

**LE MALATTIE BATTERICHE INVASIVE
IN FRIULI VENEZIA GIULIA
2007-2015**

Direzione centrale salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia
Area promozione salute e prevenzione

Il rapporto è stato curato da:

Tolinda Gallo, Cinzia Braida

Direzione centrale salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia- Area promozione salute e prevenzione

Un ringraziamento particolare va agli operatori dei Servizi di Igiene e Sanità Pubblica dedicati alla Sorveglianza delle malattie infettive, ai Reparti Ospedalieri, ai Laboratori di Microbiologia, alle Direzioni sanitarie che contribuiscono a mantenere alta l'attenzione sulle attività di sorveglianza.

Indice

La sorveglianza regionale delle malattie batteriche invasive	4
Le malattie invasive da meningococco	7
Le malattie invasive da Pneumococco	9
Le malattie invasive da Haemophilus influenzae	12
Osservazioni conclusive	13

La sorveglianza regionale delle malattie batteriche invasive

Il presente rapporto fornisce 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.

La sorveglianza delle meningiti batteriche è attiva in Italia dal 1994 (Lettere Circolari del ministero della Salute del 29 dicembre 1993 e del 27 luglio 1994), successivamente nel 2007 è stata integrata con la segnalazione di tutte le forme di malattia invasiva da patogeni per i quali esiste un vaccino disponibile. Le meningiti, infatti, rappresentano la “punta dell'iceberg” delle malattie batteriche invasive e ne costituiscono solo una percentuale dei casi totali.

Le malattie batteriche invasive cioè meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche ed altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili, rappresentano una importante causa di morbosità, e sono caratterizzate da una elevata frequenza di gravi complicanze. Dal punto di vista clinico, queste malattie presentano una sintomatologia scarsamente specifica per singolo agente eziologico.

L'accertamento della loro eziologia è quindi di estrema importanza, non solo ai fini terapeutici e per la eventuale profilassi dei contatti, ma anche per quanto riguarda la loro prevenzione primaria poiché alcune di esse sono prevenibili con vaccinazione. Come è noto, ad oggi sono disponibili vaccini per la prevenzione delle infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), da *Neisseria meningitidis* (meningococco) di tipo A, B, C, Y, W135 e da alcuni sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco), efficaci già nel primo anno di vita. La conoscenza dei casi causati da questi patogeni è fondamentale per stimare la quota di casi prevenibili, e l'impatto delle strategie intraprese.

Il sistema prevede la raccolta dei dati relativi ai casi di malattia, la tipizzazione dei ceppi isolati da parte dei laboratori ospedalieri e il loro invio al laboratorio di riferimento nazionale dell'ISS per una completa caratterizzazione microbiologica e/o diagnostica.

La sorveglianza estesa a tutte le forme invasive batteriche e non riferita più alle sole meningiti, 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.

Gli obiettivi del sistema di sorveglianza sono:

1. Monitorare l'andamento temporale e geografico dei casi;
2. Descrivere la frequenza dei casi per agente patogeno e fascia di età;
3. Descrivere la distribuzione dei sierogruppi/sierotipi circolanti;
4. Stimare la quota di queste infezioni invasive prevenibili da vaccino;
5. Valutare i casi di fallimento vaccinale.

Di seguito è riportato il numero di casi di meningiti batteriche notificati dal 1994 al 2006, distinti per agente eziologico (tabella 1). I casi descritti si riferiscono alle malattie che si sono verificate nella popolazione residente sul territorio regionale, per anno di insorgenza dell'evento.

Nella tabella 2 è riportato il numero di casi di MIB notificate dal 2007 al 2015.

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 (*Listeria*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureo*, *Streptococcus* gruppo A ed altri microrganismi di minor riscontro). Inoltre, nel tempo, si assiste ad una riduzione dei microrganismi non identificati.

