

Workshop MIB
Roma, 28-29 Febbraio 2012

HAEMOPHILUS INFLUENZAE
IN EPOCA POST-VACCINALE

MARINA CERQUETTI

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
Istituto Superiore di Sanità



Haemophilus influenzae

- **Coccobacillo gram-negativo**
 - **Ceppi capsulati (a-f)**
 - **Ceppi non capsulati (non tipizzabili)**
- **Colpisce solo l'uomo**
- **E' ubiquitario**
- **Spettro dell'infezione**

colonizzazione asintomatica



malattia invasiva

Malattie invasive

✓ Interessano siti normalmente sterili (meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche, epiglottiti, celluliti ed artrite settica)

✓ Causate da:

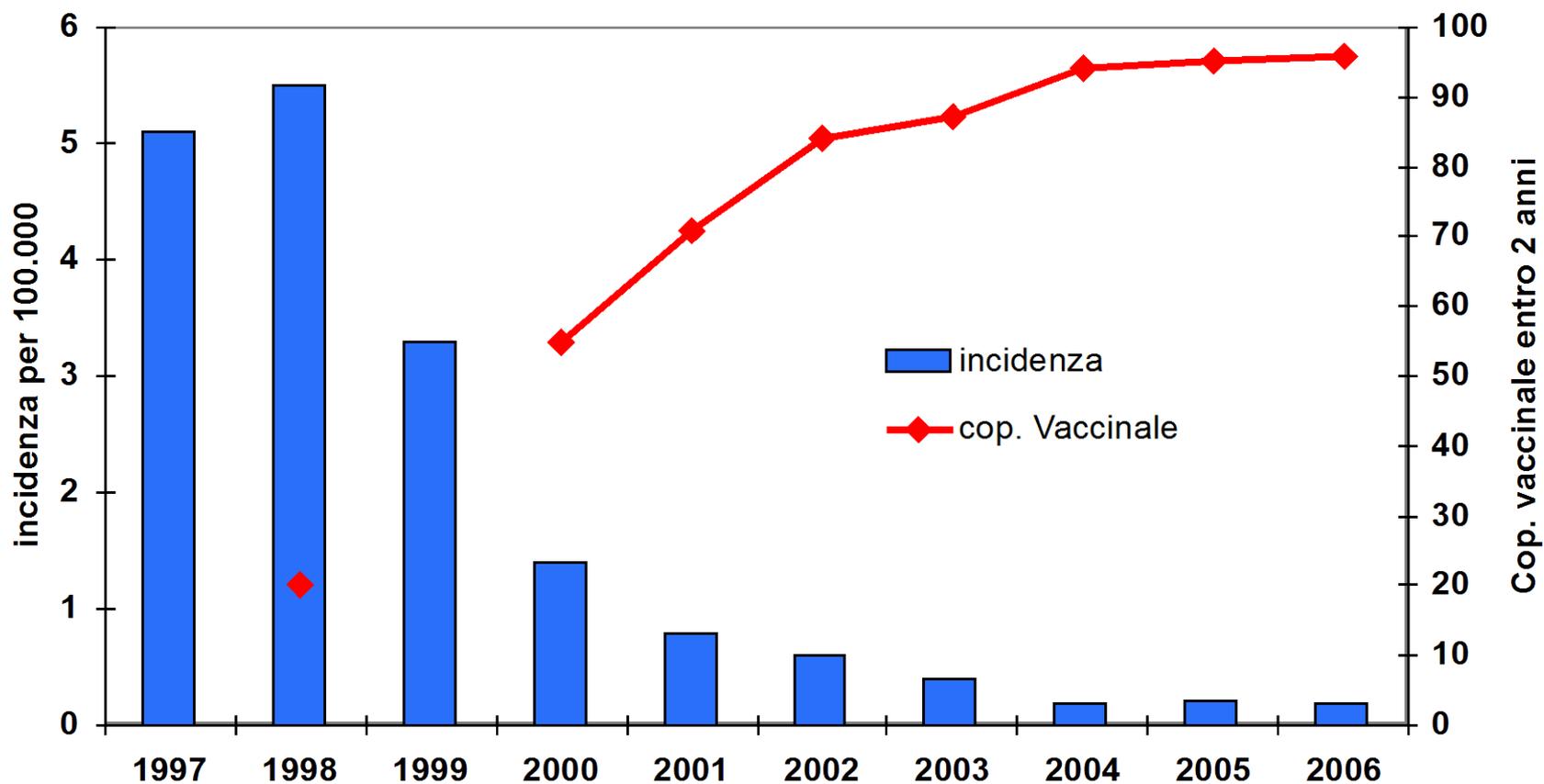
in epoca pre-vaccinale: → 95% tipo b

“ “ post-vaccinale: → non capsulati
e capsulati ≠ b

Vaccinazione anti-Hib in Italia

- Introdotta nel 1995 e raccomandata su base volontaria
- Inclusa nel Calendario Nazionale delle Vaccinazioni nel 1999
- Copertura vaccinale ha raggiunto il **95,6 %** nei bambini al 24° mese di età (dati **2009**, DG Prevenzione-Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali)
- Uso dei vaccini combinati per l'infanzia (vaccini esavalenti)

Incidenza delle infezioni invasive da *Hib* < 5 anni e copertura vaccinale; 1997-2006



