



# Efficacia delle strategie preventive per le malattie invasive da streptococcus pneumoniae negli anziani: risultati della sorveglianza epidemiologico-molecolare in Puglia

Strategies to prevent streptococcus pneumoniae-related invasive diseases in the elderly: results of epidemiological and molecular surveillance in Apulia region

Francesca Centrone<sup>1</sup>, Daniela Loconsole<sup>2</sup>, Valentina Annachiara Orlando<sup>3</sup>, Alfredo Marziani<sup>3</sup>, Maria Chironna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Igiene, A.O.U.C. Policlinico di Bari, Bari <sup>2</sup>Dipartimento Interdisciplinare di Medicina e <sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Efficacia delle strategie preventive per le malattie invasive da streptococcus pneumoniae negli anziani: risultati della sorveglianza epidemiologico-molecolare in Puglia  
Rivista SIMG 2024; 31(04):50-55.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**ABSTRACT** *Streptococcus pneumoniae* (SP) è responsabile di malattie batteriche invasive (MaBI) soprattutto in bambini, anziani e immunodepressi. Il burden della malattia pneumococcica è particolarmente rilevante negli anziani over-64enni che rappresentano quindi una categoria *target* prioritaria per la vaccinazione anti-pneumococcica. La gestione clinica di questi pazienti è complicata anche dall'aumento del tasso di resistenza del patogeno agli antibiotici che può arrivare fino al 20%. Obiettivo dello studio è stato monitorare l'andamento delle MaBI da SP in Puglia e la prevalenza dei sierotipi circolanti al fine di valutare l'efficacia delle strategie preventive attuali, con focus sui soggetti ultra64enni. Dal 2011 al 2022 sono stati notificati e accertati 120 casi di MaBI mediante *multiplex real-time* PCR. Il sierotipo più comunemente riscontrato era il sierotipo 3 e l'80% dei pazienti aveva un quadro di meningite. Dei campioni pervenuti in 99 casi è stato possibile identificare il sierotipo di SP che in 5 casi era contenuto nelle formulazioni vaccinali. Nessuno dei pazienti over64, comunque, aveva ricevuto vaccinazione anti-pneumococcica. L'aumento delle coperture vaccinali risulta fondamentale per la prevenzione delle MaBI da SP, anche nell'ottica di contrastare il fenomeno dell'antimicrobico resistenza, attualmente uno dei problemi più rilevanti in Sanità Pubblica. L'aumento delle coperture permetterebbe la riduzione a lungo termine dei costi diretti ed indiretti della malattia pneumococcica. Il presente studio, inoltre, sottolinea l'importanza della caratterizzazione molecolare dei ceppi di SP per stimare la quota di casi prevenibili da vaccinazione, studiare l'effectiveness vaccinale e rilevare l'aumento della prevalenza di sierotipi non presenti nei vaccini commercializzati.

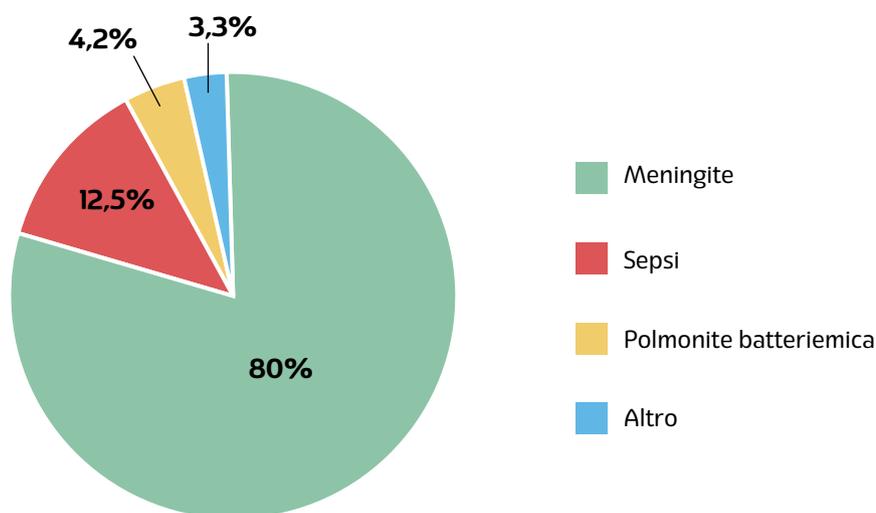
*Streptococcus pneumoniae* (SP) is responsible for invasive bacterial diseases (IBD) especially in children, the elderly and the immunocompromised. The burden of pneumococcal disease is particularly relevant in the over-64, thus representing a priority target group for pneumococcal vaccination. The clinical management of these patients is also complicated by SP resistance to antimicrobials. The aim of the study was to monitor the trend of SP-related IBD in Apulia and the prevalence of circulating serotypes to evaluate current prevention strategies, with a focus on those over 64. From 2011 to 2022, a total of 120 cases of SP-related IBD were reported and confirmed by real-time PCR. The most common serotype was 3 and 80% of patients had meningitis. Of the 99 samples in which the serotype was characterized, five were included in the vaccines. None of the patients, however, had received the pneumococcal vaccine. Increasing vaccination coverage is proved to be crucial for the prevention of pneumococcal IBD and to fight antimicrobial resistance, currently one of the most significant challenges in public health. Furthermore, improving vaccination coverage could lead to a long-term reduction in the direct and indirect costs of pneumococcal disease. The present study emphasizes the importance of molecular serotyping of SP-related IBD to estimate the proportion of cases preventable by vaccination, to study vaccine effectiveness and, to detect the increase in the prevalence of serotypes not included in commercially available vaccines.

