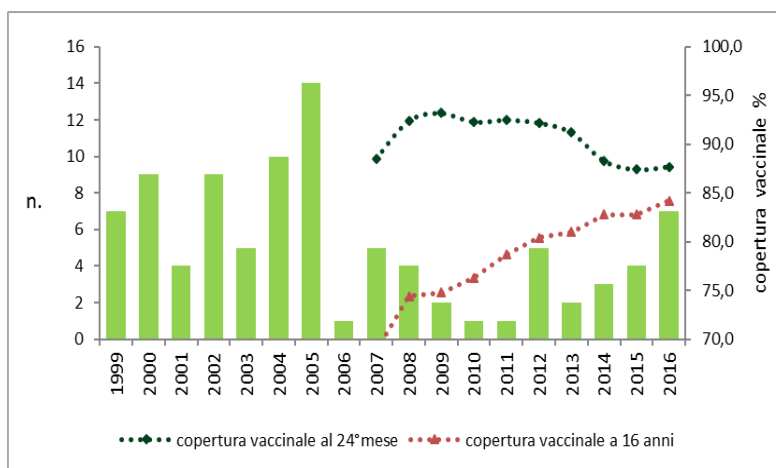
Meningococco C

Il calo delle forme invasive da meningococco C, dopo l'introduzione della vaccinazione, è molto evidente. La riduzione dei casi in termini di incidenza tra il periodo pre-vaccinale e post-vaccinale è superiore al 65%. In termini assoluti si passa da una media annuale di 8,3 casi di meningococco C (range: 4-14) nel periodo pre-vaccinazione (1999-2005) ad una media di 3,2 casi (range: 1-7) nel periodo post-vaccinale (2006-2016). Il 2016 è caratterizzato da un leggero incremento dei casi, con un'incidenza pari a 1,6 casi per 100.000.

Nel grafico successivo è riportato l'andamento dei casi di meningococco C e le relative coperture vaccinali al 24° mese che evidenziano un trend in calo, e quelle al 16° anno che contrariamente manifestano un andamento in crescita.

Grafico 8 - Meningococco C: andamento temporale

Emilia-Romagna 1999-2016. Numero assoluto di casi e valori percentuali di copertura vaccinale al 24° mese



La riduzione dei casi è apprezzabile 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.

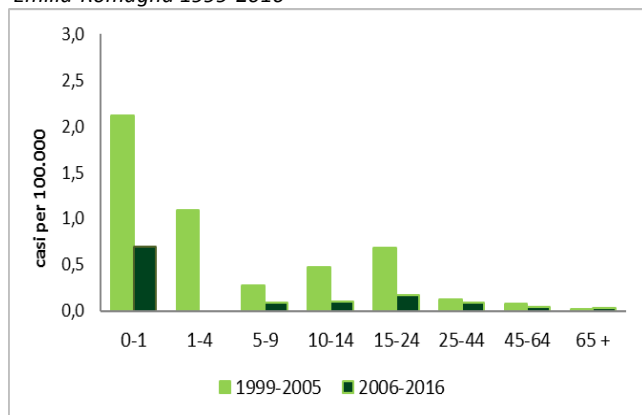
Il calo è massimo tra gli 1 e i 4 anni, fascia in cui non si registrano più casi di malattia, e tra i 15 e i 24 anni, in cui il picco di malattia, ben evidente nel periodo pre-vaccinale, non è più visibile. Anche nel primo anno di vita, nonostante i casi non siano del tutto scomparsi, la riduzione è evidente, si passa da un'incidenza media di 2,1 casi annui a 0,7 casi per 100.000.

Di seguito sono riportati il confronto per classi di età tra i periodi pre e post vaccino in termini di incidenza e la distribuzione per anno e fasce d'età del numero assoluto di casi.

Grafici 9a - 9b - Meningococco C: distribuzione per fasce d'età

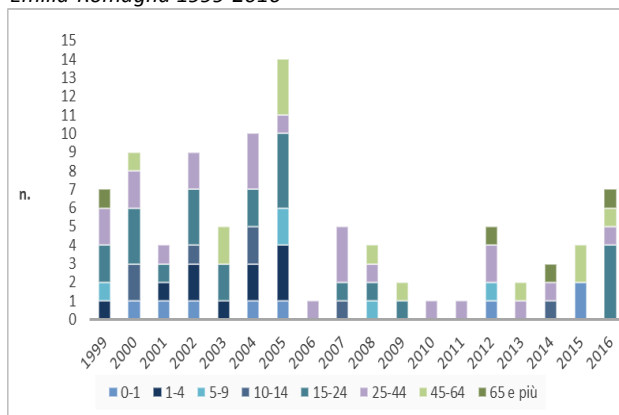
Confronto periodi pre e post vaccinazione. Casi per 100.000.

Emilia-Romagna 1999-2016



Numero assoluto di casi per anno e fasce d'età.

Emilia-Romagna 1999-2016



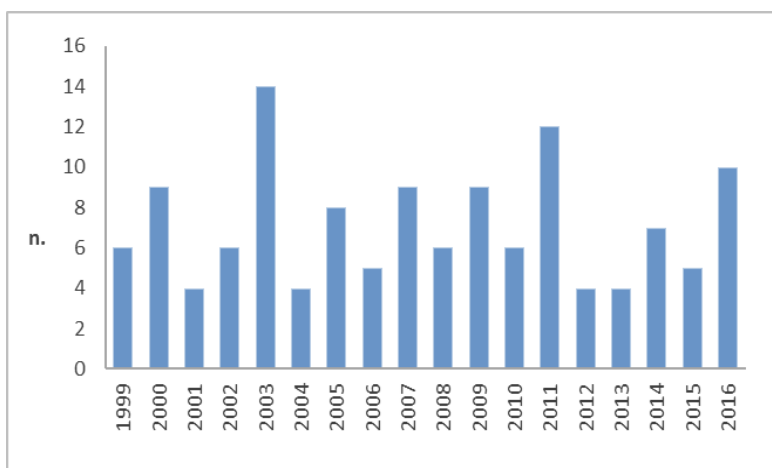
Si sono registrati negli anni due fallimenti vaccinali in due ragazzi di 17 e 21 anni, entrambi immunodepressi: il primo nel 2007 colpito da sepsi meningococcica da cui è guarito senza riportare esiti, il secondo portatore di grave emoglobinopatia, deceduto nel 2016 in seguito a una forma fulminante di sepsi accompagnata da grave crisi emolitica.

Meningococco B

L'andamento temporale dei casi da meningococco di tipo B è contraddistinto da un trend altalenante, con anni di picco a cui si alternano anni caratterizzati da una circolazione inferiore. Non si è assistito, dopo l'introduzione della vaccinazione contro il meningococco C, ad un aumento dei casi di B e ciò conferma l'assenza di un effetto replacement, cioè non si è verificato il rimpiazzo del sierotipo contenuto nel vaccino.