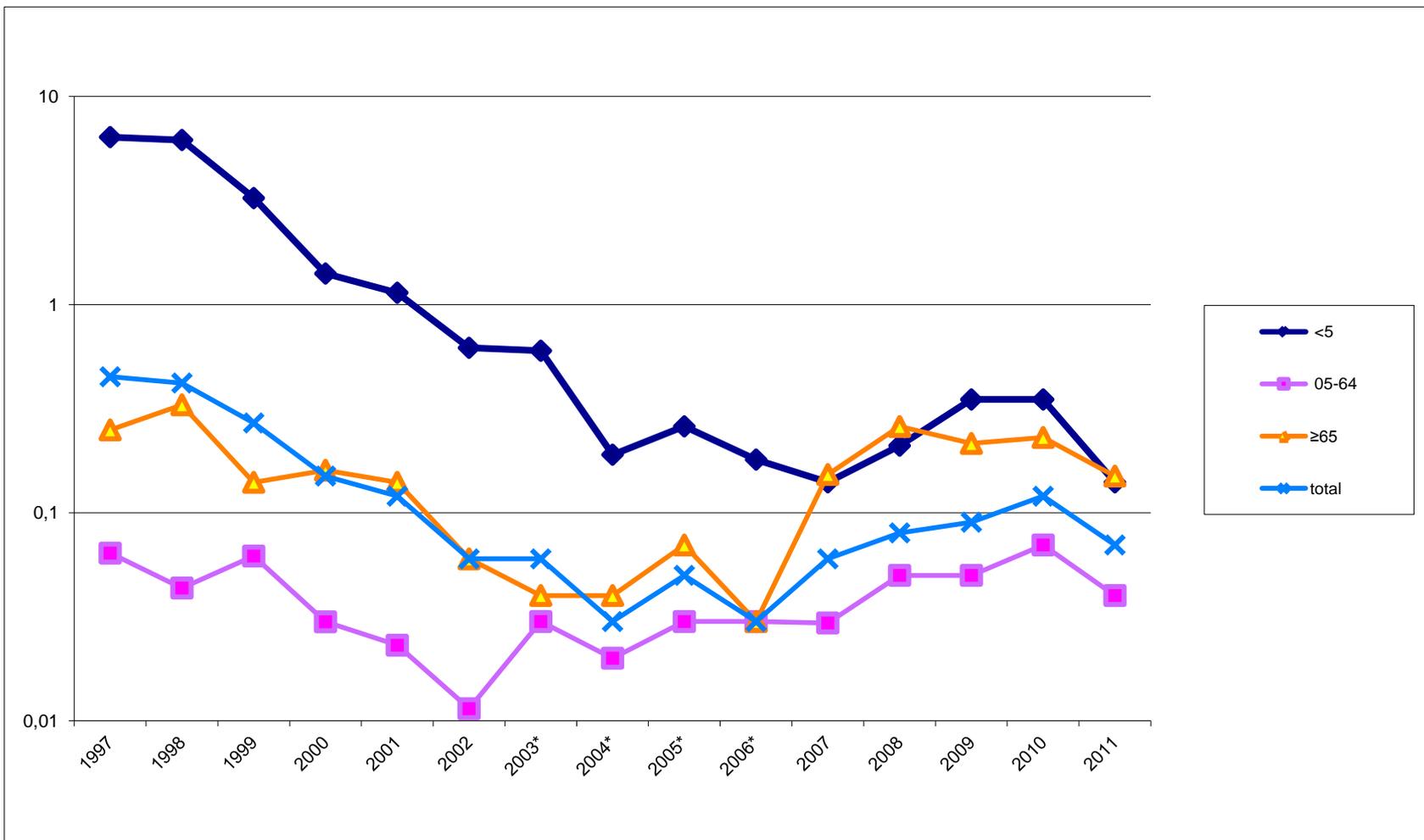
Obiettivi della sorveglianza delle malattie invasive da Hi in epoca post-vaccinale

- **Controllare la circolazione di ceppi non capsulati e capsulati diversi dal b**
- **Monitorare possibili modificazioni dell'epidemiologia della malattia invasiva**
- **Studiare i casi di malattia da Hib in soggetti vaccinati**
- **Studiare le eventuali modificazioni genetiche di ceppi capsulati e non → emergenza di cloni**

Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive

- 2007** 35 casi Hi notificati , incidenza 0.06/100000
33 ceppi isolati, 23 tipizzati (69%)
- 2008** 51 casi Hi, incidenza 0.08/100000
30 ceppi isolati, 25 tipizzati (83.3%)
- 2009** 57 casi Hi, incidenza 0.09/100000
52 ceppi isolati, 31 tipizzati (59.6%)
- 2010** 70 casi Hi, incidenza 0.12/100000
69 ceppi isolati, 32 tipizzati (46.3%)
- 2011** 43 casi Hi, incidenza 0.07/100000
43 ceppi isolati, 25 tipizzati (58.1%)

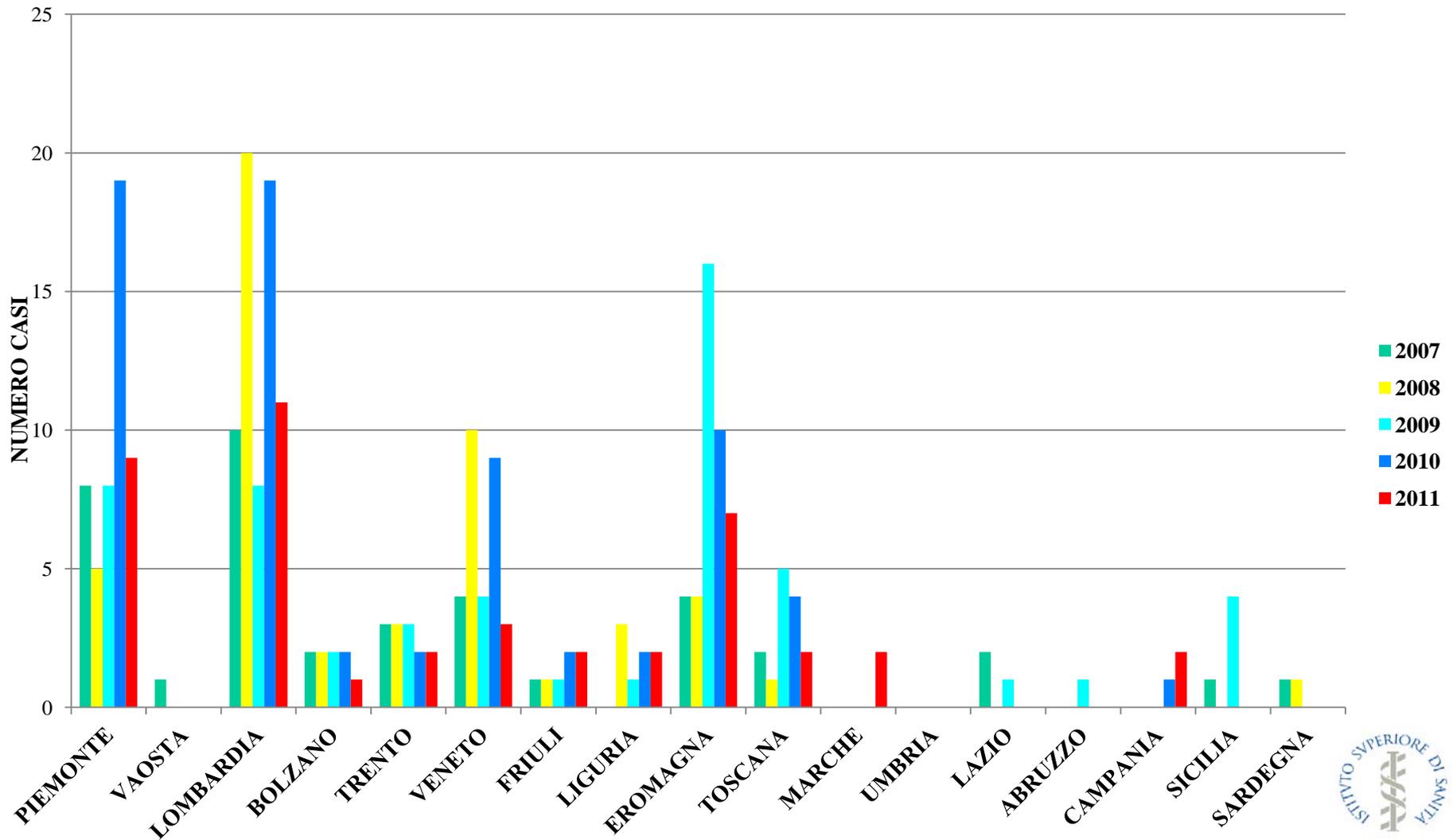
Incidenza di malattia invasiva da Hi, per fascia di età (1997-2011)



