

Ottobre 2019

Il Registro Italiano ArthroProtesi:
uno strumento per potenziare
la sicurezza dei pazienti 1

Sistema di sorveglianza ospedaliera
per la stima dell'incidenza
della pertosse nei bambini
sotto l'anno di età: risultati
di uno studio osservazionale
nella regione Lazio (2018) 6

Comitato scientifico, ISS

Pierfrancesco Barbariol,
Antonino Bella, Chiara Donfrancesco,
Carla Faralli, Antonietta Filia,
Lucia Galluzzo, Ilaria Lega, Paola Luzi,
Marina Maggini, Sandra Mallone,
Luigi Palmieri, Luana Penna, Paola Scardetta,
Stefania Spila Alegiani,
Andrea Tavilla, Marina Torre

Comitato editoriale, ISS

Antonino Bella, Paola De Castro,
Carla Faralli, Marina Maggini, Angela Spinelli

Impaginazione grafica

Giovanna Morini

Progetto grafico

Lorenzo Fantozzi

Sottometti un articolo

ben@iss

Istruzioni autori

www.epicentro.iss.it/ben/pubblica

Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Legale rappresentante e Presidente
dell'Istituto Superiore di Sanità:
Silvio Brusaferrò

Direttore responsabile: Paola De Castro

Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo)
e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online)

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2019

Numero chiuso in redazione il xxxxxxxx 2019



ISSN 1827-6296

Il Registro Italiano ArthroProtesi: uno strumento per potenziare la sicurezza dei pazienti*

Marina Torre, Stefania Ceccarelli, Eugenio Carrani
Segreteria Scientifica della Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY (*The Italian Arthroplasty Registry: a tool to enhance patient safety*) - The EU Regulation on medical devices 2017/745 states that Member States shall take all appropriate measures to encourage the establishment of registers for specific types of devices to contribute to their traceability and to the independent evaluation of their long-term safety and performance. In Italy, in 2006, the Ministry of Health appointed the Italian National Institute of Health to study the flow to monitor outcomes of hip replacements: it was the beginning of the Italian Registry of Arthroplasty. Organised as a federation of regional registries coordinated by the Italian National Institute of Health, the Italian Arthroplasty Registry is currently a large collaborative network involving regions, surgeons, manufacturers and patients. Quality and completeness are essential requirements for medical device registries. In 2017, in Italy, the National Registry of Implanted Devices was established by law. To achieve high level of completeness, the participation of all the Italian regions is crucial.

Key words: registries; arthroplasty replacement; prostheses and implants

marina.torre@iss.it

Introduzione

L'International Medical Device Regulatory Forum (IMDRF) definisce un registro di dispositivi medici come un "sistema organizzato con l'obiettivo primario di aumentare le conoscenze sui dispositivi medici contribuendo a migliorare la qualità della cura del paziente. Tale sistema raccoglie continuamente dati di interesse, valuta risultati significativi e copre in modo completo la popolazione definita dall'esposizione a particolari dispositivi su scala ragionevolmente generalizzabile (ad es. sistema sanitario internazionale, nazionale, regionale)" (1). Il nuovo Regolamento Europeo sui dispositivi medici dedica ai registri uno specifico articolo (art. 108), secondo il quale "la Commissione e gli Stati membri adottano tutte le misure opportune per incoraggiare l'istituzione di registri e banche dati di tipologie specifiche di dispositivi stabilendo principi comuni per la raccolta di informazioni comparabili. Tali registri e banche dati contribuiscono alla valutazione indipendente della sicurezza e della prestazione a lungo termine dei dispositivi o

(*) Il progetto è stato realizzato grazie al contributo assicurato dal Ministero della Salute, Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico.

alla tracciabilità dei dispositivi impiantabili, oppure a tutte queste caratteristiche” (2), riconoscendo ai registri di dispositivi impiantabili il ruolo di strumenti essenziali per le attività di vigilanza e di sorveglianza *post market*.

Attraverso i registri è possibile misurare l'efficacia dei dispositivi in termini di sopravvivenza e richiamare tempestivamente i pazienti in caso di segnalazione di evento avverso. Inoltre, è dimostrato che i risultati prodotti dai registri guidano i chirurghi a scegliere protesi più performanti, migliorando così le pratiche cliniche, supportano le decisioni di amministratori, clinici e pazienti, in quanto forniscono dati sugli esiti a lungo termine e sul rapporto costo-efficacia degli impianti (3). I registri, inoltre, fungono da sentinella, allertando sui fallimenti precoci e sul potenziale danno per i pazienti (4); permettono, infine, di evitare interventi inutili e potenzialmente dannosi per i pazienti ed economicamente gravosi per la sanità (5).

Nel 2006, la Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici (DGDMF) del Ministero della Salute ha incaricato l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) di studiare un possibile flusso per implementare, su scala nazionale, la raccolta dei dati degli interventi di protesi di anca, il primo nucleo di quello che poi è diventato il Registro Italiano ArthroProtesi (RIAP). La richiesta è stata formulata in un momento in cui iniziava a svilupparsi, non solo in Italia, un interesse per avviare raccolte sistematiche di dati sugli interventi di sostituzione protesica articolare, visti importanti risultati e ricadute, in termini di qualità delle cure, legati alle attività svolte dai primi registri organizzati nei Paesi scandinavi fin dagli anni Settanta. Una scelta lungimirante che ha permesso, negli anni, di mettere a punto un sistema in grado di rispondere, anche nel nostro Paese, a quanto richiesto a livello europeo. Obiettivo di questo lavoro è descrivere la storia del RIAP, la sua organizzazione e le prospettive future.