Grafico 10 - Meningococco B: andamento temporale

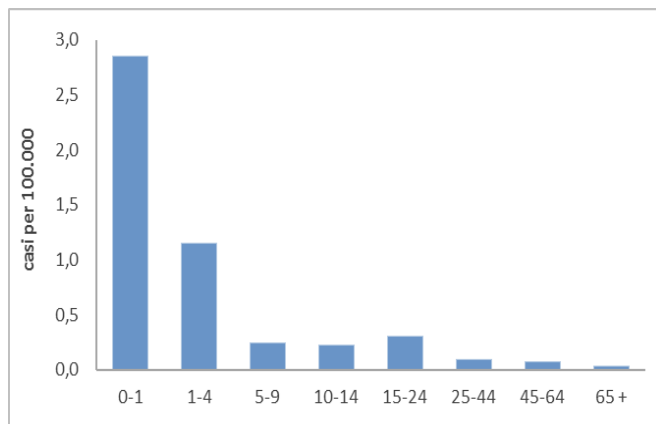
Emilia-Romagna 1999-2016. Valori assoluti



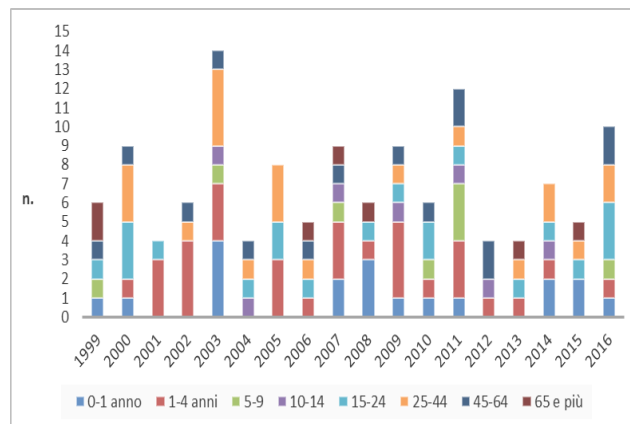
Si osservano in media, in tutto il periodo considerato, 7 casi di malattia da meningococco B ogni anno (range: 4-14). L'incidenza è massima nel primo anno di vita, pari a 2,9 casi per 100.000 (corrispondente in media a 1 caso l'anno), in particolare i casi si concentrano nei primissimi mesi di vita (79% nei primi 6 mesi di vita). Nelle età successive l'incidenza cala mantenendosi su valori prossimi a 1 caso su 100.000 fino ai 4 anni (corrispondente a 1,8 casi l'anno). I casi si riducono ulteriormente nelle fasce d'età adolescenziali, con tassi di incidenza sempre inferiori alla soglia di 0,5 per 100.000 abitanti, senza evidenza del picco adolescenziale che contraddistingueva il sierogruppo C prima della vaccinazione. Nelle altre fasce d'età i casi sono sporadici.

Grafici 11a - 11b - Meningococco B: distribuzione per fasce d'età

Casi per 100.000 per fasce d'età.
Emilia-Romagna 1999-2016



Numero assoluto di casi per anno e fasce d'età.
Emilia-Romagna 1999-2016

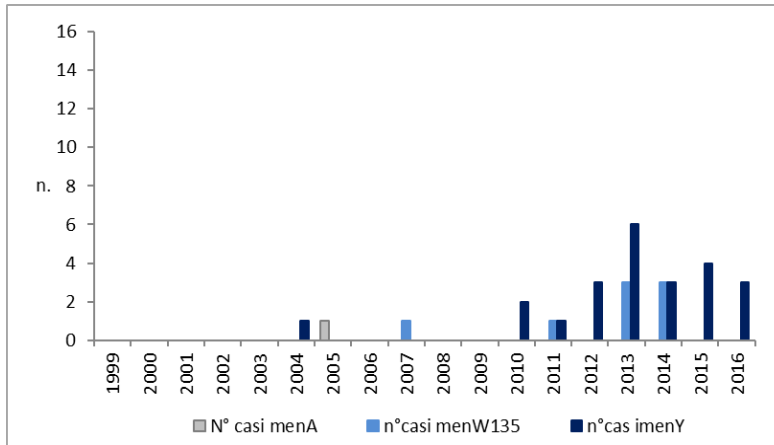


Meningococco A - Y - W135

Fino al 2010 i casi di meningococco da sierogruppi diversi da B e C erano soltanto sporadici. Negli ultimi anni, invece, i casi da sierogruppi W135 e Y sono sempre più frequenti; il numero di casi da meningococco Y è attualmente sovrapponibile ai casi da C.

Grafico 12 - Meningococco A, Y, W135: andamento temporale

Emilia-Romagna 1999-2016. Valori assoluti e casi per 100.000 abitanti

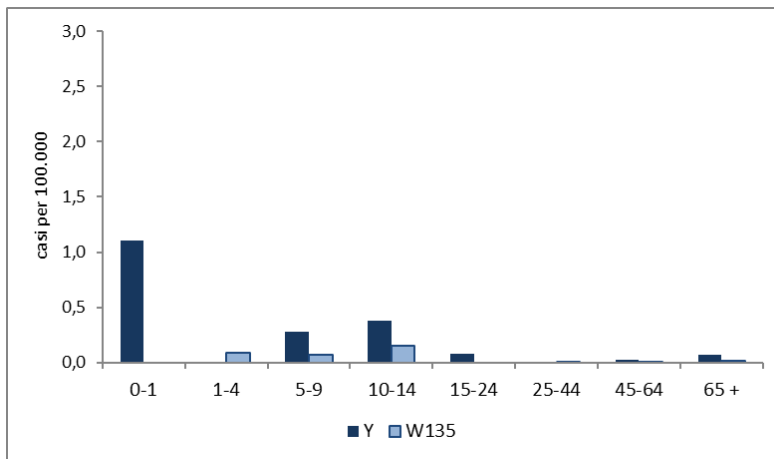


Dal 2010 si contano in media 3 casi di meningococco Y l'anno (range: 1-6) e 2,3 casi di W135 (range: 0-3). Come gli altri meningococchi l'incidenza dell'Y è massima nel primo anno di vita sebbene i casi siano comunque pochi (1 nel 2013, 1 nel 2015 e 1 nel 2016 sotto l'anno di vita) e ha un ulteriore picco nella fascia 10-14 anni, per poi ridursi nelle età successive. Tra gli anziani si registra in media 1 caso l'anno.

I meningococchi W135 mostrano, invece, un picco nella fascia 10-14 anni, mentre non sono stati registrati casi nel corso del primo anno di vita.

Grafico 13 - Meningococco A, Y, W135: distribuzione per fasce d'età

Emilia-Romagna 2010-2016. Casi per 100.000 abitanti



Letalità

Le malattie invasive meningococciche si contraddistinguono per gli episodi fulminanti e l'elevata letalità.