Haemophilus influenzae
distribuzione per
regione dei
casi notificati
(n. 256)
2007-2011



Haemophilus influenzae 2007-2011



Tipizzazione capsulare mediante PCR di 135 ceppi di *H. influenzae* (2007-2011)

noncap

f

e

b

0

20

40

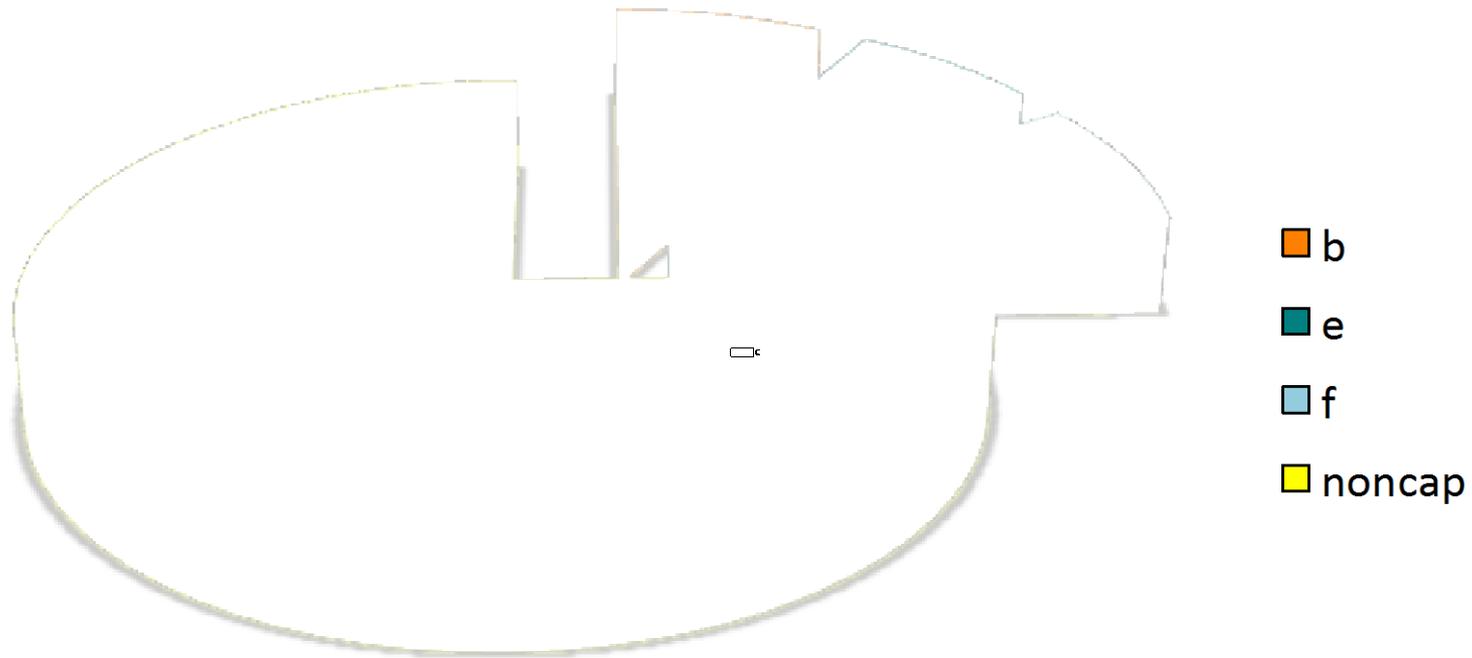
60

80

100

120

Distribuzione per sierotipo capsulare di 135 ceppi isolati nel 2007-2011



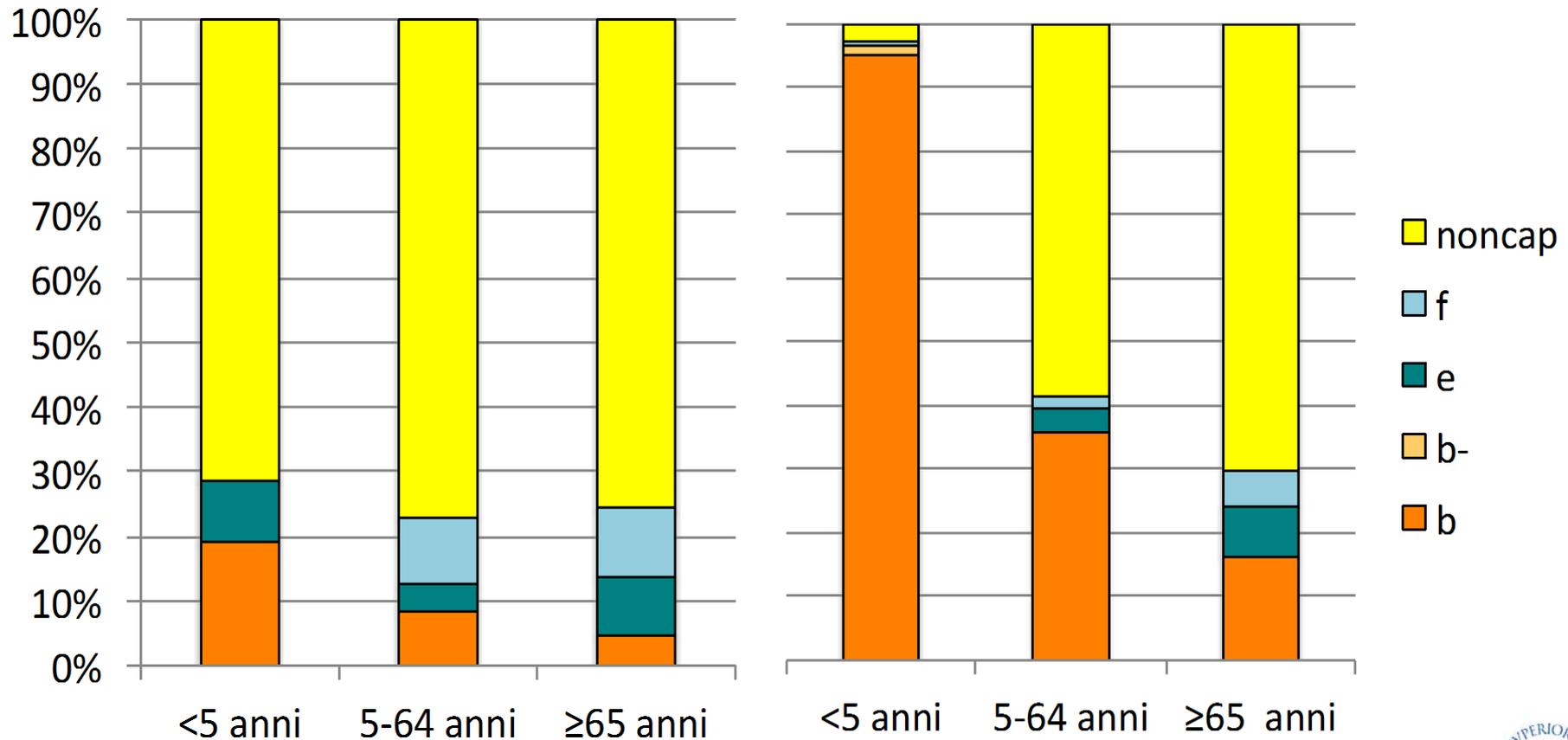
Distribuzione per sierotipo capsulare di 220 ceppi isolati nel 1997-2002