RIAP: dallo studio del flusso dati a una rete per la tracciabilità e la valutazione di efficacia delle protesi ortopediche

Nel maggio 2004, per la prima volta, referenti del Ministero della Salute, delle regioni e delle società scientifiche si sono riuniti in ISS per parlare della realizzazione di un registro nazionale degli interventi di protesi di anca. In quell'incontro sono stati definiti i pilastri dell'architettura del Registro: una federazione di registri regionali che utilizzava la

scheda di dimissione ospedaliera (SDO), integrata da un set minimo di informazioni aggiuntive (minimum data set, MDS), per capitalizzare i flussi informativi esistenti e minimizzare il carico di lavoro per gli operatori. Sono state, inoltre, condivise le future linee di indirizzo: i) partire dall'anca per poi estendere la raccolta dati alle altre protesi, ii) sollecitare gli organi politici ad adottare provvedimenti normativi che sancissero l'obbligatorietà della partecipazione al Registro iii) coinvolgere aziende produttrici e pazienti. Il risultato di queste prime attività (6) ha portato la DGDMF a incaricare l'ISS di studiare un modello di flusso per il registro nazionale degli interventi di protesi di anca, stimolando parallelamente la definizione di una norma che istituisse i registri degli impianti protesici. Negli anni, si sono succeduti una serie di studi che hanno messo a punto e verificato sul campo la metodologia per la raccolta dei dati (per anca, ginocchio, spalla e, più recentemente, caviglia), in una rete collaborativa sempre più ampia e fortemente interconnessa con gli altri flussi informativi già operativi nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN). I protocolli per la raccolta dati sono stati discussi e condivisi in seno al Comitato Scientifico (CS) del RIAP, l'organo responsabile dello svolgimento delle attività tecnico-scientifiche a cui partecipano tutti gli attori: pazienti, istituzioni di sanità pubblica, chirurghi ortopedici, fabbricanti. I risultati del RIAP sono oggi tangibili: sono stati istituiti nuovi registri regionali (Provincia Autonoma di Bolzano, Regione Calabria, Regione Campania, Provincia Autonoma di Trento), oltre a quelli già operativi prima dell'avvio del progetto (Emilia-Romagna e Lombardia); in Puglia, una Delibera regionale del 2010 ha legato la registrazione dei dati alla retribuzione del DRG (diagnosis related group), facendo innalzare in un solo anno la completezza della registrazione dal 10%, su base volontaria, al 95% (7).

Il modello di flusso informativo

Il flusso di raccolta dei dati (Figura 1) è basato sulle SDO integrate dalle variabili aggiuntive dell'MDS selezionate dagli esperti del CS, dopo un attento confronto con le schede di raccolta dati sviluppate da altri registri simili a livello nazionale e internazionale. Un modello che funziona, in quanto gli interventi sono svolti, in grandissima parte, in strutture pubbliche o accreditate dall'SSN che, per ogni ricovero, compilano la SDO. Considerata la struttura federativa del Registro, il linkage tra SDO e MDS avviene a livello dei Centri di coordinamento territoriale che sono