Al calo dei casi si associa un calo della mortalità (numero di decessi su tutta la popolazione). I tassi di letalità, invece, cioè i decessi sui casi di malattia, mostrano un trend in aumento, segno di una maggiore aggressività dei microrganismi circolanti.

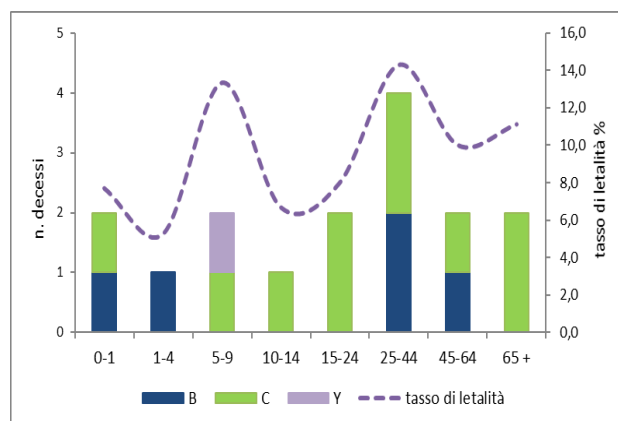
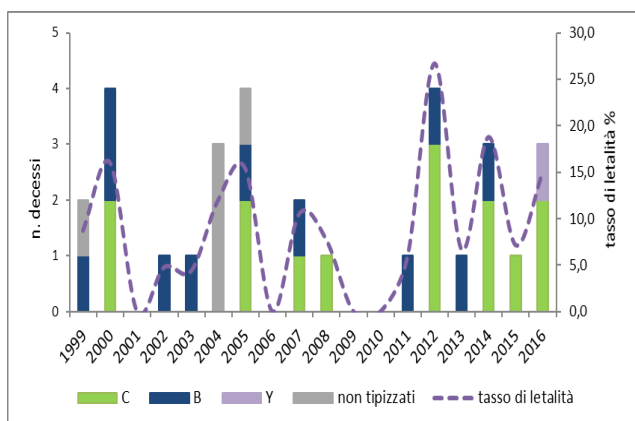
In tutto il periodo d'osservazione i decessi registrati sono stati 31 di cui 16 nel periodo post-vaccinazione, corrispondenti ad una letalità complessiva del 9,7% e una media di circa 1,7 decessi l'anno.

I tassi di letalità mostrano una maggiore aggressività del microrganismo C (15,1%) rispetto al B (8,6%). È stato registrato un decesso da Y nel 2016 e nessuno da W135. Le fasce d'età in cui il batterio risulta particolarmente letale sono quelle dei bambini nella fascia 5-9 anni e dei giovani adulti.

Grafici 14a - 14b - Meningococco: decessi e tassi di letalità per sierogruppo e fasce d'età

N° assoluto di decessi per anno e sierogruppo e tassi di letalità complessivi (%). Emilia-Romagna 1999-2016

N° assoluto di decessi per classi di età e sierogruppo e tassi di letalità complessivi (%). Emilia-Romagna 2006-2016



MALATTIE INVASIVE DA PNEUMOCOCCO

Le Malattie invasive batteriche (MIB) da pneumococco si presentano prevalentemente con quadri clinici di meningiti, sepsi e polmoniti batteriemiche e più raramente con artriti o peritoniti.

Possono colpire soggetti di qualsiasi età ma sono più frequenti nei bambini sotto i 5 anni e negli anziani.

Le segnalazioni relative alle MIB da pneumococco mostrano negli anni un trend crescente, attribuibile sia ai cambiamenti dei criteri di definizione di caso a partire dal 2007, che ad un reale incremento della malattia.

Andamento temporale

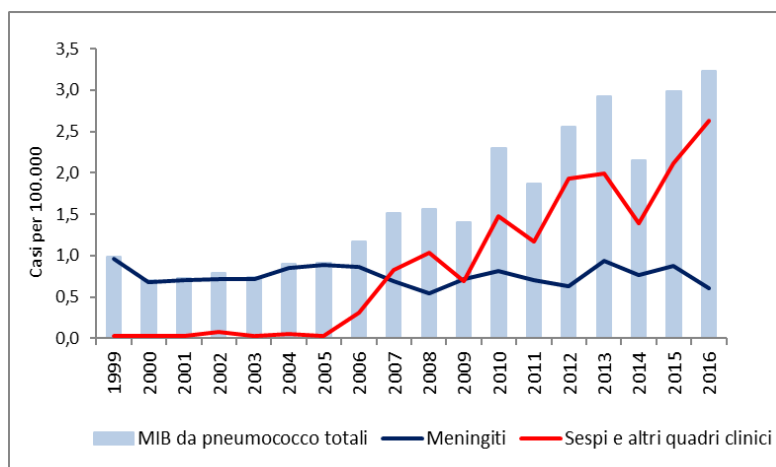
Si passa da un tasso di incidenza medio registrato nel periodo 1999-2006 di 0,9 casi ogni 100.000 abitanti ad un tasso di 2,3 per 100.000 abitanti negli anni 2007-2016. In termini assoluti i casi notificati nel primo periodo erano circa 35 l'anno contro i 100 del secondo periodo.

Fino al 2006 venivano notificate solo le meningiti mentre le sepsi e le altre forme invasive batteriemiche erano segnalate solo sporadicamente. Dal 2007 la notifica è stata estesa a tutte queste forme invasive, che mostrano un trend in costante aumento.

Se si analizza, invece, solo la serie relativa alle meningiti da pneumococco, da sempre oggetto di rilevazione, si osserva un andamento costante, con un tasso di incidenza media nel periodo di 0,8 casi per 100.000 abitanti e un numero medio pari a 32 casi annui.

Grafico 15 - Pneumococco: andamento temporale dei casi per quadro clinico. Fonte SMI

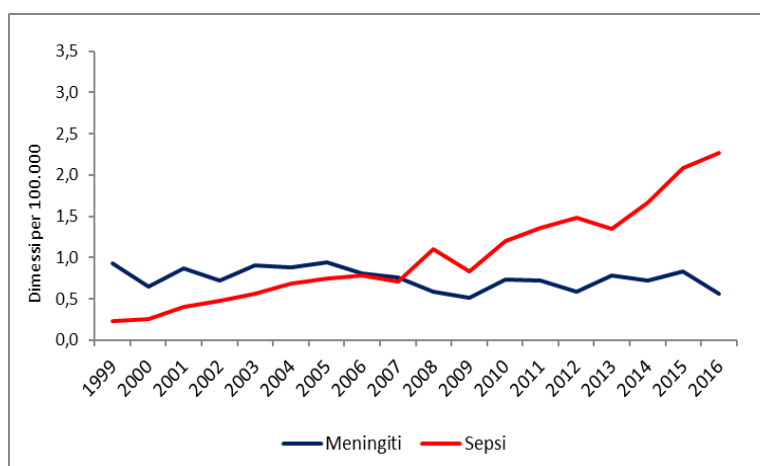
Emilia-Romagna 1999-2016. Casi per 100.000 abitanti



L'aumento della patologia invasiva da pneumococco viene confermato anche attraverso le SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) che permettono il confronto temporale di tutte le forme invasive a partire dal 1999. Sono evidenti sia l'andamento costante delle forme di meningite che l'incremento delle forme di setticemia, soprattutto a carico delle fasce d'età anziane. Di seguito è riportato l'andamento delle forme invasive da pneumococco, desunte dalla patologia principale registrata in SDO.