-  b
-  b-
-  e
-  f
-  noncap

Distribuzione dei sierotipi capsulari per fascia di età

2007-2011

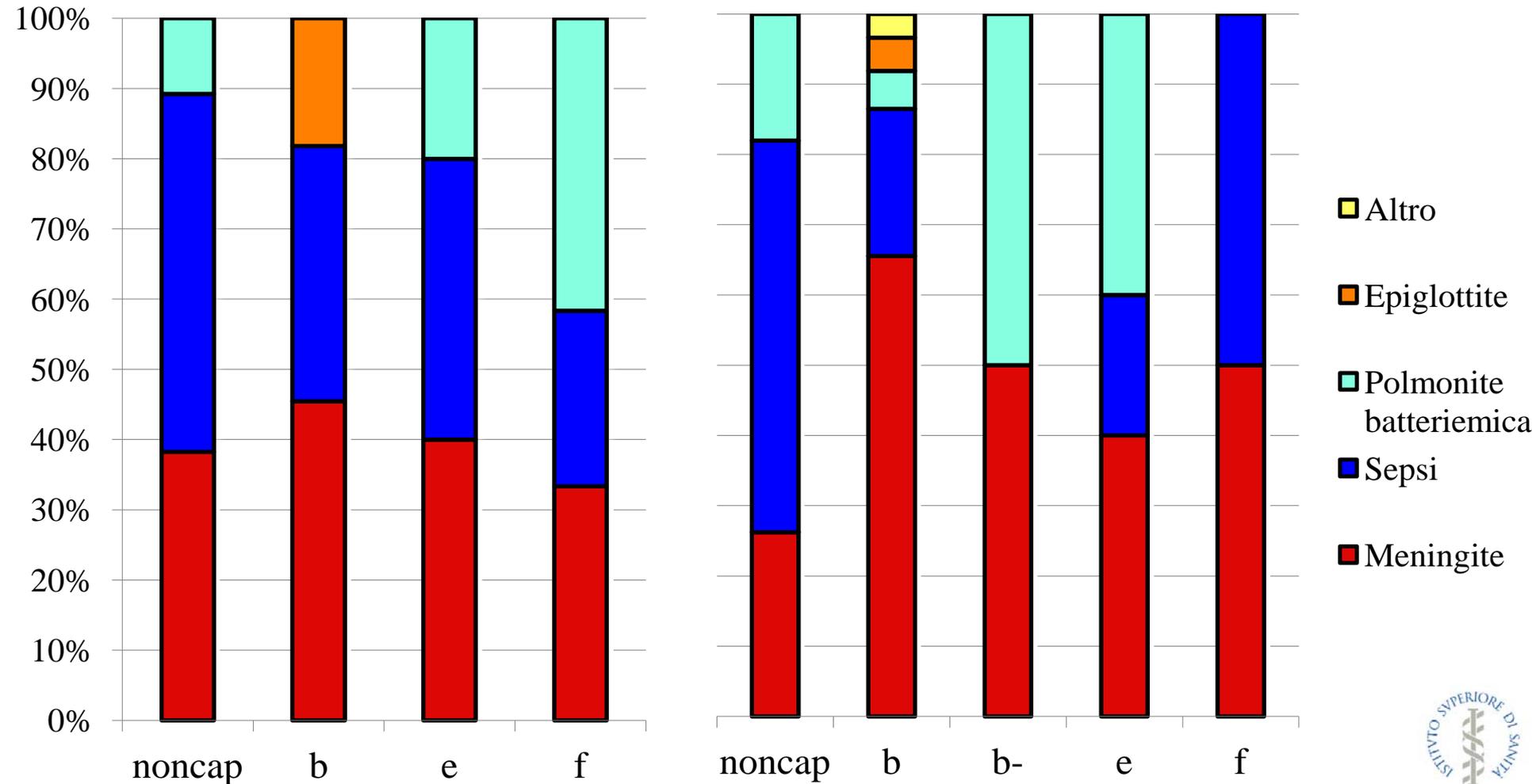
1997-2002



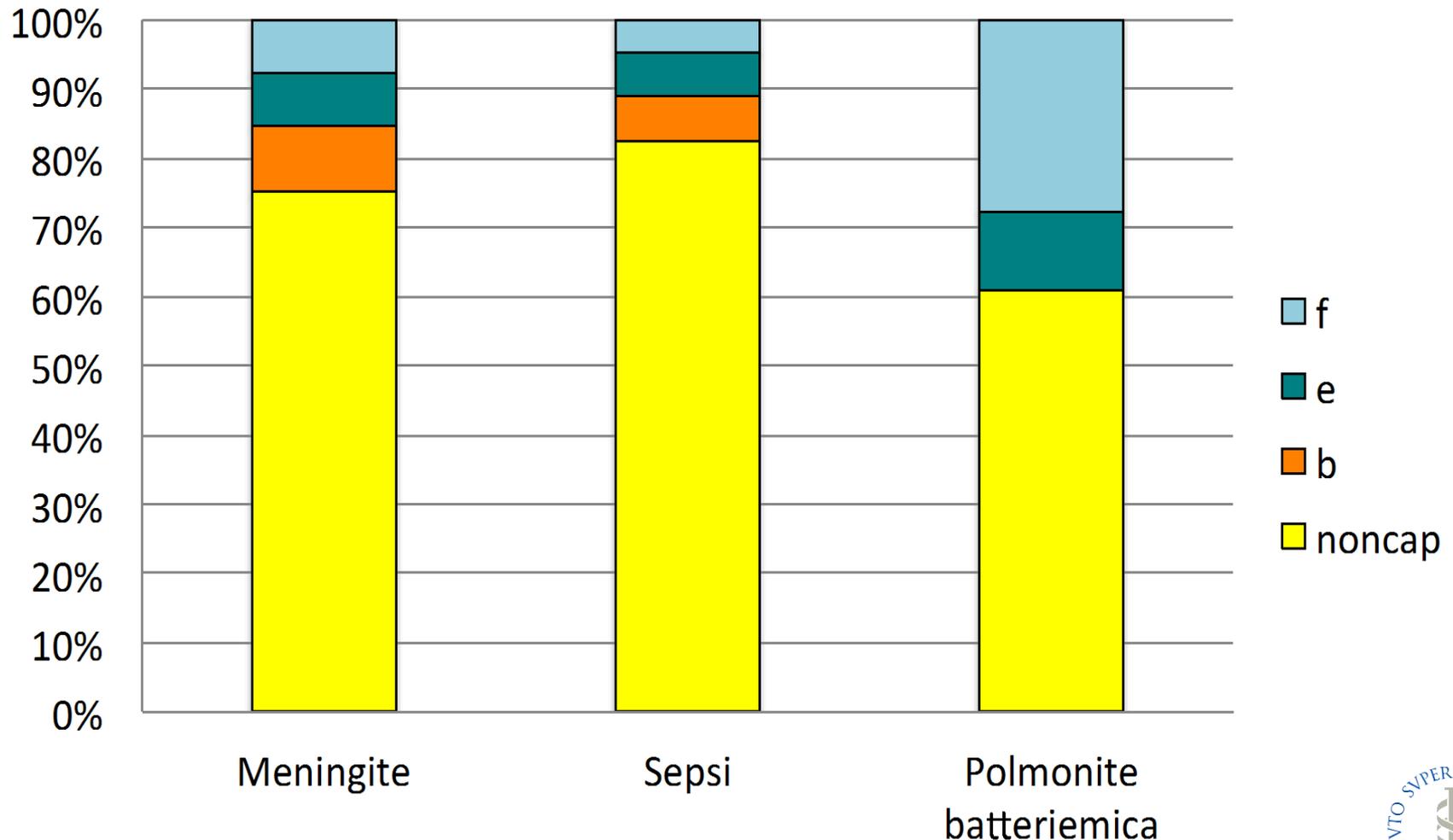