**Parole chiave/Key words:** Epidemiologia molecolare, Malattia Batterica Invasiva, Sorveglianza

## INTRODUZIONE

*Streptococcus pneumoniae*, comunemente noto come pneumococco, è un batterio capsulato Gram-positivo, con più di 100 sierotipi conosciuti. È riconosciuto come uno dei principali patogeni in grado di causare diversi quadri clinici in tutte le fasce d'età, soprattutto

to bambini e anziani così come immunodepressi.<sup>1</sup> Nel 2017 l'OMS ha incluso *S. pneumoniae* nella lista dei 12 patogeni a più alto burden, identificandolo come uno dei patogeni di maggior interesse in Sanità Pubblica.<sup>1</sup> Si stima, infatti, che l'infezione da *S. pneumoniae* causi globalmente, in media, 1.600.000 decessi/anno e



**Figura 1 - Distribuzione delle MaBI da *S. pneumoniae* per quadro clinico, Puglia anni 2011-2022**

che nel 2000, ovvero prima dell'immissione in commercio di formulazioni vaccinali anti-pneumococciche, sia stato responsabile di circa 15 milioni di casi di malattia e 735.000 decessi in età pediatrica.<sup>2</sup> Nonostante le infezioni da *S. pneumoniae* vengano comunemente associate a quadri clinici in età pediatrica, il *burden* dell'infezione risulta particolarmente elevato anche nei soggetti ultra64enni. Infatti, nei Paesi ad alto reddito, *S. pneumoniae* causa fino al 50% delle polmoniti batteriche acquisite in comunità (CAP) in tutte le fasce d'età, ma in particolare in quelle estreme e nei soggetti immunocompromessi.<sup>3</sup> Le infezioni alle nostre latitudini hanno un *trend* stagionale con un picco epidemico tipicamente invernale.<sup>3</sup>

L'elevato *burden* delle infezioni da *S. pneumoniae* deriva primariamente dalla capacità di colonizzare le mucose delle vie respiratorie senza determinare la comparsa di sintomi e, quindi, favorendo la diffusione del patogeno nella popolazione. Infatti, è un comune colonizzante delle alte vie respiratorie e può essere isolato dal rinofaringe di persone sane in percentuale variabile a seconda dell'età e del contesto. Si stima che dal 20 al 60% dei bambini in età scolare possano essere portatori, mentre negli adulti senza figli il 5-10%.<sup>4</sup> La trasmissione interumana di *S. pneumoniae* avviene mediante *droplets*. Inoltre, in presenza di alterazioni della mucosa nasofaringea, come in una coinfezione virale, si verifica un incremento della carica batterica che favorisce la trasmissione interumana dell'infezione, l'invasione della