I tassi di ricovero, sovrapponibili ai tassi di incidenza di malattia ricavati dalle notifiche, sono una prova dell'accuratezza e della sensibilità del Sistema di Sorveglianza delle Malattie Invasive Batteriche.

Grafico 16 - Pneumococco: andamento temporale dei ricoveri per quadro clinico. Fonte SDO
Emilia-Romagna 1999-2016. Dimessi per 100.000 abitanti



Distribuzione per età e per AUSL

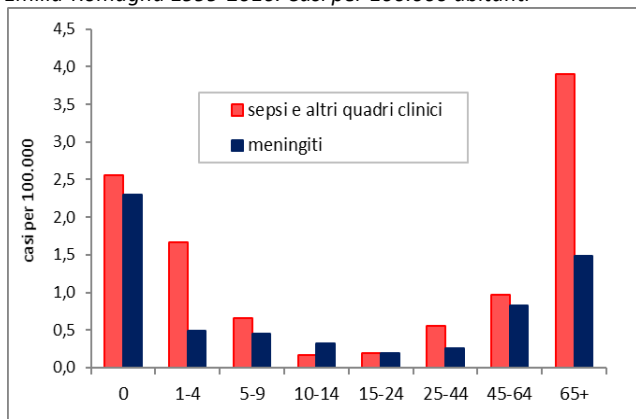
La distribuzione per età dei casi di MIB da pneumococco presenta un andamento parabolico con due picchi in corrispondenza del primo anno di vita e delle fasce d'età più anziane.

Nel tempo per l'effetto congiunto del cambiamento del sistema di sorveglianza e dell'introduzione della vaccinazione in età pediatrica, la curva si è modificata. L'incremento di tutti i casi di malattia invasiva da pneumococco registrato, infatti, non è omogeneo ma legato al quadro clinico con cui il batterio si manifesta in relazione all'età: le meningiti prevalgono tra i bambini e gli adolescenti mentre le sepsi e gli altri quadri clinici sono più frequenti tra gli anziani (Grafico 17a).

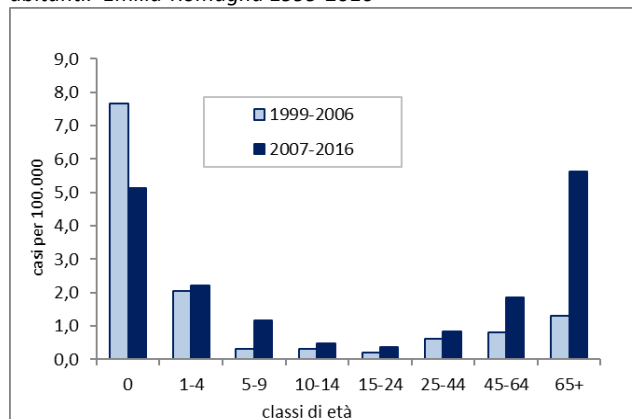
Si assiste, pertanto, ad un incremento dei casi soprattutto nelle fasce d'età più avanzate, attribuibile di fatto alle sepsi, precedentemente non rilevate, mentre sotto l'anno di vita si nota una riduzione rilevante dei tassi di incidenza, in quanto l'effetto dell'estensione della sorveglianza verso le forme diverse da meningite è compensato dall'effetto della vaccinazione. Si passa, infatti nel primo anno di vita, da un tasso di incidenza medio di tutte le forme invasive pari a 7,7 casi ogni 100.000 abitanti ad un'incidenza media di 5,1 casi (Grafico 17b).

Grafici 17a - 17b - Pneumococco: distribuzione per classi di età e quadro clinico

Distribuzione per classi di età per quadro clinico. Emilia-Romagna 1999-2016. Casi per 100.000 abitanti



Distribuzione per classi di età per periodo. Casi per 100.000 abitanti. Emilia-Romagna 1999-2016



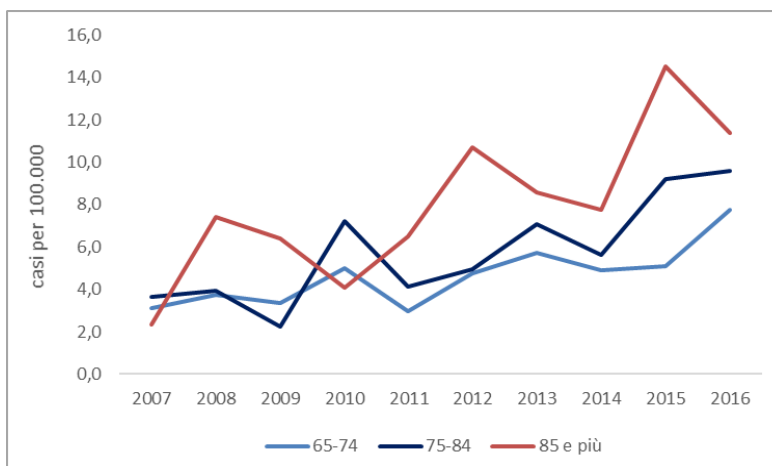
Analizzando più nel dettaglio l'andamento dei casi nelle fasce d'età anziane si osserva un incremento temporale dei tassi di incidenza e un gradiente legato all'età. Il tasso di incidenza medio di malattie invasive da pneumococco nel

periodo 2007-2016 è pari a 4,7 casi per 100.000 nella fascia d'età 65-74 anni, raggiunge i 5,8 casi per 100.000 nella classe 75-84 e si attesta su un valore di 8,2 casi per 100.000 sopra gli 85 anni.

Il nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 prevede, a partire dal 2017, l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione con vaccino antipneumococcico coniugato, seguita da una dose di vaccino polisaccaridico, alla coorte dei soggetti di 65 anni di età.

Grafico 18 - Pneumococco: andamento temporale dei casi nelle classi di età over 65.