Tab.1: Meningiti batteriche in Friuli Venezia Giulia 1994-2006

	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus</i> di gruppo B	<i>Listeria</i>	Altro patogeno*	Non identificato	TOTALE FVG	TOTALE ITALIA
1994	5	2	5	4	2	5	4	23	610
1995	9	15	4	1	2	2	4	37	821
1996	5	3	3	1	2	5	6	25	830
1997	4	7	2	0	2	2	4	21	851
1998	2	8	3	2	2	6	9	31	841
1999	5	14	2	0	4	2	5	32	1057
2000	3	11	4	1	2	6	6	33	910
2001	3	4	5	1	0	2	7	22	802
2002	2	9	1	2	1	1	6	22	838
2003	1	4	2	0	1	1	11	20	966
2004	5	8	1	0	2	0	0	16	982
2005	5	13	0	0	2	3	7	30	1033
2006	3	10	0	0	1	3	4	21	768

* Altro = *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureo*, *Streptococcus* gruppo A , altri microrganismi di minor riscontro

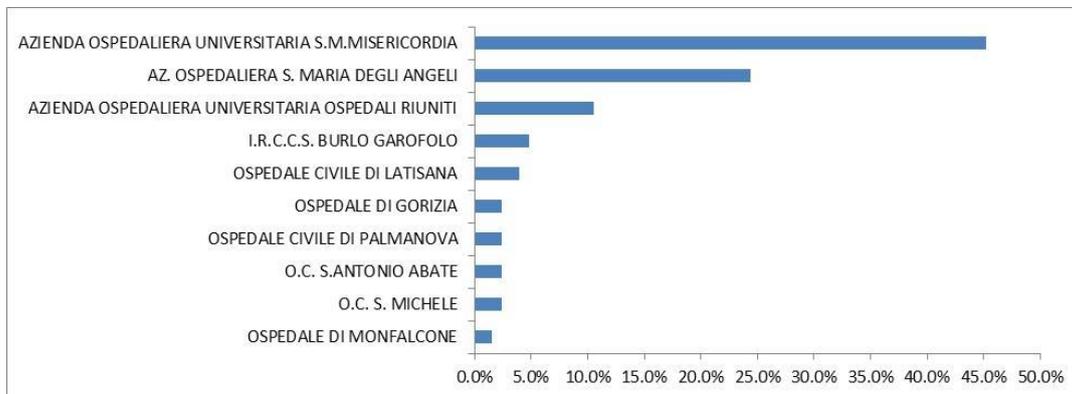
Tab.2: Malattie invasive da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e meningiti da altri batteri: agenti eziologici- Friuli Venezia Giulia 2007-2015

	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus</i> di gruppo B	<i>Listeria</i>	Altro patogeno*	Non identificato	TOTALE FVG	TOTALE ITALIA
2007	3	13	1	0	0	2	6	25	1063
2008	2	14	1	2	0	3	3	25	1343
2009	4	7	1	1	0	0	2	14	1276
2010	2	31	2	2	1	2	1	40	1343
2011	2	16	3	1	3	3	1	29	1150
2012	2	31	1	1	0	1	0	36	1211
2013	3	30	1	1	2	2	2	41	1419
2014	0	34	3	2	1	3	1	44	1471
2015	2	37	6	0	1	3	3	52	1188

* Altro = *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureo*, *Streptococcus* gruppo A , altri microrganismi di minor riscontro

Nel grafico 1 è illustrata la distribuzione percentuale dei casi totali di malattia batterica invasiva per ospedale di diagnosi.

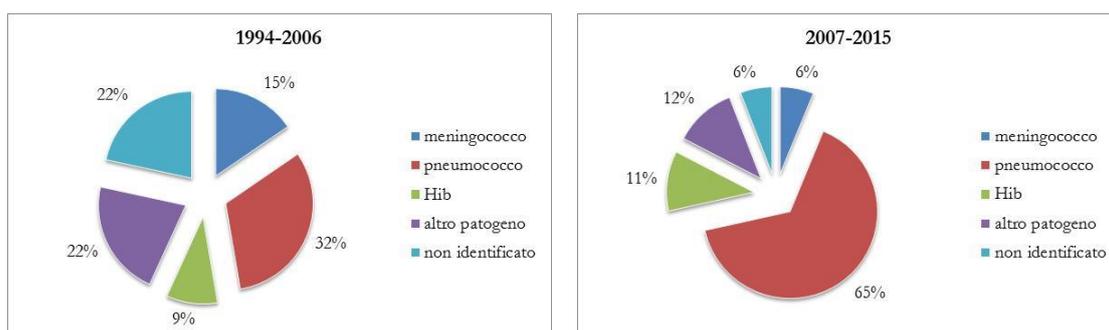
Graf.1 - Distribuzione percentuale dei casi totali di malattia batterica invasiva per Ospedale di diagnosi (2007-2015)



