



*Prefettura - Ufficio Territoriale del Governo
di Vibo Valentia*

Area V - Protezione Civile, Difesa Civile e Coordinamento del Soccorso Pubblico

Vibo Valentia, 7/6/2017

Ai Sigg.ri Sindaci, Commissari Straordinari
Loro Sedi

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

Si trasmette per il seguito di competenza, l'allegata circolare del Ministero della Salute diramata con nota prot. n°14381 del 9 maggio u.s., per la Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevedibili con vaccinazione.

Si pregano le **SS.LL.** di voler dare massima diffusione al citato documento.

Il Prefetto
(Longo)



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

ALLEGATO 1

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

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@pec.mef.gov.it

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

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

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



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 - PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

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

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

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 glicoconjugato 7-valente e successivamente con vaccino glicoconjugato 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 emofilo⁸.

Sebbene i dati aggiornati siano disponibili nei rapporti quadrimestrali della sorveglianza⁹ 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

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 chemiopprofilassi, 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 epidemici¹⁰ ("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

- 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.

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 vaccinale². 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 precedenza²⁴.

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 chemioprophilassi. 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 chemioprophilassi, 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 chemioprophilassi. 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 chemioprophilassi. 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 .

meningococchi appartenenti allo stesso sierogruppo in un breve periodo di tempo in una comunità¹⁸. 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 chemioprolissi 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 chemioprolissi 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 chemioprolissi 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 chemioprolissi dei contatti stretti è riportato in Tabella 4.

Le linee guida inglesi³ suggeriscono anche la possibilità di utilizzare per la chemioprolissi 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 prolissi ma allergici agli antibiotici indicati o in mancanza dei farmaci indicati.

La chemioprolissi 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 chemioprolissi.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 caso³, 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

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 chemioprophilassi dei contatti stretti²¹

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 termine³⁻²⁴.

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 familiare²⁵ 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.

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 glicoconjugati, 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).

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 CO₂. 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 batteriemia, che fa parte delle malattie invasive pneumococciche, e polmonite non batteriemia, 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.

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	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
2012	7	1,32	1	0,05	2	0,07	1	0,04	0	0,00	22	0,07	30	0,24	63
2013	4	0,76	3	0,14	3	0,11	0	0,00	1	0,02	29	0,09	38	0,30	78
2014	12	2,36	7	0,32	4	0,14	1	0,04	0	0,00	33	0,10	49	0,38	106
2015	12	2,42	7	0,32	2	0,07	2	0,07	1	0,02	45	0,14	62	0,47	131
2016	18	3,75	7	0,33	1	0,04	1	0,04	1	0,02	42	0,13	70	0,52	140
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	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
2012	6	2,58	1	0,10	1	0,08	0	0,00	0	0,00	20	0,14	28	0,51	56
2013	3	1,31	3	0,31	3	0,25	0	0,00	0	0,00	22	0,16	31	0,55	62
2014	10	4,51	5	0,52	2	0,16	1	0,08	0	0,00	25	0,17	45	0,78	88
2015	8	3,70	4	0,43	2	0,16	2	0,17	0	0,00	37	0,26	55	0,94	108
2016	16	7,67	6	0,66	0	0,00	0	0,00	0	0,00	29	0,20	55	0,93	106
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

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 indice³³.

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 indice³³.

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 vaccinale²⁴.

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 chemioprophilassi 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 sierotipizzazione³³.

Raccomandazioni 5

- Identificare in tempi brevi il sierotipo di HI responsabile del caso, in modo da intraprendere le azioni di chemioprophilassi 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 chemioprophilassi 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 sierotipizzati³³
- I candidati alla chemioprophilassi 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 asplenic, che devono essere individuati in base all'indagine epidemiologica e trattati secondo i criteri esplicitati in precedenza
- La chemioprophilassi 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 chemioprophilassi
- 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 chemioprophilassi e alla vaccinazione vanno prontamente segnalate al sistema di farmacovigilanza

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 chemiopprofilassi, 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

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 batteriemia ☐ cellulite ☐ epiglottite
(anche più di uno) ☐ peritonite ☐ pericardite ☐ artrite settica/osteomielite

Ricoverato: ☐ Sì ☐ 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:

<i>Neisseria meningitidis</i>		
☐ liquor	☐ coltura ☐ ricerca antigene ☐ PCR ☐ esame microscopico diretto	
☐ 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

<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
☐ 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

<i>Haemophilus influenzae</i>		
☐ 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 (_____)

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

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

Se "Sì 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 | ☐ Diabete mellito |
| ☐ Immunodeficienza congenita | ☐ Epatopatia |
| ☐ Leucemie/linfomi | ☐ Cardiopatie |
| ☐ Altre neoplasie | ☐ Asma/enfisema |
| ☐ Terapie immuno-soppressive | ☐ Tossicodipendenza e.v. |
| ☐ Trapianto d'organo o di midollo | ☐ Alcolismo |
| ☐ Impianto cocleare | ☐ Tabagismo |
| ☐ Fistole liquorali | ☐ Deficit fattori del complemento |
| ☐ Immunodeficienza acquisita | ☐ Emoglobinopatie |
| ☐ Insuffici. renale cronica/Dialisi | ☐ Altre malattie polmonari. Croniche |
| ☐ Altra Condizione (_____) | |

- ¹⁹ Munford RS, De Taunay A, De Moraes 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 chemoprophylaxis. *Ned Tijdschr Geneesk* 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., Ansaldo 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., Icardi 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_prevention_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=nu> II Ultimo accesso 26/03/2017