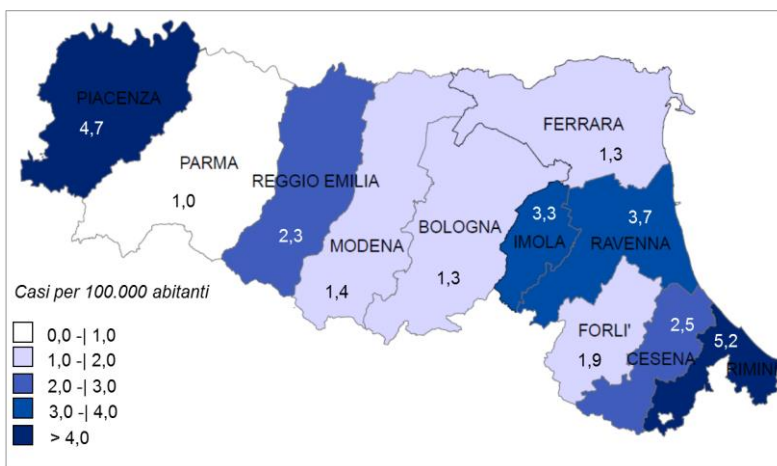
Emilia-Romagna 2007-2016. Casi per 100.000 abitanti



La distribuzione dei casi notificati di pneumococco per AUsl evidenzia alcune differenze territoriali. Nel periodo 2007-2016 si osservano tassi di incidenza sensibilmente più elevati rispetto al valore regionale (2,3 casi per 100.000) negli ambiti territoriali delle AUsl di Rimini (5,2), Piacenza (4,7), Ravenna (3,7) e Imola (3,3).

Figura 2 - Pneumococco: distribuzione per Ausl di notifica.

Emilia-Romagna 2007-2016. Casi per 100.000 abitanti



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 abbastanza alta sin dal primo anno, per il 2016 la copertura a 12 mesi con 2 dosi di vaccino è pari al 94,8% mentre al 24° mese con 3 dosi di vaccino è del 90,6%.

Per valutare l'impatto della vaccinazione sulla malattia è stato analizzato l'andamento delle **forme di meningite** da pneumococco notificate tra il 1999 e il 2016, trascurando tutte le forme diverse da meningite non soggette a sorveglianza speciale prima del 2007. Per rendere più agevole la lettura e confrontare le fasi pre-vaccinazione e post-vaccinazione con le due tipologie di vaccino sono stati individuati tre periodi:

1999-2005: *nessun vaccino*; 2006-2010: *vaccino 7-valente*; 2011-2016: *vaccino 13-valente*.

Si nota tra i tre periodi una stabilità nel numero complessivo di casi corrispondente ad un tasso di incidenza medio di 0,8 casi per 100.000 abitanti. La distribuzione per età, invece, varia notevolmente negli anni.

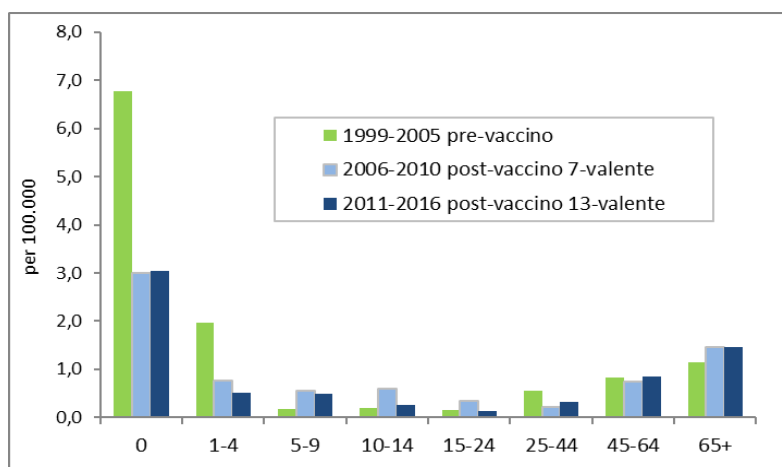
I tassi di incidenza di meningite nel primo anno di vita diminuiscono rapidamente manifestando un calo di circa il 55% subito dopo l'introduzione della vaccinazione per poi stabilizzarsi su un tasso di incidenza di circa 3 casi ogni 100.000 abitanti. Il calo è visibile fino ai 5 anni. In termini assoluti si passa nella classe 0-4 anni da una media di 5 casi a 2 casi l'anno.

Si assiste, invece, ad un incremento dei tassi di incidenza nei bambini nella fascia d'età 5-9 anni, in cui negli ultimi anni si registra mediamente un caso l'anno mentre nel passato i casi erano sporadici. In termini di incidenza si passa da 0,2 casi ogni 100.000 abitanti ad un tasso di 0,6.

Si evidenzia una certa stabilità nelle classi successive e un aumento della patologia tra gli anziani con tassi che passano da 1,1 a 1,5 casi ogni 100.000 abitanti.

Grafico 19 - Pneumococco: meningiti per classi di età (casi per 100.000).

Confronti periodi pre e post vaccinazione. Emilia-Romagna 1999-2016. Casi per 100.000 abitanti



E' visibile, quindi, l'effetto della vaccinazione soltanto nelle classi d'età target dell'offerta vaccinale e tra i bambini vaccinati. Non emerge alcun effetto di immunità di gregge legato alla vaccinazione.

Si evidenzia negli anni un unico fallimento vaccinale registrato nel 2010 in un bambino che aveva correttamente effettuato l'intero ciclo vaccinale (3 dosi di 7-valente) e in cui è stato isolato il sierotipo 19F contenuto nel vaccino. Il caso ha comunque sviluppato una forma di malattia clinicamente lieve, risoltasi senza esiti. Negli altri casi riscontrati in bambini vaccinati non sono stati isolati sierotipi presenti nei vaccini somministrati.

Sierotipi

I dati relativi alle tipizzazioni sono forniti dal laboratorio di riferimento regionale CRREM (Centro di Riferimento Regionale per le Emergenze Microbiologiche dell'Unità Operativa di Microbiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola Malpighi) a cui giungono campioni biologici inviati dai laboratori presenti su tutto il territorio regionale.

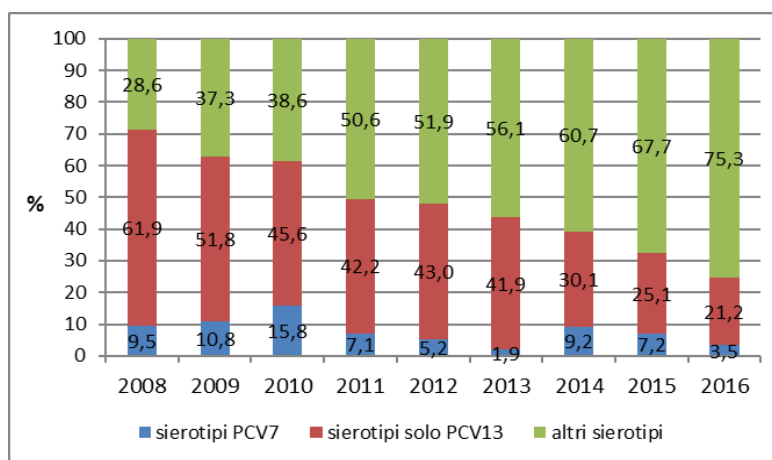
Il numero di tipizzazioni effettuate dal CRREM è in costante aumento e supera talvolta anche il numero di segnalazioni di MIB da pneumococco notificate ai Servizi di Sanità Pubblica, sebbene la corrispondenza tra dati di laboratorio e dati di sorveglianza stia migliorando negli anni e sia quasi del tutto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

I dati sulle tipizzazioni evidenziano una variazione temporale dei sierotipi circolanti. Nel 2008 i sierotipi isolati più frequentemente erano quelli contenuti nel vaccino 13-valente: 71,4%, di cui una minima parte (9,5%) contenuti solo nel 7-valente.

