Prefettura Como
Prot. **Uscita del 26/05/2017**
Numero: **0011735**
Classifica: **16.15.05**

Prefettura di Como

Ufficio territoriale del Governo

Prot./Gab.

Como, *data del protocollo informatico*

Al Sig. Presidente
dell'Amministrazione Provinciale di
COMO

Ai Sigg.ri Sindaci
dei Comuni della Provincia
LORO SEDI

Ai Sigg.ri Commissari Straordinari
dei Comuni di
PORLEZZA
ROVELLO PORRO
ALTA VALLE INTELVI

Al Sig. Vice Sindaco del Comune di
BLESSAGNO

Oggetto: Ministero della Salute. Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive Prevenibili con vaccinazione.

Per opportuna conoscenza e con preghiera della massima diffusione, si trasmette la circolare emanata dal Ministero della Salute concernente l'oggetto.

IL PREFETTO
(Bruno Corda)

MRS

Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Roma

Assessorati alla Sanità delle Regioni a Statuto Ordinario e Speciale

LORO SEDI

Assessorati alla Sanità delle Province Autonome di Bolzano e Trento

LORO SEDI

Presidenza del Consiglio dei Ministri
usg@mailbox.governo.it

Ministero degli Affari Esteri
gabinetto.ministro@cert.esteri.it

Ministero dell'Interno
gabinetto.ministro@pec.interno.it

Ministero di Giustizia
centrocifra.gabinetto@giustiziacert.it

Ministero della Difesa
udc@postacert.difesa.it

Ministero dell'Economia e Finanze
ufficiodigabinetto@pcc.mef.gov.it

Ministero dello Sviluppo economico
gabinetto@pec.mise.gov.it

ALLEGATO 1

OGGETTO: **Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione**

Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca
uffgabinetto@postacert.istruzione.it

Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali
ministro@pec.politicheagricole.gov.it

Ministero dell'Ambiente e Tutela del Territorio e del Mare
segreteria.ministro@pec.minambiente.it

Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti
segreteria.ministro@pec.mit.gov.it

Ministero del Lavoro e Politiche Sociali
gabinettoministro@pec.lavoro.gov.it

Ministero dei Beni e delle Attività Culturali e del Turismo
mbac-udcm@mailcert.beniculturali.it

Ministro per le Riforme Costituzionali e i Rapporti con il Parlamento
rapportiparlamento@mailbox.governo.it

Ministro per gli Affari Regionali
affariregionali@pec.governo.it

Ministro per la Pubblica Amministrazione e Semplificazione
protocollo_dfp@mailbox.governo.it

Croce Rossa Italiana – Sede Nazionale
comitato.centrale@pec.cri.it

Federazione nazionale degli Ordini dei Medici e degli Odontoiatri
protocollo@pec.fnomceo.it

Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani
posta@pec.fofi.it

Istituto Superiore di Sanità
presidenza@pec.iss.it

I.N.A.I.L.
presidenza@postacert.inail.it

Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera
LORO SEDI

Ufficio di Gabinetto
SEDE

Ufficio Legislativo
SEDE

Ufficio Stampa
SEDE

Organismo Indipendente di Valutazione
oiv@postacert.sanita.it

Direzione Generale del personale, dell'organizzazione e del bilancio
SEDE

Direzione Generale della prevenzione sanitaria
SEDE

Direzione Generale della programmazione sanitaria
SEDE

Direzione Generale delle professioni sanitarie e delle risorse umane del Servizio Sanitario Nazionale

SEDE

Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico

SEDE

Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

SEDE

Direzione Generale della vigilanza sugli enti e della sicurezza delle cure

SEDE

Direzione Generale della sanità animale e dei farmaci veterinari

SEDE

Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione

SEDE

Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali

SEDE

Direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica

SEDE

Direzione Generale degli organi collegiali per la tutela della salute

SEDE

Comando Carabinieri per la Tutela della Salute

srm29334@pec.carabinieri.it

Agenzia Italiana del Farmaco

presidenza@aifa.mailcert.it

Farmindustria

scaccabarozzi@farmindustria.it

Regione Veneto – Assessorato alla Sanità
Direzione Regionale Prevenzione
Coordinamento Interregionale della Prevenzione

giovanna.frison@regione .veneto.it

Si trasmette, per il seguito di competenza, l'allegata circolare per la Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione.

Si prega di voler dare massima diffusione all'allegato documento.

Dr.ssa Stefania Iannazzo
Dr. Fortunato D'Ancona

Il Direttore dell'Ufficio 5
Dott. Francesco Maraglino

Il Direttore Generale
***f.to Dott. Raniero Guerra**

**** firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art.3, comma 2, del D.lgs. n. 39/1993***

Gabinetto Ministro - GAB - Prot. Ingresso N.0030542 del 10/05/2017

Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 – PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione

Premessa

Le malattie batteriche invasive (meningiti, batteriemie, sepsi, polmoniti batteriemiche e altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili) hanno un rilevante impatto clinico e sono caratterizzate da un'elevata frequenza di quadri clinici gravi. Esse sono causate da batteri diversi che colpiscono in maniera sporadica, difficilmente prevedibile, o, raramente e a seconda dell'agente responsabile, danno origine a focolai epidemici.

L'identificazione esatta del patogeno è essenziale per l'avvio degli opportuni interventi di Sanità Pubblica finalizzati al contenimento della diffusione del germe.

I batteri più frequentemente responsabili di malattie batteriche invasive e prevenibili con la vaccinazione sono *Neisseria meningitidis* (meningococco), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae* (emofilo).

Come è noto, sono attualmente disponibili vaccini per la prevenzione delle infezioni da emofilo di tipo b (Hib), da meningococco di sierogruppo A, B, C, Y, W135 e da pneumococco (10, 13 o 23 sierotipi, a seconda del tipo di vaccino).

La diffusione di questi patogeni avviene mediante contatti con persone ammalate o tramite portatori sani; il serbatoio naturale è l'uomo che può ospitare questi batteri a livello del nasofaringe, a partire dal quale possono essere trasmessi ad altri individui attraverso le goccioline (*droplets*) emesse parlando, tossendo o starnutendo. Le *droplets* hanno un diametro >5µm, sono disseminate in un'area ristretta (entro 1 metro) e possono depositarsi sulla congiuntiva, sulla mucosa nasale o sulla bocca[1]. Ne consegue che soltanto un contatto ravvicinato (< 1 metro) e non protetto permette la trasmissione dell'agente patogeno[2-3].

La presente circolare intende definire delle procedure standard di sorveglianza e controllo delle infezioni batteriche invasive da seguire in tutto il Paese, per la tutela del singolo e della collettività. La circolare si rende necessaria anche per i cambiamenti epidemiologici dovuti sia all'immissione in commercio e al progressivo inserimento nelle strategie vaccinali dei nuovi vaccini - glicoconiugati e proteici -, sia per le variazioni naturali nel *trend* dei patogeni.

Sorveglianza e protocollo di sorveglianza

La sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB) da *Neisseria meningitidis* (meningococco), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae* (emofilo), che include anche le meningiti batteriche da altri agenti patogeni, è stata attivata nel 2007 estendendo il preesistente monitoraggio delle meningiti alle altre patologie invasive. Il sistema prevede la raccolta e l'invio dei dati relativi ai casi confermati di malattia e dei ceppi/campioni da parte dei laboratori diagnostici al Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Malattie Infettive, per una completa caratterizzazione microbiologica e/o diagnostica. La Scheda di segnalazione è riportata in Allegato 1.

Sebbene il protocollo della sorveglianza MIB preveda la raccolta dei dati relativi ai casi confermati, si sottolinea l'importanza dell'immediata segnalazione, anche per le vie brevi, del caso al solo sospetto di meningite da qualunque agente batterico o di sepsi da meningococco, seguendo il flusso ASL-Regione-Ministero della Salute/Istituto Superiore di Sanità.

Il protocollo della sorveglianza nazionale è disponibile al seguente indirizzo: http://www.iss.it/mabi/index.php?lang=1&id=11&tipo=19. Nella stessa pagina saranno resi disponibili eventuali aggiornamenti.

Dal punto di vista clinico, tali malattie presentano una sintomatologia scarsamente specifica per singolo agente. L'accertamento della loro eziologia è, quindi, di estrema importanza non solo a fini terapeutici ma anche per l'eventuale necessità di profilassi dei contatti, diretta a prevenire possibili casi secondari. La conoscenza delle infezioni causate da questi patogeni e la distribuzione per sierotipi/sierogruppi è utile, nel medio/lungo periodo, anche per stimare la quota di casi prevenibili e l'impatto delle strategie vaccinali. Infine, l'accertamento eziologico risponde anche all'istanza di armonizzare i dati di sorveglianza tra i diversi Stati Membri dell'Unione Europea.

Ad esempio, l'esperienza derivata dalla sorveglianza delle infezioni da Hib ha mostrato l'importanza di continuare il monitoraggio dei casi di malattia dopo l'avvio di programmi estesi di vaccinazione[4-5]. Infatti, la maggioranza dei casi di infezione invasiva da emofilo è attualmente causata da ceppi diversi dal tipo b e in particolare da ceppi non capsulati (anche noti come non tipizzabili) verso i quali il vaccino non è protettivo. In modo analogo, la sorveglianza delle malattie invasive da pneumococco ha evidenziato, in parallelo all'uso della vaccinazione anti-pneumococcica con vaccino glicoconiugato 7-valente e successivamente con vaccino glicoconiugato 13-valente, un incremento del numero di casi di infezioni invasive dovute a sierotipi non inclusi nel vaccino (fenomeno definito di "*replacement*" o rimpiazzo vaccinale)[6-7].

Nel contesto europeo, l'Italia risulta un Paese a bassa incidenza di malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo[8].
Sebbene i dati aggiornati siano disponibili nei rapporti quadrimestrali della sorveglianza[9] consultabili all'indirizzo http://www.iss.it/mabi/index.php?lang=1&id=5&tipo=16, in Tabella 1 vengono riportati il numero dei casi confermati e i tassi d'incidenza di malattia batterica invasiva da meningococco (tutti i sierogruppi, sierogruppo C e B), da pneumococco (tutti i sierotipi) e da emofilo (tutti i sierotipi e sierotipo b) nella popolazione generale e nella fascia di età 0-4 anni, in cui l'incidenza è massima[8-9], relativi agli anni 2008 e 2016. In base all'osservazione di importanti differenze nell'incidenza tra le Regioni, verosimilmente attribuibili a fenomeni di sotto-notifica e di sotto-diagnosi in alcune aree del Paese, sono state riportate sia le incidenze calcolate sulla base di tutte le segnalazioni pervenute al sistema di sorveglianza (sulla popolazione generale), sia le incidenze calcolate in una selezione di Regioni/PP.AA in cui sono state riscontrate le incidenze più elevate per i tre patogeni, probabilmente per la presenza di sistemi di sorveglianza e diagnosi più efficienti e/o per una maggiore attitudine alla notifica.
Confrontando le incidenze calcolate nei due periodi è apprezzabile una riduzione delle malattie batteriche invasive da pneumococco e da meningococco B nel bambino. Il calo dell'incidenza delle infezioni da meningococco C nel bambino, dovuto all'aumento delle coperture vaccinali nel Paese, non è chiaramente visibile sui dati nazionali a causa dell'aumento registrato in Toscana nel biennio 2015-2016. L'impatto della vaccinazione è, invece, visibile nei dati relativi al gruppo di regioni selezionate (Tabella 1).
Non si può ignorare l'aumento delle segnalazioni di malattia invasiva da pneumococco nell'anziano (dato non riportato in tabella), presumibilmente determinato da un miglioramento della diagnosi eziologica e

Raccomandazioni 1

- Disseminare presso i servizi di igiene pubblica e gli ospedali le informazioni sulla sorveglianza e sull'obbligatorietà della notifica, il protocollo della sorveglianza e i suoi aggiornamenti
- Ottimizzare la tempestività della segnalazione dei casi sospetti di meningite da qualunque agente batterico/sepsi da meningococco per le vie brevi, e della trasmissione/caricamento delle informazioni sui casi confermati sulla piattaforma della sorveglianza MIB, come da protocollo, anche in caso di invio attraverso il sistema routinario di notifica delle malattie infettive
- Aumentare la completezza del dato (in particolare stato vaccinale, esito, eventuali sequele a distanza di mesi), anche mediante successivi aggiornamenti
- Migliorare la diagnosi eziologica mediante identificazione microbiologica del patogeno

dall'uso di tecnologie diagnostiche più sensibili. Particolarmente bassa è l'incidenza di malattia invasiva da emofilo, come conseguenza del programma d'immunizzazione dei nuovi nati attivo in Italia dal 1995, anche se negli ultimi anni si è osservato un trend di aumento delle segnalazioni che interessa tutte le fasce di età.