Per evidenziare i cambiamenti occorsi in seguito alla ridefinizione dei criteri di sorveglianza e considerando anche l'introduzione nel calendario vaccinale regionale nel 2009 delle vaccinazioni contro il meningococco C e contro lo pneumococco, sono state confrontate le distribuzioni percentuali distinte per agente eziologico in due periodi: 1994-2006 e 2007-2015 (grafico 2).

Dal confronto emerge un aumento delle malattie da pneumococco (da 32% a 69%). Contemporaneamente si assiste a una riduzione delle forme da meningococco (da 15% a 6%) e le forme da emofilo passano da 9% a 11%. Questo aumento è dovuto a forme da germi non capsulati e quindi non prevenibili con vaccino. Le malattie categorizzate in altro passano dal 22% al 12%. In quest'ultima categoria, sono considerate le infezioni da *Listeria* e quelle attribuite ad altri agenti eziologici (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* gruppo A, *Klebsiella pneumoniae* etc.). Da sottolineare, infine, la riduzione nel secondo periodo, delle forme non identificate, che sono passate dal 22% al 6%, dato che riflette il miglioramento delle capacità diagnostiche di laboratorio.

Graf.2 - Distribuzione percentuale dei casi notificati per agente eziologico. Friuli Venezia Giulia, 1994-2015



Le malattie invasive da meningococco

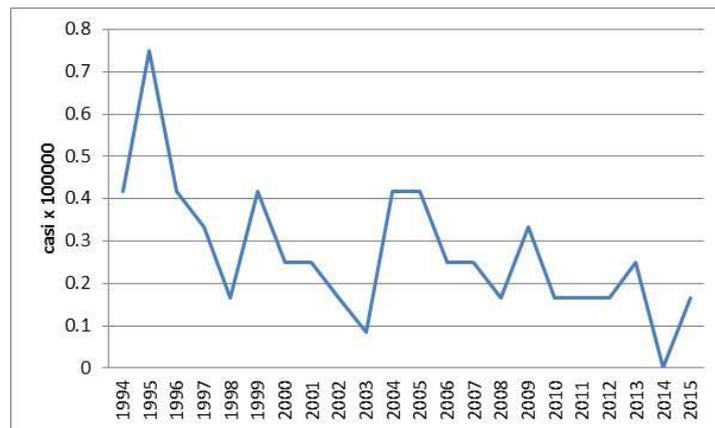
In Friuli Venezia Giulia i casi segnalati di malattia invasiva da meningococco sono pressochè stabili negli anni, perchè la sorveglianza relativa alle MIB da meningococco ha sempre riguardato sia le meningiti che tutte le altre forme invasive, e pertanto non risente molto dei cambiamenti relativi alle novità del sistema di sorveglianza introdotto nel 2007. Tuttavia negli anni precedenti all'attuale sistema di sorveglianza (tab.1) si evidenzia un massimo di nove casi nel 1995.

L'incidenza di malattia invasiva da *Neisseria meningitidis* nel 2015 è pari a 0,16 per 100000 (in Italia nel 2014 è stata 0,29 casi per 100000

È possibile, apprezzare, seppure con la dovuta cautela, i cambiamenti avvenuti dopo l'introduzione, nel 2009, della vaccinazione anti- meningococco C nel calendario vaccinale del Friuli Venezia Giulia, 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 2015 la copertura a 24 mesi è del 84%, mentre tra gli adolescenti si attesta sull' 62,5%.