Presentazione clinica dei diversi sierotipi capsulari

2007-2011

1997-2002

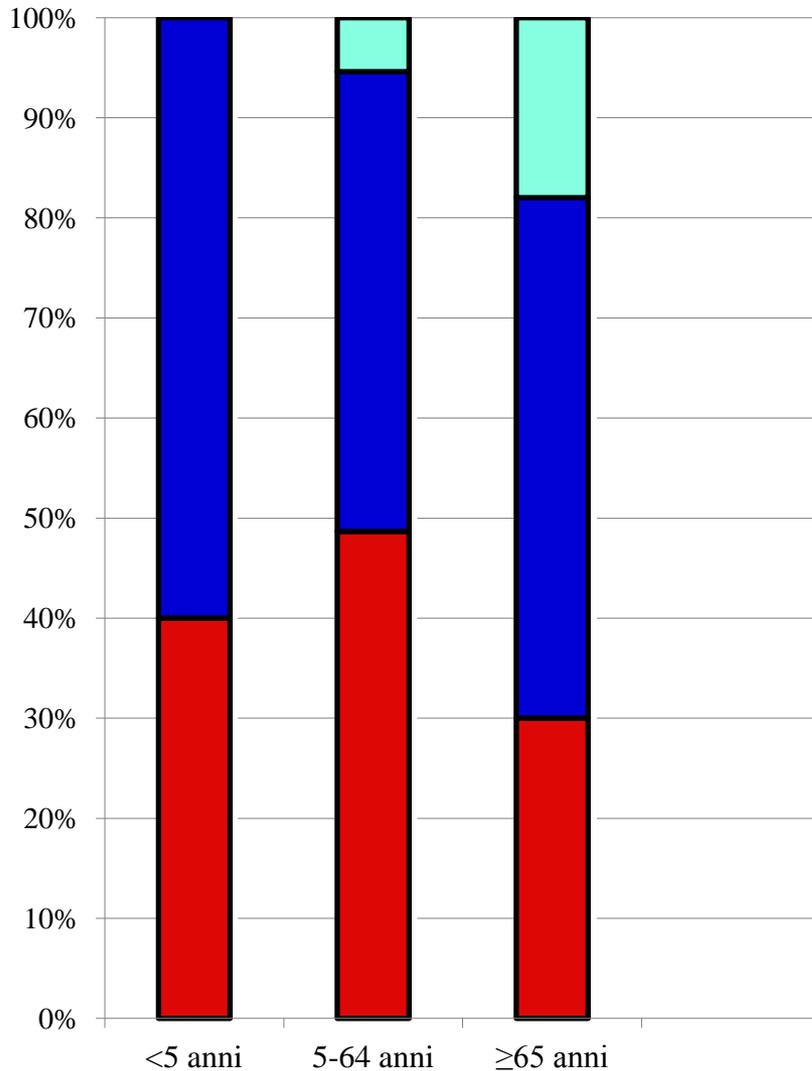


Presentazione clinica in relazione al sierotipo capsulare di 135 ceppi di *H. influenzae* (2007-2011)

