

Report del Workshop “ La Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive prevenibili da vaccinazione: risultati ed implicazioni per la prevenzione”

26-27 novembre 2014, Istituto Superiore di Sanità

A cura di P. Stefanelli, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, ISS, Roma; Responsabile scientifico del Progetto “ Sorveglianza delle malattie invasive da *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*”. Con la collaborazione di M. Cerquetti, P. D’Ancona, A. Pantosti.

Le malattie batteriche invasive (MIB che includono meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche ed altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili) ed, in particolare, quelle prevenibile con vaccinazione mediante vaccini polisaccaridici coniugati (*Haemophilus influenzae* b, meningococco A,C,Y,W e vaccino 13-valente per pneumococco), o proteici (4MenB), sono una priorità di sanità pubblica.

Il sistema di sorveglianza delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed *H. influenzae*, denominato MIB e che è stato implementato nel 2007 estendendo il monitoraggio delle meningiti alle altre patologie invasive, è coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità, con il supporto finanziario del Ministero della Salute. Vengono raccolti dati e segnalazioni oltreché i campioni ed i ceppi isolati (per effettuare una completa caratterizzazione). L’ISS, mediante questa sorveglianza, produce un’analisi descrittiva sull’incidenza di queste patologie; inoltre, la caratterizzazione microbiologica degli isolati (determinazione dei sierogruppi/sierotipi) permette di stimare i casi prevenibili da vaccinazione. I risultati della sorveglianza vengono inviati al Ministero della Salute. Inoltre, è da ricordare che lo European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) di Stoccolma conduce un’attività di sorveglianza europea sulle stesse patologie invasive attraverso dati raccolti da ogni Stato Membro.

Il 26 e 27 novembre 2014 è stato organizzato un workshop presso l’ISS indirizzato ad operatori del SSN coinvolti nella sorveglianza delle malattie batteriche invasive per condividere i risultati finora ottenuti e discutere possibili miglioramenti del sistema. Di seguito, i punti più salienti.

Il workshop ha avuto inizio con una *overview* della situazione europea da cui si evince l’estrema eterogeneità dei sistemi di sorveglianza tra i vari Paesi e la necessità di una attenta valutazione della qualità dei dati prodotti per un effettivo miglioramento della sorveglianza. Il monitoraggio della qualità dei dati per le malattie batteriche invasive prevenibili da vaccinazione ha mostrato sia per il meningococco sia per l’*H. influenzae* la necessità di migliorare il dato relativo all’esito del caso ed al sierogruppo/sierotipo del ceppo identificato. I dati sul sierotipo per lo pneumococco, antibiotico suscettibilità e stato vaccinale del paziente, seppure disponibili in una percentuale superiore al passato, mostrano ancora delle criticità. La malattia batterica invasiva da pneumococco è la più frequente delle tre MIB in EU ed in Italia sebbene tra il 2008 e il 2012, si sia osservata una diminuzione di incidenza costante nel tempo della malattia invasiva pneumococcica nei bambini sotto i 5 anni di età. Attualmente, sierotipi non coperti dal vaccino coniugato per lo pneumococco causano la maggior parte dei casi sotto i 5 anni di età. Il 68% dei casi di malattia invasiva meningococcica è dovuta al sierogruppo B; la maggiore incidenza è nei bambini sotto l’anno di età. Il 77% del totale dei casi di *H. influenzae* e’ dovuto al sierotipo non capsulato (nChi) anche noto come non tipizzabile; la maggiore incidenza è nei bambini sotto l’anno di età.

Complessivamente, la qualità del dato riportato dall' Italia è suscettibile di miglioramento, specialmente per quanto riguarda le variabili di laboratorio (sierotipo, sierogruppo, antibiotico resistenza) con la quota dei dati mancanti superiore rispetto alla media europea. A livello europeo, l'informazione sullo stato vaccinale non è disponibile nella grande maggioranza dei casi di MBI.

Qui di seguito i dati nazionali per singolo agente patogeno.