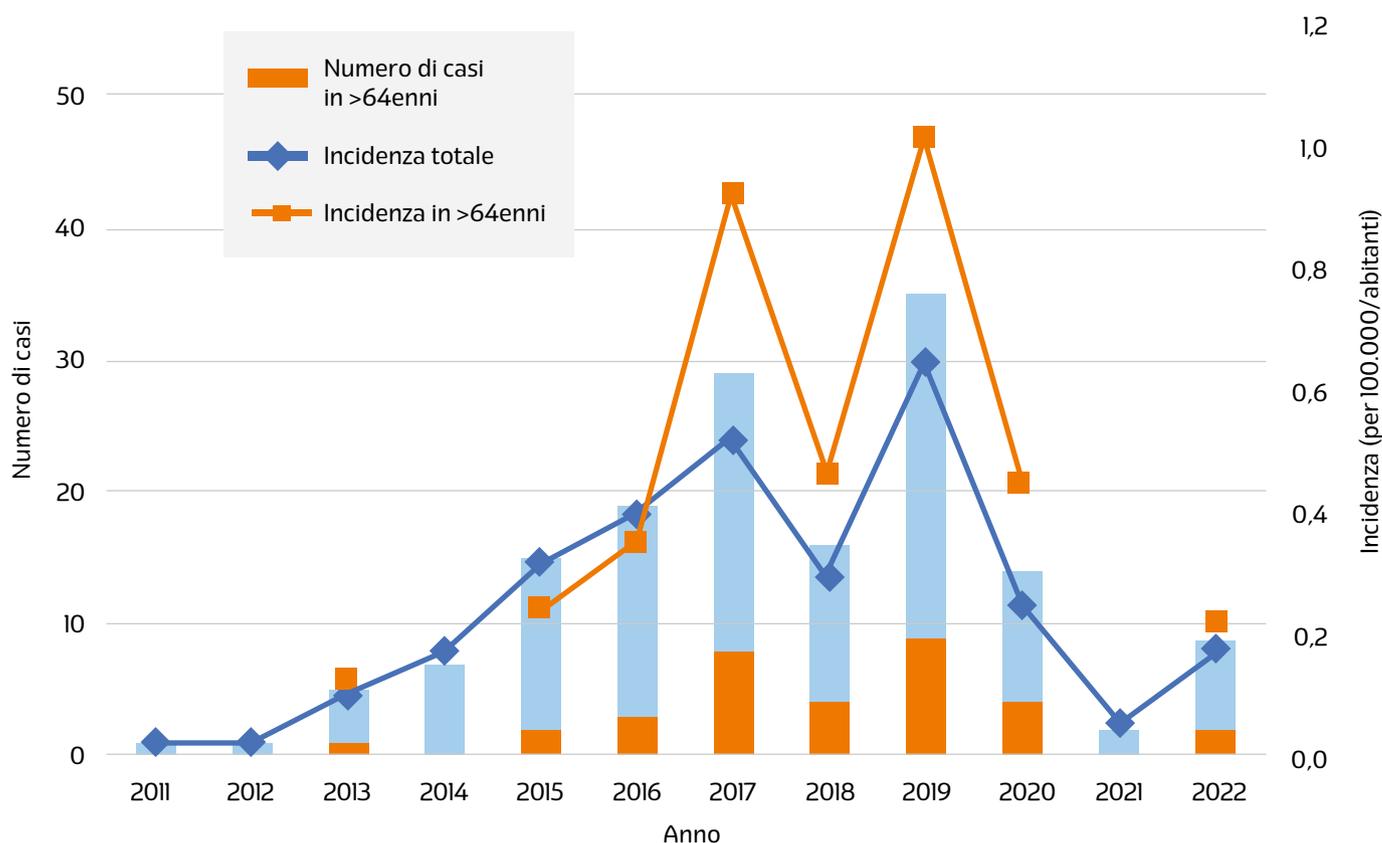
mucosa respiratoria da parte del batterio e, secondariamente, il possibile sviluppo di una malattia pneumococcica invasiva.<sup>5</sup>

La gravità dei quadri clinici determinati da *S. pneumoniae* è strettamente correlata al sierotipo e alle caratteristiche genotipiche e fenotipiche del ceppo coinvolto.<sup>5</sup>

Nei soggetti con infezione da *S. pneumoniae*, le manifestazioni cliniche sono eterogenee e, usualmente, si distinguono malattie non invasive, come affezioni del tratto respiratorio superiore, otite media, sinusite e polmonite non batteriemica, e malattie invasive, quali polmonite batteriemica, sepsi, meningite e in rari casi osteomielite e artrite settica.<sup>6</sup> La mortalità intraospedaliera delle infezioni da *S. pneumoniae*, in tutte le fasce d'età, si aggira intorno al 15% fino ad arrivare al 40% per le malattie invasive nei soggetti ultra64enni.<sup>6</sup> Inoltre, la gestione clinica di queste infezioni è complicata dalla sempre maggior quota di ceppi antimicrobico-resistenti. Si stima, infatti, che nel Sud Europa circa il 20% dei ceppi di *S. pneumoniae* identificati sia resistente a beta-lattamici e macrolidi, le due classi di antibiotici maggiormente impiegate nel trattamento di queste infezioni.<sup>7</sup>