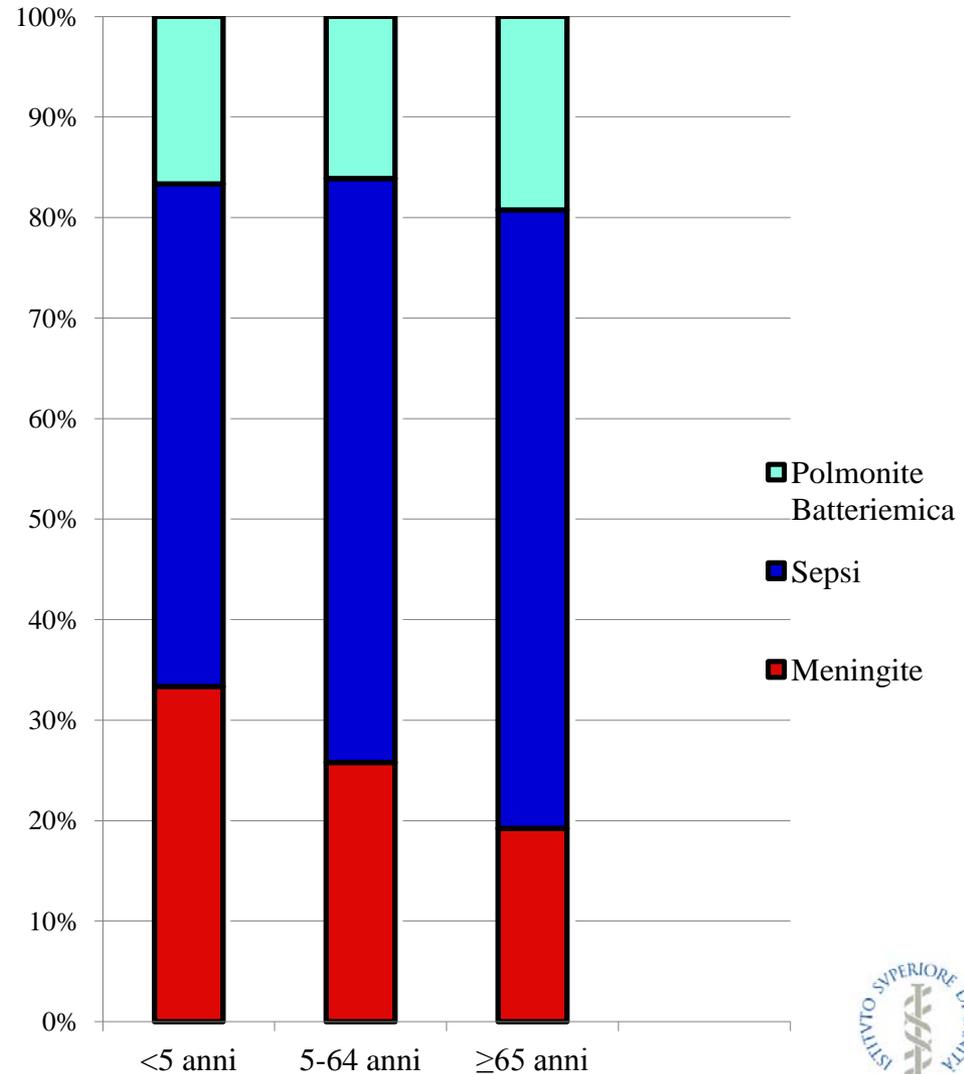


Presentazione clinica per fascia di età di 102 ceppi di *H. influenzae* non capsulato

2007-2011



1997-2002

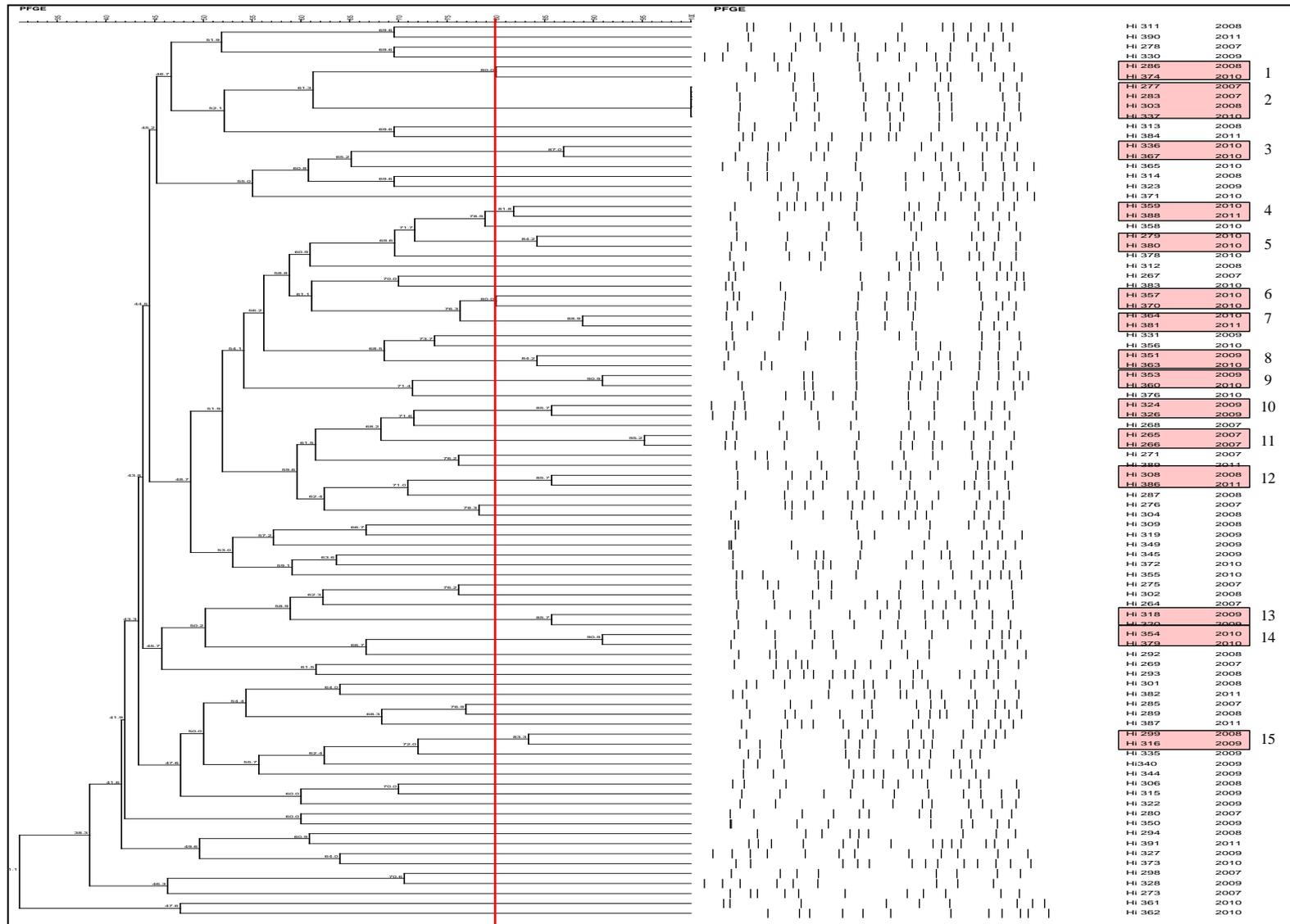


Modificazioni delle caratteristiche epidemiologiche della malattia invasiva da Hi (2007-2011 vs. 1997-2002)