Tabella 1 - Numero di casi e incidenza per 100.000 abitanti di malattie batteriche invasive per fascia di età in Italia e in una selezione di Regioni/PP.AA. italiane [Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Veneto] (2008-2016)

	Italia 2008	**Italia 2016**	**Regioni/PP.AA selezionate 2008**	**Regioni/PP.AA selezionate 2016**
Meningococco (tutti i sierogruppi)				
0-4 anni	46 (1,64 x 100.000)	47 (1,83 x 100.000)	28 (2,34 x 100.000)	19 (1,70 x 100.000)
Popolazione generale	180 (0,30 x 100.000)	232 (0,38 x 100.000)	111 (0,44 x 100.000)	96 (0,37 x 100.000)
Meningococco C				
0-4 anni	9 (0,32 x 100.000)	8 (0,31 x 100.000)	5 (0,42 x 100.000)	3 (0,25 x 100.000)
Popolazione generale	55 (0,09 x 100.000)	80 (0,13 x 100.000)	38 (0,15 x 100.000)	28 (0,11 x 100.000)
Meningococco B				
0-4 anni	27 (0,96 x 100.000)	20 (0,78 x 100.000)	20 (1,67 x 100.000)	12 (1,07 x 100.000)
Popolazione generale	79 (0,13 x 100.000)	67 (0,11 x 100.000)	51 (0,20 x 100.000)	38 (0,15 x 100.000)
Pneumococco (tutti i sierotipi)				
0-4 anni	102 (3,60 x 100.000)	70 (2,70 x 100.000)	89 (7,40 x 100.000)	54 (4,80 x 100.000)
Popolazione generale	693 (1,16 x 100.000)	1462 (2,41 x 100.000)	576 (2,27 x 100.000)	1193 (4,58 x 100.000)
Emofilo (tutti i sierotipi)				
0-4 anni	6 (0,21 x 100.000)	25 (0,97 x 100.000)	5 (0,42 x 100.000)	22 (1,96 x 100.000)
Popolazione generale	49 (0,08 x 100.000)	140 (0,23 x 100.000)	44 (0,17 x 100.000)	106 (0,41 x 100.000)
Emofilo B				
0-4 anni	2 (0,07 x 100.000)	0	1 (0,08 X 100.000)	5 (0,43 X 100.000)
Popolazione generale	6 (0,02 x100.000)	12 (0,09 x100.000)	3 (0,02 x100.000)	10 (0,07 x100.000)

Considerazioni generali sulla diagnosi etiologica

Le tecniche microbiologiche tradizionali, quali l'esame microscopico e la coltura, mantengono un ruolo fondamentale nell'indagine dei casi sospetti. Tuttavia, i metodi molecolari sviluppati negli ultimi anni sono determinanti per migliorare sia la tempestività della diagnosi, ai fini di un trattamento più rapido e appropriato, sia la sensibilità, permettendo la caratterizzazione di casi negativi alla coltura. È importante, quindi, favorire l'utilizzo dei metodi molecolari. Avere a disposizione i ceppi ottenuti dalla coltura è un vantaggio da molti punti di vista, primo tra tutti la possibilità di moltiplicare il ceppo e averlo a disposizione per caratterizzazioni e studi successivi.

La coltura da sangue, liquor o altro sito sterile rappresenta, quindi, l'esame di conferma ottimale in quanto consente la determinazione del sierogruppo/sierotipo, la valutazione della sensibilità agli antibiotici e la tipizzazione molecolare.

L'identificazione del sierogruppo/sierotipo è essenziale, come già ricordato, per interventi di sanità pubblica, per stimare la quota dei casi prevenibili con vaccinazione, per valutare l'andamento epidemiologico e per evidenziare eventuali fallimenti vaccinali. La valutazione della sensibilità agli antibiotici è importante per rilevare la circolazione di ceppi resistenti agli antibiotici utilizzati in terapia e in chemioprofilassi, come, ad esempio, ceppi di meningococco a diminuita sensibilità alle cefalosporine già segnalati in altri Paesi Europei, modulando la terapia antibiotica necessaria ai fini anche della prevenzione dell'antimicrobico-resistenza, particolarmente elevata nel nostro Paese. Infine, la tipizzazione molecolare consente di evidenziare cloni emergenti e particolarmente virulenti e di ricostruire la catena di trasmissione in caso di focolai epidemici[10] (*"outbreak"*).

La possibilità di ottenere una conferma di laboratorio aumenta prelevando gli opportuni campioni clinici non appena possibile, prima della somministrazione degli antibiotici. Al fine di ridurre la sotto-diagnosi, è importante eseguire più di un metodo diagnostico, includendo, oltre alla coltura, anche metodi molecolari o altri test rapidi per una corretta diagnosi eziologica. Tuttavia, è sempre raccomandato eseguire una coltura, che mantiene un ruolo fondamentale come esame di conferma ottimale.

Si raccomanda, pertanto, l'identificazione a livello regionale o inter-regionale di un laboratorio di riferimento, dove sia possibile effettuare una diagnosi eziologica di conferma, se già non eseguita, ed realizzare successive caratterizzazioni (es. determinazione del sierogruppo o sierotipo). È, altresì, indispensabile procedere all'accreditamento e al controllo di qualità delle strutture di laboratorio abilitate per la diagnosi microbiologica e per la diagnosi molecolare.

Raccomandazioni 2

- Identificare a livello regionale o inter-regionale un laboratorio di riferimento dove sia possibile effettuare una diagnosi di conferma e/o saggi di determinazione del sierogruppo/sierotipo e comunicarlo al Ministero della Salute e ai referenti della sorveglianza presso l'Istituto Superiore di Sanità
- Le Regioni dovrebbero accreditare i laboratori abilitati alla diagnosi microbiologica e molecolare e monitorarne la qualità con programmi di audit specifici
- Invitare i laboratori a inviare i ceppi isolati e, laddove previsto, il campione al laboratorio di riferimento identificato
- Trasmettere i dati e i risultati di laboratorio (diagnosi e determinazione del sierogruppo/sierotipo) al sistema di sorveglianza MIB, anche mediante un aggiornamento della scheda di segnalazione

Il Laboratorio di Riferimento Nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Malattie Infettive, supporterà le attività di diagnosi e/o conferma nonché tutte le attività necessarie al raggiungimento di migliori *standard* diagnostici da parte dei laboratori presenti sul territorio nazionale.

Definizione di caso ai fini della immediata segnalazione

Devono essere segnalati immediatamente, anche per le vie brevi, i casi sospetti di meningite da qualunque agente batterico e di sepsi da meningococco. Solo per la malattia invasiva da *Neisseria meningitidis* esiste una definizione di caso possibile e probabile adottata dalla Commissione Europea[11]

MALATTIA INVASIVA DA *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Classificazione dei casi

Caso possibile: qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici.

Caso probabile: qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici e presenti una correlazione epidemiologica.

Criteri clinici

Qualsiasi persona che presenti almeno uno dei seguenti sintomi:

— segni meningei,

— eruzione emorragica,

— shock settico,

— artrite settica.

Criteri epidemiologici

Correlazione epidemiologica mediante trasmissione interumana.

Definizione di caso a scopo di sorveglianza

Sono sotto sorveglianza i casi con conferma microbiologica di malattia invasiva da *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* che rispondono alla definizione di caso adottata dalla Commissione Europea[11] e tutte le meningiti da altro agente batterico. Gli eventuali sospetti clinici, che non rispondono alla definizione di caso, non dovranno essere inseriti nella banca dati della sorveglianza MIB nella quale devono confluire solo i casi confermati.

MALATTIA INVASIVA DA *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Classificazione di Caso

Caso confermato: qualsiasi caso confermato con uno dei sottoelencati criteri di laboratorio

Criteri di Laboratorio

Almeno uno dei seguenti:

— Isolamento di *Neisseria meningitidis* da un sito normalmente sterile o da lesioni cutanee purpuriche

— Rilevamento della presenza di acido nucleico di *Neisseria meningitidis* in un sito normalmente sterile o in lesioni cutanee purpuriche

— Rilevamento di antigeni di *Neisseria meningitidis* nel liquido cerebrospinale

— Rilevamento di diplococchi Gram-negativi nel liquido cerebrospinale mediante microscopia

MALATTIA INVASIVA DA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Classificazione del Caso

Caso possibile: non applicabile

Caso probabile: non applicabile

Caso Confermato: qualsiasi caso confermato con uno dei sottoelencati criteri di laboratorio

Criteri di laboratorio

Almeno uno dei seguenti:

— Isolamento di *Streptococcus pneumoniae* da un sito normalmente sterile

— Rilevamento della presenza di acido nucleico di *Streptococcus pneumoniae* in un sito normalmente sterile

— Rilevamento di antigeni di *Streptococcus pneumoniae* in un sito normalmente sterile (ad eccezione del sangue)

MALATTIA INVASIVA DA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Classificazione del Caso

Caso possibile: non applicabile

Caso probabile: non applicabile

Caso Confermato: qualsiasi caso confermato con uno dei sottoelencati criteri di laboratorio

Criteri di Laboratorio

Almeno uno dei seguenti:

— Isolamento di *Haemophilus influenzae* da un sito normalmente sterile

— Rilevamento della presenza di acido nucleico di *Haemophilus influenzae* in un sito normalmente sterile

MENINGITI DA ALTRO AGENTE BATTERICO

Classificazione del Caso

Caso Confermato: qualsiasi caso confermato con uno dei sottoelencati criteri di laboratorio

Criteri di Laboratorio

Almeno uno dei seguenti:

— isolamento di un agente batterico da liquor

— presenza di acido nucleico di un agente batterico nel liquor.

Malattia Invasiva da *Neisseria meningitidis* (meningococco)

Caratteristiche del patogeno e quadro clinico

Neisseria meningitidis (meningococco) è ospite delle alte vie respiratorie (naso e gola), spesso di portatori sani e asintomatici (<1%-30% della popolazione, a seconda del gruppo di età e della situazione epidemiologica). La sua presenza non è correlata direttamente ad un aumento del rischio di meningite o di altre malattie gravi nel portatore. Il meningococco è un batterio che risente delle variazioni di temperatura e dell'essiccamento. Pertanto, fuori dall'organismo sopravvive solo per pochi minuti. La principale causa di contagio è rappresentata dai portatori sani del batterio: solo nello 0,5% dei casi la malattia è trasmessa da malati.