Il primo vaccino anti-pneumococcico introdotto in Italia nel 2000 è stato il polisaccaridico 23-valente (PPSV23), indicato per l'immunizzazione dei soggetti di età superiore ai 2 anni.<sup>8</sup> Tuttavia, la mancata attivazione dei linfociti T *helper*, responsabili della maturazione delle cellule B della memoria immunitaria, associata a fenomeni di iporesponsività a seguito di rivaccina-

zione, non garantiva l'immunizzazione a lungo termine della popolazione.<sup>8</sup> Tale problematica è stata successivamente superata con lo sviluppo dei vaccini coniugati con anatossina tetanica, in grado di stimolare i linfociti T *helper*.<sup>8</sup> Il primo vaccino coniugato pneumococcico 7-valente (PCV7) è stato introdotto in Italia nel 2002 e autorizzato per l'immunizzazione dei soggetti di età inferiore ai 5 anni.<sup>8</sup> Nel tempo, sulla base dei dati epidemiologici relativi alla circolazione e all'impatto dei sierotipi di *S. pneumoniae*, sono stati sviluppati nuovi vaccini coniugati (PCV10 e PCV13) in grado di fornire una copertura più ampia, verso un numero maggiore di sierotipi. Attualmente, sono disponibili nuove formulazioni PCV15 e PCV20 che hanno sostituito quelle precedenti e che proteggono da un numero maggiore di sierotipi di pneumococco e sono indicati per l'immunizzazione di tutta la popolazione.<sup>8</sup> Secondo il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (PNPV23-25), la vaccinazione anti-pneumococcica è offerta in forma attiva e gratuita ai soggetti pediatrici con PCV15 e agli ultra64enni secondo una schedula sequenziale che prevede la somministrazione di una dose di PCV13 o PCV20 seguita, a distanza di un anno, da una dose di PPSV23. Quest'ultima può essere somministrata a distanza di 8 settimane nel caso di soggetti vulnerabili per patologia.<sup>9</sup> L'utilizzo della cosiddetta "schedula sequenziale" ha mostrato un'efficacia maggiore rispetto alla somministrazione indipendente dei prodotti, con una *effectiveness* (efficacia di campo) di circa l'80%.<sup>10</sup> Dal 2007 è attiva in Italia la sorveglianza nazionale delle MaBI (Malattie Batteriche Invasive) da *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, e delle meningiti batteriche causate da altri agenti patogeni. Rientrano nella definizione di MaBI meningiti, batteriemie, sepsi, polmoniti batteriemiche e altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili. Queste infezioni assumono particolare importanza in quanto malattie prevenibili da vaccinazione.<sup>11</sup> Inoltre, la caratterizzazione molecolare dei ceppi per determinare i sierotipi circolanti è cruciale anche per valutare la necessità di aggiornare le formulazioni vaccinali attualmente in commercio e stimare la quota di infezioni prevenibili da vaccino.<sup>11</sup> Ai fini della sorveglianza delle MaBI viene utilizzata una definizione di caso di malattia invasiva basata unicamente su criteri di laboratorio. Attualmente, la segnalazione all'Istituto Superiore di Sanità viene effettuata mediante la compilazione di una scheda di sorveglianza su una piattaforma nazionale. Il dato sulla caratterizzazione molecolare dell'agente eziologico vie-



**Figura 2 - Numero di casi accertati di MaBI da *S. pneumoniae* e incidenza per anno di segnalazione, Puglia anni 2011-2022**

ne inserito sulla stessa scheda non appena disponibile.

Obiettivo dello studio è stato quello di monitorare l'andamento delle MaBI da *S. pneumoniae* in Puglia e valutare la prevalenza dei sierotipi circolanti nel periodo 2011-2022 anche al fine di valutare l'efficacia delle strategie preventive attive nella Regione, con focus sui soggetti ultra64enni.

#### MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo nel periodo 2011-2022 sui casi di MaBI da *S. pneumoniae* accertati e/o caratterizzati dal Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Sanità Pubblica della U.O.C. Igiene della A.O.U.C. Policlinico di Bari che è il Laboratorio Regionale di Riferimento per l'accertamento e la caratterizzazione molecolare dei ceppi. I campioni biologici (sangue, liquor, ecc) inviati al laboratorio, sono stati immediatamente processati o congelati a  $-80^{\circ}\text{C}$  fino all'esecuzione del test. Gli acidi nucleici sono stati estratti mediante il kit *QIAamp DNeasy Blood*

*and Tissue (Qiagen)*. Per la diagnosi è stata eseguita un multiplex *real time PCR* utilizzando il kit *Pneumobacter ACE Detection for blood and Meningitis ACE Detection for CerebroSpinalFluid* (Seegene, Korea). Il sierotipo è stato individuato mediante diversi multiplex PCR, seguendo protocolli dell'OMS. I 29 sierotipi rilevabili con i *primers* utilizzati erano: 1, 3, 4, 5, 6A/B, 7F, 7C, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B/C, 16F, 17F, 18, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 31, 33F, 34, 35B, 36F, 38. Il sequenziamento dell'intero genoma (*whole genome sequencing*) di alcuni ceppi rappresentativi, mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) su piattaforma Illumina (Illumina Inc, San Diego, CA, USA) è in corso per la definizione del *sequence type* (ST) e dei pattern di resistenza agli antibiotici. Lo *status* vaccinale, ove non riportato nella scheda di segnalazione, è stato ottenuto mediante consultazione dell'Anagrafe Vaccinale Informatizzata Regionale GIAVA. L'analisi statistica è stata effettuata mediante StataMP12.0® (StataCorp LLC, CollegeStation, TX77845-4512, USA).

#### RISULTATI

Complessivamente, nel periodo di studio, sono stati identificati 120 casi di MaBI da *S. pneumoniae*. Il 55% dei soggetti arruolati era di sesso femminile. L'età mediana era di 53,5 anni (range interquartile, IQR: 29-65,3). Il 27,5% delle MaBI è stato segnalato in soggetti ultra-64enni. Il quadro clinico più frequentemente rilevato è stato la meningite, segnalato nell'80,0% (n=96) dei casi (Figura 1).

Durante il periodo di studio, l'incidenza media annuale di MaBI da *S. pneumoniae* è stata di 0,25 casi/100.000 abitanti e, in particolare, di 0,48 casi/100.000 abitanti negli over-64enni.

In Figura 2 è mostrata la distribuzione dei casi di MaBI da pneumococco e l'incidenza per 100.000 abitanti/anno di segnalazione. Tra il 2011 e il 2019 è stato registrato un costante aumento dei casi annui ad eccezione del 2018, in cui il numero di casi registrato è stato inferiore agli anni precedenti. Il maggior numero di casi (n=26) è stato identificato nel 2019 (incidenza: 0,65 casi/100.000

abitanti), anche nei soggetti over-64enni (n=9; incidenza: 1,03 casi/100.000 abitanti). Nel triennio 2020-2022, il numero di casi accertati di MaBI da *S. pneumoniae* è stato significativamente inferiore rispetto al numero registrato negli anni precedenti. In **Tabella 1** è riportata, in ordine di frequenza, la distribuzione dei sierotipi di *S. pneumoniae* identificati nei soggetti arruolati e la loro eventuale presenza nella composizione dei vaccini anti-pneumococco offerti in Italia nel periodo di studio, ovvero il PCV13 e il PPSV23. Il sierotipo più frequentemente identificato è stato il sierotipo 3 (15,8% dei casi), i cui antigeni sono presenti nella composizione di entrambi i vaccini anti-pneumococco considerati. Nel 59,2% delle MaBI da *S. pneumoniae* (n=71) il sierotipo identificato era uno di quelli presenti in almeno uno dei due vaccini anti-pneumococco disponibili. Nel 17,5% (n=21) dei casi, non è stato possibile identificare il sierotipo. Dei 99 casi di MaBI da *S. pneumoniae*, in cui è stato identificato il sierotipo, solo nel 32,3% (n=32) dei casi era noto il dato relativo alla vaccinazione anti-pneumococcica. In particolare, dei 12 soggetti under-64 che erano stati sottoposti a vaccinazione anti-pneumococcica, in 5 (41,7%) è stato rilevato un sierotipo i cui antigeni erano contenuti nel vaccino somministrato. Invece, tra i casi di MaBI da *S. pneumoniae* rilevati in soggetti ultra-64enni (n=32), nessuno di questi aveva ricevuto vaccinazione anti-pneumococcica e i sierotipi più frequentemente identificati sono stati il 3 (n=4), 11A (n=4) e 15A (n=3). Il 21,8% dei casi (n=7) è stato causato da un sierotipo non contenuto in nessuna formulazione vaccinale.