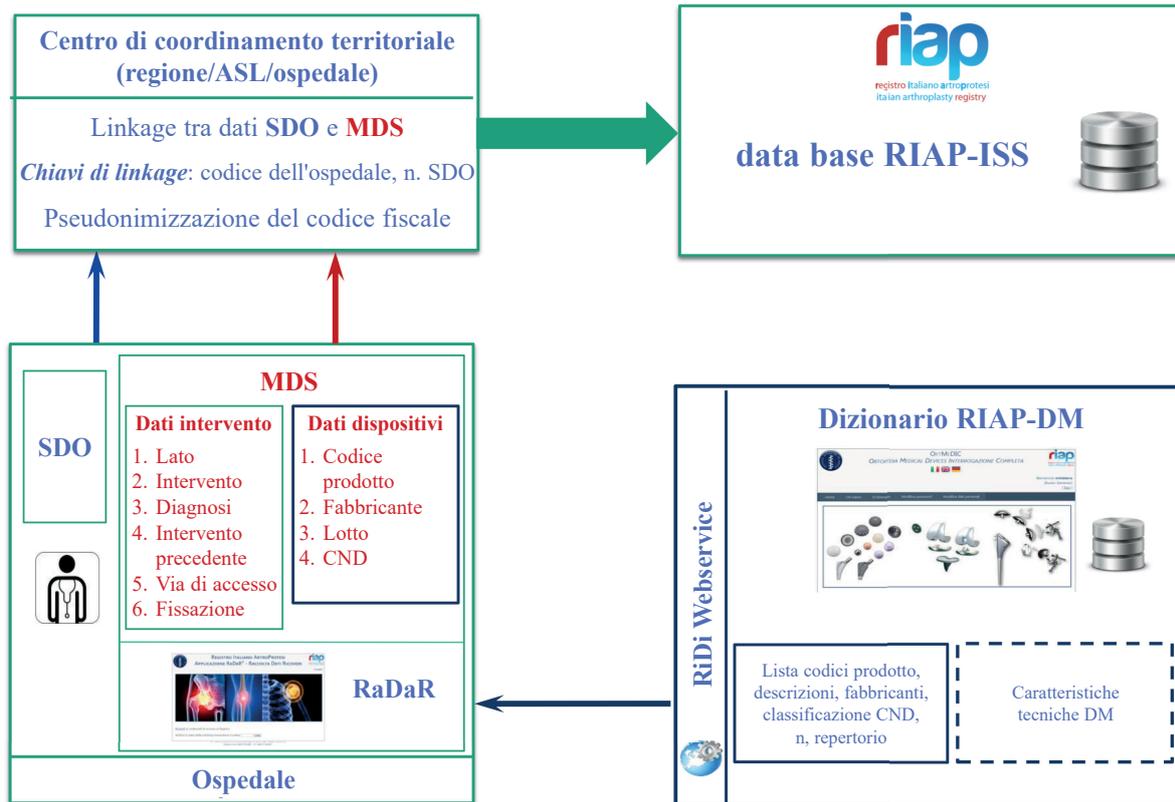


Figura 1 - Flusso della raccolta dati del Registro Italiano Artroprotesi (RIAP).

SDO: scheda di dimissione ospedaliera; MDS: minimum data set; CND: codice classificazione nazionale dispositivi medici; RaDaR: raccolta dati ricoveri; DM: dispositivi medici; RiDi: ricerca dispositivi

responsabili della trasmissione dei dati all'ISS. Fondamentale, per le finalità del Registro, è la puntuale identificazione del dispositivo impiantato. A tal fine, con la collaborazione delle aziende produttrici, il RIAP ha organizzato il Dizionario RIAP-DM (dispositivi medici), che contiene oltre 60.000 record e copre oltre il 90% dei dispositivi registrati. Per valutare in maniera comparativa l'efficacia di una protesi è necessario conoscerne le caratteristiche tecniche e organizzarle in maniera strutturata all'interno di un database. Tale esigenza è stata risolta dal National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man (NJR) che, in collaborazione con l'Endoprothesenregister Deutschland (EPRD), ha recentemente aggiornato e sviluppato il NJR-EPRD Component database (CDB), alimentato direttamente dalle aziende produttrici di protesi. Le potenzialità offerte da tale strumento hanno portato il RIAP a proporre al NJR una collaborazione per interconnettere il Dizionario RIAP-DM e il NJR-EPRD CDB, creando un unico database internazionale delle protesi ortopediche impiantate nel Regno Unito, in Germania e in Italia (8).

Completezza della registrazione e qualità dei dati: due elementi chiave per l'affidabilità del Registro

I risultati di un Registro sono affidabili solo se la completezza della registrazione è superiore al 90% e se la qualità dei dati è alta (9). Al RIAP partecipano 8 regioni, 2 province autonome e una serie di istituzioni. Il RIAP raccoglie il 35% degli interventi effettuati a livello nazionale, un dato dovuto alla natura volontaria della partecipazione e alla mancata adesione di regioni ad alto volume di attività. Nelle regioni partecipanti, la completezza media è pari a 65,6%. Altri livelli di completezza sono stati raggiunti nelle regioni che hanno reso obbligatoria la registrazione, in alcuni casi vincolando il pagamento della prestazione all'effettiva trasmissione del dato al Registro (Figura 2).

Dopo aver progettato il modello di flusso, sviluppato il sistema, avviato la raccolta dati ed esteso e consolidato la rete, è sembrato essenziale iniziare a lavorare sulla qualità dei dati raccolti. Per tale motivo, dal 2016, tutti i dati che confluiscono nel Registro sono sottoposti a un rigoroso controllo sia sintattico che semantico,