Il contatto con un meningococco comporta nella maggioranza dei casi lo stabilirsi di uno stato di portatore senza sviluppo di sintomi. Alla colonizzazione consegue, entro circa 14 giorni, una risposta immunitaria. Più raramente, alcuni soggetti sviluppano la malattia entro pochi giorni dalla colonizzazione. Sono noti 13 diversi sierogruppi di meningococco, solo sei dei quali risultano causare meningite e sepsi: più frequentemente A, B, C, Y, W135 e molto più raramente, per lo più in Africa, X[12]. In Italia e in Europa, i sierogruppi B e C sono i più frequenti e, negli ultimi anni, si è rilevato un leggero aumento del sierogruppo Y, così come documentato in altri Paesi Europei[13]. I sintomi iniziali non sono diversi da quelli delle altre meningiti o sepsi batteriche, ma nel 10-20% dei casi la malattia presenta un decorso fulminante che può portare al decesso in poche ore anche nei casi in cui sia stata tempestivamente adottata una terapia appropriata. Il tempo di incubazione è di 2-10 giorni. I malati di meningite o altre forme gravi sono considerati contagiosi fino a 24 ore dall'inizio della terapia antibiotica specifica. Il meningococco può, inoltre, causare una sepsi meningococcica, a decorso di regola grave e spesso con esito fatale, caratterizzata da iperpiressia, manifestazioni purpurico-petecchiali, severa compromissione di più organi ed apparati, ipotensione, che può presentarsi da sola o coesistere con le manifestazioni cliniche della meningite. La contagiosità è comunque bassa, e i casi secondari sono rari. Il meningococco può, tuttavia, dare origine a focolai epidemici. Per limitare il rischio di casi secondari è importante che i contatti stretti dei malati effettuino una profilassi con antibiotici e che vengano intraprese misure di controllo a livello di sanità pubblica.

Epidemiologia

Nel 2016 sono stati segnalati 232 casi di malattia invasiva da meningococco, con un'incidenza pari a 0,38 casi per 100.000; l'incidenza è in leggerissimo aumento rispetto agli anni precedenti[14] (0,23 nel 2012; 0,29 nel 2013; 0,27 nel 2014; 0,31 nel 2015). I casi sono più frequenti durante i periodi più freddi dell'anno. Nella maggior parte delle Regioni l'andamento è pressoché stabile o presenta piccole oscillazioni nel periodo 2011-2014, tranne che in Toscana dove sia i dati consolidati del 2015 che i dati preliminari 2016 mostrano un marcato aumento dei casi di meningococco di tipo C negli adulti, cambiamento epidemiologico che ha portato la Regione a implementare una campagna straordinaria di vaccinazione e il Ministero a varare una circolare[15]. Un numero più elevato di casi è stato anche rilevato nel 2016 in Campania con 33 casi in confronto agli 11 del 2015.

L'incidenza della malattia invasiva da meningococco è maggiore nella fascia di età 0-4 anni e in particolare nel primo anno di vita in cui l'incidenza supera i 4 casi per 100.000 (specialmente per l'alta frequenza del sierogruppo B in questa fascia di età[16]). L'incidenza si mantiene elevata fino alla fascia 15-24 anni per diminuire dai 25 anni in su. L'informazione sul sierogruppo permette di valutare la quota prevenibile con i diversi vaccini disponibili sul mercato italiano. Esaminando il numero assoluto di casi per sierogruppo, il meningococco B ha rappresentato il sierogruppo più frequente sino al 2014, mentre dal 2015 è stato il C, come conseguenza dell'aumento dei casi registrato in Toscana a partire dal 2015[10-17] (Tabella 2). Dati

preliminari al marzo 2017 mostrano più casi nel 2017 da meningococco B rispetto al C. A partire dal 2011[9] si registra un lieve trend in aumento dei casi da sierogruppi W e Y.

Tabella 2 - Numero di casi di malattia meningococcica invasiva per fascia di età in Italia (Fonte ISS- Sistema MIB, 2014-2017)

	Sierogruppo	n.d.	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64	TOTALE (N)	TOTALE %
2014	A	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1%
	B	0	14	11	5	4	3	15	3	55	48%
	C	0	3	1	1	3	5	12	11	36	31%
	W	0	0	1	1	1	3	1	1	8	7%
	Y	0	1	2	1	1	1	6	3	15	13%
	TOTALE tipizzati (N,%)	**0**	**18**	**15**	**8**	**9**	**13**	**34**	**18**	**115**	
			86%	**60%**	**73%**	**60%**	**72%**	**64%**	**86%**	**70%**	
2015	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	B	0	11	7	4	3	8	11	5	49	34%
	C	0	5	2	1	3	17	28	8	64	45%
	W	0	2	0	0	1	2	0	2	7	5%
	Y	0	1	1	0	2	4	10	5	23	16%
	TOTALE tipizzati (N,%)	**0**	**19**	**10**	**5**	**9**	**31**	**49**	**20**	**143**	
			86%	**56%**	**71%**	**90%**	**79%**	**72%**	**80%**	**76%**	
2016	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	B	0	12	8	3	1	14	23	6	67	36%
	C	0	1	7	3	2	17	40	10	80	43%
	W	0	2	1	1	2	2	4	2	14	8%
	Y	0	2	0	5	5	5	4	2	23	13%
	TOTALE tipizzati (N,%)		**17**	**16**	**12**	**10**	**38**	**71**	**20**	**184**	
			74%	**67%**	**75%**	**100%**	**72%**	**85%**	**91%**	**79%**	
2017*	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	B	0	1	5	1	0	5	9	2	23	40%
	C	0	0	1	0	2	3	11	3	20	35%
	W	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2%
	Y	0	1	1	1	0	3	5	2	13	23%
	TOTALE tipizzati (N,%)	**0**	**2**	**7**	**2**	**2**	**11**	**26**	**7**	**57**	
			67%	**88%**	**50%**	**67%**	**100%**	**90%**	**100%**	**88%**	

(*dati al 3 aprile 2017)

Gestione dei casi e dei focolai epidemici e misure di controllo per evitare casi secondari

Poiché il meningococco è potenzialmente in grado di generare focolai epidemici, in presenza di un sospetto clinico di malattia invasiva meningococcica, è necessario giungere prima possibile a una diagnosi eziologica e avviare tempestivamente specifiche azioni di Sanità Pubblica per prevenire casi secondari nei contatti.

Sebbene non sia possibile trovare una definizione univoca e adattabile a tutti i contesti epidemiologici, in linea generale si può sospettare un focolaio quando ci sono due o più casi di malattia invasiva da

meningococchi appartenenti allo stesso sierogruppo in un breve periodo di tempo in una comunità[18]. Attraverso indagini epidemiologiche o analisi genotipiche sui ceppi è possibile stabilire la relazione tra i casi e l'eventuale clonalità dell'agente responsabile. A seconda delle dimensioni della comunità interessata e della sussistenza di circostanze specifiche, la presenza di solo due casi correlati può già essere ritenuta un focolaio.

In Tabella 3 vengono fornite le definizioni dei contatti.

La comparsa di un caso secondario è, comunque, un evento raro. Il 97% dei casi rimane, infatti, sporadico. Il rischio assoluto e relativo più elevati si hanno tra i conviventi del caso (è stato stimato che in assenza di chemioprofilassi sia 1:300) e tra gli altri contatti stretti (1:1.500 e più).[19-20-21-22]

In seguito a infezione da meningococco devono essere intraprese tempestivamente le seguenti azioni:

- Immediata segnalazione del caso sospetto, seguendo il flusso ASL-Regione-Ministero della Salute/Istituto Superiore di Sanità anche per le vie brevi;
- Effettuazione esami diagnostici per la conferma del caso, come da protocollo di sorveglianza;
- Attuazione indagine epidemiologica per raccogliere le informazioni sul caso e identificare gli eventuali contatti stretti;
- Somministrazione della chemioprofilassi per i contatti stretti del caso;
- Vaccinazione dei contatti stretti nei casi descritti di seguito;
- Predisposizione informativa per i contatti;
- Vaccinazione del caso alla dimissione.

Lo scopo della chemioprofilassi dei contatti stretti è quello di eradicare il meningococco nei possibili portatori asintomatici e nei soggetti che siano venuti in contatto, anche per tempi brevi, con il batterio e che ne siano stati colonizzati. Lo schema raccomandato per la chemioprofilassi dei contatti stretti è riportato in Tabella 4.

Le linee guida inglesi[3] suggeriscono anche la possibilità di utilizzare per la chemioprofilassi la ciprofloxacina nel bambino e l'azitromicina nella donna in gravidanza. Tuttavia, poiché queste due ipotesi non sono contemplate nelle schede tecniche dei due farmaci, si dovrebbe fare ricorso a queste alternative (uso *off-label*) soltanto se strettamente necessario, ovvero in caso di contatti stretti da sottoporre a profilassi ma allergici agli antibiotici indicati o in mancanza dei farmaci indicati.

La chemioprofilassi dei contatti stretti deve essere fornita prima possibile, dopo la diagnosi microbiologica di meningococco, idealmente prima del tempo minimo di incubazione e, preferibilmente, entro le 48 ore dall'esordio clinico nel caso indice. I dati attualmente disponibili portano a ritenere che se somministrata dopo 14 giorni dall'inizio della malattia, essa ha utilità limitata. Non è indicato né utile, invece, effettuare colture nasofaringee o orofaringee per determinare la necessità di una chemioprofilassi. [23]

Nella valutazione di contatto stretto (che deve essere fatta caso per caso, tenendo conto della durata e delle condizioni spaziali in ogni singola occasione di esposizione), e con il presupposto che l'esposizione deve essere avvenuta non oltre i 7 giorni antecedenti l'inizio della sintomatologia nel caso[3], si devono considerare:

a) i conviventi

b) l'ambiente di studio (stessa classe) o di lavoro (stessa stanza), la stretta condivisione di spazi comuni di gioco, di giocattoli o di consumo pasti. Nel caso di nidi e di scuole materne è opportuno valutare se vi siano frequenti momenti di condivisione degli ambienti e di stretto contatto tra bambini appartenenti a classi diverse e se, di conseguenza, più classi o l'intera struttura debbano essere considerati come una

singola comunità; se si riscontrano tali condizioni sarà necessario classificare tutti i bambini e gli insegnanti come contatti stretti

c) chi abbia dormito o mangiato spesso nella stessa casa del malato

d) le persone che nei sette giorni precedenti l'esordio abbiano avuto contatti con la saliva del malato (attraverso baci, stoviglie, spazzolini da denti, giocattoli)

e) gli operatori sanitari che siano stati direttamente esposti alle secrezioni respiratorie del paziente (per esempio durante manovre di intubazione o respirazione bocca a bocca, manovre assistenziali ravvicinate che possono generare aerosolizzazioni in ambienti ristretti come le autoambulanze). Gli operatori sanitari che non siano stati esposti alle secrezione del paziente non sono da considerare contatti stretti e non necessitano di chemioprofilassi (contatti casuali)[3]. Si ricorda, comunque, che i sanitari devono sempre usare gli appositi dispositivi di protezione individuali per minimizzare l'esposizione a saliva e/o secrezioni respiratorie del paziente

f) persone che per qualsiasi motivo siano venute a contato con saliva o altre secrezioni respiratorie. Si precisa che l'essere stati seduti accanto o l'avere parlato a distanza ravvicinata per brevi periodi (<8 ore, per esempio in autobus, treno, aereo, cinema, ristorante) di per sé non contribuisce alla identificazione quale contatto stretto (contatti casuali).