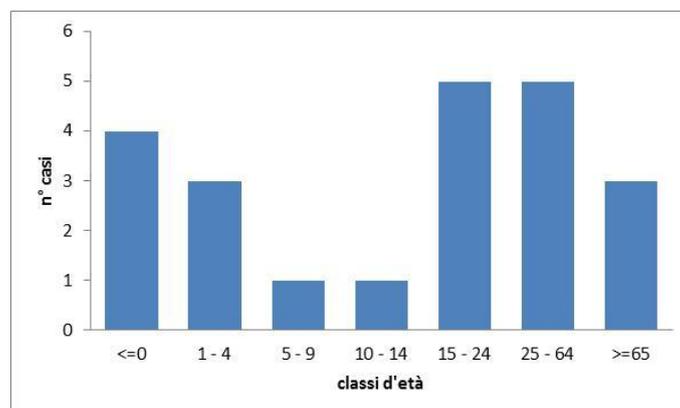
Nel grafico 3 sono riportati i tassi di incidenza annuali per MIB da meningococco: si osserva una riduzione dei tassi di incidenza complessivi che passano da 0,31 casi ogni 100000 abitanti nel periodo pre-vaccinazione (1994-2008) a 0,17 casi ogni 100000 abitanti nel periodo post-vaccinazione (2009-2015).

Graf. 3 - Andamento temporale dei casi di MIB da meningococco per 100.000. Friuli Venezia Giulia, 1994-2015

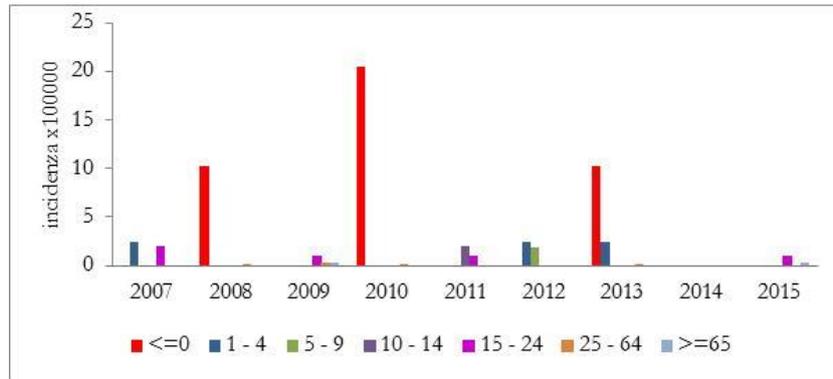


La distribuzione dei casi di meningococco per classe d'età (Grafico 4) descritti nel periodo di sorveglianza 2007-2015 e l'analisi dei relativi tassi di incidenza mettono in evidenza l'incidenza più alta in corrispondenza dei primi anni di vita (Grafico 5). In Friuli Venezia Giulia, come in Italia e in EU, le malattie invasive meningococciche presentano un'incidenza maggiore nel primo anno di vita e sotto i 5 anni.

Graf.4 - Malattie invasive da meningococco per classe di età. Friuli Venezia Giulia, 2007-2015

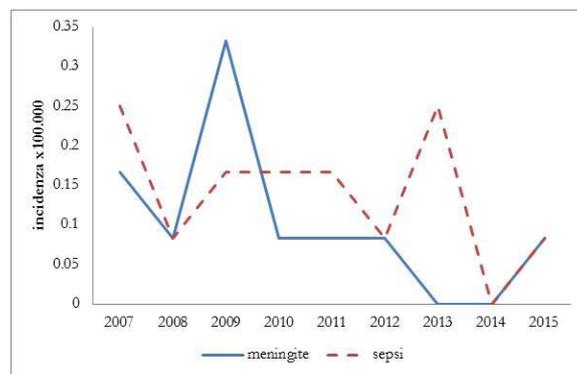


Graf.5 - Malattie invasive da meningococco per anno e classe di età. Tassi di incidenza per 100.000 abitanti Friuli Venezia Giulia, 2007-2015



L'età media è 25 anni (mediana 18): 7 casi si sono avuti sotto i 5 anni di cui 4 sotto l'anno d'età, 2 casi tra i 5 e i 14 anni, 5 casi tra 15 e 24 anni e 8 casi oltre i 25 anni. Nessun soggetto era sta vaccinato.