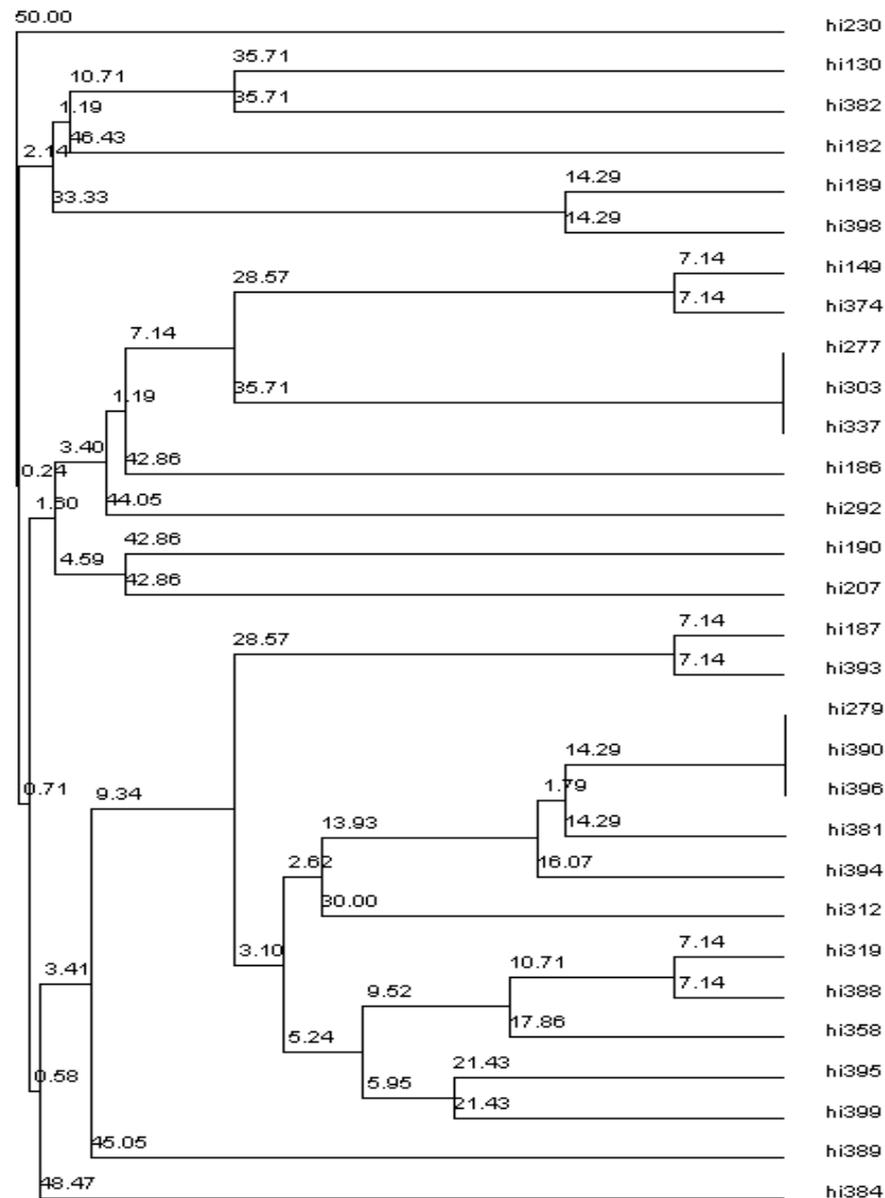
- Sierotipo predominante: **noncap** (102/135, 75.6%, vs. 61/220, 27.7%, **p<0.01**)
- Prevalenza di casi da **capsulati diversi dal b** (e ed f) **cresce** (22/135, 16.3% vs. 9/220, 4.1%, **p<0.01**)
- Indipendentemente dal sierotipo, la **malattia pediatrica è meno comune** (21/135, 15.6% vs. 121/211, 57.3%, **p<0.01**)

- Proporzione dei casi da **ceppi capsulati (b, e, f) nei bambini < 5 anni decresce** (6/33, 18.2% vs. 118/151, 78.1%, $p < 0.01$)
- Proporzione dei casi da **noncap nei bambini < 5 anni cresce** (15/102, 14.7% vs. 3/60, 5%, $p = 0.05$)
- Proporzione dei casi di **meningite da noncap cresce** (39/52, 75% vs. 16/118, 13.6%, $p < 0.01$)

Relazioni genetiche tra 91 ceppi di *H. influenzae* non capsulato analizzati mediante PFGE



Albero filogenetico di 30 ceppi di *H. influenzae* non capsulato ottenuto mediante concatenazione di sequenze MLST (7 geni housekeeping).