Raccomandazioni 3

- Le ASL e le Regioni devono preparare linee guide operative sulla base di questa circolare per la gestione tempestiva ed efficace dei casi di malattia invasiva meningococcica e dei contatti stretti
- I soggetti candidati alla chemioprofilassi devono essere individuati sulla base dell'indagine epidemiologica: solo i soggetti esposti a rischio reale nei 7 giorni antecedenti l'esordio clinico del caso vanno trattati, sulla base dei criteri esplicitati in precedenza
- La linea di demarcazione tra i soggetti da sottoporre a chemioprofilassi e vaccinazione e coloro che non necessitano di alcun trattamento non è sicuramente netta, quindi la valutazione va fatta tenendo presente un principio di prudenza, ma senza eccessi. Si ricorda che un uso immotivato di antibiotici, in soggetti al di fuori della definizione di contatto stretto, può:
  - aumentare i costi senza alcun beneficio
  - favorire il fenomeno dell'antibiotico-resistenza anche nei confronti di altri patogeni
  - esporre il soggetto a inutili rischi di eventuali reazioni avverse all'antibiotico, come riportato in letteratura

  Quindi, la chemioprofilassi non deve essere somministrata ai contatti casuali o indiretti
- I contatti casuali hanno un rischio di malattia estremamente basso
- Eventuali sospette reazioni avverse attribuibili alla chemioprofilassi vanno prontamente segnalate al sistema di farmacovigilanza

Tabella 3 - Definizioni di contatto nel caso di malattia meningococcica da utilizzare per valutare chemioprofilassi e vaccinazione

Contatti stretti	Soggetti che frequentano "regolarmente" (quotidianamente) il paziente, **conviventi** (coloro che condividono con il paziente la stessa abitazione), partner sessuali, compagni di classe, compagni di lavoro che condividono la stessa stanza, operatori sanitari esposti, persona seduta accanto per almeno 8 ore (ad esempio nella poltrona accanto di un volo aereo intercontinentale).

Contatto indiretto	Nessun contatto diretto con il paziente indice o rapporti esclusivamente con un contatto stretto (contatti di contatti stretti).

Tabella 4 - Schema consigliato per la chemioprofilassi dei contatti stretti[23]

Farmaco	Età	Dose	Durata trattamento	Efficacia	Precauzioni Avvertenze
Ciprofloxacina	≥18 anni	500 mg per os	Dose singola	90-95%	Non usare in gravidanza. Segnalate reazioni anafilattiche e convulsioni.
Rifampicina	<1 mese	5 mg/kg ogni 12 ore per os	2 giorni (4 dosi)	90-95%	Può interferire con numerosi farmaci, pertanto fare riferimento alla scheda tecnica del prodotto. Possibile emissione di urine rosse; possibili macchie sulle lenti a contatto morbide. Non raccomandato in gravidanza e allattamento.
	≥1 mese	10 mg/kg (max 600 mg) ogni 12 ore per os	2 giorni (4 dosi)		
	Adulti	600 mg ogni 12 ore per os	2 giorni (4 dosi)		
Ceftriaxone	<15 anni	125 mg i.m.	Dose singola	90-95%	Può essere usato in gravidanza
	≥15 anni	250 mg i.m.	Dose singola	90-95%	Può essere usato in gravidanza

A completamento delle misure di controllo, viene raccomandata la vaccinazione dei contatti stretti e del caso allo scopo di bloccare la circolazione del meningococco nella comunità intorno al caso, con un effetto ovviamente a lungo termine[3,24].

Solo nel caso di MIB da meningococco di sierogruppo B, in assenza al momento di rilevanti evidenze scientifiche che consentano l'elaborazione di indicazioni univoche, l'opportunità della vaccinazione dei contatti stretti dovrà essere valutata caso per caso, per es. tenendo conto dell'esistenza di condizioni di rischio nei contatti stretti quali patologie pre-esistenti. Infatti, solo in caso di focolai in ambito familiare[25] la vaccinazione dei conviventi è da ritenersi irrinunciabile.

Nel caso di focolai da qualsiasi sierogruppo di meningococco, o sospetti tali, in una collettività ristretta, la vaccinazione deve essere estesa a tutti i membri della collettività frequentata dai casi identificati.

In caso di anomali eventi epidemici in comunità aperte o estese aree geografiche in un arco temporale limitato (es. 3 mesi)[23] sarà opportuno che l'Autorità sanitaria regionale competente, d'intesa con il Ministero della Salute, valuti strategie di offerta vaccinale per la popolazione a rischio in base alla situazione emersa dall'indagine epidemiologica, quali specifiche fasce di età normalmente non incluse nel programma nazionale, particolari categorie a rischio, gruppi etnici.

È, inoltre, importante condurre la sorveglianza sanitaria dei contatti stretti almeno per 10 giorni (considerando il periodo di incubazione della malattia di 2-10 giorni) dall'esordio dei sintomi del caso indice, per avviare ulteriori accertamenti diagnostici in chi dovesse presentare febbre, in modo da trattare rapidamente eventuali casi secondari.

È, infine, raccomandata, al momento della dimissione ospedaliera, l'offerta attiva del vaccino anti-meningococcico, contenente il sierogruppo identificato, al caso confermato di malattia invasiva, indipendentemente dal suo precedente stato vaccinale[2]. Il numero di dosi e l'intervallo tra le stesse dipenderà dal tipo di vaccino e dall'età del caso. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza[24].

La vaccinazione dei contatti va effettuata utilizzando il vaccino che include il sierogruppo che ha causato la malattia nel caso indice.

L'uso di un vaccino multi-valente è indicato nel soggetto candidato, per età o altre condizioni di rischio, a ricevere il vaccino quadrivalente secondo il calendario vaccinale attualmente vigente.

Tabella 5 - Indicazioni per la vaccinazione dei contatti stretti di casi da Meningococco A, C, Y, W-135, B

Età	Stato vaccinale precedente	Raccomandazione
< 12 mesi	Non vaccinato	Una dose del vaccino subito dopo il completamento della chemioprofilassi. Completare la schedula vaccinale in base all'età e al tipo di vaccino. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non abbiano completato il ciclo vaccinale[24].
< 12 mesi	Vaccinato (ha ricevuto in passato almeno 1 dose del vaccino)	Rivaccinare con una dose del vaccino subito dopo il completamento della chemioprofilassi, qualora siano trascorse almeno 4 settimane dall'ultima dose. Completare la schedula vaccinale in base all'età e al tipo di vaccino. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non abbiano completato il ciclo vaccinale[24].
> 12 mesi, adolescenti, adulti	Non vaccinato	Una dose del vaccino subito dopo il completamento della chemioprofilassi. Completare la schedula vaccinale in base all'età e al tipo di vaccino. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non hanno completato il ciclo vaccinale[24].
> 12 mesi, adolescenti, adulti	Vaccinato (ha ricevuto in passato almeno 1 dose del vaccino)	Se il soggetto non ha ricevuto nessuna dose dopo i 12 mesi di vita, oppure è un soggetto a rischio per patologia preesistente e siano trascorse almeno 4 settimane dall'ultima dose, rivaccinare con una dose di vaccino subito dopo il completamento della chemioprofilassi. Negli altri casi, rivaccinare se è trascorso almeno 1 anno dall'ultima dose. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non hanno completato il ciclo vaccinale[24].

Raccomandazioni 4

- Offrire la vaccinazione ai contatti stretti utilizzando il vaccino che include il sierogruppo che ha causato la malattia nel caso indice
- Sottoporre a sorveglianza i contatti per 10 giorni dall'esordio dei sintomi del caso indice
- Offrire la vaccinazione al caso indice al momento della dimissione ospedaliera, indipendentemente dal suo precedente stato vaccinale, utilizzando il vaccino che include il sierogruppo che ha causato la malattia
- L'uso di un vaccino multi-valente è indicata solo nei soggetti comunque candidati, per età o altre condizioni di rischio, alla vaccinazione con questo vaccino secondo il Calendario vaccinale vigente
- La vaccinazione anti-meningococcica B dei conviventi del caso è indicata solo in presenza di un focolaio familiare; quella dei contatti stretti solo in presenza di un focolaio in una comunità ristretta
- La vaccinazione anti-meningococcica B dei casi è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non abbiano completato il ciclo vaccinale
- Nel caso di focolai in comunità ristrette, la vaccinazione deve essere estesa a tutti i membri della collettività frequentata dai casi identificati
- Eventuali sospette reazioni avverse attribuibili alla vaccinazione vanno prontamente segnalate al sistema di farmacovigilanza

Diagnosi di laboratorio

I campioni di liquor e/o sangue o da altro sito sterile, ove possibile, devono essere raccolti prima possibile in caso di sospetto clinico (vedi definizione di caso possibile o probabile) per effettuare i *test* di laboratorio utili alla conferma del caso.

1. **Identificazione di *N. meningitidis* mediante coltura**
   L'isolamento primario di *N. meningitidis* prevede la semina di una aliquota del campione clinico su piastre di Modified Thayer Martin Medium (con aggiunta di IsoVitalex al 2%) o New York City Medium o agar cioccolato arricchito, incubate a 37°C in presenza di CO_2 al 5%. L'identificazione di specie dei ceppi isolati in coltura avverrà attraverso prove biochimiche, o sistemi automatizzati, spettrometria di massa MALDI-TOF o metodiche molecolari.

2. **Identificazione di *N. meningitidis* mediante metodi molecolari**
   Il rilevamento diretto di *N. meningitidis* su campioni di liquor e/o sangue intero può essere fatto mediante PCR o real-time PCR che fanno riferimento a *target* genici specifici per il meningococco, quali il gene *ctrA*. Esistono diversi *kit* commerciali disponibili e adeguabili alle strumentazioni in possesso presso i laboratori periferici e/o regionali. Sono altresì disponibili, per l'uso presso i Laboratori diagnostici, metodi molecolari rapidi (es. multiplex PCR per l'identificazione di pannelli di diverse specie batteriche).

3. **Identificazione di *N. meningitidis* mediante altri metodi diagnostici non colturali**

   a. Osservazione diretta al microscopio del sedimento liquorale (o del sedimento di liquido da artrocentesi) dopo colorazione di Gram per l'individuazione di coccobacilli Gram-negativi.

b. Ricerca dell'antigene sui campioni clinici (fornisce una conferma in pazienti con una presentazione clinicamente compatibile).

4. **Determinazione del sierogruppo capsulare**
   Si esegue sui ceppi isolati mediante antisieri specifici disponibili in commercio e/o mediante metodi molecolari. Questi ultimi possono essere utilizzati anche sui campioni clinici risultati negativi alla coltura. Qualora il Laboratorio periferico e/o il Laboratorio di Riferimento Regionale, ove presente, non riescano ad identificare il sierogruppo capsulare, il Laboratorio di Riferimento Nazionale presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità potrà eseguire la determinazione.

5. **Ulteriori caratterizzazioni microbiologiche dei ceppi di *N. meningitidis***
   Sui ceppi batterici, per una completa caratterizzazione, è possibile eseguire il saggio di antibiotico-sensibilità e la tipizzazione molecolare per l'identificazione del gruppo clonale di appartenenza. Quest'ultima può essere eseguita anche sul campione clinico coltura-negativo. Il Laboratorio di Riferimento Regionale, ove presente, in grado di eseguire questi approfondimenti, può inviare i risultati al Laboratorio di Riferimento Nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità per una raccolta completa dei dati. In una apposita sezione di questa circolare sono riportati i contatti per il Laboratorio di Riferimento Nazionale.

Streptococcus pneumoniae (pneumococco)

Caratteristiche del patogeno e quadro clinico

Streptococcus pneumoniae (pneumococco) è l'agente più comune di malattia batterica invasiva. Può causare quadri clinici invasivi anche gravi, come meningite e sepsi, o meno gravi, come batteriemie o polmoniti batteriemiche. Inoltre, è frequentemente responsabile di quadri localizzati come polmonite, infezione delle prime vie respiratorie, otite. Lo stato di portatore è comune nei bambini al di sotto dei 5 anni di età (30-60%)[26-27], ma è presente anche nella popolazione adulta, sebbene con percentuali inferiori (1,5-30%)[28 29]. Sono noti più di 90 tipi diversi di pneumococco (sierotipi), una parte dei quali prevenibile con vaccinazione.