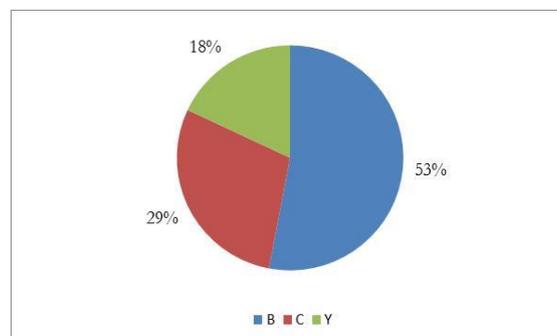
Graf.6 - Malattie invasive da meningococco per anno e quadro clinico. Tassi di incidenza per 100.000 abitanti Friuli Venezia Giulia, 2007-2015



Il quadro clinico delle malattie invasive da meningococco (Grafico 6) si presenta essenzialmente sotto forma di meningite o sepsi.

Il 77% (17/22) dei ceppi è stato tipizzato: in 9 casi (53%) si trattava di meningococco di tipo B di cui quattro sotto l'anno di età, 5 casi (29%) ceppi di tipo C e 3 casi (18%) tipo Y.

Graf.6 – Percentuale ceppi meningococco tipizzati (n=17) Friuli Venezia Giulia, 2007-2015

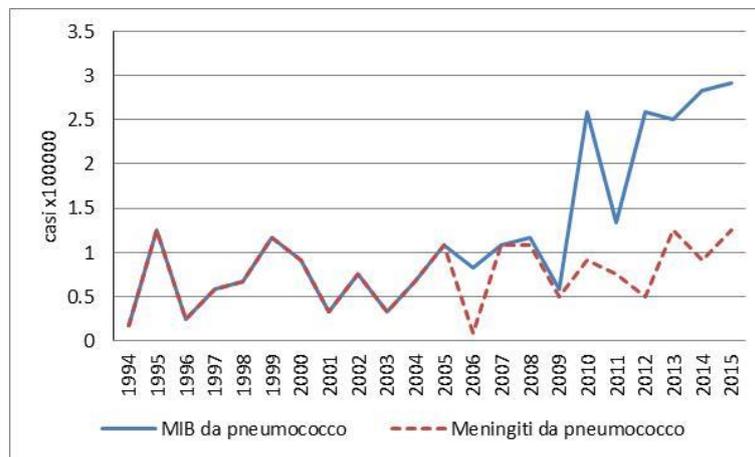


L'informazione sull'esito e lo stato di vita non è nota nel 36% (8/22) dei casi al momento della segnalazione mentre gli altri casi i soggetti erano ancora in vita. Manca il follow-up dei casi.

Le malattie invasive da pneumococco

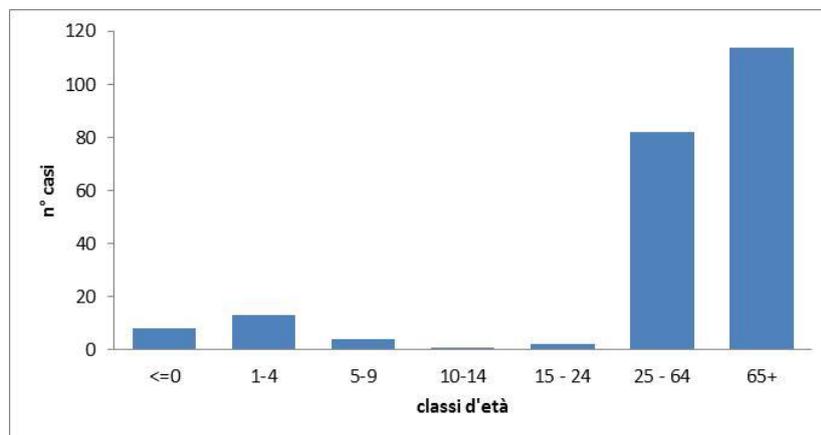
Le segnalazioni relative alle MIB da pneumococco mostrano negli anni un trend crescente, attribuibile principalmente ai cambiamenti, a partire dalla fine del 2007, dei criteri di definizione di caso con l'estensione della sorveglianza a tutte le forme invasive causate da questo batterio e non più solo alle meningiti. Si passa da un tasso di incidenza medio registrato nel periodo 1994-2006 di 0,7 casi ogni 100.000 abitanti ad un tasso di 2 per 100.000 abitanti negli anni 2007-2015. 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 0,8 casi ogni 100.000 abitanti (Grafico 7).