## DISCUSSIONE

Complessivamente, in Puglia dal 2011 al 2022 sono stati accertati 120 casi di MaBI da *S. pneumoniae*, pari allo 0,9% dei casi totali segnalati in Italia nello stesso periodo (n= 13.144).<sup>12</sup> Il ridotto numero di segnalazioni in Puglia potrebbe essere dovuto a una generale sottonotifica dei casi così come anche allo scarso ricorso all'accertamento diagnostico. Dall'analisi dei dati è emersa una maggiore incidenza di MaBI da *S. pneumoniae* nel sesso femminile rispetto al sesso maschile. Tale dato, tuttavia, deve essere interpretato tenendo conto della scarsa numerosità campionaria della popolazione di studio. La distribuzione nei due sessi, comunque, è in linea con quanto riportato in uno studio condotto da Castro et al. pubblicato nel 2022, in cui l'incidenza di MaBI pneumococcica era sovrapponibile tra i due

**Tabella 1 - Distribuzione dei sierotipi di *S. pneumoniae* in Puglia anni 2011-2022 e presenza (x) nei vaccini PCV13 e PPSV23**

SIEROTIPO	CASI (n)	PCV13	PPSV23
3	19	x	x
11A	7		x
15A	6		
15B/15C	6		x
12F	5		x
23B	5		
8	5		x
10A	4		x
22F	4		x
6A/6B	4	x	x
38	4		
19A	3	x	x
9N	3		x
9V	3	x	x
16F	2		
17F	2		x
19F	2	x	x
23A	2		
34	2		
35F/47F	2		
18	1		
1	1	x	x
11A/D	1		x
13	1		
20	1		x
21F	1		
24F	1		
24F/A/B	1		
4	1	x	x

sessi.<sup>13</sup> L'età mediana dei pazienti arruolati nello studio è stata di 53,5 anni. Tale dato, sembra essere in linea con quanto riportato in un precedente studio condotto nella città di Alberta, Canada, della durata di 15 anni in cui è stata rilevata un'età media dei pazienti affetti da MaBI pneumococcica di 54,2 anni.<sup>14</sup> Il quadro clinico più frequentemente riscontrato nelle MaBI accertate è risultato essere la meningite (80,0% dei casi), seguito dalla sepsi (12,5%) e dalla polmonite batteriemia (4,1%). Tale distribuzione si discosta da quanto rilevato in uno studio condotto in Inghilterra su 21.592 pazienti di tutte le fasce d'età, nel quale la presentazione clinica maggiormente osservata era la polmonite batteriemia nel 69,9% dei casi, seguita dalla sepsi nell'11,4% e dalla meningite nell'8,1% dei casi.<sup>15</sup>

Uno dei motivi di tale discordanza può essere attribuito alla strutturazione del sistema di sorveglianza delle MaBI in Italia, che prevede la notifica delle forme invasive di malattia, cioè dei quadri clinici più gravi (meningite, sepsi) su cui è stata effettuata la diagnosi di laboratorio. Ciò introduce un naturale *bias* di selezione dei pazienti e una rilevante sotto notifica dei casi di polmonite batteriemia. L'incidenza media annuale rilevata nella regione Puglia, nel periodo di studio, è stata pari a 0,25 casi/100.000 abitanti. Nello stesso periodo, l'incidenza media annuale in Italia è risultata di 1,82 casi/100.000 abitanti.<sup>12</sup> Anche in questo caso, la differenza tra dato regionale e dato nazionale potrebbe essere attribuibile ad una sotto notifica dei casi di MaBI nella regione sia ad un ridotto ricorso all'accertamento diagnostico. L'evidente aumento dell'incidenza annua di MaBI da *S. pneumoniae* dal 2011 al 2017, in Puglia, è in linea con quanto rilevato su tutto il territorio italiano.<sup>12</sup> I dati del presente studio hanno evidenziato come nel 2019 sia stato notificato il maggior numero di casi di MaBI da *S. pneumoniae*. In Italia, invece, il maggior numero di casi è stato notificato nel 2017.<sup>12</sup> Il ridotto numero di casi segnalati nel triennio 2020-2022, rispetto agli anni precedenti, è in linea con quanto si è osservato sul territorio nazionale nello stesso periodo ed è verosimilmente ascrivibile alla pandemia di COVID-19.<sup>12</sup>