Epidemiologia

Nel 2015 sono stati segnalati 1.462 casi di malattia invasiva da pneumococco; il numero assoluto di casi è quindi aumentato rispetto al 2013 (977 casi), al 2014 (955) e al 2015 (1.250). Mentre in Lombardia, in cui si era verificato nel 2015 un incremento consistente dei casi, il numero si è quasi stabilizzato (da 354 casi nel 2014 a 532 nel 2015 e 576 nel 2016), si sono verificati aumenti nel 2016 in Veneto, Campania e Lazio. L'incremento numerico necessita di una lettura cauta, in attesa di potere discriminare tra aumento reale della numerosità e, più probabilmente, migliorata sensibilità della diagnosi per l'uso di metodiche molecolari o maggiore attenzione alla segnalazione dei casi.

Persiste, comunque, un numero di casi segnalati relativamente basso in alcune grandi regioni (Campania, Lazio, Puglia, Sicilia, Toscana); poiché una certa quota di malattie invasive da pneumococco è attesa in ogni regione malgrado l'utilizzo dei vaccini glicoconiugati, un numero di casi molto basso fa ipotizzare un problema di sotto-notifica (mancata trasmissione della segnalazione) o sotto-diagnosi (mancata diagnosi eziologica).

In tabella 6 sono state calcolate le incidenze per fascia di età e per anno; per ottenere un dato più accurato, il calcolo è stato effettuato sia a livello nazionale (considerando i casi segnalati al sistema di sorveglianza da tutte le regioni), sia in un gruppo di regioni con maggiore attitudine alla notifica (Piemonte, P.A. Trento, P.A. Bolzano, Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna).

Considerando il dato nazionale, l'incidenza di malattia invasiva da pneumococco risulta pari a 2,41 per 100.000 nel 2015; se invece si limita il calcolo alle 7 Regioni/P.A. selezionate, l'incidenza risulta quasi il doppio (4,58 per 100.000 nel 2016). Osservando l'incidenza per gruppo di età, questa risulta maggiore negli anziani (> 64 anni di età - fascia di età nella quale si verifica anche il maggior numero di casi) e nei bambini nel primo anno di vita.

Nelle regioni selezionate, l'incidenza nel 2016 è pari a 8,63 casi per 100.000 nel primo anno di vita, e 12,73 per 100.000 nei soggetti > 64 anni (Tabella 6). L'incidenza è aumentata sia nella fascia di età da 0 a 5 anni che negli anziani (Tabella 6), probabilmente sia per una aumentata sensibilità della diagnosi e della sorveglianza che per un aumento di frequenza delle infezioni da sierotipi non vaccinali[9].

Tabella 6 - Casi e incidenza di malattia invasiva da pneumococco per età e anno, in Italia e in un gruppo di Regioni (2011-2017)

	n.d.**		0		1 - 4		5 - 9		10 - 14		15 - 24		25 - 64		>64		TOTALE
	Italia																
		N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000
2011	1	24	4,32	59	2,58	21	0,74	1	0,04	12	0,20	236	0,70	396	3,22	750	1,24
2012	0	25	4,70	36	1,62	21	0,75	7	0,25	8	0,14	253	0,77	465	3,76	815	1,37
2013	0	16	3,05	40	1,81	34	1,21	10	0,36	11	0,19	348	1,06	518	4,10	977	1,64
2014	1	17	3,34	32	1,44	24	0,84	8	0,28	9	0,15	343	1,03	521	4,00	955	1,57
2015	0	25	5,03	37	1,72	20	0,70	12	0,42	21	0,35	417	1,25	718	5,43	1250	2,06
2016	2	24	5,00	46	2,20	23	0,81	16	0,56	18	0,30	473	1,43	860	6,43	1462	2,41
2017*	0	5		6		3		2		4		105		175		300	

	n.d.**		0		1 - 4		5 - 9		10 - 14		15 - 24		25 - 64		>64		TOTALE
	Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, PA Trento, PA Bolzano, Piemonte, Veneto																
		N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000
2011	1	21	8,62	52	5,20	19	1,59	1	0,09	5	0,22	185	1,26	354	6,48	638	2,45
2012	0	19	8,17	33	3,39	19	1,60	5	0,43	5	0,22	217	1,53	433	7,85	731	2,87
2013	0	12	5,23	32	3,29	30	2,48	7	0,60	9	0,39	294	2,07	476	8,45	860	3,35
2014	1	13	5,86	29	2,99	18	1,45	8	0,67	7	0,30	280	1,96	482	8,33	838	3,22
2015	0	19	8,80	31	3,30	16	1,29	7	0,58	13	0,55	327	2,29	637	10,85	1050	4,02
2016	0	18	8,63	36	3,95	12	0,97	12	1,00	12	0,51	347	2,45	756	12,73	1193	4,58
2017*	0	4		4		3		2		2		72		192		219	

**dati 2017 provvisori al 3/4/2017*

Gestione dei casi e misure di controllo per evitare casi secondari

Le meningiti, le batteriemie e le sepsi da pneumococco si presentano in forma sporadica e non danno luogo a focolai epidemici. Pertanto, non sono indicate profilassi antibiotica, attività di sorveglianza specifica o la vaccinazione per chi è stato in contatto con un caso. Non è raccomandata la vaccinazione dei casi alla dimissione.

Diagnosi

In casi sospetti di malattia invasiva da *S. pneumoniae*, la diagnosi eziologica effettuata presso i laboratori diagnostici di microbiologia prevede l'utilizzo di una serie di metodiche che comprendono esami colturali e/o non colturali su campioni clinici provenienti da siti normalmente sterili (sangue, liquor, o più raramente da altri siti sterili quali liquido pleurico, pericardico, peritoneale o sinoviale).

1. **Identificazione di *S. pneumoniae* mediante coltura**
   L'isolamento di *S. pneumoniae* prevede l'utilizzo di un terreno contenente sangue ed incubazione per 16-24 ore a 37°C in atmosfera contenente 5% di CO_2. La crescita di colonie α-emolitiche, con tipica morfologia a pedina di dama, è indicativa di *S. pneumoniae*. L'identificazione presuntiva di specie può essere effettuata mediante test di laboratorio quali sensibilità all'optochina o solubilità alla bile, e confermata con sistemi automatizzati, spettrometria di massa (MALDI-TOF), o metodiche molecolari.

2. **Identificazione di *S. pneumoniae* mediante metodi molecolari**
   La metodica molecolare maggiormente utilizzata per la rilevazione di acidi nucleici di *S. pneumoniae* in campioni di liquor, sangue o altro sito normalmente sterile è rappresentata dalla PCR convenzionale o dalla Real-Time PCR. Il marker molecolare riconosciuto per *S. pneumoniae* è il gene *lytA*, codificante l'autolisina A di pneumococco. Attualmente esistono in commercio diversi kit per la diagnosi molecolare.

3. **Identificazione di *S. pneumoniae* mediante altri metodi diagnostici non colturali**
   L'esame microscopico dopo colorazione di Gram da campione clinico viene utilizzata per una preliminare indicazione diagnostica, soprattutto per il sedimento liquorale, ma anche per altri campioni da siti normalmente sterili, eccetto il sangue. La sola rilevazione di diplococchi Gram-positivi extra-cellulari NON può essere utilizzata come conferma di caso per la sorveglianza.
   La rilevazione di antigeni di pneumococco in campioni di liquor, o altro sito normalmente sterile (ad eccezione del sangue), può avvenire mediante test di agglutinazione al lattice oppure metodi immunocromatografici, entrambi disponibili in commercio. Questi metodi possono fornire una diagnosi eziologica, tuttavia, è sempre raccomandato procedere con la coltura per confermare la diagnosi. Il test immunocromatografico per la rilevazione dell'antigene di pneumococco in campioni di urina (antigene urinario), che è utilizzato per la diagnosi di polmonite pneumococcica, non discrimina tra polmonite batteriemica, che fa parte delle malattie invasive pneumococciche, e polmonite non batteriemica, che non è considerata una malattia invasiva. Pertanto, una positività dell'antigene pneumococcico nelle urine NON può essere utilizzata come indicativa di malattia invasiva pneumococcica.

4. **Determinazione del sierotipo**
   La determinazione del sierotipo di pneumococco può essere effettuata tramite metodi fenotipici, che prevedono la disponibilità del ceppo batterico, o genotipici che possono essere applicati anche al campione clinico. Nel primo caso la tipizzazione capsulare viene effettuata utilizzando antisieri poli e mono-specifici, disponibili in commercio, mediante la reazione di Quellung (rigonfiamento capsulare, che richiede l'uso del microscopio) o l'agglutinazione al lattice (solo per alcuni sierotipi). La tipizzazione mediante antisieri permette di identificare in maniera univoca tutti i sierotipi riconosciuti di pneumococco. I metodi genotipici maggiormente in uso prevedono saggi in PCR multipla sia convenzionale che in Real-Time, o saggi basati su analisi di sequenza quali il Capsular Sequence Typing (CST)[30]. Al momento, i metodi genotipici non sono in grado di discriminare in maniera univoca tutti i sierotipi finora descritti ed in alcuni casi forniscono una indicazione cumulativa per gruppi di sierotipi.

5. **Ulteriori caratterizzazioni microbiologiche dei ceppi di *S. pneumoniae***
   Saggi di sensibilità agli antibiotici devono essere effettuati sui ceppi isolati di pneumococco al fine di individuare o monitorare fenomeni di antibiotico-resistenza soprattutto verso antibiotici importanti nel trattamento delle malattie invasive, quali penicillina, cefalosporine di terza generazione e carbapenemi. Nell'ambito di specifici studi, l'identificazione dei cloni di pneumococco circolanti può essere effettuata mediante Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE), Multilocus Sequence Typing (MLST) o Next Generation Sequencing (NGS).

Haemophilus influenzae (emofilo)

Caratteristiche del patogeno e quadro clinico

Haemophilus influenzae (emofilo o Hi) è stato, fino alla fine degli anni '90, la causa più comune di meningite nei bambini fino a 5 anni. Con l'introduzione della vaccinazione contro *H. influenzae* di tipo b (Hib) e con l'uso del vaccino esavalente (che ha consentito di raggiungere elevati livelli di copertura vaccinale) i casi di meningite causati da questo sierotipo si sono ridotti moltissimo. In epoca pre-vaccinale la maggioranza dei casi di malattia invasiva da emofilo era dovuta a Hib, mentre oggi sono più frequenti quelli causati da ceppi non prevenibili con vaccinazione, ovvero capsulati diversi dal b (tipi a, c, d, e, f) e, soprattutto, "non capsulati" o "non tipizzabili".

L'uomo è il solo ospite naturale dell'emofilo. Inoltre, questo batterio non sopravvive al di fuori dell'organismo umano.

Il periodo di incubazione è incerto, ma probabilmente di 2-4 giorni[31].

H. influenzae può causare malattia invasiva grave che si presenta come meningite, sepsi, polmonite batteriemica, epiglottite, artrite settica, cellulite.

In era pre-vaccinale, in cui predominava il sierotipo b, la presentazione clinica più comune era la meningite, frequentemente accompagnata da batteriemia (circa 60% di tutti i casi), principalmente nei bambini entro i 5 anni[32]. Una consistente percentuale di casi da Hib (15%) si presentava con epiglottite (potenzialmente pericolosa in quanto può causare ostruzione delle vie aeree). I ceppi non capsulati erano associati prevalentemente a sepsi o polmoniti batteriemiche in adulti ≥65 anni.

Oggi, la maggioranza dei casi di malattia invasiva è dovuta a ceppi non capsulati in tutte le fasce di età, compresi i bambini, con tutte le presentazioni cliniche, inclusa la meningite.