Letalità (2007-2011)

- **Esito della malattia: 144/256 (56.2%)**
- **Deceduti 17/144 (11.8%)**
- **7 maschi, 10 femmine**
- **Età media: 72 anni (39-92)**
- **12 sepsi, 2 meningite, 2 polmonite batteriemica, 1 epiglottite**
- **2 noncap, 1 tipo b, 1 tipo e, 4 tipo f, 9 sierotipo non noto**

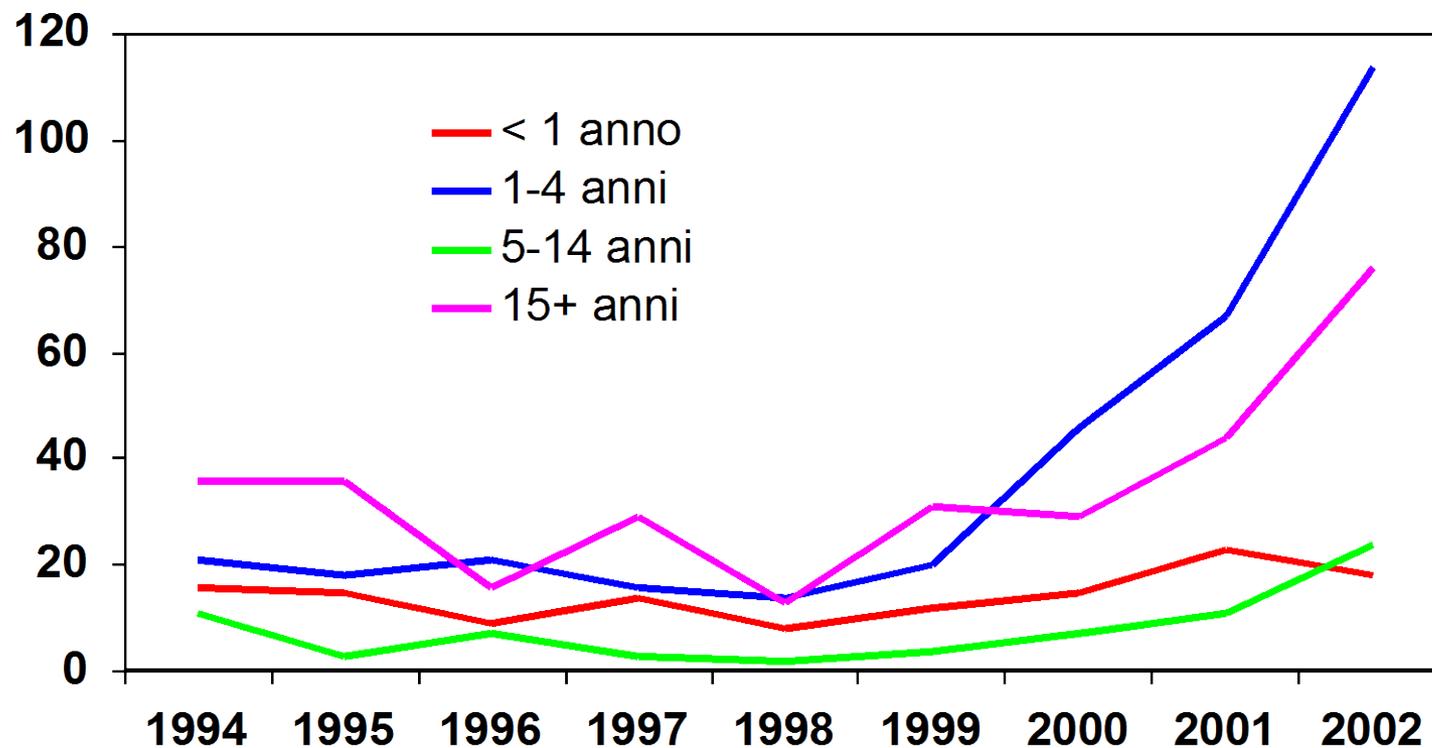
Sensibilità agli antibiotici di 135 ceppi di *H. influenzae* (2007-2011) Breakpoints EUCAST

- Ampicillina **R = 15.7%** (MIC >1mg/L)
12% produttori di β -lattamasi
3.7% BLNAR
- Cefotaxima **R = 1.5%** (MIC >0.125 mg/L)
- Cloramfenicolo **R = 3.7%** (MIC >2 mg/L)
- Ciprofloxacina 100% ceppi sensibili
- Imipenem **R = 16.9% etero-resistenti** (MIC >2mg/L)
- Azitromicina **R = 5.3%** (MIC >4mg/L)

Circolazione di ceppi di Hi di tipo b in epoca post-vaccinale

Infezioni invasive da Hib per gruppo di età, 1994-2002

England and Wales, combined PHLS HRU/CDSC data



Fallimenti Vaccinali

- **Fattori di rischio dell'ospite**

Clinici: nati pre-termine

Immunologici: deficienze quantitative o qualitative di IgG2 o IgA specifiche

- **Fattori legati al vaccino**

Vaccini meno immunogenici (DTaP+Hib) o calendari vaccinali

- **Fattori del microrganismo**

Geni codificanti capsula → “locus *cap b*”

Ceppi Hib invasivi → duplicazione del locus

Ceppi da fallimenti vaccinali → multiple copie del locus

Fallimenti vaccinali (2007-2011)

21 casi di malattia invasiva da Hi insorti in soggetti precedentemente vaccinati con almeno una dose di vaccino

Causati da:

- **10 noncap** **no fallimenti**
- **3 Hib** **1 fallimento**
- **1 tipo e** **no fallimento**
- **7 ceppo non tipizzato** **non noto!!!!**

Sorveglianza Europea (ECDC, 2009)

- **Incidenza più elevata (1.3/100000) nei bambini <1 anno, seguita dai pazienti >65 anni**
- **Hib in netta diminuzione**
- **Noncap sierotipo più frequente (67.6%).**
- **Noncap, incidenza più elevata nei bambini < 1 anno, (sepsi neonatale)**
- **Tipo f più frequente tra i capsulati diversi dal b (trend in aumento in alcuni Paesi)**
- **No evidenze di replacement, ma incremento di casi noncap da monitorare con attenzione**

Conclusioni (1)

- Nelle malattie invasive da Hi, il **sierotipo predominante** in tutte le fasce di età è **non capsulato**
- La frequenza dei casi da **non capsulato associati a meningite** è in aumento
- Cloni diversi ed eterogenei di Hi non capsulato circolano nel nostro Paese
- Ceppi **capsulati diversi da Hib (f ed e)** rimangono rari anche se in crescita
- La resistenza ad ampicillina dovuta a **produzione di β -lattamasi è in diminuzione**, mentre quella dovuta a **modificazioni nelle PBP**s è in aumento

Conclusioni (2)

- **L'etero-resistenza ad imipenem** è in netto aumento
- L'indagine sui fallimenti vaccinali è da implementare

E' necessario proseguire la sorveglianza per monitorare:

- l'incremento di casi dovuti a Hi non capsulato
- i casi di malattia da non capsulato nei bambini < 1 anno e nei neonati
- emergenza di cloni di Hi non capsulato dominanti
- eventuali altre modificazioni dell'epidemiologia della malattia

Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive *H. influenzae*

DIP. MIPI

- **Marina Cerquetti**
- **Rita Cardines**
- **Maria Giufrè**

- **Marisa Accogli**

CNESP

- **Paolo D'Ancona**
- **Maria Grazia Caporali**