Riguardo la malattia invasiva da meningococco l'incidenza annuale di circa 0,27x100,000 (2013), anche se nei bambini di età inferiore a 1 anno l'incidenza è pari a 3,2 . I sierogruppi maggiormente rappresentati sono il sierogruppo B, con più del 40 % dei casi, il sierogruppo C e Y. Il sierogruppo W135 è responsabile raramente di casi (fino a 4, nei dati parziali del 2014). Il sierogruppo B al di sotto di un anno di età rimane il sierogruppo più frequente, anche considerando tutti gli altri sierogruppi insieme. Un dato negativo , tuttavia, è rappresentato dalla quota dei casi a sierogruppo sconosciuto, dato su cui sarà necessario implementare le attività della sorveglianza. E' stata valutata la sensibilità alla penicillina, alla rifampicina, alla ciprofloxacina, al ceftriaxone ed al cefotaxime, mediante Etest. Il 53% dei ceppi ha mostrato una diminuita sensibilità alla penicillina (MIC > 0,064 mg/L). L'analisi molecolare tramite MLST, *porAVR1* e VR2 e *fetA*, mette in evidenza una estrema variabilità dei ceppi B anche se esistono dei clonal complexes più frequentemente identificati, come ST41/44 e ST162. Tra i ceppi di sierogruppo C, il clonal complex ST11 e ST334 sono maggiormente rappresentati. L'analisi dell'intero genoma di meningococco è utile anche ai fini della sorveglianza potendo mettere in evidenza clusters o pseudo-clusters altrimenti non descrivibili con gli approcci convenzionali. Il centro di coordinamento della Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive c/o il Dip. di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità ed in particolare per le malattie invasive da meningococco ha messo a punto un protocollo di analisi dei ceppi isolati da *outbreak* attraverso l'analisi dell'intero genoma al fine di individuare caratteristiche peculiari in termini di patogenicità del meningococco. Questa attività si inserisce non solo nella sorveglianza nazionale della malattia invasiva da meningococco ma contribuisce alle attività a livello europeo.

La sorveglianza della malattia invasiva da *H. influenzae* ha permesso di evidenziare che il sierotipo predominante è ormai il non capsulato (ncHi) in tutte le fasce di età, compresi i bambini ≤5 anni. Inoltre, la proporzione dei casi di meningite causata da ncHi risulta essere in aumento rispetto al passato, quando la presentazione clinica storicamente associata ai ceppi ncHi era la sepsi e/o la polmonite batteriemica, e riguarda anche i bambini ≤5anni. Tra i ceppi capsulati, permane una modesta percentuale di ceppi di tipo b accanto a ceppi di tipo "f " ed "e" che entrambi, se pur in leggero aumento, rimangono rari. Importanti cambiamenti si sono potuti osservare anche nella sensibilità agli agenti antimicrobici. Infatti, pur rimanendo la resistenza all' ampicillina il problema principale, la quota di resistenza associata a produzione di beta-lattamasi rimane costante o addirittura diminuisce, mentre aumenta in modo significativo quella associata a modificazioni cromosomiali. Quest'ultimo tipo di resistenza si manifesta fenotipicamente con livelli di MIC₅ appena superiori al breakpoint (MIC > 1mg/ml), quindi non particolarmente elevati. Lo studio tramite metodi di tipizzazione molecolare ha evidenziato che i cloni che circolano nel nostro Paese sono numerosi ed eterogenei, confermando la grande diversità genetica caratteristica di ncHi.

Tuttavia, si è individuato un gruppo di cloni che include circa il 25% degli isolati invasivi e quasi la metà di quelli produttori di beta-lattamasi. Infine, lo studio dei casi dovuti a Hib in soggetti vaccinati dimostra che il numero dei fallimenti vaccinali è complessivamente basso ma che, tuttavia, l'informazione sul sierotipo del ceppo è talvolta mancante e questo non ci consente di classificare correttamente il caso come fallimento o no.

Per quanto riguarda lo pneumococco, l'epidemiologia delle infezioni invasive si dimostra in continua evoluzione in seguito all'utilizzo del vaccino glicoconiugato PCV7 prima e PCV13 attualmente. L'impatto del PCV13 sulla distribuzione dei sierotipi appare già evidente sebbene alcuni sierotipi (soprattutto 1 e 3) siano più refrattari alla diminuzione. Inoltre nel 2013, nei bambini di età inferiore ai 5 anni circa il 75% delle infezioni invasive erano dovute a sierotipi non vaccinali mentre negli anziani di età uguale o superiore ai 65 anni questa percentuale è del 50%. Riguardo all'antibiotico-resistenza, la resistenza alla penicillina mostra un trend in diminuzione nella popolazione generale, ma in aumento nei bambini; la resistenza alla eritromicina è in diminuzione in tutte le classi di età.