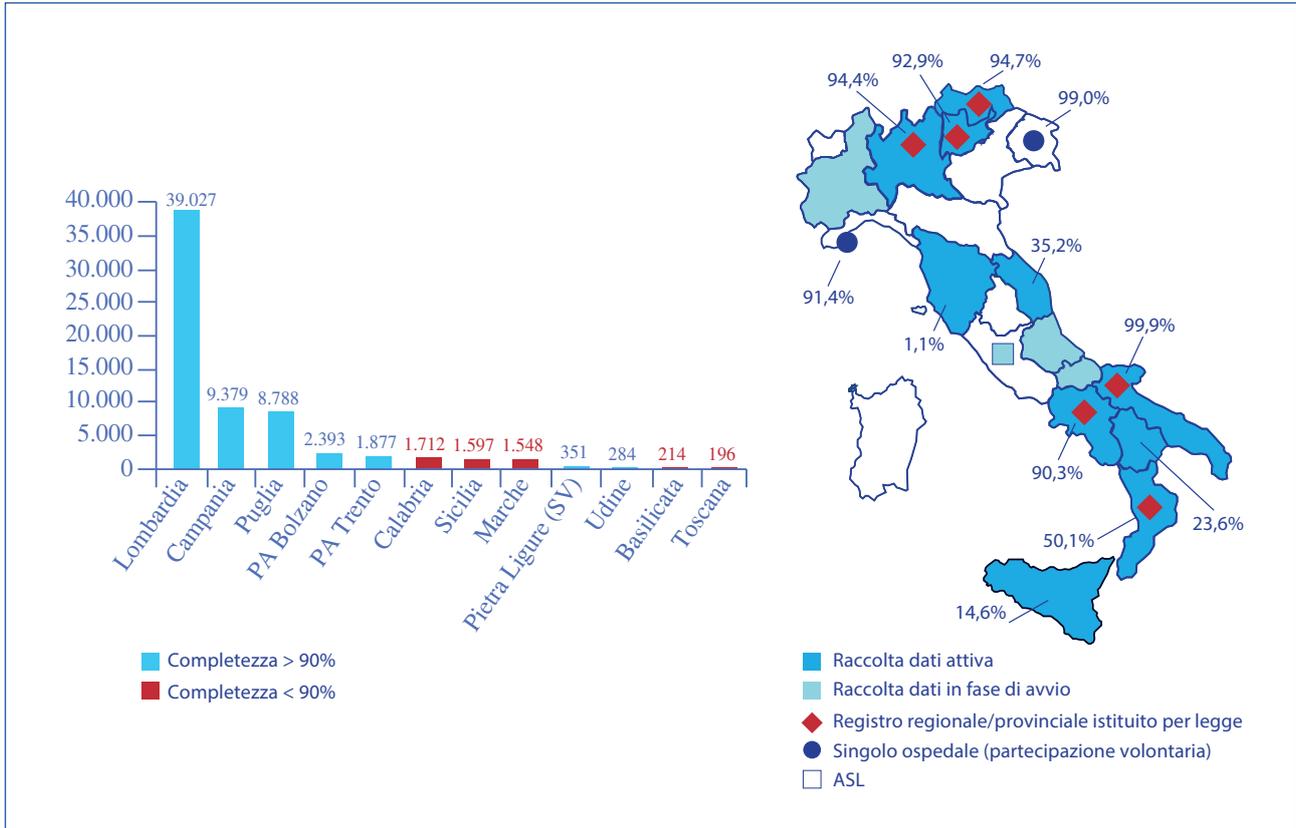


Figura 2 - Istituzioni partecipanti al RIAP, numero di interventi trasmessi nel 2017 e completezza della registrazione dei dati

secondo un protocollo condiviso e approvato dal CS. A seguito di tale controllo, tutti i partecipanti al RIAP ricevono un report dettagliato che permette loro di verificare le informazioni inserite nel Registro e, se necessario, correggerle (10).

Conclusioni

Anche in Italia, come nel resto del mondo, il numero di impianti di protesi ortopedica è destinato a crescere, e con essi il numero dei probabili interventi di revisione. L'impatto sulla spesa sanitaria sarà importante e quindi limitare il numero delle procedure di revisione diventa un obiettivo prioritario. L'attività dei registri può garantire che solo le pratiche e le tecnologie migliori, basate su solide evidenze scientifiche, riescano ad affermarsi (3). A partire dal 2006 il legislatore ha posto l'attenzione sulla necessità di formalizzare l'organizzazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri. Un iter lungo e complesso ha portato alla pubblicazione del DPCM 3 marzo 2017 (11) che ha istituito, tra gli altri, presso l'ISS il Registro nazionale delle Protesi Impiantabili (RIPI), che ingloba il RIAP, e per il quale è stata resa obbligatoria l'alimentazione (12). Obiettivo del RIPI è

quello di estendere ad altri dispositivi di impatto elevato sulla sanità pubblica, in termini di salute del paziente e spesa sanitaria, l'esperienza maturata dal RIAP, così come sta avvenendo per il Registro nazionale delle protesi mammarie, istituito presso il Ministero della Salute (13). Affinché anche il nostro Paese disponga di un sistema che monitori la qualità dei dispositivi impiantati a tutela della sicurezza dei pazienti, è necessario che tutte le regioni si muovano in questa direzione, ottemperando agli obblighi dettati dalla legge (11, 12, 14).

Con il pieno funzionamento del RIPI, si potranno evidenziare rapidamente i dispositivi che presentino comportamenti inferiori all'atteso, monitorare la mobilità interregionale e rintracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stata impiantata una protesi oggetto di richiamo dal mercato.

Ringraziamenti

Mascia Masciocchi, Ilaria Luzi, Virgilia Toccaceli, Gabriella Martelli, Fabio Galati, il Gruppo di Lavoro RIAP, i membri del Comitato Scientifico RIAP, i chirurghi e gli operatori impegnati nella raccolta e trasmissione dei dati e tutti coloro che, nelle varie istituzioni, hanno contribuito allo sviluppo del Registro.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. International Medical Devices Regulators Forum. Methodological Principles in the Use of International Medical Device Registry Data (IMDRF/Registry WG/N42FINAL:2017).
2. Europa. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la Direttiva 2001/83/CE, il Regolamento (CE) n. 178/2002 e il Regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le Direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. *Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea L117*, 5 maggio 2017.
3. Paxton EW, Inacio MCS, Kiley ML. The Kaiser Permanent implant registries: effect on patient safety, quality improvement, cost effectiveness, and research opportunities. *Perm J* 2012;16(2):36-44.
4. von Knoch F, Marchie A, Malchau H. Total joint registries: a foundation for evidence-based arthroplasty. *Virtual Mentor* 2010;12(2):124-9.
5. Sabah SA, Moon JC, Jenkins-Jones S, et al. The risk of cardiac failure following metal-on-metal hip arthroplasty. *Bone Joint J* 2018;100-B(1):20-7.
6. Torre M (Ed.). *Progetto per l'istituzione del Registro nazionale degli interventi di protesi di anca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/18).
7. Balducci MT, Mudoni S, Meggiolini P, Parisi D, Germignano C. Regione Puglia. Dalla partecipazione volontaria all'obbligatorietà della registrazione e alla standardizzazione del dato. In: Torre M. (Ed.). *Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Secondo Report. Verso l'operatività*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2015.
8. Torre M, Carrani E, Luzi I, et al. Strumenti per identificare e caratterizzare i dispositivi impiantabili: la prospettiva della collaborazione tra IL RIAP e il NJR. *Not Ist Super Sanità* 2018;31(4-5):11-4.
9. Kolling C, Simmen BR, Labek G, et al. Key factors for a successful National Arthroplasty Register. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(12):1567-73.
10. Torre M, Carrani E, Luzi I, Ceccarelli S, Laricchiuta P (Ed.). *Registro Italiano ArthroProtesi. Report Annuale 2018*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2018.
11. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 109, 12 maggio 2017.
12. Italia. Legge 30 dicembre 2018, n. 145. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021 Comma 558. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 302, 31 dicembre 2018 - Suppl. Ordinario n. 62/L.
13. Italia. Legge 5 giugno 2012, n. 86. Istituzione del registro nazionale e dei registri regionali degli impianti protesici mammari, obblighi informativi alle pazienti, nonché divieto di intervento di plastica mammaria alle persone minori. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 148, 27 giugno 2012.
14. Italia. Legge 22 marzo 2019, n. 29 Istituzione e disciplina della Rete nazionale dei registri dei tumori e dei sistemi di sorveglianza e del referto epidemiologico per il controllo sanitario della popolazione Art. 5 Conferimento dei dati. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 81 del 5 aprile 2019.