Graf.7 - Andamento temporale dei casi di MIB da pneumococco per 100.000 per quadro clinico Friuli Venezia Giulia, 1994-2015



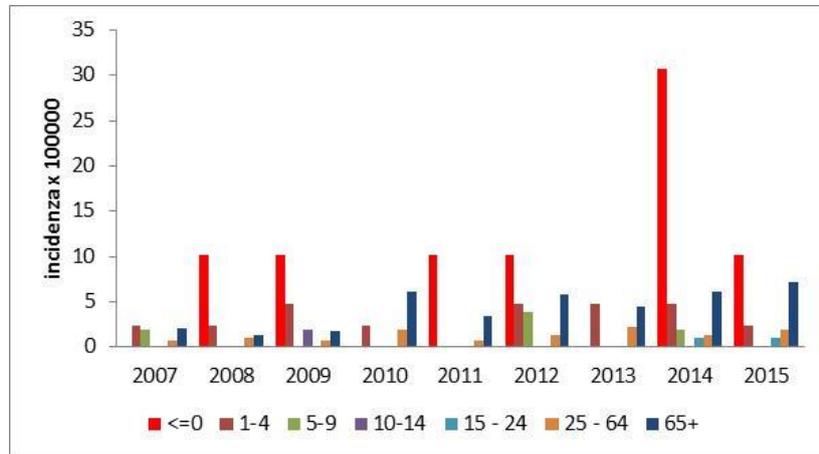
Dal 2007 sono state segnalate al sistema di sorveglianza 224 casi di forme invasive da pneumococco. L'età media 58 anni (mediana 65 anni). Di queste forme 21 sotto i 5 anni, 5 tra i 5 e i 14 anni, 2 tra 15-24 anni, 82 tra i 25 e 64anni e 114 dopo i 64 anni (Grafico 8).

Graf.8- Malattie invasive da meningococco per classe di età. Friuli Venezia Giulia, 2007-2015



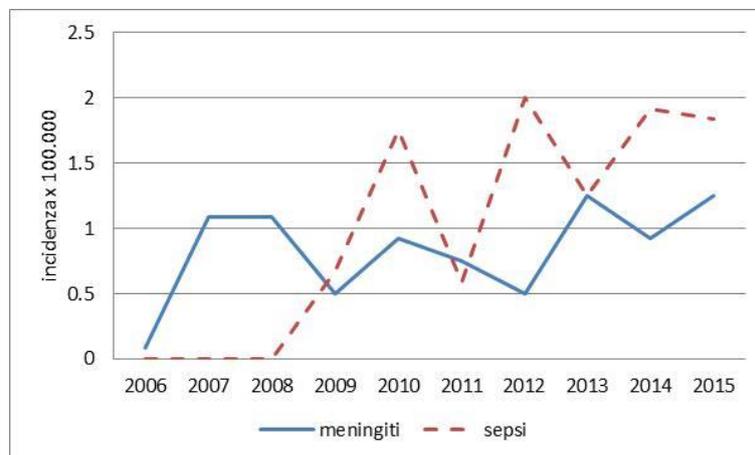
Dall'analisi dei tassi di incidenza, la fascia dei minori di un anno continua a essere la più rappresentata, come quella degli anziani, parallelamente all'andamento nazionale.

Graf.9 - Malattie invasive da pneumococco per anno e fascia di età. Tassi di incidenza per 100.000 abitanti. Friuli Venezia Giulia, 2007-2015



La sepsi/batteriemia (54%) è il quadro clinico più frequente (Grafico 10), soprattutto negli ultrasessantatrenni (67%). I quadri clinici misti (sepsi/batteriemia e meningite) sono stati classificati come meningite e quelli di polmonite batteriemica come sepsi.

Graf.10 - Malattie invasive da pneumococco per anno e quadro clinico. Tassi di incidenza per 100.000 abitanti Friuli Venezia Giulia, 2007-2015



La letalità complessiva per MIB da pneumococco nel periodo 2007-2015 è risultata essere dell'8% (17 casi). La letalità mostrano una maggiore aggressività del microrganismo nei primissimi anni di vita (1 caso nella fascia d'età 1-4) e tra gli adulti (6 casi nella fascia d'età 25-64) e gli anziani (10 casi negli ultrasessantatrenni).