Negli anni successivi, gradualmente si è assistito ad un calo nella circolazione dei ceppi contenuti nei vaccini e ad un conseguente aumento dei sierotipi non inclusi; nel 2016 la quota di casi prevenibili da vaccino si attesta attorno al 24,7%. I sierotipi maggiormente diffusi sono l'8, il 12F non contenuti nel vaccino e il 3 e il 19A presenti nel vaccino 13-valente.

Grafico 20 - Pneumococco: distribuzione dei sierotipi in relazione all'inclusione nei vaccini PCV7 e PCV13.

Emilia-Romagna 2008-2016. Dati percentuali



La serie regionale non consente il confronto con gli anni antecedenti la vaccinazione, ma è comunque visibile negli anni di osservazione un effetto rimpiazzo da parte dei sierotipi non presenti nei vaccini.

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; per questa ragione tali persone, di qualunque età dovrebbero essere vaccinate contro lo pneumococco.

Circa il 64% dei casi notificati presenta almeno una patologia cronica di base che costituisce un fattore di rischio. Le patologie predisponenti più frequenti sono cardiopatie (29,1%), diabete (20,8%), neoplasie (15,6%) e malattie polmonari croniche (9,6%).

Tra i bambini e i giovani sotto i 24 anni i fattori di rischio sono meno frequenti e interessano circa il 17% dei casi; le condizioni di rischio maggiormente riscontrate tra i giovani sono la presenza di fistole liquorali e le patologie neoplastiche.

Letalità

La letalità, calcolata su tutti i casi di malattia segnalati nel periodo 2007-2016, si attesta su un valore del 14,9% e una media di 15 decessi l'anno; i tassi mostrano una particolare aggressività del microrganismo, soprattutto nelle fasce d'età anziane ma anche tra gli adolescenti e i giovani adulti.

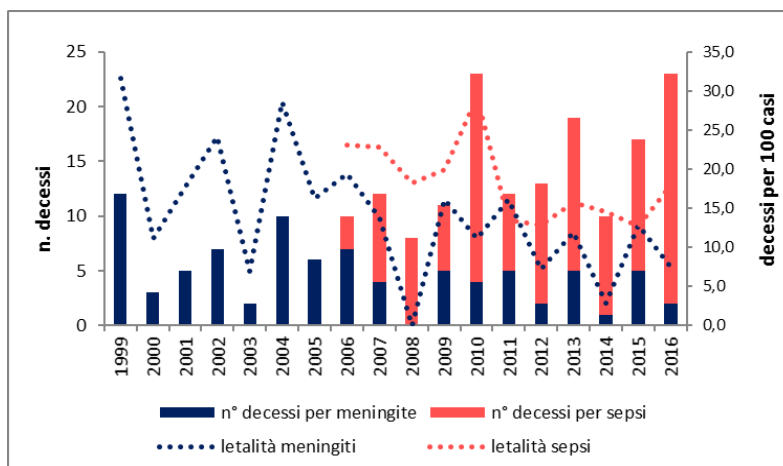
Nel tempo i tassi di letalità per malattia da pneumococco hanno subito un calo. Analizzando solo i decessi per meningite tra i periodi pre e post vaccinazione si evidenzia una riduzione di circa il 45%; la letalità è passata da un valore del 20,2%

ad uno di 11,2%; in media nell'ultimo periodo si contano 3,6 decessi l'anno per meningite da pneumococco contro i 6,4 del periodo pre-vaccinale. I casi complessivi di meningite da pneumococco, dunque, non sono diminuiti ma la riduzione della mortalità indica una minore aggressività dei sierotipi circolanti.

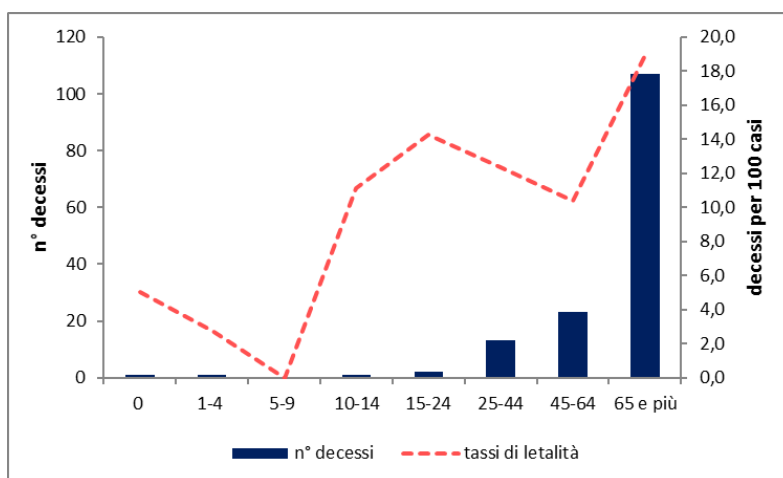
Tra i bambini sotto i 5 anni il calo nel numero di decessi per meningite da pneumococco (circa 1 l'anno nel periodo pre-vaccinale contro 2 casi nel 2013 nel periodo post-vaccinale) sono da attribuire sia ad una riduzione del numero di casi per effetto della vaccinazione sia ad una minore letalità dei ceppi.

Grafici 21a - 21b - Pneumococco: decessi per anno e classi di età

Decessi per anno e quadro clinico. Numero assoluto e tassi di letalità (%), Emilia-Romagna 1999-2016.



Decessi per classi di età. Numero assoluto e tassi di letalità (%), Emilia-Romagna 2007-2016.



MALATTIE INVASIVE DA EMOFILO

Le malattie invasive da emofilo hanno mostrato nel tempo un calo evidente in corrispondenza dell'introduzione nel 1996 della vaccinazione contro l'emofilo di tipo b, che ha raggiunto livelli di copertura al 24° mese superiori al 90% da diversi anni (92,2% nel 2016).

Nell'ultimo periodo, invece, si assiste ad un nuovo incremento dei casi attribuibile in parte all'estensione del Sistema di Sorveglianza verso altre forme diverse da meningite, in parte ad un incremento di forme invasive diverse da b, non prevenibili attraverso la vaccinazione.