Sistema di sorveglianza ospedaliera per la stima dell'incidenza della pertosse nei bambini sotto l'anno di età: risultati di uno studio osservazionale nella regione Lazio (2018)

Elisabetta Pandolfi¹, Luisa Russo¹, Ilaria Campagna¹, Caterina Rizzo¹,
Emanuela Carloni¹, Carlo Concato², Giulia Linardos², Sara Ciampini¹ e Alberto Eugenio Tozzi¹

¹Area di ricerca Malattie Multifattoriali e Malattie Complesse, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCSS, Roma;

²Unità di Virologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCSS, Roma

SUMMARY (*Hospital based surveillance system to assess the burden of whooping cough in infants: results from an observational active surveillance study in Lazio Region, 2018*) - Due to heterogeneous clinical manifestations, to waning protection induced by pertussis vaccines over time and low vaccination coverage in adults, pertussis continues to circulate worldwide with epidemic outbreaks. Taking into account the recrudescence of the disease, in 2016, we conducted an active surveillance of hospitalized pertussis children, with the aim of measuring the burden of pertussis in children under 12 months. This is a prospective observational study in which all children under one year of age, presenting to the emergency department with symptoms compatible with pertussis, undergone a nasopharyngeal aspirate and RT-PCR (real time polymerase chain reaction) for diagnosis. From January to December 2018, 82 patients were enrolled; 29 tested positive for pertussis. The mean age was 2.6 months for positive cases and 2.7 months for negative cases (p-value < 0.001). Among all cases, 18 (62%) presented coinfection with at least another virus. We estimated a 36% adjusted vaccine effectiveness in the first year of life. The national surveillance system, based on mandatory notification, still underestimates the burden of disease. Taking into account that severe cases of pertussis occur mainly in children too young to be vaccinated, or partially immunized with low vaccine effectiveness, immunization of pregnant women remains a mainstay of prevention of the disease.

Key words: respiratory tract infections; *Bordetella pertussis*; sentinel surveillance

elisabetta.pandolfi@opbg.net

Introduzione

Negli ultimi dieci anni la pertosse è riemersa in molti Paesi europei (1). Dal 2011, il numero di casi di pertosse segnalati all'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) è in aumento, con 42.242 casi di pertosse riportati in 29 regioni europee nel 2017, di cui 38.777 (92%) classificati come confermati (1). L'Italia è considerata a bassa incidenza, con un numero di casi in aumento dal 2013 al 2017 e un'incidenza che è passata da 0,9 a 1,6 per 100.000 abitanti (1). L'incidenza più alta è stata osservata tra gli adolescenti, gli adulti e in particolare tra i bambini troppo piccoli per essere vaccinati.

La riemergenza della pertosse nei Paesi con alta copertura vaccinale potrebbe essere attribuita a diversi fattori, tra cui un aumento dell'incidenza legato al calo della protezione indotta dai vaccini acellulari (2, 3), la disponibilità di migliori metodi diagnostici e una maggiore consapevolezza della malattia. Di conseguenza, un ruolo determinante nella circolazione della *Bordetel-*

la pertussis lo giocano le infezioni subcliniche, spesso non diagnosticate, negli adolescenti e negli adulti e le infezioni più severe nei bambini che non hanno concluso il percorso vaccinale di età inferiore a un anno (1-4).

In Italia, la pertosse ha continuato a circolare con cicli epidemici regolari, nonostante i cambiamenti demografici e anche dopo l'introduzione della vaccinazione. L'immunità, sia essa da vaccino che da infezione naturale, diminuisce negli anni, con perdita della protezione nei confronti della malattia (3-5). Lo spostamento in avanti dell'età di infezione comporta una grossa fetta di mancate diagnosi. I sintomi della pertosse, infatti, negli adolescenti, negli adulti e negli individui precedentemente vaccinati, non sono sempre così specifici come nei bambini (6, 7).

In Italia la notifica di infezione da *Bordetella pertussis* si basa principalmente su una diagnosi clinica, pur essendo disponibili test di laboratorio per la diagnosi dell'infezione (6). La sorveglianza epidemiologica in atto nella maggior parte dei

Paesi europei sottostima l'impatto reale della malattia, a causa della sua manifestazione clinica atipica in soggetti vaccinati, la potenziale coinfezione con virus respiratori e l'accesso non ottimale alla diagnosi di laboratorio tramite RT-PCR - real time polymerase chain reaction (6, 8). Con lo scopo di potenziare la diagnosi molecolare dei casi di pertosse e di ridurre il gap con l'attuale sistema di sorveglianza basato solo sui sintomi clinici, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù ha istituito un sistema di sorveglianza attiva ospedaliera, nell'ambito di un progetto europeo finanziato dall'ECDC.