Riguardo alla vaccinazione con vaccino 13-valente negli adulti/ anziani, sono disponibili solo studi di immunogenicità e non di efficacia. Per quanto riguarda l'immunogenicità il PCV13 ha mostrato nelle persone non precedentemente vaccinate di età 60-64 anni, una risposta anticorpale significativamente più alta rispetto al PPV23, ad eccezione che per i sierotipi 3, 5, 14 e 19F. Negli ultra-70enni precedentemente vaccinati con PPV23 è stata riscontrata una risposta significativamente più alta del PCV13 rispetto al PPV23 per 10 sierotipi dei 12 in comune, per 2 sierotipi questo non è stato osservato. Non sono disponibili ad oggi, dati di efficacia del vaccino PCV13 nella prevenzione delle malattie invasive da pneumococco o delle polmoniti in adulti di età maggiore o uguale a 50 anni. Per questi dati di efficacia clinica si attendono i risultati di un trial clinico in corso in Olanda (CAPITA) che coinvolge oltre 85.000 persone ultrasessantacinquenni. Per superare l'attuale eterogeneità a livello delle raccomandazioni sulle vaccinazioni ed offrire un piano comune e condiviso di immunizzazione per un accesso equo alla prevenzione è auspicabile mantenere e sviluppare le attività di sorveglianza epidemiologica delle malattie prevenibili con vaccinazione, anche tramite il potenziamento e collegamento con le anagrafi vaccinali, e integrando la sorveglianza epidemiologica con le segnalazioni provenienti dai laboratori diagnostici, al fine di valutare l'impatto degli interventi in corso. Sarebbe auspicabile: garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni prioritarie per la popolazione generale; mantenere i livelli di copertura necessari a prevenire la diffusione di specifiche malattie infettive; garantire l'offerta attiva e gratuita nei gruppi a rischio delle vaccinazioni prioritarie e sviluppare iniziative per promuovere le vaccinazioni agli operatori sanitari e ai gruppi difficili da raggiungere; progettare e realizzare azioni per potenziare l'informazione e la comunicazione al fine di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari e per diffondere la cultura della prevenzione vaccinale come scelta consapevole e responsabile dei cittadini.

Per quanto riguarda la prevenzione delle malattie batteriche invasive prevenibili da vaccino nei bambini sarebbe auspicabile inoltre ottenere la completa informatizzazione delle anagrafi vaccinali (potenziando così il monitoraggio delle coperture vaccinali negli adolescenti, negli adulti e negli anziani e nelle categorie a rischio) e verificare lo stato vaccinale del bambino in tutte le occasioni di contatto con le strutture sanitarie regionali. Raggiungere *standard* adeguati di sicurezza e qualità nel processo vaccinale. Garantire la disponibilità, presso i servizi vaccinali delle ASL degli altri vaccini (in regime di *co-payment*) per le indicazioni d'uso e al costo definiti ed emanati con

apposito provvedimento regionale. Progettare e realizzare azioni per potenziare l'informazione e la comunicazione al fine di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari e per diffondere la cultura della prevenzione vaccinale come scelta consapevole e responsabile dei cittadini

I vaccini coniugati hanno permesso di ridurre in modo significativo l'incidenza delle malattie batteriche invasive in età pediatrica. Per questo si considera essenziale mantenere elevate le coperture vaccinali in età pediatrica per i vaccini contro i batteri invasivi secondo quanto raccomandato dal PNV (esavalente, PCV13, meningococco C). Anche il vaccino antimeningococco B è un vaccino molto importante nei bambini al di sotto di 5 anni di età e la sua introduzione nel calendario vaccinale richiede valutazioni costo/beneficio.

Dalle esperienze regionali emerge una attenzione al problema delle MBI, che viene affrontato dai laboratori di riferimento con approcci epidemiologici e microbiologici che permettono di avere una buona visione del problema. La costruzione ed il mantenimento della rete di sorveglianza permettono di mettere in atto le strategie vaccinali più opportune. Ovviamente, la completezza del sistema richiederebbe, per esempio, l'incrocio dei dati delle SDO con le notifiche, e la valutazione della qualità del sistema di sorveglianza in riferimento agli indicatori richiesti. Laddove presenti, i laboratori regionali collaborano attivamente con l'ISS nell'invio dei dati, di ceppi e/o campioni per una completa analisi. Queste ultime sono necessarie per le valutazioni che sono alla base dell'introduzione nei calendari vaccinali delle diverse regioni dei nuovi vaccini attualmente disponibili, come per esempio il vaccino multicomponente anti-meningococco B. E', tuttavia, necessario, per conoscere l'impatto successivo all'introduzione di una specifica vaccinazione nel modificare in modo significativo il *burden* della malattia, continuare ed implementare la sorveglianza. E', altresì, emerso come sia necessario migliorare e mantenere elevate le coperture vaccinali verso le MBI, soprattutto nei bambini molto piccoli.

Si ringraziano tutti i Relatori (vedi programma e presentazioni in allegato) ed i Partecipanti al Workshop.