La pandemia, infatti, da un lato, ha determinato una drastica riduzione dei contatti sociali a causa delle restrizioni applicate con minore circolazione di altri patogeni a trasmissione respiratoria compreso *S. pneumoniae* e, dall'altro, ha causato una grave *disruption* dell'assistenza, riducendo l'attenzione alla notifica dei casi di tutte le malattie infettive e diffuse diverse da

COVID-19. I risultati del presente studio hanno consentito di identificare il sierotipo di *S. pneumoniae* in 99 casi.

I sierotipi più comunemente identificati sono stati il sierotipo 3 e il sierotipo 11A, rispettivamente nel 19,2% e nel 7,1% dei casi. Il significativo numero di casi da sierotipo 3 è conforme a quanto già riportato in altri studi che lo vedono responsabile fino al 15% di tutte le malattie pneumococciche invasive.<sup>16</sup> Inoltre, il dato sul sierotipo 3 del presente studio, potrebbe essere ascrivibile oltre che alla ridotta numerosità campionaria, anche ad una sotto notifica dei casi di MaBI a decorso clinico meno severo rispetto ai casi più gravi spesso sostenuti dal sierotipo 3, notoriamente a elevato impatto clinico.<sup>16</sup> Va sottolineato comunque che tale sierotipo risulta presente in entrambe le formulazioni vaccinali anti-pneumococciche presenti in commercio nel periodo di studio, PCV13 e PPSV23 e indica una protezione non ottimale dei vaccini disponibili contro tale sierotipo.<sup>17</sup> In altri 14 casi sono stati identificati sierotipi di *S. pneumoniae* presenti in entrambe le formulazioni vaccinali, quali il sierotipo 1, 4, 6A/B, 9V, 19A e 19F. Questi ultimi, in aggiunta al sierotipo 3, rappresentano il 33,3% dei sierotipi di *S. pneumoniae* identificati. Nell'ultimo report delle MaBI da pneumococco pubblicato dall'ECDC, nel periodo 2014-2018 la percentuale di sierotipi identificati nei casi ma contenuti nel PCV13 risulta compresa tra il 25% e il 32% nei bambini di età inferiore ai 5 anni, e tra il 29% e il 35% nella popolazione ultra64enne.<sup>18</sup>

I sierotipi di *S. pneumoniae* osservati maggiormente nella popolazione ultra-64enne sono stati i sierotipi 3, 11A e 15A. Di questi sierotipi, solo il 3 è presente in entrambe le formulazioni vaccinali in commercio (PCV13 e PPSV23), mentre l'11A è presente nel PPSV23 e nel più recente PCV20. Dai dati del presente studio è emersa una maggiore prevalenza, nella popolazione ultra-64enne, del sierotipo 3, identificato nel 12,5% dei casi. Tale dato risulta coerente con quanto riportato in uno studio retrospettivo su 33 Paesi ad alto reddito, in cui veniva riportato come il sierotipo 3 fosse quello più comunemente rilevato in questa fascia d'età, rappresentando il 14,9% dei casi.<sup>19</sup> Il sierotipo 11A è stato identificato spesso nei casi più gravi e/o letali della malattia a carico di anziani, immunocompromessi e vulnerabili per patologia.<sup>20</sup>

Nel nostro studio, nel 78,2% dei casi, la MaBI pneumococcica segnalata negli ultra-64enni era causata da un sierotipo presente in almeno una delle due formulazioni vaccinali considerate; tuttavia, nessuno di

questi pazienti risultava essere vaccinato nei confronti dello pneumococco prima dell'infezione. Ciò suggerisce che un rilevante numero di MaBI da *S. pneumoniae* identificate nella nostra regione si sarebbe potuto evitare se i soggetti coinvolti fossero stati adeguatamente vaccinati. La vaccinazione anti-pneumococcica degli >64enni, infatti, è fondamentale per ridurre l'incidenza delle MaBI in questa fascia d'età. Tuttavia, in Italia le coperture vaccinali negli ultra-64enni non sono ancora soddisfacenti.