Materiali e metodi

Lo studio di sorveglianza attiva dell'infezione da *Bordetella pertussis* è stato condotto su una popolazione di bambini di età inferiore ai 12 mesi afferenti all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e al Dipartimento di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, entrambi di Roma, volto a stimare l'impatto della pertosse in questo gruppo di popolazione.

Tutti i pazienti che sono arrivati al dipartimento di emergenza e accettazione (DEA) dei due ospedali tra gennaio e dicembre 2018, con sintomi compatibili con infezione da *Bordetella pertussis*, secondo il criterio clinico della definizione di caso dell'ECDC (9), sono stati sottoposti ad aspirato nasofaringeo; su tale test è stata effettuata una RT-PCR specifica per pertosse e per i seguenti virus respiratori: virus influenza A e B, virus respiratorio sinciziale A e B, coronavirus 229E, OC43, NL63, HKU1, virus parainfluenzale 1,2,3, rhinovirus A, B e C, adenovirus, metapneumovirus e bocavirus umano.

Ai genitori o tutori dei pazienti reclutati è stato chiesto di firmare un consenso informato circa la possibilità di utilizzare i risultati della RT-PCR ai fini di ricerca e a coloro che hanno espresso il consenso a partecipare allo studio sono state richieste informazioni sociodemografiche e cliniche. Un caso di pertosse è stato definito come un bambino di età inferiore a un anno ricoverato in uno dei due ospedale partecipanti, indipendentemente dalla durata del ricovero, con diagnosi di laboratorio mediante RT-PCR effettuata su aspirato nasofaringeo o isolamento in coltura. Le proporzioni delle variabili categoriche sono state confrontate, nei due gruppi di bambini, con il test χ^2 ; le medie delle variabili quantitative sono state confrontate con il t-test.

Innestato nella sorveglianza attiva, è stato condotto uno studio caso-controllo volto a stimare l'efficacia del vaccino nel prevenire i casi ospedalizzati di pertosse, dove, i casi erano rappresentati dai pazienti con pertosse confermata in laboratorio e i controlli da pazienti negativi alla pertosse. L'efficacia vaccinale (EV) è stata calcolata utilizzando la formula: $EV = 1 - Odds\ Ratio$. È stato inoltre calcolato l'intervallo di confidenza (IC) al 95% della stima puntuale dell'EV. Nel calcolo dell'EV sono stati inclusi solo i bambini eleggibili alla vaccinazione (età maggiore di 60 giorni); sono stati esclusi i bambini che hanno presentato un tempo superiore a 28 giorni tra l'insorgenza dei sintomi e l'esecuzione dell'aspirato nasofaringeo e sono stati considerati vaccinati solo i bambini che avevano ricevuto la dose di vaccino almeno 14 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi. Per la stima dell'EV aggiustata, è stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariata che includeva i potenziali fattori di confondimento e il cui valore di p-value, nell'analisi univariata, era risultato $< 0,20$.

Risultati

Da gennaio a dicembre 2018 sono stati arruolati nello studio 82 bambini con sintomi respiratori, dei quali 29 (35,4%) sono risultati positivi alla *Bordetella pertussis* e 53 (64,6%) negativi. Tra i casi positivi, 18 (62,1%) presentavano una co-infezione con almeno un altro virus: il 73,1% con rhinovirus, il 10,4% con virus parainfluenzali, il 6,0% con metapneumovirus, il 4,5% con enterovirus, il 3,0% con bocavirus e l'1,5% con adenovirus.

Il 93,0% dei casi confermati in laboratorio rispondeva alla definizione di caso dell'ECDC, il restante 7,0% aveva invece sintomi atipici. Tra i pazienti che avevano una co-infezione con altri virus la percentuale che rispondeva alla definizione di caso clinico dell'ECDC era dell'88,9%.

Le caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei bambini arruolati nello studio e dei loro familiari sono riportate nella [Tabella](#).

L'età media all'esordio dei sintomi era di 2,6 mesi per i bambini positivi alla pertosse e di 2,7 mesi per quelli negativi (p-value $< 0,001$); il 54,9% del campione era di sesso maschile.

L'età gestazionale media era di 38,9 settimane per i pazienti con pertosse e 36,9 per i pazienti con altre infezioni respiratorie (p-value = 0,003). La percentuale di nati prematuri era del 20,7% nel totale del campione, del 6,9% nei bambini con pertosse e del 28,3% in quelli con altre infe-