Soggetti sani asintomatici possono albergare l'Hi, soprattutto i ceppi non capsulati, a livello delle alte vie respiratorie (naso e gola).

Epidemiologia

Il numero dei casi di infezioni invasive (meningiti e sepsi) da *Haemophilus influenzae* rimane limitato, sebbene sia riscontrabile un incremento dell'incidenza nel corso degli ultimi anni (Tabella 7). Differenze consistenti si apprezzano paragonando l'incidenza calcolata sui casi da tutta Italia con quella ottenuta dai casi segnalati da un gruppo selezionato di regioni (Tabella 7): infatti, l'incidenza per tutte le età nel 2016 è quasi il doppio di quella registrata a livello nazionale (0,41/100000).

L'incidenza è bassa in tutte le fasce di età, ma più elevata soprattutto nel primo anno di vita e, subito dopo, negli anziani. Nel 2016 si è osservato un aumento di casi rispetto all'anno precedente solo in Veneto, con piccole variazioni nelle altre regioni, che rappresentano, presumibilmente, normali fluttuazioni di frequenza di sierotipi *H. influenzae* non prevenibili con vaccinazione.

La tabella 8 mostra i sierotipi relativi ai casi dal 2011 al 2017. I casi prevenibili con vaccino, grazie all'alta copertura vaccinale, sono ormai pochissimi e la maggior parte di questi interessano soggetti anziani o non vaccinati. Questo dato supporta l'elevata efficacia del vaccino contro l'Hib.

Tabella 7 - Casi e incidenza di malattia invasiva da Haemophilus influenzae per età e anno, in Italia e in un gruppo di Regioni (2011-2017).

Italia

	0		1 – 4		5 - 9		10 - 14		15 - 24		25 – 64		>64		TOTALE	
	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000
2011	3	0,54	2	0,09	1	0,04	1	0,04	2	0,03	18	0,05	22	0,18	49	0,08
2012	7	1,32	1	0,05	2	0,07	1	0,04	0	0,00	22	0,07	30	0,24	63	0,11
2013	4	0,76	3	0,14	3	0,11	0	0,00	1	0,02	29	0,09	38	0,30	78	0,13
2014	12	2,36	7	0,32	4	0,14	1	0,04	0	0,00	33	0,10	49	0,38	106	0,17
2015	12	2,42	7	0,32	2	0,07	2	0,07	1	0,02	45	0,14	62	0,47	131	0,22
2016	18	3,75	7	0,33	1	0,04	1	0,04	1	0,02	42	0,13	70	0,52	140	0,23
2017*	0		0		2		0		0		4		14		20	

Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, PA Trento, PA Bolzano, Piemonte, Veneto

	0		1 – 4		5 - 9		10 - 14		15 - 24		25 – 64		>64		TOTALE	
	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000
2011	3	1,23	2	0,20	1	0,08	1	0,09	1	0,04	15	0,10	18	0,33	41	0,16
2012	6	2,58	1	0,10	1	0,08	0	0,00	0	0,00	20	0,14	28	0,51	56	0,22
2013	3	1,31	3	0,31	3	0,25	0	0,00	0	0,00	22	0,16	31	0,55	62	0,24
2014	10	4,51	5	0,52	2	0,16	1	0,08	0	0,00	25	0,17	45	0,78	88	0,34
2015	8	3,70	4	0,43	2	0,16	2	0,17	0	0,00	37	0,26	55	0,94	108	0,41
2016	16	7,67	6	0,66	0	0,00	0	0,00	0	0,00	29	0,20	55	0,93	106	0,41
2017*	0		0		1		0		0		0		7		8	

**2017 dati provvisori al 3 aprile 2017*

Tabella 8 - Distribuzione per sierotipo e per anno dei ceppi di Haemophilus influenzae isolati da infezioni invasive e inviati per tipizzazione all'Istituto Superiore di Sanità o tipizzati da altro laboratorio (2011-2017)

	Sierotipo	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
Capsulato	A	0	0	0	0	1	1	0
	B	0	6	5	7	4	12	2
	C	0	0	1	0	0	0	0
	D	1	0	0	0	0	0	0
	E	2	3	1	0	1	1	0
	F	4	1	3	1	2	2	0
	non-b	0	1	1	0	0	4	3
	Non capsulato	23	24	46	38	71	56	2
	Non tipizzabile	1	0	0	0	0	0	0
	Non tipizzato	18	28	21	60	52	64	13

TOTALE	**49**	**63**	**78**	**106**	**131**	**140**	**20**

**Dati provvisori al 3 aprile 2017*

Gestione dei casi e dei focolai epidemici e misure di controllo per evitare casi secondari

In caso di malattia invasiva da Hi, il rischio di un caso secondario tra i conviventi è basso, e ancora di più fra gli altri contatti stretti (asilo nido, materna, scuola).

I casi di malattia invasiva da Hi causati da ceppi diversi dal b (Hi non capsulato o altri capsulati) si presentano in forma sporadica e non danno luogo a focolai epidemici. Pertanto, in caso di Hi diverso dal tipo b non sono indicate profilassi antibiotica ed attività di sorveglianza specifica per chi è stato in contatto con un caso.

In presenza di un caso di malattia invasiva da Hib confermato in laboratorio, sebbene il rischio di casi secondari tra i conviventi sia basso, la profilassi antibiotica specifica con rifampicina è indicata se tra i contatti conviventi (Tabella 9) (in casa, in comunità o altro tipo di struttura residenziale) sia presente un bambino di età <10 anni e/o un soggetto immunodepresso o asplenico di qualsiasi età (conviventi a rischio). In tali casi, la profilassi antibiotica sarà estesa a tutti i conviventi, incluso il caso indice[33].

Si raccomanda, inoltre, di verificare lo stato vaccinale dei contatti conviventi <10 anni e di sottoporli a vaccinazione con una dose di vaccino anti-Hib (se il bambino aveva già completato il ciclo vaccinale) o ad un ciclo completo (se il bambino non era vaccinato). Si raccomanda la vaccinazione dei soggetti asplenici secondo il calendario vaccinale specifico.

È indicata anche la vaccinazione del caso indice prima della sua dimissione ospedaliera. Non è prevista profilassi per gli operatori sanitari venuti a contatto con il caso di malattia invasiva da Hib, né per altri tipi di contatti diversi dai conviventi.

Infine, qualora si verifichino almeno due successivi casi di malattia invasiva da Hib nello stesso nido, asilo, scuola primaria, la profilassi antibiotica, così come la vaccinazione, deve essere estesa a tutti i contatti della classe, incluso il personale (Tabella 9).

Solo nel caso di infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo b, confermata in laboratorio mediante sierotipizzazione, devono essere intraprese tempestivamente:

- Attuazione indagine epidemiologica per raccogliere le informazioni sul caso e identificare la presenza di eventuali conviventi a rischio (bambini <10 anni, soggetti immunodepressi o asplenici)
- Somministrazione della chemioprofilassi per tutti conviventi, in presenza di uno o più conviventi a rischio (bambini <10 anni, soggetti immunodepressi o asplenici)
- Vaccinazione dei conviventi a rischio (bambini <10 anni, soggetti immunodepressi o asplenici)
- Predisposizione informativa per i contatti
- Vaccinazione del caso indice alla dimissione.

La profilassi antibiotica finalizzata a eradicare l'emofilo di tipo b sarà attuata secondo lo schema seguente[33]:

- Rifampicina
  Bambini e adulti: 20 mg/kg come dose giornaliera singola (fino a un massimo di 600 mg/die) per 4 giorni
  Neonati (<3 mesi di età): 10 mg/kg al giorno per 4 giorni

- Ceftriaxone

Bambini di 12 anni o più grandi e adulti: 1g IM o IV al giorno per 2 giorni
Bambini <12 anni: 50mg/kg IM o IV (fino a un massimo di 1 g) al giorno per 2 giorni.

La profilassi antibiotica dovrebbe essere offerta sino a 30 giorni dal contatto con il caso indice[33].

È, inoltre, importante la sorveglianza dei conviventi a rischio per identificare chi dovesse presentare febbre, in modo da diagnosticare e trattare rapidamente eventuali ulteriori casi. Questa sorveglianza è prevista per 60 giorni dall'esordio dei sintomi del caso indice[33].

Infine, è raccomandata, al momento della dimissione ospedaliera, l'offerta attiva del vaccino anti-Hib al caso confermato di malattia invasiva causata dallo stesso sierotipo, indipendentemente dal suo precedente stato vaccinale[24].

Poiché è possibile che la sierotipizzazione dell'isolato di *H. influenzae* non sia disponibile in tempi brevi, è opportuno, comunque, avviare specifiche azioni di controllo in attesa del risultato della sierotipizzazione. Si suggerisce, pertanto, di prendere in considerazione per la chemioprofilassi e la vaccinazione, oltre ai casi di Hib confermato (e relativi contatti), anche i casi probabili di Hib (e relativi contatti), ovvero i casi che presentino una sintomatologia clinica di epiglottite con isolamento di Hi da un sito sterile (sangue) oppure casi di meningite con positività al test latex per Hib su liquor, anche in mancanza della sierotipizzazione[33].

Raccomandazioni 5

- Identificare in tempi brevi il sierotipo di Hi responsabile del caso, in modo da intraprendere le azioni di chemioprofilassi e vaccinazione solo in presenza di caso da Hib
- In attesa di sierotipizzazione, vanno considerati come probabili casi da Hib, in presenza dei quali sono indicate la chemioprofilassi e la vaccinazione, quelli con positività al test latex per Hib su liquor e i casi di malattia invasiva con presentazione clinica di epiglottite ed isolamento di Hi da sito sterile, anche se non ancora sierotipizzati[33]
- I candidati alla chemioprofilassi solo esclusivamente i conviventi di casi di malattia invasiva da Hib nei 7 giorni antecedenti l'esordio clinico del caso, in presenza di bambini <10 anni o soggetti immunodepressi o asplenici, che devono essere individuati in base all'indagine epidemiologica e trattati secondo i criteri esplicitati in precedenza
- La chemioprofilassi non è raccomandata nei casi di malattia invasiva dovuta a ceppi non capsulati o capsulati diversi dal tipo b e non deve essere somministrata nelle circostanze non previste dalla presente circolare
- Anche nel caso di malattia da Hib, i contatti casuali hanno un rischio di malattia estremamente basso e non è raccomandata la chemioprofilassi
- Offrire la vaccinazione ai conviventi a rischio di casi di malattia invasiva da Hib, come esplicitato in precedenza
- Sottoporre a sorveglianza i conviventi per 60 giorni dall'esordio dei sintomi del caso
- Offrire la vaccinazione al caso di malattia invasiva da Hib al momento della dimissione ospedaliera, indipendentemente dal suo precedente stato vaccinale
- Eventuali sospette reazioni avverse attribuibili alla chemioprofilassi e alla vaccinazione vanno prontamente segnalate al sistema di farmacovigilanza

Tabella 9 - Contatti stretti di un caso di malattia invasiva da Hib a maggior rischio per i quali sono indicate la chemioprofilassi e la vaccinazione[33]

Conviventi	Qualunque individuo abbia avuto un contatto stretto prolungato con il caso indice in un ambiente di convivenza (famiglia, comunità) nei 7 giorni precedenti l'inizio della malattia. In presenza di un convivente che corrisponda a una di queste definizioni: ▪ bambino <10 anni di età, indipendentemente dallo stato vaccinale ▪ soggetto immunocompromesso o asplenico di qualsiasi età, indipendentemente dallo stato vaccinale, Anche tutti i conviventi dovrebbero ricevere la profilassi con rifampicina, nonché la vaccinazione anti-Hib se di età <10 anni (un'ulteriore dose se già vaccinati per Hib o il ciclo completo se non vaccinati) o asplenici. Fanno eccezione le donne in gravidanza e i soggetti che hanno avuto precedenti reazioni avverse alla rifampicina o presentano una controindicazione a questo antibiotico, per i quali è indicato il ceftriaxone.
Nido/scuola materna/scuola	I bambini frequentanti lo stesso ristretto gruppo di un nido o una scuola materna andranno valutati per vedere se rientrano nella definizione di "conviventi", in base al tipo di organizzazione del nido/scuola materna e al tipo di contatto. Nel caso si verifichino almeno due successivi casi di malattia invasiva da Hib nello stesso nido, asilo, scuola primaria, la profilassi antibiotica si estende a tutti i contatti della classe, incluso il personale, e la vaccinazione ai bambini <10 anni (una ulteriore dose se già vaccinati per Hib o il ciclo completo se non vaccinati)

Diagnosi

La diagnosi di caso di malattia invasiva da *H. influenzae* prevede l'utilizzo di metodiche sia colturali sia molecolari, al fine di evidenziare la presenza del batterio e/o di acido nucleico ad esso riferibile in campioni clinici prelevati da siti normalmente sterili (liquor, sangue, liquido pleurico, liquido peritoneale, liquido pericardio, liquido sinoviale).