Andamento temporale

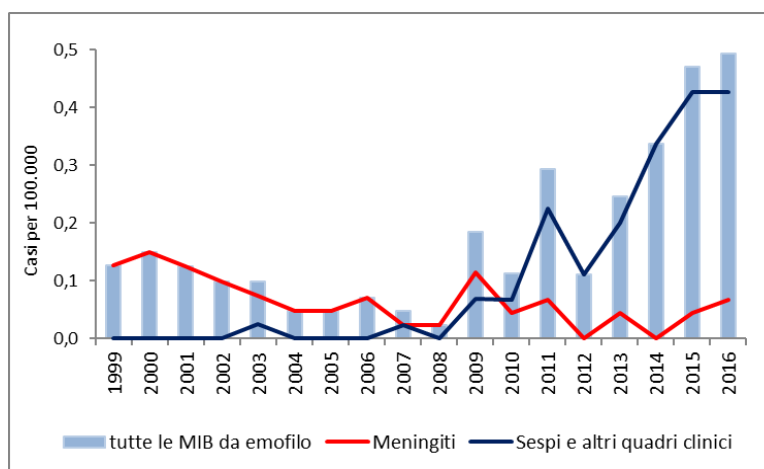
Si passa da un tasso di incidenza medio registrato nel periodo 1999-2006 di 0,1 casi ogni 100.000 abitanti ad un tasso di 0,2 per 100.000 abitanti negli anni 2007-2016. In termini assoluti i casi notificati nel primo periodo erano mediamente 4 l'anno contro i 10 del secondo periodo.

L'incremento di fatto è attribuibile all'aumento delle forme di sepsi e di altre forme invasive batteriemiche, fino al 2006 notificate solo sporadicamente, ma che negli ultimi anni mostrano invece un trend in costante aumento.

Se si analizza, invece, solo la serie relativa alle meningiti da emofilo, da sempre oggetto di rilevazione, si osserva un andamento in calo, con un tasso di incidenza medio tra i due periodi ridottosi del 53%.

Grafico 22 - Emofilo: andamento temporale dei casi per quadro clinico. Fonte SMI

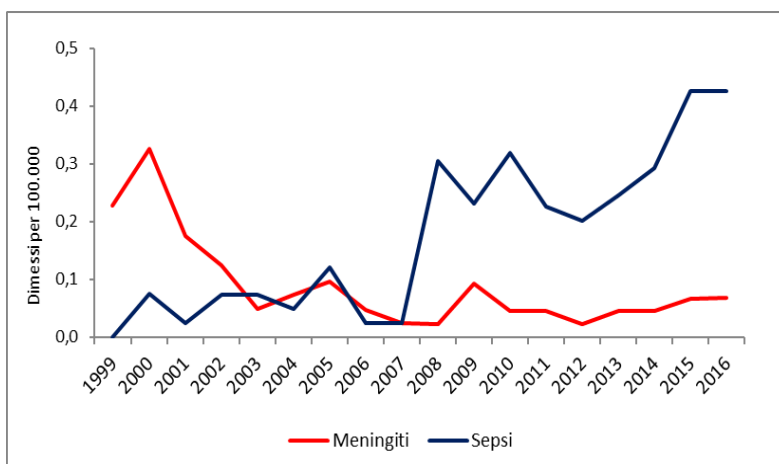
Emilia-Romagna 1999-2016. Casi per 100.000 abitanti



L'aumento di patologia invasiva da emofilo viene confermato anche attraverso le SDO che permettono il confronto temporale di tutte le forme invasive a partire dal 1999. Sono evidenti sia il calo delle forme di meningite che l'incremento, invece, delle forme di setticemia, soprattutto a carico delle fasce d'età anziane. Di seguito è riportato l'andamento delle forme invasive da emofilo, desunte dalla patologia principale registrata in SDO.

Grafico 23 - Emofilo: andamento temporale dei ricoveri per quadro clinico. Fonte SDO

Emilia-Romagna 1999-2016. Dimessi per 100.000 abitanti



I tassi di ricovero, negli ultimi anni sono quasi del tutto sovrapponibili ai tassi di incidenza di malattia, a dimostrazione del miglioramento della sorveglianza anche per questa tipologia di malattia.

Distribuzione per età e per AUsl

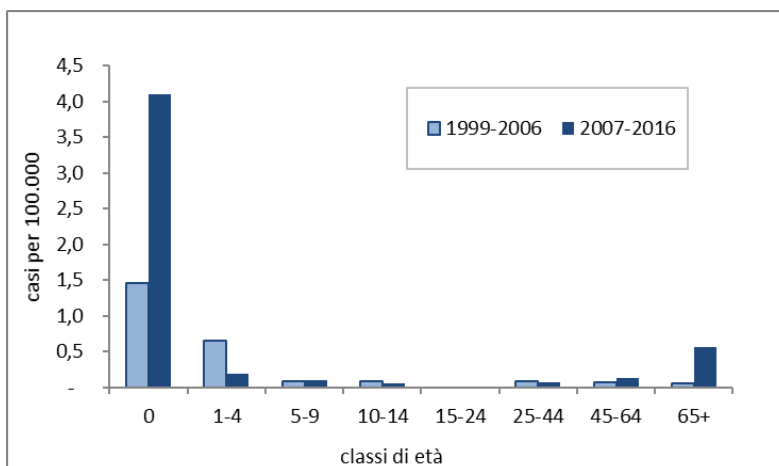
La distribuzione per età dei casi di MIB da emofilo presenta un picco ben visibile in corrispondenza del primo anno di vita e un altro ma meno evidente tra le fasce d'età anziane.

Nel tempo i due picchi si sono resi sempre più evidenti, raggiungendo sotto l'anno di vita un tasso di incidenza medio paria a 4,1 casi per 100.000 abitanti.

In termini assoluti i casi notificati interessano prevalentemente gli anziani con una media nell'ultimo periodo di circa 5-6 casi l'anno. Sotto l'anno di vita, invece, si registrano in media 1-2 caso l'anno.

Grafico 24 - Emofilo: distribuzione per classi di età.

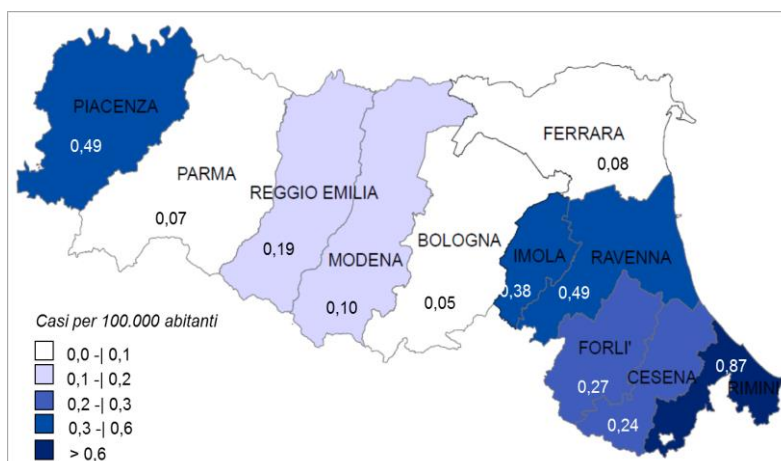
Emilia-Romagna 1999-2016. Casi per 100.000 abitanti



La distribuzione dei casi notificati di emofilo per AUsl evidenzia alcune differenze territoriali. Nel periodo 2007-2016 si osservano tassi di incidenza sensibilmente più elevati rispetto al valore regionale (0,2 casi per 100.000) negli ambiti territoriali delle AUsl di Rimini (0,9), Piacenza e Ravenna (0,5) e Imola (0,4).