Tabella - Caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei bambini in studio e dei loro familiari

| Caratteristiche | Casi positivi alla pertosse n. 29 | | Casi negativi alla pertosse n. 53 | | Totale n. 82 | | p-value |
|--|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|------|--------------|------|---------|
| | n. | % | n. | % | n. | % | |
| Sesso: maschio | 17 | 58,6 | 28 | 52,8 | 45 | 54,9 | 0,614 |
| Età in mesi (media, ds*) | 2,6 | 1,6 | 2,7 | 2,7 | 2,7 | 2,4 | < 0,001 |
| Razza: caucasica | 29 | 100,0 | 51 | 96,2 | 80 | 97,6 | 0,29 |
| Età gestazionale in settimane (media, ds*) | 38,9 | 1,6 | 36,9 | 3,2 | 37,6 | 2,9 | 0,003 |
| Nato prematuro | 2 | 6,9 | 15 | 28,3 | 17 | 20,7 | 0,022 |
| Peso alla nascita in Kg (media, ds*) | 3,3 | 0,6 | 2,9 | 0,8 | 3,07 | 0,7 | 0,013 |
| Tipo di parto: cesareo | 13 | 44,8 | 28 | 52,8 | 41 | 50 | 0,488 |
| Madre lavoratrice | 17 | 58,6 | 29 | 54,7 | 46 | 56,1 | 0,733 |
| Padre lavoratore | 29 | 100,0 | 49 | 92,5 | 78 | 95,1 | 0,129 |
| Titolo di studio della madre: laurea | 10 | 34,5 | 15 | 28,3 | 25 | 30,5 | 0,561 |
| Titolo di studio del padre: laurea | 10 | 34,5 | 13 | 24,5 | 23 | 28 | 0,337 |
| Componenti della famiglia (media, ds*) | 4,2 | 1,2 | 4,4 | 1,2 | 4,3 | 1,2 | 0,295 |
| Fratelli: uno o più | 18 | 62,1 | 41 | 77,4 | 59 | 72 | 0,141 |
| Madre fumatrice | 2 | 6,9 | 10 | 18,9 | 12 | 14,6 | 0,143 |
| Padre fumatore | 10 | 34,5 | 22 | 41,5 | 32 | 39 | 0,533 |

(*) ds: deviazione standard

zioni respiratorie (p-value = 0,022). Il peso medio alla nascita nei bambini con pertosse era più alto rispetto ai pazienti con altre infezioni respiratorie (3,3 kg vs 2,9 kg; p-value = 0,013). Il numero medio dei componenti del nucleo familiare era molto simile tra i due gruppi di bambini.

Il maggior numero di casi si è presentato ai DEA in primavera (31%) e in estate (41,4%) (Figura). Nei due ospedali che hanno attivato la sorveglianza attiva come rappresentativa dell'intera

casistica della regione Lazio nel corso del 2018, la stima dell'incidenza della pertosse è stata pari a 66,8 casi per 100.000 bambini sotto l'anno di vita. Il tempo intercorso tra l'inizio dei sintomi e l'esecuzione dell'aspirato è stato: entro i 7 giorni dall'inizio dei sintomi per il 42% dei casi di pertosse, entro i 14 giorni per il 31% dei casi ed entro i 28 giorni per il 17% dei casi. Il 10% dei casi ha effettuato l'aspirato oltre il 28° giorno dall'insorgenza dei sintomi.

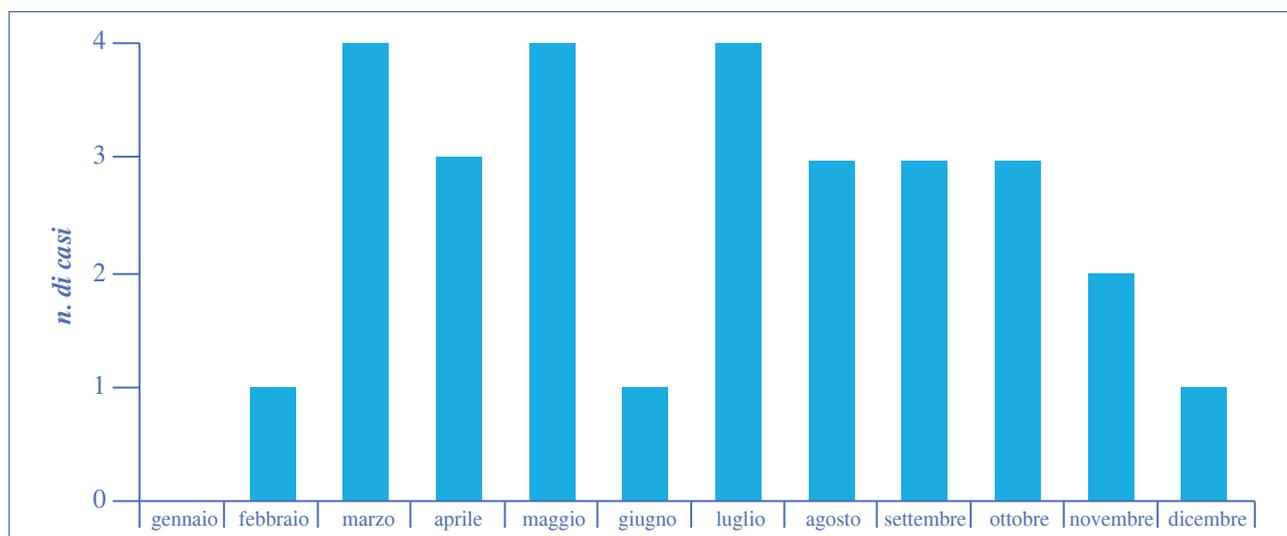


Figura - Casi di pertosse confermati in laboratorio per mese di insorgenza sintomi osservati dalla sorveglianza attiva nella regione Lazio durante il 2018

La durata media del ricovero è stata di 10,5 giorni e il 17,2% dei pazienti positivi alla pertosse ha sviluppato complicanze durante il ricovero. Le più frequenti sono state: il ricovero in terapia intensiva (10,3%), ipossia (6,9%) e sepsi (3,4%). Per quanto riguarda lo stato vaccinale, degli 82 pazienti arruolati, 41 avevano un'età inferiore a due mesi, per cui non erano eleggibili alla vaccinazione. Tra i pazienti eleggibili, 13 (31,7%) hanno ricevuto la prima dose di vaccino nelle due settimane precedenti ai sintomi; di questi, 8 erano casi di pertosse, mentre 5 avevano un'altra infezione respiratoria. Solo 4 pazienti hanno ricevuto la dose di vaccino e nessuno di questi è risultato positivo al test diagnostico per la pertosse.