1. **Identificazione di *H. influenzae* mediante coltura**
   L'isolamento primario di *H. influenzae* prevede l'utilizzo di piastre di agar cioccolato addizionato con i fattori V e X e incubazione a 37°C in atmosfera contenente 5% di CO_2. Diversi sistemi automatizzati in uso nei laboratori diagnostici o la spettrometria di massa MALDI-TOF consentono una prima identificazione del genere *Haemophilus*, tuttavia tali sistemi possono fallire l'identificazione a livello di specie. Specie affini, quali *H. parainfluenzae* ed *H. haemolyticus*, possono non essere discriminate da *H. influenzae*. Pertanto, è opportuno che i laboratori di riferimento regionale e/o nazionale eseguano una conferma di specie o mediante metodi convenzionali (saggio di richiesta dei fattori V e X) e/o mediante metodi molecolari.
2. **Identificazione di *H. influenzae* mediante PCR o realtime PCR**
   Sono descritti numerosi metodi in PCR e in PCR realtime in grado di rilevare la presenza di *H. influenzae* presente in materiali biologici prelevati da siti normalmente sterili. I geni targets più utilizzati comprendono i geni *ompP2*, *fucK* e *hpd*. PCR e sequenziamento dell'intero gene 16S rRNA sono da riservare a casi di dubbia identificazione.

3. **Identificazione di *H. influenzae* tramite altri metodi diagnostici non colturali**
   Il test di agglutinazione al lattice (latex) per *H. influenzae* di tipo b non è da considerarsi appropriato come test diagnostico per *H. influenzae*, soprattutto in ragione del fatto che la grande maggioranza dei casi di malattia invasiva è causata, oggi, da *H. influenzae* non capsulato (anche noto come non tipizzabile) negativo al test di agglutinazione al lattice. Ai fini della chemioprofilassi, il test al lattice può essere utilizzato come test presuntivo per la presenza di *H. influenzae* di tipo b nel liquor, da confermare successivamente mediante le altre metodiche qui riportate.
4. **Determinazione del sierotipo capsulare**
   La determinazione del sierotipo capsulare è un passaggio essenziale per lo studio dell'epidemiologia della malattia e per l'eventuale identificazione dei casi di fallimento vaccinale (definito come un caso di malattia invasiva causato da un ceppo di tipo b in un soggetto in precedenza vaccinato con almeno 2 dosi di vaccino se <1 anno di età o con 1 dose se ≥1anno). La tipizzazione capsulare si esegue su ceppi isolati di *H. influenzae* mediante antisieri specifici (determinazione del fenotipo capsulare) e/o mediante metodi molecolari (determinazione del genotipo capsulare). La sierotipizzazione mediante antisieri occasionalmente può dar luogo a risultati inaccurati, pertanto è opportuno che i Laboratori di Riferimento Regionale e/o Nazionale eseguano un test di conferma molecolare del genotipo capsulare. Sono in uso protocolli diversi; il più comune prevede PCR multiple in grado di amplificare, oltre a regioni capsulari specifiche, anche un target specie-specifico (gene ompP2), utile per la conferma di specie *H. influenzae*.
5. **Ulteriori caratterizzazioni microbiologiche dei ceppi di *H. influenzae***
   Sui ceppi isolati di *H. influenzae* è opportuno eseguire i saggi di sensibilità agli antibiotici, con particolare riferimento agli antibiotici beta-lattamici. In casi particolari, qualora sia necessario investigare le relazioni filogenetiche tra ceppi e/o definire cloni circolanti in un determinato territorio o a livello nazionale, possono essere impiegati metodi di tipizzazione genetica dei singoli ceppi di *H. influenzae*, quali Multilocus Sequence Typing (MLST) o Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE).

Laboratori di Riferimento Nazionali/Regionali

Presso l'Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Malattie Infettive, vi è il Coordinamento delle attività di sorveglianza delle MIB, la raccolta dei dati e i Laboratori di Riferimento Nazionali per il supporto alla diagnosi e alle caratterizzazioni più avanzate per meningococco, pneumococco ed emofilo.

È importante che in ogni Regione venga individuato un Laboratorio di Riferimento Regionale o interregionale per i tre patogeni, in grado di supportare i laboratori diagnostici nella diagnosi e nella identificazione del sierogruppo/sierotipo, oltre a facilitare la raccolta e l'invio dei ceppi/campioni all'Istituto Superiore di Sanità.

Le Regioni, una volta identificato il laboratorio di riferimento regionale (o inter-regionale) per meningococco, pneumococco ed *H. influenzae*, dovranno comunicare il nominativo del referente, e i relativi contatti, al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità, rispettivamente agli indirizzi PEC dgprev@postacert.sanita.it e dmi@pec.iss.it.

Punti di contatto e siti web di riferimento

Per la tempestiva segnalazione dei casi sospetti di meningite da qualunque agente batterico e di sepsi da meningococco:

malinf@sanita.it
dmi@pec.iss.it

Per chiarimenti sulla presente circolare:
malinf@sanita.it

Per problematiche relative alla sorveglianza MIB: Paola Stefanelli, paola.stefanelli@iss.it, tel.0649902126; Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

Per la piattaforma MIB, le schede di sorveglianza e l'inserimento dei dati: Maria Grazia Caporali, mariagrazia.caporali@iss.it, tel. 06 4990 4275; Flavia Riccardo, flavia.riccardo@iss.it tel. 06 4990 4275, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

Per *Neisseria meningitidis* e campioni biologici: Paola Stefanelli, paola.stefanelli@iss.it, tel.0649902126; Cecilia Fazio, cecilia.fazio@iss.it, tel. 0649902126 Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

Per *Streptococcus pneumoniae* e campioni biologici: Annalisa Pantosti, annalisa.pantosti@iss.it, tel. 06 4990 2852; Romina Camilli, romina.camilli@iss.it, tel. 06 4990 2331, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

Per *Haemophilus influenzae* e campioni biologici: Marina Cerquetti, marina.cerquetti@iss.it tel.06 4990 3505/2343; Maria Giufrè, maria.giufrè@iss.it, tel.06 4990 3505/2343 Fax: 06 49387112, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

Indirizzo Postale Istituto Superiore di Sanità: Viale Regina Elena 299, Roma 00161, Roma

Strategie vaccinali per le malattie invasive nei soggetti sani e nei soggetti a rischio

Con l'approvazione del nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV), avvenuta mediante intesa in Conferenza Stato-Regioni il 19 gennaio 2017 (Rep. Atti n. 10/CSR), è stato reso disponibile un nuovo calendario di offerta gratuita e attiva per le fasce di età e le categorie a maggior rischio. Nell'attuale Calendario nazionale sono inclusi i seguenti vaccini per la prevenzione delle MIB: nel primo anno di vita i vaccini per meningococco B, *H. influenzae* tipo b e per *S. pneumoniae*; nel secondo anno di vita il vaccino per il meningococco C; nell'adolescente il vaccino anti-meningococcico tetravalente ACYW135; a 65 anni la vaccinazione contro lo pneumococco con schedula sequenziale (vaccino glicoconiugato, seguito da vaccino polisaccaridico).

Per maggiori informazioni sul calendario vaccinale e sulle categorie a rischio oggetto di offerta vaccinale attiva e gratuita, si faccia riferimento al PNPV 2017-2019[34] e alla circolare sulla implementazione del PNPV[35].

Si prega di dare la massima diffusione alla presente Circolare e di sorvegliare la sua applicazione.

IL MINISTRO
(Beatrice Lorenzin)

FD
SI

Allegato 1

SCHEDA DI SEGNALAZIONE

SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INVASIVE DA MENINGOCOCCO, PNEUMOCOCCO, EMOFILO e DELLE MENINGITI BATTERICHE

Questa scheda va utilizzata per segnalare al Servizio di Igiene pubblica di competenza (entro 12 ore dalla diagnosi) i casi di malattie batteriche invasive causate da *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae e* di meningite batterica da altro agente.
L'invio di questo modello non esonera dall'obbligo di segnalazione mediante il modello 15 del sistema di notifiche delle malattie infettive attualmente in vigore in Italia (il decreto 15/12/1990 prevede in classe II la segnalazione delle meningiti da *N. meningitidis* e in classe V le altre malattie batteriche invasive).

Dati relativi compilatore

Regione: _____ Data compilazione: ___/___/___

Ospedale:_____

Comune:_____

Segnalato da: Sig/Dr: _____

Telefono: ___/_____ Fax:___/_____

E-mail: _____@_____

Dati del paziente:

Nome: _____ Cognome: _____

Sesso: □M □F Data di nascita: ___/___/____ Comune di residenza: _____

Codice fiscale o STP: _____ Nazionalità: _____

Data inizio sintomi: ___/___/____ Comune inizio sintomi: _____ Provincia: _____

Quadro Clinico: □sepsi □meningite □polmonite batteriemica □cellulite □epiglottite
(anche più di uno)
□peritonite □pericardite □artrite settica/osteomielite

Ricoverato: □SI □No se sì Data di Ricovero ___/___/____

Agente eziologico:

□*Neisseria meningitidis* □*Streptococcus pneumoniae* □*Haemophilus influenzae*

Altro agente eziologico causante meningite batterica:
□Micobatterio tubercolare □Streptococco di gruppo B □Listeria
□Altro agente batterico (specificare):_____
□*Non identificato (solo meningiti con liquor torbido o purulento)*

Diagnosi di laboratorio

Persona di contatto nel laboratorio di diagnosi:_____ Tel. _____

Email: _____@_____

Ospedale/laboratorio: _____

Data prelievo del primo campione risultato positivo : ___/___/___

Diagnosi eseguita (test positivi) su:

Neisseria meningitidis		
□liquor	□coltura □ricerca antigene □ esame microscopico diretto	□PCR
□sangue	□coltura	□PCR
□liquido pleurico	□coltura	□PCR
□liquido peritoneale	□coltura	□PCR
□liquido pericardio	□coltura	□PCR
□liquido sinoviale	□coltura	□PCR
□placenta	□coltura	□PCR
□petecchie cutanee	□coltura	□PCR
□materiale autoptico da sito sterile	□coltura	□PCR
Streptococcus pneumoniae		
□liquor	□coltura □ricerca antigene	□PCR
□sangue	□coltura	□PCR
□liquido pleurico	□coltura □ricerca antigene	□PCR
□liquido peritoneale	□coltura □ricerca antigene	□PCR
□liquido pericardio	□coltura □ricerca antigene	□PCR
□liquido sinoviale	□coltura □ricerca antigene	□PCR
□placenta	□coltura □ricerca antigene	□PCR
□materiale autoptico da sito sterile	□coltura	□PCR

Haemophilus influenzae		
□liquor	□coltura	□PCR
□sangue	□coltura	□PCR
□liquido pleurico	□coltura	□PCR
□liquido peritoneale	□coltura	□PCR
□liquido pericardio	□coltura	□PCR
□liquido sinoviale	□coltura	□PCR
□placenta	□coltura	□PCR
□materiale autoptico da sito sterile	□coltura	□PCR
Qualunque altro agente causante meningite batterica		
□liquor	□ coltura □ricerca antigene	□PCR

Note: la voce PCR include anche altre metodiche molecolari disponibili commercialmente

E' stata eseguita la tipizzazione? (solo se malattia invasiva da *N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae*)

□SI □NO se SI siero gruppo/sierotipo _____

In quale laboratorio è stata effettuata?