Tra i 224 casi di MIB da pneumococco segnalati 37 (17%) soggetti risulta essere stato vaccinato. Tra i soggetti deceduti 6 erano vaccinati. Non è nota però la tipologia di vaccino utilizzata e quanto tempo dell'inizio dei sintomi è stata effettuata la vaccinazione. I vaccini coniugati sono stati introdotti nella fascia pediatrica nel 2009, nell'adulto nel 2013.

Informazioni sul sierotipo sono disponibili per il 58% (129) delle MIB da pneumococco segnalate.

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.

Nella popolazione generale il sierotipo 3 è risultato il più rappresentato tra i ceppi tipizzati (12,4%), seguito dai sierotipi 12F, 19A, 35F e 8 (tabella 3).

Di questi cinque sierotipi solo il 3 e il 19A sono presenti nella composizione del vaccino coniugato 13 valente mentre sia l'8 che il 12F sono presenti in quello polisaccaridico 23 valente.

Tab.3- Distribuzione (numerosità) per sierotipo dei ceppi di pneumococco isolati da infezioni invasive Friuli Venezia Giulia 2007-2015

SIEROTIPO	Frequenza	Ceppi presenti nel vaccino		
		PCV13	PCV10	PPV23
3	16	PCV13		PPV23
12F	9			PPV23
19A	8	PCV13		PPV23
35F	8			
8	8			PPV23
23B	7			
22F	6			PPV23
1	5	PCV13	PCV10	PPV23
11A	5			PPV23
14	5	PCV13	PCV10	PPV23
23A	5			
7F	5	PCV13	PCV10	PPV23
19F	4	PCV13	PCV10	PPV23
23F	4	PCV13	PCV10	PPV23
6A	4	PCV13		
10A	3			PPV23
15B	3			PPV23
20	3			PPV23
6B	3	PCV13	PCV10	PPV23
15A	2			
9N	2			PPV23
9V	2	PCV13		PPV23
15C	1			
16	1			
18B	1			
24F	1			
31	1			
33F	1			PPV23
34	1			
37	1			
4	1	PCV13	PCV10	PPV23
6C	1			
NTYP	2			
Totale	129			

Analizzando i 15 sierotipi isolati (15/21 pari al 71%) da pazienti con età fra 0 e 4 anni (tabella 4), si registrano 8 sierotipi (53%) presenti nel vaccino pneumococcico coniugato 13 valente utilizzato a partire dal 2010 in campo pediatrico (la vaccinazione universale nei confronti dello pneumococco è stata introdotta in regione nel 2009 con vaccino coniugato 7 valente). 9 bambini risultavano vaccinati contro lo pneumococco, tuttavia tra questi solo 2 possono essere considerati dei fallimenti vaccinali in quanto la malattia invasiva è stata provocata da un ceppo presente nel vaccino.

L'unico caso deceduto nella fascia d'età 0-4 pur vaccinato ha presentato una MIB da ceppo non prevenibile da vaccino (23B).

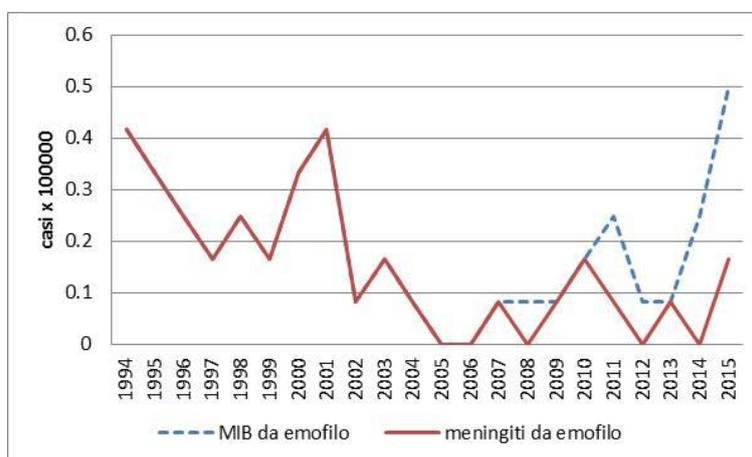
Tab.4- Distribuzione (numerosità) per sierotipo dei ceppi di pneumococco isolati da infezioni invasive in bambini 0-4 anni Friuli Venezia Giulia 2007-2015