La stima dell'efficacia vaccinale grezza, calcolata come almeno una dose di vaccino, è stata del 30,0% (IC 95%: -198,07-83,56). Aggiustando l'efficacia vaccinale, per età gestazionale e tempo intercorso tra inizio sintomi e aspirato nasofaringeo, è risultata pari al 36,5% (IC 95%: -278,8 -89,00).

Conclusioni

La pertosse è ancora un problema di salute pubblica nella maggior parte dei Paesi europei, nonostante l'elevata copertura vaccinale (5).

I dati sull'incidenza variano principalmente a causa delle differenze nei sistemi di sorveglianza, nelle definizioni di caso utilizzate e nei metodi di diagnosi. Tutti fattori che, di conseguenza, influiscono sulla notifica della malattia provocando una importante sottostima del fenomeno. Secondo i dati riportati all'ECDC, l'Italia è un Paese a bassa incidenza, con un tasso nei bambini di età inferiore ai 12 mesi, che varia da 0,8 per 100.000 abitanti nel 2012 a 1,7 per 100.000 nel 2016. La fascia di età più colpita è quella dei bambini di età inferiore ai 12 mesi, con un tasso di notifica di 51,6 casi per 100.000 abitanti nel 2016. I dati del 2017 non sono ancora disponibili (4).

Poiché la protezione indotta dai vaccini è limitata nel tempo ed è estremamente difficile raggiungere valori elevati di copertura vaccinale negli adulti, la pertosse continua a circolare e si verificano focolai epidemici. I bambini sotto l'anno di vita pagano il prezzo più alto in termini di morbilità e mortalità, perché non completano il percorso vaccinale prima dei 12 mesi.

Anche nella regione Lazio la percentuale di sottostima sembra essere elevata se si considera che l'incidenza stimata solo dai due ospedali inclusi in

questa sorveglianza è più alta rispetto all'incidenza stimata nell'intera regione Lazio dal Ministero di Salute, sulla base delle notifiche regionali (10). Nella regione Lazio, infatti, l'epidemiologia della pertosse ha mostrato cambiamenti significativi; dal 2005 al 2017, in particolare nella fascia di età 0-3 anni, si è registrato un aumento del numero di casi e nel 2012 si è evidenziato il picco, raggiungendo un tasso di incidenza del 31,7 per 100.000 residenti nel 2016, il più alto dell'intero periodo di osservazione; l'ultima incidenza segnalata, nel 2017, è pari a 29,0 per 100.000 abitanti. In questo contesto, il rafforzamento della sorveglianza e della conferma di laboratorio sarà fondamentale per definire meglio l'impatto reale della malattia in futuro.

L'immunizzazione durante la gravidanza ha dimostrato di essere sicura e resta la strategia più efficace nella prevenzione delle infezioni e dei ricoveri nei bambini sotto l'anno di età (11, 12), soprattutto alla luce dei risultati relativi all'efficacia sul campo della vaccinazione nel primo anno di vita, ottenuti anche grazie al nostro studio, che è risultata pari al 36,5%.

Il Piano nazionale per la prevenzione vaccinale 2017-2019 ha inserito una raccomandazione specifica per l'immunizzazione delle donne in gravidanza contro la pertosse a partire dalla 28^a settimana di gestazione (13).

Migliorare i sistemi di sorveglianza della pertosse è fondamentale per misurare l'incidenza reale della malattia, migliorare la diagnosi e pianificare correttamente le strategie di immunizzazione.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 - Pertussis. Stockholm: ECDC; 2016 (<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pertussis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx>).
2. Lapidot R, Gill CJ. The pertussis resurgence: putting together the pieces of the puzzle. *Trop Dis Travel Med Vaccines* 2016;2:26.
3. Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(12).

4. European Centre for Disease Prevention and Control. EUVAC-NET (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=750).
5. Heininger U, André P, Chlibek R, *et al.* Comparative epidemiologic characteristics of pertussis in 10 Central and Eastern European Countries, 2000-2013. *PLoS One* 2016;11(6):e0155949.
6. Qin X, Galanakis E, Martin ET, *et al.* Multitarget PCR for diagnosis of pertussis and its clinical implications. *J Clin Microbiol* 2007;45:506-11.
7. Güriş D, Strebel PM, Bardenheier B, *et al.* Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999;28(6):1230-7.
8. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2008;9(3):201-11.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. EU case definitions (Pertussis) (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=32>).
10. Servizio Regionale per l'Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive. Malattie prevenibili da vaccino - Regione Lazio 2005-2017 (www.inmi.it/wp-content/uploads/2018/12/Malattie-prevenibili-da-vaccino.-Lazio-2005-2017.pdf).
11. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, *et al.* Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(5):F456-F63.
12. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, *et al.* Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant Pertussis. *Pediatrics* 2017;139(5):e20164091.
13. Hoshi SL, Seposo X, Okubo I, *et al.* Cost-effectiveness analysis of pertussis vaccination during pregnancy in Japan. *Vaccine* 2018;36(34):5133-40.