□ Laboratorio Riferimento regionale

□ Altro, specificare (_____)

Esito conosciuto della malattia dalla data di segnalazione:

Ultimo aggiornamento: ☐ al momento della segnalazione ☐ a 14 gg ☐ 1 mese ☐ a 6 mesi

☐ guarito ☐ deceduto ☐ ancora in trattamento

Sequele dalla data di segnalazione (solo se mal. invasiva da *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae*):

Ultimo aggiornamento: ☐ al momento della segnalazione ☐ a 14 gg ☐ 1 mese ☐ a 6 mesi

☐ Perdita anche parziale dell'udito

☐ Perdita anche parziale della vista

☐ Danni neurologici compresi quelli motori

☐ Amputazioni

☐ Necrosi e cicatrici a livello cutaneo

☐ Altro, specificare (_____)

Contatti e focolaio epidemico (solo se malattia batterica invasiva da *N. meningitidis o H.influenzae*):

Nei 10 giorni precedenti l'inizio dei sintomi, il paziente:

è stato a contatto con un altro caso della stessa malattia? ☐No ☐Si (confermato) ☐Si (sospetto)

Probabile contagio fuori dall'area di domicilio abituale?

☐No ☐Si Se, si, dove: _____

Il caso fa parte di un focolaio epidemico conosciuto?

☐No ☐Si Se, si, quale_____

Comunità frequentate:

☐Nido ☐Scuola materna ☐Scuola ☐Ospedale ☐Caserma

☐Altra comunità _____

Stato vaccinale (solo se malattia invasiva da *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae*)

Vaccinato per l'agente in causa? ☐No ☐Si regolarmente o parzialmente ☐Informazione non disponibile

Se "SI regolarmente o parzialmente", compilare la tabella seguente solo per la vaccinazione contro l'agente responsabile del caso.

N. della dose	Data somministrazione	Nome commerciale

Note relative alla vaccinazione:

_____

_____

Vaccinato regolarmente si intende un individuo che ha effettuato il ciclo completo di vaccinazione e i relativi richiami (se necessari) e che si ritiene quindi potenzialmente protetto. L'informazione deve essere controllata sull'anagrafe vaccinale o equivalente. In caso di dubbio inserire nelle note.

Fattori predisponenti malattie batteriche invasive:

☐Asplenia anatomica/funzionale
☐Immunodeficienza congenita
☐Leucemie/linfomi
☐Altre neoplasie
☐Terapie immuno-soppressive
☐Trapianto d'organo o di midollo
☐Impianto cocleare
☐Fistole liquorali
☐Immunodeficienza acquisita
☐Insuffic. renale cronica/Dialisi
☐Altra Condizione (_____)

☐Diabete mellito
☐Epatopatia
☐Cardiopatie
☐Asma/enfisema
☐Tossicodipendenza e.v.
☐Alcolismo
☐Tabagismo
☐Deficit fattori del complemento
☐Emoglobinopatie
☐Altre malattie polmonari. Croniche

Riferimenti bibliografici

[1] Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? N Engl J Med 2003; 348:1256-66.

[2] American Academy of Pediatrics. Red Book 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012.

[3] Health Protection Agency Meningococcus and Haemophilus Forum. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. Updated March 2012. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_AZ/meningo/meningococcalguidelines.pdf

[4] Giufrè M, Cardines R, Caporali MG, Accogli M, D'Ancona F, Cerquetti M. Ten years of Hib vaccination in Italy: prevalence of non-encapsulated *Haemophilus influenzae* among invasive isolates and the possible impact on antibiotic resistance. Vaccine. 2011; 29:3857-62.

[5] Giufrè M, Cardines R,Accogli M, Pardini M, Cerquetti M. Identification of *Haemophilus influenzae*clones associated with invasive disease a decade after Introduction of H. influenzae serotype bVaccination in Italy. Clin Vaccine Immunol, 2013; 20: 1223-1229

[6] Gherardi G, D'Ambrosio F, Visaggio D, Dicuonzo G, Del Grosso M, Pantosti A. Serotype and clonal evolution of penicillin-nonsusceptible invasive Streptococcus pneumoniae in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era in Italy. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:4965-8

[7] D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Iannazzo S, Rizzuto E, Pantosti A. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. Epidemiol Prev. 2015 Jul-Aug;39(4 Suppl 1):134-138

[8] ECDC surveillance report. Annual epidemiological report 2014- vaccine-preventable diseases -invasive bacterial diseases - http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-VPD-IBD-2014.pdf Ultimo accesso 26/03/2017

[9] Istituto Superiore di Sanità. Report della sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Italia. http://www.iss.it/mabi/index.php?lang=1&id=5&tipo=16

[10] Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Ciammaruconi A, Balocchini E, Anselmo A, Azzari C, Rossolini GM, Vacca P, Fortunato A, Palozzi A, Fillo S, Lista F, Moriondo M, Nieddu F, Rezza G. Genome-based study of a spatio-temporal cluster of invasive meningococcal disease due to Neisseria meningitidis serogroup C, clonal complex 11. J Infect. 2016;73(2):136-44.

[11]Commissione Europea: Decisione di esecuzione della Commissione dell'8 agosto 2012 recante modifica della decisione 2002/253/CE che stabilisce la definizione dei casi ai fini della dichiarazione delle malattie trasmissibili alla rete di sorveglianza comunitaria istituita ai sensi della decisione n. 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio. http://cur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012D0506&from=IT Ultimo accesso 26/03/2017

[12] Fazio C, Starnino S, Solda MD, Sofia T, Neri A, Mastrantonio P, Stefanelli P. Neisseria meningitidis serogroup X sequence type 2888, Italy. Emerg Infect Dis. 2010;16(2):359-60.

[13] Fazio C, Neri A, Renna G, Vacca P, Antonetti R, Barbui AM, Daprai L, Lanzafame P, Rossi L, Santino I, Tascini C, Vocale C, Stefanelli P .Persistent occurrence of serogroup Y/sequence type (ST)-23 complex invasive meningococcal disease among patients aged five to 14 years, Italy, 2007 to 2013. Euro Surveill. 2015;20(45).

[14] Neri A, Pezzotti P, Fazio C, Vacca P, D'Ancona FP, Caporali MG, Stefanelli P. Epidemiological and Molecular Characterization of Invasive Meningococcal Disease in Italy, 2008/09-2012/13. PLoS One. 2015;10(10):e0139376.

[15] Ministero della Salute. Lettera circolare numero 5783 del 1 marzo 2016: Lettera circolare: Malattia invasiva da Meningococco C in Toscana - Potenziamento della segnalazione di casi e indicazioni per chi si reca in Toscana.

[16] Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Boros S, Renna G, Pompa MG; National Surveillance System Collaborative Centers. Changing epidemiology of Infant Meningococcal Disease after the introduction of meningococcal serogroup C vaccine in Italy, 2006-2014. Vaccine. 2015;33(31):3678-81.

[17] Stefanelli P, Miglietta A, Pezzotti P, Fazio C, Neri A, Vacca P, Voller F, D'Ancona FP, Guerra R, Iannazzo S, Pompa MG, Rezza G. Increased incidence of invasive meningococcal disease of serogroup C / clonal complex 11, Tuscany, Italy, 2015 to 2016. Euro Surveill. 2016;21(12).

[18] CDC- Meningococcal Outbreaks. https://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/index.html Ultimo accesso 26/03/2017

[19] Munford RS, De Taunay A, De Morais JS, Fraser DW, Feldman RA. Spread of meningococcal infection within households. Lancet 1974; i: 1275-8.

[20] Scholten R, Bijlmer HA, Dankert J, Valkenburg HA. Secondary cases of meningococcal disease in the Netherlands, 1989-90. A reappraisal of chemoprohylaxis. Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137:1505-8.

[21] Meningococcal Disease Surveillance Group. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. J Infect Dis 1976; 134(2): 201-4.

[22] Davison KL, Andrews N, White JM, Ramsay M.E, Crowcroft NS, Rushdy AA et al. Clusters of meningococcal disease in school and preschool settings in England and Wales: What is the risk? Arch Dis Child 2004; 89: 256-60.

[23] Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases Chapter 8: Meningococcal Disease. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2014,.

[24] HSE. Meningococcal Infection. September 2016. Ultimo accesso 26 marzo 2017 http://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter13.pdf

[25] Public Health England. Invasive meningococcus capsular group B (MenB): preventing secondary cases. 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/328835/Invasive_meningococcus_secondary_case_prevention_April_2014.pdf Ultimo accesso 26 marzo 2017

[26] Camilli R., Daprai L., Cavrini F., Lombardo D., D'Ambrosio F., Del Grosso M., Vescio M.F., Landini M.P., Pascucci M.G., Torresani E., Garlaschi M.L., Sambri V., Pantosti A. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. PLos ONE, 2013; 8(10):e76309.

[27] Pasinato A., Indolfi G., Marchisio P., Valleriani C., Cortimiglia M., Spanevello V., Chiamenti G., Buzzetti R., Resti M., Azzari C.; Italian Group for the Study of Bacterial Nasopharyngeal Carriage in Children. Pneumococcal serotype distribution in 1315 nasopharyngeal swabs from a highly vaccinated cohort of Italian children as detected by RT-PCR. Vaccine, 2014; 32(12):1375-81.

[28] Orsi A., Ansaldi F., Trucchi C., Rosselli R., Icardi G. Pneumococcus and the Elderly in Italy: A Summary of Available Evidence Regarding Carriage, Clinical Burden of Lower Respiratory Tract Infections and On-Field Effectiveness of PCV13 Vaccination. Int. J Mol Sci, 2016; 17, 1140.

[29] Esposito S., Mari D., Bergamaschini L., Orenti A., Terranova L., Ruggiero L., Ierardi V., Gambino M., Croce F.D., Principi N. Pneumococcal colonization in older adults. Immun Ageing, 2016; 13:2.

[30] Errico G., Lucarelli C., D'Ambrosio F., Del Grosso M., Ingrosso L., Pantosti A., Camilli R. Application of capsular sequence typing (CST) to serotype non-viable Streptococcus pneumoniae isolates from an old collection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016; DOI 10.1007/s10096-016-2755-0.

[31] Public Health Agency of Canada. Haemophilus influenzae. http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/haemophilus-influenzae-eng.php Ultimo accesso 26/03/2017.

[32] PHE. The Green Book. Haemophilus influenzae type b (Hib) Chapter 16.. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147953/Green-Book-Chapter-16.pdf

[33] PHE. Revised recommendations for the prevention of secondary *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease. 1 July 2013. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/231009/Revised_recommendations_for_the_preventions_of_secondary_Haemophilus_influenzae_type_b_disease.pdf Ultimo accesso 31/03/2017

[34] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. PNPV 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf

[35] Ministero della salute. Circolare Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale. 9 marzo 2017 http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null Ultimo accesso 26/03/2017