## CONCLUSIONI

La vaccinazione anti-pneumococcica ha ridotto notevolmente l'incidenza delle MaBI pneumococciche negli ultra-64enni. L'incremento delle coperture vaccinali risulta fondamentale, oltre che per la prevenzione delle MaBI da *S. pneumoniae*, anche nell'ottica di contrastare il fenomeno dell'AMR, ad oggi uno dei problemi più rilevanti in Sanità Pubblica. Infatti, la riduzione del burden delle malattie pneumococciche permetterebbe una migliore appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, quali beta-lattamici e macrolidi, classi molto utilizzate nelle infezioni del tratto respiratorio. In considerazione dell'invecchiamento della popolazione e della presenza sempre più frequente di comorbidità, l'implementazione di strategie vaccinali adeguate contro lo *S. pneumoniae* nella popolazione anziana consentirebbe una riduzione a lungo termine dei costi diretti e indiretti dell'infezione. La tipizzazione dei casi di MaBI da *S. pneumoniae* è anch'essa cruciale così come la condivisione dei dati raccolti al fine di stimare l'esatta quota di casi prevenibili con la vaccinazione e rilevare l'eventuale aumento di sierotipi non presenti nei vaccini attualmente utilizzati, il cosiddetto fenomeno del *serotype replacement*. Il presente studio, infine, dimostra l'importanza del monitoraggio continuo e sistematico dei ceppi di *S. pneumoniae* circolanti al fine di valutare l'*effectiveness* vaccinale, studiare eventuali fenomeni di replacement che possono, nel medio-lungo termine, determinare una riduzione dell'efficacia delle attuali strategie vaccinali. In questo, la Medicina Generale riveste un ruolo fondamentale nell'identificare i soggetti target da vaccinare e nel promuovere la vaccinazione tra i propri assistiti.

## Bibliografia

1. WHO. Pneumococcal Disease. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-spe>

- cifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease.
2. Levine SM, et al. Global impact of respiratory disease what can we do, together, to make a difference? *Chest Journal* 2022;161:1153-54.
  3. ECDC. Factsheet about pneumococcal disease. <https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts>.
  4. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Streptococcus pneumoniae. January 2022. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html#:~:text=Pneumococchi%20are%20common%20inhabitants%20of,aged%20children%20may%20be%20carriers>.
  5. Weiser JN, et al. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:355-67.
  6. Deb A, et al. Clinical and economic burden of pneumococcal disease among individuals aged 16 years and older in Germany. *Epidemiol Infect* 2022;150:e204. <https://doi.org/10.1017/S0950268822001182>.
  7. Liñares J, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:402-10.
  8. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità. Dicembre 2013. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococcici>.
  9. Istituto Superiore di Sanità. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025. GU 21 Aug 2023
  10. Heo JY, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination against pneumococcal pneumonia hospitalization in older adults: a prospective, test-negative study. *J Infect Dis* 2022;225:836-45.
  11. Istituto Superiore di Sanità. Epicentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. Available online: <https://www.epicentro.iss.it/meningite/sorveglianza-nazionale-malattie-batteriche-invasive>. Accessed on 29 Feb 2024
  12. Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Epicentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. Available online: <https://www.iss.it/sn-mbi-rapporti-iss>. Accessed on 26 february 2024
  13. Castro ALL, et al. Invasive pneumococcal disease characterization in adults and subgroups aged < 60 years and ≥ 60 years in Bogota, Colombia. *IJID Reg* 2022;3:293-99.
  14. Marrie TJ, et al. Invasive pneumococcal disease: still lots to learn and a need for standardized data collection instruments. *Can Resp J* 2017;2017:2397429.
  15. Amin-Chowdhury Z, et al. Characteristics of invasive pneumococcal disease caused by emerging serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England: a prospective observational cohort study 2014-2018. *Clin Infect Dis* 2020;71:e235-e43.
  16. Azzari C, et al. Pneumococcal serotype distribution in adults with invasive disease and in carrier children in Italy: Should we expect herd protection of adults through infants' vaccination? *Hum Vacc Immunother* 2016;12:344-50.
  17. Ho PL, et al. Increase in incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 3 in children eight years after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15:455-58.
  18. ECDC. Invasive pneumococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2018. 8 september 2020. Available online [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2018\\_IPD.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf). Accessed on 26 February 2024
  19. Grant LR, et al. Distribution of serotypes causing invasive pneumococcal disease in older adults from high-income countries and impact of pediatric and adult vaccination policies. *Vaccine* 2023;31:5662-69.
  20. Teixeira R, et al. Pneumococcal serotype evolution and burden in European adults in the last decade: a systematic review. *Microorganisms* 2023;11:1376.