SIEROTIPO	Frequenza	Ceppi presenti nel vaccino		
		PCV13	PCV10	PPV23
23F	2	PCV13	PCV10	PPV23
12F	1			PPV23
14	1	PCV13	PCV10	PPV23
15C	1			
19A	1	PCV13		PPV23
23A	1			
23B	1			
24F	1			
3	1	PCV13		PPV23
35F	1			
6A	1	PCV13		
6B	1	PCV13	PCV10	PPV23
7F	1	PCV13	PCV10	PPV23
9V	1	PCV13	PCV10	PPV23
Totale	15			

Le malattie invasive da *Haemophilus influenzae*

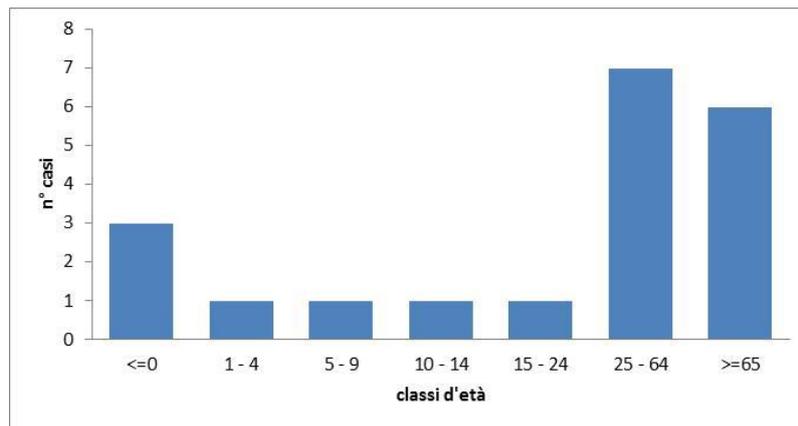
Le malattie invasive da emofilo mostrano nel tempo un calo evidente in corrispondenza dell'aumento delle coperture vaccinali; la vaccinazione contro l'emofilo b è stata introdotta nel calendario vaccinale regionale nel 1998, con livelli di copertura al 24° mese superiori al 90%. Dal 2007, invece, si 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 2007 a 2015, 19 casi di malattia da emofilo di cui solo 8 con quadro clinico di meningite, 11 con sepsi (58%). Nel grafico 11 è mostrata la serie storica dei casi di malattia invasiva da emofilo, distinti per quadro clinico, a partire dal 1994, che evidenzia negli ultimi anni l'aumento di casi di emofilo con forme diverse da meningite.

Graf.11- Andamento temporale dei casi di MIB da *Haemophilus influenzae* per 100.000 per quadro clinico Friuli Venezia Giulia, 1994-2015



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. 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.

Graf.12- Malattie invasive da *Haemophilus influenzae* per classe di età. Friuli Venezia Giulia, 2007-2015



L'età media è stata 46 anni (mediana 54) . L'informazione sulla tipizzazione è disponibile per l'84% dei casi ed è netta la predominanza dei ceppi non capsulati (14 pari all'88%), non prevenibili. I casi dovuti al sierotipo B, gli unici prevenibili con vaccino, risultano rari (2). Solo 3 (16%) soggetti risultano vaccinati. L'unico decesso era vaccinato ma il sierotipo coinvolto era non capsulato e quindi non prevenibile.

Considerazioni finali

La qualità dei dati riportati sono generalmente suscettibile di miglioramento, in particolare le variabili di laboratorio (tipizzazione, antibioticoresistenza) . C'è una quota di missing values elevata relativamente all'informazione sullo stato vaccinale: non è nota nel 51% dei casi di malattia batterica invasiva, soprattutto per le malattie invasive da pneumococco.

Infine si ricorda l'importanza dell'indispensabile e costante collaborazione tra Laboratori di Microbiologia, Reparti Ospedalieri e territorio, al fine di mantenere alta l'attenzione sulle attività di sorveglianza.