Figura 3 - Emofilo: distribuzione per Ausl di notifica.

Emilia-Romagna 2007-2016. Casi per 100.000 abitanti

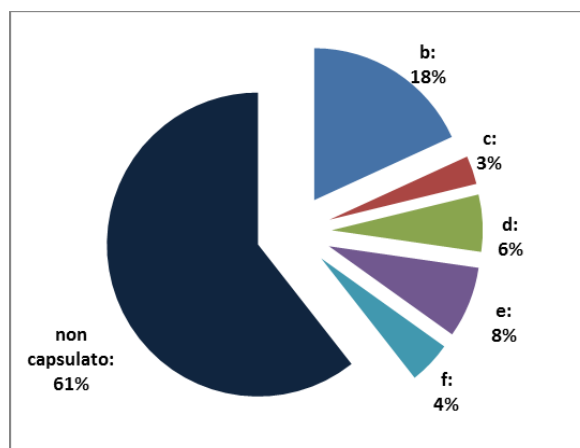


Sierotipi

La tipizzazione dei casi di emofilo è ancora parziale, ed è disponibile a partire dal 2007; per i casi notificati tra il 2007 e il 2016 è pari circa al 66%. È evidente negli ultimi anni la diffusione di forme invasive diverse da b, uniche prevenibili con vaccinazione; in particolare si osserva la diffusione di forme di emofilo non capsulate sia tra gli anziani che tra i bambini che rappresentano il 61% delle forme invasive tipizzate.

Grafico 25 - Emofilo: distribuzione per sierotipi.

Emilia-Romagna 2007-2016. Distribuzione percentuale



Il sierotipo b è stato isolato nel 18% dei casi tipizzati (12 casi); si tratta di persone anziane nella metà dei casi, di un uomo e una donna rispettivamente di 60 e 51 anni e di quattro bambini sotto i 4 anni di età; risultavano tutti non vaccinati, fatta eccezione per due bambini: il primo di 10 mesi, vaccinato con 2 dosi di esavalente, che ha sviluppato nel 2015 un quadro di polmonite batteriemica da cui è guarito senza riportare esiti e il secondo di 2 mesi, vaccinato con una dose, che nel 2016 ha sviluppato una meningite con complicanze.

Fattori di rischio

La presenza di fattori di rischio tra i casi notificati di malattia da emofilo si attesta attorno al 61%. Le condizioni predisponenti registrate più frequentemente sono la presenza di diabete, di cardiopatie croniche e di patologie neoplastiche. La presenza di patologie predisponenti tra i casi di emofilo è molto più frequente tra gli anziani che tra i giovani, i quali solo in rari casi hanno dichiarato una patologia pregressa.

Letalità

La letalità, calcolata su tutti i casi di malattia segnalati nel periodo 2007-2016, si attesta su un valore del 10,1% e una media di 1 decesso l'anno; nel periodo 2007-2016 sono stati registrati in tutto 13 decessi per emofilo, uno dei quali nel 2015 in un bambino di 10 giorni di vita dovuto ad una forma non capsulata. Gli altri decessi hanno riguardato persone anziane, di cui 3 attribuiti a forme non capsulate, 2 al sierotipo *d*, 1 dovuto ad emofilo di tipo *b* e altri 6 a forme invasive non tipizzate.

OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

Meningococco:

L'impatto della vaccinazione contro il meningococco C, dopo 10 anni di offerta attiva e gratuita, è molto evidente. La riduzione dei casi di meningococco C in termini di incidenza tra il periodo pre-vaccinale e post vaccinale è superiore al 65%, ed è apprezzabile 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.

Questo conferma che la strategia vaccinale con l'offerta alla doppia coorte e il raggiungimento di coperture vaccinali elevate si dimostrano efficaci nel prevenire la malattia invasiva 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.

La sostituzione del vaccino contro il meningococco C con il tetravalente ACW135Y avvenuto nel corso del 2015 dovrebbe permettere di contrastare anche le nuove forme di meningococco, dovute soprattutto al sierogruppo Y che si stanno diffondendo negli ultimi anni.

Un'altra sfida è rappresentata dall'introduzione nel calendario vaccinale regionale, a partire dal 2017, della vaccinazione contro il meningococco B, con l'offerta attiva e gratuita a tutti i nuovi nati nel primo anno di età, che consentirà la riduzione dei casi soprattutto nei primi anni di vita in cui l'incidenza è massima.

Alla luce delle novità in campo vaccinale sarà sempre più importante e indispensabile il monitoraggio delle forme invasive da meningococco per valutare al meglio l'impatto delle nuove strategie.

Pneumococco:

Per quanto riguarda lo pneumococco, dopo l'introduzione dei vaccini 7-valente e successivamente 13-valente, si è assistito ad una riduzione di circa il 60% dei casi di meningite batterica nella fascia d'età 0-4 anni con un conseguente calo anche della mortalità nella stessa età.

Nelle altre classi, invece, i tassi di incidenza si sono mantenuti stabili o hanno subito un leggero aumento; non si è riscontrato dunque il fenomeno dell'herd immunity, come per il meningococco, e la vaccinazione ha avuto effetto solo nella fascia d'età oggetto di vaccinazione.

Considerando le altre forme invasive da pneumococco (sepsi ed altri quadri clinici) si sta assistendo negli ultimi anni ad un incremento dei casi soprattutto nelle fasce d'età anziane. Questo dato desta preoccupazione anche perché spesso si tratta di batteri antibioticoresistenti. Dal 2017, come previsto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, verrà offerta la vaccinazione contro lo pneumococco alla coorte dei 65enni.

Prosegue inoltre l'offerta alle persone con condizioni di rischio di qualunque età.

I dati relativi alla sierotipizzazione mostrano un aumento della circolazione nella popolazione di ceppi non contenuti nel vaccino (75% nel 2016), e una corrispondente diminuzione dei ceppi vaccinali, segno di un effetto replacement già documentato nella letteratura internazionale.

Emofilo:

Grazie alla vaccinazione contro l'emofilo b introdotta nel 1996 le forme di emofilo, prevalentemente con quadro clinico di meningite, si sono ridotte drasticamente negli anni soprattutto in età pediatrica; si sta assistendo però ad un incremento di forme non capsulate, in grado di provocare malattia invasiva, che interessano non solo gli anziani ma anche i bambini.